Synthese neuartiger Ketoheptose-Analoga für Anwendungen in Medizin und Diagnostik

Dissertation

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

vorgelegt von
Yevgeniy Leshch
aus Brovary/Ukraine

Hamburg 2013

1. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

2. Gutachter: Prof. Dr. Christian B. W. Stark

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2010 bis März 2013 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem danke ich für die interessante Aufgabenstellung und die freundliche Betreuung im Verlauf dieser Arbeit.

Für meine Eltern

Abkürzungsverzeichnis

AVV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ac_2O	Essigsäureanhydrid
All	Allyl
Ar	aromatisch
AZT	Azidothymidin
ax	axial
ber.	berechnet
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
COSY	*correlated spectroscopy*
Cp	Cyclopentadienyl
d	Dublett
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett eines Dubletts
ddd	Dublett eines Dublett eines Dubletts
DE	Diethylether
DIPEA	*N*,*N*-Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSC	*N*,*N*-Disuccinimidylcarbonat
EE	Ethylacetat
eq	Äquivalente, äquatorial
ESI	Elektronenspray-Ionisation

EtOH	Ethanol
gef.	gefunden
GLUT	Glucosetransporter
HATU	*O*-(7-Aza-1-benzotriazolyl)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HIV	*human immunodeficiency virus*
HMBC	*heteronuclear multiple bond correlation*
HRMS	*high resolution mass spectrometry*
HSQC	*heteronuclear single quantum coherence*
J	skalare Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
Lit.	Literaturwert
m	Multiplett
Me	Methyl
MeOD	deuteriertes Methanol
MeOH	Methanol
MRI	*magnetic resonance imaging*
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
NaOAc	Natriumacetat
NaOMe	Natriummethanolat
NBS	*N*-Bromsuccinimid
NIS	*N*-Iodsuccinimid
NHS	*N*-Hydroxysuccinimid
Bu_4NN_3	Tetrabutylammoniumazid
Bu_4NI	Tetrabutyammoniumiodid
NMR	*nuclear magnetic resonance*
NOESY	*nuclear overhauser enhancement spectroscopy*
PE	Petrolether
PET	Positron-Emissions-Tomographie
Ph	Phenyl
PCC	Pyridiniumchlorochromat
quant.	quantitativ

QD	*quantum dot*
RCM	*ring closing metathesis*
RF	Rückfluß
ROMP	*ring opening metathesis polymerisation*
RP	*reversed-phase*
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
STZ	Streptozotocin
t	Triplett
^{t}BuOH	*tert*-Butylalkohol
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Toluol
Zers.	Zersetzung

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Medizinische Relevanz von Kohlenhydraten 1

1.2 Krebs 5

1.3 Ketoheptosen 7

2 Kenntnisstand 10

2.1 Chemische Synthesen der Ketoheptosen 10

2.2 Glucosetransporter 14

2.3 Glucokinase 15

2.4 Nicht invasive Bildgebung 20

3 Aufgabenstellung 23

4 Resultate und Diskussion 24

4.1 Synthese der fluorierten Ketoheptosen 24

4.1.1 Darstellung von Halbacetalen 24

4.1.2 Darstellung der exocyclischen Enolether 32

4.1.3 Funktionalisierung der exocyclischen Enolether 37

4.1.4 Biologische Untersuchungen mit Zellkulturen 43

4.2 Synthese der Amino-ketoheptosen 48

4.2.1 Darstellung der 1-Amino-ketoheptose-Derivate 48

4.2.2 Darstellung der 3-Amino-ketoheptose-Derivate 49

4.2.3 Alternative Darstellung der 3-Amino-ketoheptose-Derivate 62

4.3 STZ-Analoga 67

4.3.1 STZ-Analoga 67

4.3.2 Markierung der STZ-Analoga 74

5 Zusammenfassung 79

6 Summary 81

7 Experimenteller Teil 83

7.1 Allgemeine Arbeitsmethoden 83

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften 86

7.3 Spezielle Synthesen 89

8 Literatur 178

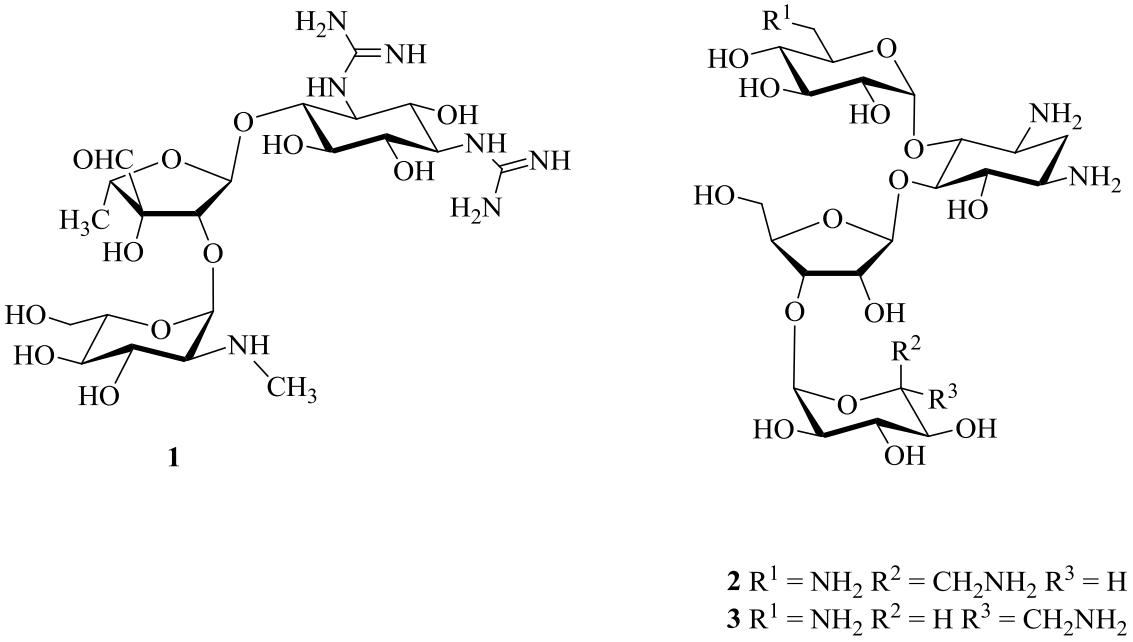
1 Einleitung

Kohlenhydrate bilden neben den Proteinen, Nucleinsäuren und Lipiden eine der vier Hauptklassen der Biomoleküle. Es wird geschätzt, dass weltweit 200 Milliarden Tonnen Kohlenhydrate pro Jahr durch Photosynthese erzeugt werden.[1] Sie werden entsprechend der Zahl ihrer Untereinheiten in Mono-, Oligo- und Polysaccharide eingeteilt. Kohlenhydrate werden von Zellen aufgenommen und entweder zur Energiegewinnung abgebaut oder in tierischen Organismen in Form von Glycogen und in Pflanzen in Form von Stärke als polymeres Reserve-Kohlenhydrat gespeichert.[2] Außer als Energiespeicher dienen Kohlenhydrate vielen Organismen auch als Gerüstsubstanz. So enthalten die Zellwände von Bakterien Murein als stabilisierenden Bestandteil, während in Pflanzen Cellulose und weitere Polysaccharide diese Rolle spielen.[3] Durch kovalente Verknüpfung von oligomeren oder polymeren Kohlenhydraten mit Lipiden oder Proteinen entstehen Glycolipide und Glycoproteine, die sich z. B. in Zellmembranen befinden, in denen sie an vielen zellulären Prozessen wie der Zell-Zell-Erkennung, dem zellulären Transport und der Zelladhäsion beteiligt sind.[4]

1.1 Medizinische Relevanz von Kohlenhydraten

Kohlenhydrate spielen in verschiedenen biologischen Prozessen eine wichtige Rolle, und trotz ihrer Komplexität und ihrer hohe Hydrophilie werden sie häufig in der Medizin gegen unterschiedliche Krankheiten eingesetzt. Aminoglycoside, die aus Aminozuckern und einer Cyclitoleinheit bestehen, lassen sich gegen bakterielle Infektionskrankheiten verwenden.[5] Streptomycin (**1**), der erste Vertreter dieser neuen Substanzklasse, wurde 1944 von Shatz *et al.*[6] aus der Bakterien der Gattung *Streptomyces* durch Fermentation isoliert (Abbildung 1.1). Die anderen wichtigen Vertreter sind Neomycine (Neomycin B (**2**), Neomycine C (**3**)), Kanamycine, Gentamycine und Tobramycine.[5]

Durch Bindung von Aminoglycosiden an die 30S-Ribosomenuntereinheit wird die bakterielle Proteinbiosynthese gestört.[7]



1

2 $R^1 = NH_2$ $R^2 = CH_2NH_2$ $R^3 = H$
3 $R^1 = NH_2$ $R^2 = H$ $R^3 = CH_2NH_2$

Abbildung 1.1: Aminoglycosid-Antibiotika.[5]

Nucleosid-Analoga werden gegen von Retroviren ausgelöste Krankheiten eingesetzt. Idoxuridin (**4**) dient zu Behandlung von Herpes-Viren und Azidothymidin (**5**, AZT) wird in der HIV-Therapie gebraucht (Abbildung 1.2).[8,9,10] AZT (**5**) wird in der Zelle in das entsprechende 5`-Nucleosidtriphosphat umgewandelt und anschließend durch die reverse Transkriptase in die wachsende Provirus-DNA-Kette eingebaut. Die Kette kann jedoch mangels einer Hydroxy-Gruppe an der Position 3´nicht mehr weiter verlängert werden, so dass die Synthese des DNA-Stranges zum Abbruch kommt.[11]

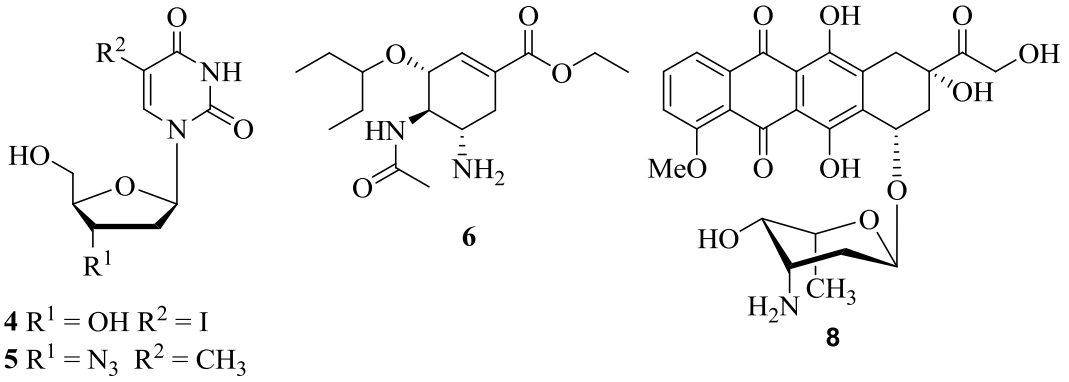


Abbildung 1.2: Antivirale Therapeutika und Zytostatika.

Oseltamivir (**6**) ist ein Mimetikum der Sialinsäure und findet Anwendung in der Influenza-Therapie. Es hemmt das Enzym Neuraminidase der Influenzaviren, infolgedessen wird die Virenvermehrung gestört.[12,13] Interkalatoren wie Adriamycin (**7**) lagern sich nicht kovalent zwischen Basen ein und führen so zu lokalen Veränderungen der DNA-Struktur, was im Endeffekt zu Beeinträchtigung der Transkription und Replikation führt.[14,15]

Heparin (**8**) ist eines der ältesten eingesetzten Kohlenhydrat-Arzneimittel, das aus tierischen Organen isoliert wurde. Seit den 40iger Jahren wird es zu Blutgerinnungshemmung verwendet.[16] Bei Heparin (**8**) handelt es um ein Polysaccharid, dessen Hydroxygruppen partiell durch Aminosulfongruppen substituiert und z.T. mit Sulfat verestert sind. Die biologische Wirkung beruht auf der Aktivierung des Serin-Protease-Inhibitors Antithrombin III, der das Thrombin und den Faktor Xa hemmt und dadurch die Bildung von Thrombosen verhindert. In der Abbildung 1.3 ist die Pentasaccharid-Sequenz zu sehen, die für die antithrombotischen Eigenschaften des Heparins verantwortlich ist.[17]

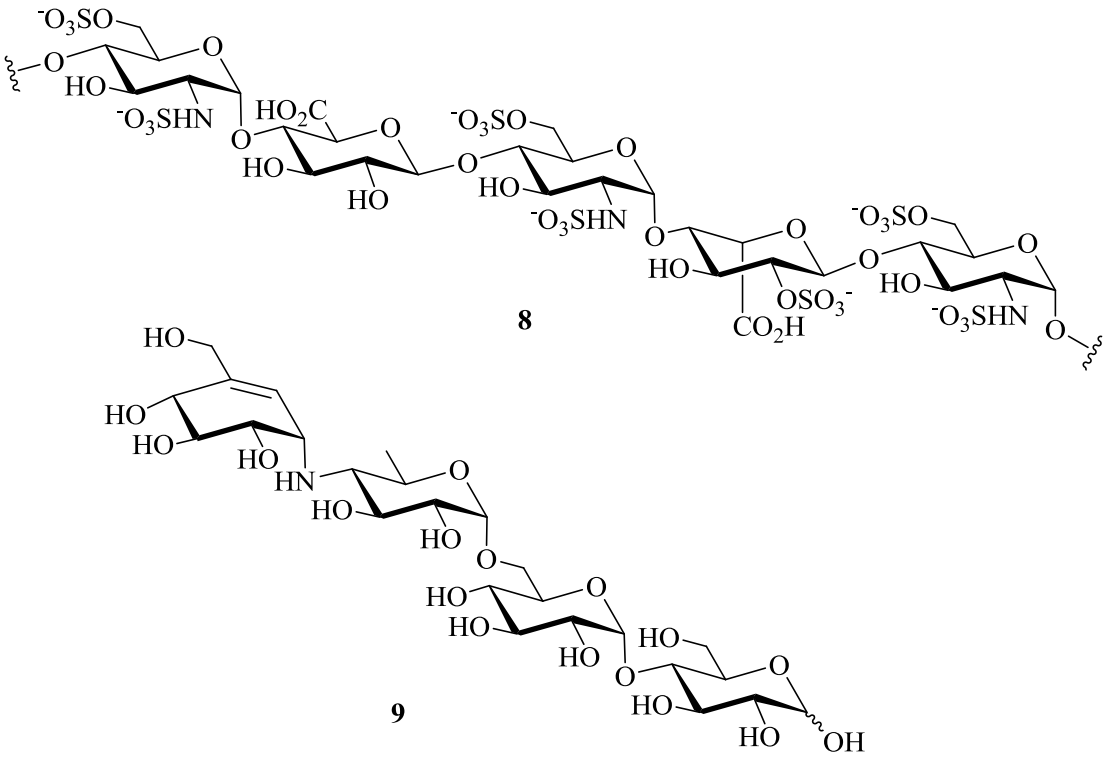


Abbildung 1.3: Pentasaccharide des Heparins (8) und der Acarbose (9).[16]

Acarbose (**9**) ist ein Pseudotetrasaccharid, das aus Bakterien der Gattung *Actinoplanes* isoliert wurde. Es wird in der Medizin als orales Medikament, auch bekannt unter dem Handelsnamen Glucobay®, gegen *Diabetes mellitus* eingesetzt.[18] Ein Monosaccharidbaustein ist in der Acarbose (**9**) durch eine ungesättigte Cyclitoleinheit ersetzt, die α-pseudo-*N*-glycosidisch mit 4-Amino-4,6-didesoxy-D-glucose zu Acarbose verbunden ist.[3] Diese ist dann über eine α-glucosidische Bindung mit Maltose verknüpft. Acarbose (**9**) wirkt, indem sie α-Glucosidase hemmt, die die Spaltung der glucosidischen Bindung der Stärke bzw. Sucrose katalysiert, und so die Aufname von Monosacchariden sowie deren Metabolismus im Körper reguliert.

1.2 Krebs

Als Krebs werden pathologische Störungen (Beeinträchtigungen) des Zellwachstums und der Zellteilung bezeichnet, die durch Viren, radioaktive Strahlung oder durch chemische Stoffe verursacht werden. Der größte Teil der Krebserkrankungen kann aber mit großer Wahrscheinlichkeit auf künstliche (z. B. Rauchen) oder natürliche carcinogene (krebsbildende) Verbindungen zurückgeführt werden.[19]

Im „Medizinischen Papyrus von Kahun“ und im altägyptischen „Papyrus Ebers“ findet man die ersten schriftlichen Informationen über Krebserkrankungen. Unter anderem wurde dort das Kaposi-Sarkom beschrieben, eine Hautkrebs-Erkrankung, die in der Neuzeit zuerst von dem österreichischen Dermatologen Moritz Kaposi 1872 charakterisiert wurde.[20]

In der altindischen und in der altchinesischen Medizin wurden die ersten Indizien für eine Chemotherapie-Anwendung gefunden. So wurde von Pasten aus Quecksilber und Arsen berichtet, die auf einen Tumor aufgetragen wurden.[20]

Die Bezeichnung „Krebs“ selber geht auf den griechischen Arzt Hippokrates von Kos (460-370 v. Chr.) zurück, der in dem Werk „Corpus hippocraticum“ über die zur Blutversorgung mit großen Gefäßen umgebenen Geschwüre der Brust, die an die Beine und Scheren von Krebstieren errinnern, schreibt. Claudius Galenus (129-216 n. Chr.) gilt als Begründer der Onkologie. Er propagierte die operative Entfernung des Mammakarzinoms (Brustkrebs) und schilderte 60 verschiedene Krebsarten.[20]

Der französischer Arzt Marie-Francois-Xavier Bichat (1771-1802) begriff, dass es sich bei einem Krebsgeschwür um eine krankhafte Bildung von Körpergewebe handelt. Die Vorstellung, dass Krebsgewebe aus körpereigenen Zellen entsteht, geht auf die deutschen Physiologen Johanes Peter Müller (1801-1858) und Rudolf Virchow (1821-1902) zurück.[20]

Die dänischen Pathologen Wilhelm Ellermann und Oluf Bang entdeckten 1908 die Übertragung von Krebserkrankungen durch Viren.

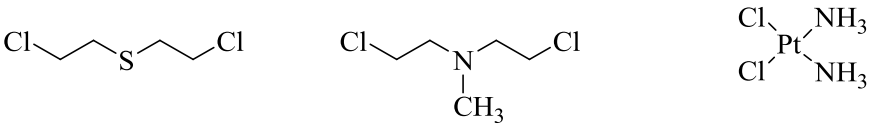
Normale Körperzellen teilen sich nur solange, bis sie Kontakt zu Nachbarzellen haben, da die weitere Zellteilung durch Kontaktinhibition verhindert wird.[21] Es gibt aber Ausnahmen wie z. B. embryonale Zellen, das Darmepithel, Zellen des Knochenmarks und Tumorzellen. Aus medizinischer Sicht werden *benigne* (gutartige) und *maligne* (bösartige) Tumoren

unterschieden.[21] Gutartige Tumoren zeichnen sich durch langsames Wachstum und Differenziertheit der Zellen aus. Für maligne Tumoren sind dagegen schnelles Wachstum und Bildung von Metastasen charakteristisch. Maligne Tumorerkrankungen gehören in den Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen und sind für mehr als 20% aller Todesfälle in Europa und Nordamerika verantwortlich.

Tumorzellen unterscheiden sich von den normalen Zellen durch Veränderung der Zelloberfläche, Umbau des Cytoskeletts und Form und Größe der Zellkerne. Der Prozess der Umwandlung einer normalen Zelle in eine Tumorzelle wird als Transformation bezeichnet und lässt sich in drei Phasen unterteilen: Tumorinitiation, Tumorpromotion und Tumorprogression.[21] Bei der Tumorinitiation erfolgt die Schädigung der DNA einer Zelle durch tumorauslösende Chemikalien, UV-Licht oder Tumorviren. Ein dadurch entstandener Defekt von Tumorsuppressor-Genen oder Protoonkogenen ist dann entscheidend für den ganzen Prozess. Als nächstes folgt die Tumorpromotion, eine Vermehrung der beschädigten Zelle. Die Tumorprogression ist gezeichnet durch Wachstum zu einem makroskopisch sichtbaren Tumor und Metastasierung der Krebszellen.[21]

Außer der operativen Behandlung stellt die radioaktive Bestrahlung des Krebsgewebes eine wirkungsvolle Therapiemethode dar.

Ferner werden wachstumshemmende Substanzen eigesetzt, die als Zytostatika bezeichnet werden. So greifen z. B. Alkylantien und Platin-Komplexe in die DNA-Replikation ein. Durch Zufall entdeckten Ärzte, dass das während des ersten Weltkriegs als Kampfstoff eingesetze Giftgas *S*-Lost (**10**) wachstumshemmend wirkt (Abbildung 1.4). Eine weitere Entwicklung diese Substanzklasse führte zu *N*-Lost (**11**), das als erstes Zytostatikum in der Medizin verwendet wurde. Der 1965 entdeckte *cis*-Platin-Komplex (**12**) hemmt die Zellteilung und wird seit 1978 gegen verschiedene Krebsarten eingesetzt.[22,23] Der Einsatz von Chemotherapeutika ist verbunden mit vielen Nebenwirkungen, da gesunde Körperzellen, die sich oft teilen, wie die Haut-, Haar-, Darm- und Immunzellen auch zerstört werden.



10 **11** **12**

Abbildung 1.4: Einfache Zytostatika.

Neben der Behandlung der Krebserkrankungen ist ihre Diagnostik und Früherkennung genauso wichtig. Mittels geeigneter Diagnostik ist man in der Lage früh festzustellen, ob der Tumor auf eine bestimmte Therapie anspricht oder nicht. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit die Therapie entsprechend anzupassen, was sich in der höheren Lebensqualität der Patienten und Kosteneinsparungen bei der Therapie widerspiegelt. In dieser Hinsicht haben sich PET (Positronen-Emissions-Tomographie), CT (Computertomographie) und MRT (Magnet-resonanztomographie) bewährt.

1.3 Ketoheptosen

Ketoheptosen sind Ketosen, die eine Kettenlänge von sieben Kohlenstoff-Atomen besitzen. Die Kohlenstoff-Atome von drei bis sechs stellen chirale Zentren dar, so dass insgesamt sechzehn isomere Ketoheptosen existieren. Deren Namen werden der Einfachheit halber von entsprechenden Aldohexosen abgeleitet, die durch Kettenverlängerung in die Ketoheptosen überführt werden. So werden die von D-Mannose (**13**) und D-Glucose (**14**) strukturell ableitenden Ketoheptosen als D-*Manno*-heptulose (**15**) und D-*Gluco*-heptulose (**16**) bezeichnet (Abbildung 1.5).

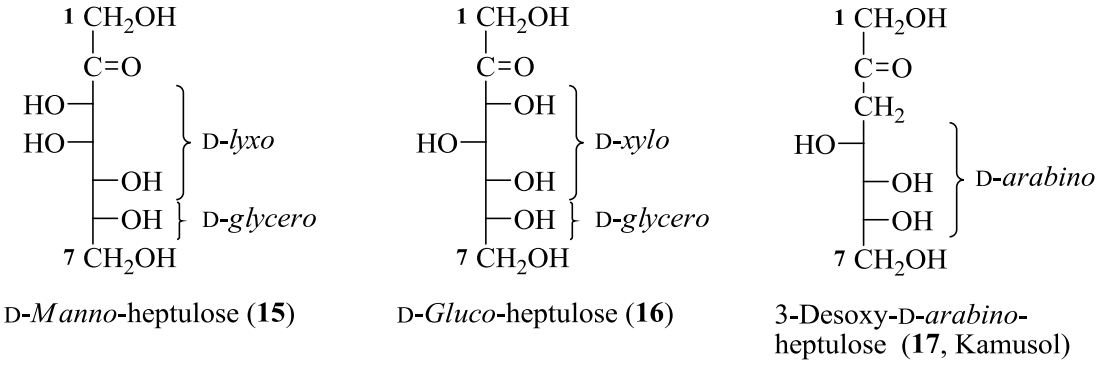


Abbildung 1.5: Konfiguration und Bennenung der Ketoheptosen.

Für die korrekte Bennenung werden aber verschiedene Präfixe für die Konfiguration verwendet. D-*Manno*-heptulose (**15**) und D-*Gluco*-heptulose (**16**) werden dann entsprechend als D-*Glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulose (**15**) und D-*Glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulose (**16**) benannt. Kamusol (**17**), ein aus dem Pilz *Aspergillus sulphureus* isolierten Naturstoff, wird nach dieser Nomenklatur als 3-Desoxy-D-*arabino*-hept-2-ulose (**17**) bezeichnet.[24,25]

D-*Manno*-heptulose (**15**) war die erste Heptose, die in der Natur gefunden wurde.[26] Sie wurde aus der Avocado isoliert, in der sie mit etwa 3 g pro 100 g Frucht in relevanten Mengen vorkommt.[27] Außerdem wurden noch D-*Talo*- und D-*Allo*-heptulosen erhalten. D-*Manno*-heptulose (**15**) und D-*Allo*-heptulose sowie eine Vielzahl anderer Aldoheptosen, Heptulosen und Octulosen wurden in *Primula officinalis Jacq.* nachgewiesen.[28] Unter anderem findet sich die isolierte D-*Altro*-heptulose (**18**), auch als D-Sedoheptulose (**18**) bekannt, in Form von D-Sedoheptulose-7-phosphat (**19**) als Zwischenprodukt im Pentosephosphatweg. Sie entsteht durch Übertragung eines C_2-Fragments von D-Xylulose-5-phosphat (**20**) auf D-Ribose-5-phosphat (**21**), katalysiert von der Transketolase, wobei als Nebenprodukt Glycerinaldehyd-3-phosphat (**22**) gebildet wird (Abbildung 1.6).[29]

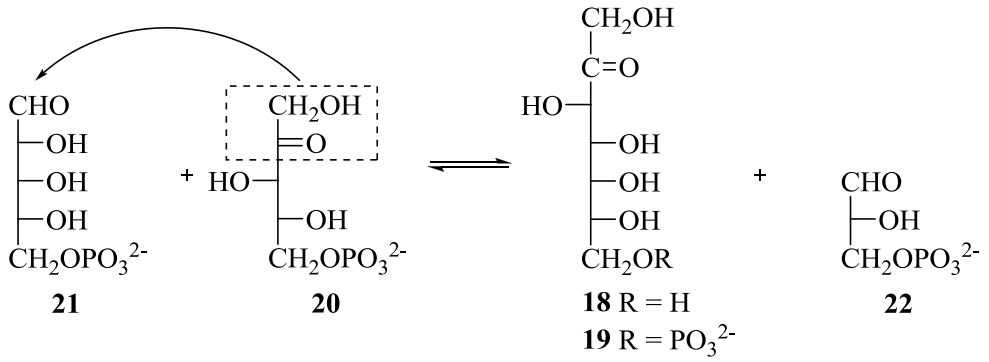


Abbildung 1.6: Biosynthese von D-Sedoheptulose-7-phosphat (19).

D-*Gluco*-heptulose (**16**) wurde bisher nur in Maiskorn gefunden.[30]

Die diabetogenen Eigenschaften von Ketoheptosen wurden früh erkannt. Bereits 1936 wurde bei mit D-*Manno*-heptulose (**15**) injizierten Kaninchen ein Anstieg eines gärfähigen Substrats im Blutzucker beobachtet.[31] Durch spätere Experimente wurde festgestellt, dass es sich dabei um D-Glucose (**14**) handelt.[32,33] Dies veranlasste weitere Untersuchungen, die zu der Erkenntnis führten, dass der Glucosestoffwechsel und die Insulinsekretion sowohl *in vivo* als auch *in vitro* durch D-*Manno*-heptulose (**15**) gehemmt werden.[34] Außer D-*Manno*-heptulose (**15**) wurden ähnliche Eigenschaften nur bei D-*Gluco*-heptulose (**16**) und L-*Galacto*-heptulose entdeckt.[35,36]

2 Kenntnisstand

2.1 Chemische Synthesen der Ketoheptosen

D-*Manno*-heptulose (**15**) ist eine der wenigen Ketoheptosen, die in relevanten Mengen aus natürlichen Quellen isoliert werden konnte.[26] Die Entdeckung ihrer diabetogenen Eingeschaften machte Verbindungen dieser Klasse interessant für die Arzneimittelentwicklung. Um den Bedarf von Ketoheptosen für die medizinische Forschung zu decken, wurden entsprechende chemische Synthesen entwickelt.

Die erste Darstellung von D-*Gluco*-heptulose (**16**) konnte von Austin verwirklicht werden. So gelang es ihm ausgehend von α-D-*Gluco*-heptose über die Lobry-de-Bruyn-Umlagerung[37] das gewünschte Produkt zu erhalten. Später konnte Schaffer *et al.*[38,39] durch eine einfache Aldol-Kondensation mehrere Ketoheptosen darstellen, unter anderem D-*Gluco*-heptulose (**16**) und D-*Manno*-heptulose (**15**).

Die von Aebischer *et al.*[40] beschriebene Synthese der Benzyl-geschützten α-D-*Gluco*heptulose (**23**) besteht in der Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-1-nitro-D-glucopyranose (**24**) in einer Henry-Reaktion[41] mit Formaldehyd unter basischen Bedingungen (Abbildung 2.1). Die während der Reaktion entstehende β-Hydroxynitroverbindung **25** reagierte weiter zum Produkt **23**.

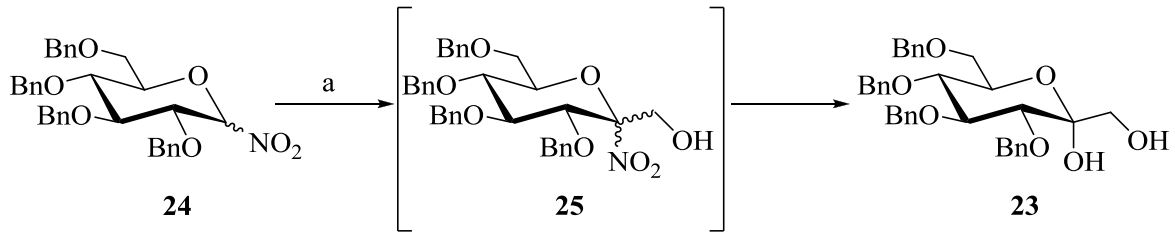


Abbildung 2.1: Henry-Reaktion: a) $(CH_2O)_n$, Li_2CO_3, Pyridin, H_2O, 60 °C, 14 h, 73%.[40]

Die Modifizierung der Synthesemethode von Aebischer *et al.*[40] durch Baumberger *et al.*[42] ermöglichte schließlich die Darstellung der 3-Azido-tri-*O*-benzyl-3-desoxy-α-D-*manno*-hept-2-ulose (**26**) (Abbildung 2.2). Hierbei wurde das Nitro-Glucal **27** über β-Addition von Azid, Henry-Reaktion mit Formaldehyd und anschließende Hydrolyse in die Zielverbindung **26** umgewandelt.

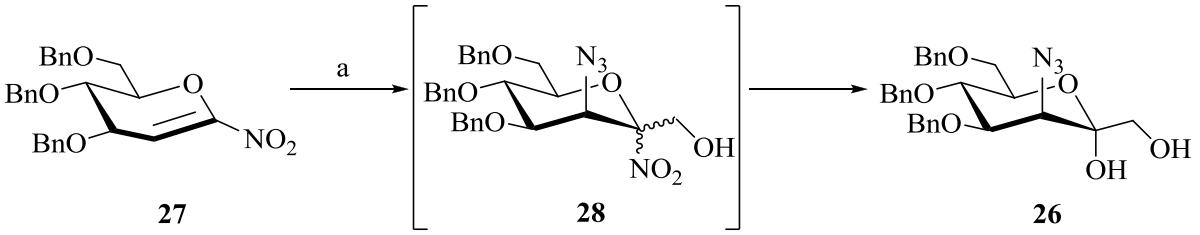


Abbildung 2.2: β-Addition von Azid und Henry-Reaktion: a) KN_3, [18]Krone-6, $(CH_2O)_n$, DCM, RT, 21 h, 91%.[42]

Noort *et al.*[43] veröffentlichten 1990 eine Synthese von 3,4,5,7-Tetra-O-benzyl-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**23**) (Abbildung 2.3). Es wurde von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-D-*gluco*-hept-1-enitol (**29**) ausgegangen, das durch Bishydroxylierung nach der Upjohn-Methode in das Diol **23** überführt werden konnte.[44] Anderseits wurde der exocylische Enolether **29** mit Iodoniumdicollidinperchlorat zum Iodid **30** umgesetzt. Durch Umsetzung mit basischem Ionenaustauscher entstand aus letzterem das Epoxid **31**, welches unter basischen Bedingungen in das Diol **23** umgewandelt wurde.

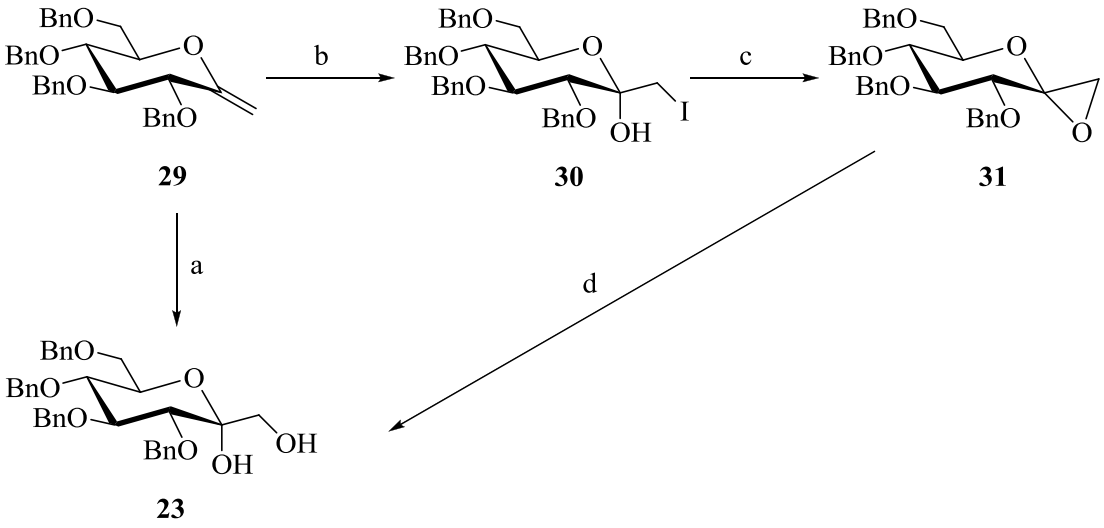


Abbildung 2.3: Synthese von Noort *et al.*[43]: a) NMO, OsO_4, 96%; b) IDCP, H_2O, Et_2O, DCM, 98%; c) Amberlite® 400 IRA (OH^-), MeOH, 96%; d) NaOH, quant.

Mit der verfügbaren 3,4,5,7-Tetra-O-benzyl-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**23**) beginnt die Synthese von 1-Azido-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**32**) nach Johnson *et al.*[45] Zuerst wurde die Hydroxygruppe an der Position 1 mit Mesylchlorid in Pyridin selektiv mesyliert. Es folgte die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether und anschließende nucleophile Substitution mit Natriumazid zum Produkt **32**.

Die von Lay *et al.*[46] publizierte Methode zur Darstellung von Benzyl-geschützter 1-Azido-α-D-*gluco*-heptulose (**33**) basiert auf der Ringöffnung des anomeren Epoxids **34** durch Azid (Abbildung 2.4). Dieses Epoxid **34** wurde durch Reaktion des exocyclischen Enolethers **29** mit 3,3-Dimethyldioxiran (DMDO) erhalten.[47] Das Azid greift regioselektiv das weniger substituierte Kohlenstoff-Atom an der Position 1 an, so dass unter Ringöffnung das Produkt **33** in einer Ausbeute von 33% entsteht.

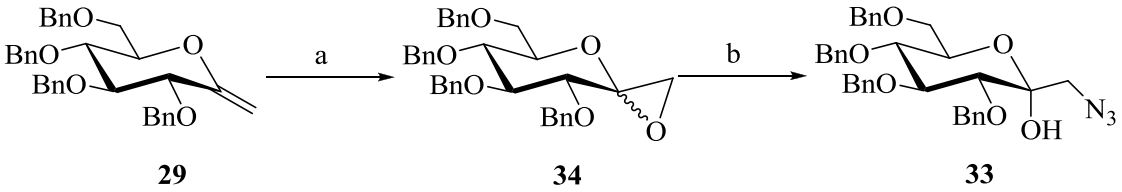


Abbildung 2.4: Synthese von 1-Azido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (33): a) DMDO; b) Bu_4NN_3, 20 °C, 24 h, 33%.[46]

Die Synthese des 3-Amino-D-*gluco*-heptulose-Derivats **35** wurde von Stolz *et al.*[48] beschrieben (Abbildung 2.5). Es wurde von 2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-glucono-1,5-lacton (**36**) ausgegangen, das in einer Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid zur Ketose **37** in 71%iger Ausbeute reagiert.[49,50] Danach folgte Methylierung mit Methyliodid zum Methylglucosid **38**, anschließend Ozonolyse und dann eine Reduktion des entstandenen Aldehyds mit Natriumborhydrid zur Ketosid **35**.

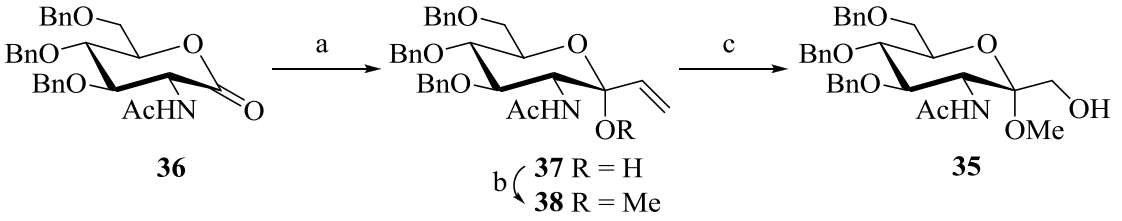


Abbildung 2.5: Synthese von 3-Amino-D-*Gluco*-heptulose-Derivat 35 nach Stolz *et al.*[48]: a) VinylMgBr, THF, -85 °C, 1 h, 71%; b) MeI, NaH, DMF, RT, 2 h, 77%; c) 1. O_3, DCM, -85 °C→RT; 2. $NaBH_4$, MeOH, RT, 1h, 37% (über 2 Stufen).

Eine interessante Alternative zur Synthese von Ketoheptosen und ihren Derivaten stellen die Amadori-Umlagerung[51,52] und die Bilik-Reaktion[53] dar. So gelang Wrodnigg *et al.*[54] die Umsetzung von D-*Glycero*-D-*gulo*-heptose mit Benzylamin zu 1-(*N*-Benzyl)-amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose. Die Reaktion verlief unter sauren Bedingungen mit einer Ausbeute von 95%. Dagegen erhielt Hricovíniová *et al.*[55] ausgehend von 2-*C*-Hydroxymethyl-D-mannose durch Molybdänsäure-katalysierte Umlagerung die D-*Gluco*-heptulose (**16**). Unter gleichen Bedingungen wurde dann 2-*C*-Azidomethyl-D-mannose in 1-Azido-1-desoxy-D-

gluco-hept-2-ulose (**32**) überführt und die Reduktion des Azids gab dann 1-Amino-1-desoxy-D-*gluco*-hept-2-ulose.[56]

2.2 Glucosetransporter

Biologische Membranen sind nur für kleine Moleküle wie Wasser, Ammoniak, Glycerin oder Harnstoff durch freie Diffusion passierbar. Die größeren und vor allem geladene Moleküle werden dagegen nicht mehr durchgelassen. Die Aufnahme solcher Moleküle von den Zellen wird durch spezielle Kanäle und Transporter in den Membranen ermöglicht.[57]

Die Aufnahme von D-Glucose (**14**) durch die Plasmamembran tierischer Zellen wird von mehreren Glucosetransportern vermittelt, die Mitglieder einer mit GLUT1 bis GLUT5 bezeichneten Proteinfamilie mit unterschiedlicher Organverteilung sind. Sie bestehen aus jeweils einer einzigen, im Durchschnitt 500 Aminosäurereste langen Polypeptidkette und haben einen aus zwölf Transmembransegmenten bestehendes Strukturmotiv (Abbildung 2.6). Die D-Glucose (**14**) wird von Peptidschleifen gebunden, die auf beiden Seiten aus der Membran ragen.[58,59,60,61]

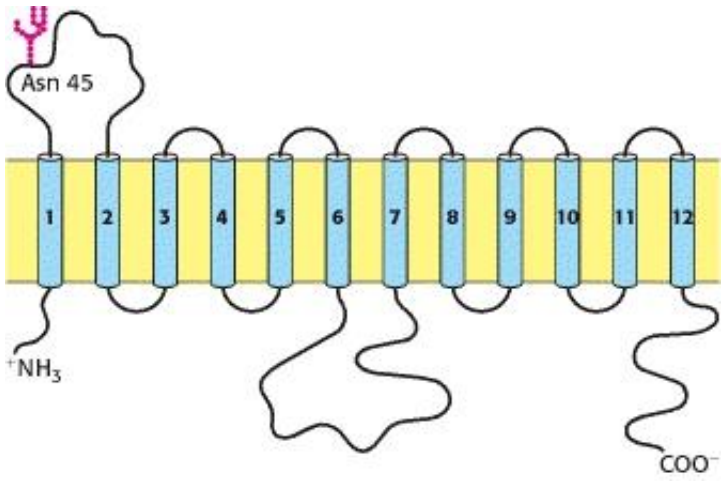


Abbildung 2.6: Modell eines Glucosetransporters.[62]

Die Transporterproteine GLUT1 und GLUT3 werden in nahezu allen Säugerzellen exprimiert. Ihre Aufgabe besteht in der kontinuierlichen Aufnahme von D-Glucose (**14**), was durch einen relativ kleinen K_M-Wert von 1 mM im vergleich zu dem normalen Serumglucosespiegel von 4-8 mM zu erklären ist. D-Glucose (**14**) wird daher mit einer im Wesentlichen konstanten Geschwindigkeit in die Zelle transportiert.[58,61]

GLUT2 befindet sich hauptsächlich in Leberzellen und in β-Zellen des Pankreas. Dieser hat einen sehr hohen K_M-Wert für D-Glucose (**14**) von 15-20 mM, sodass die Geschwindigkeit der Glucose-Aufnahme stark vom Blutglucosespiegel abhängt. Dies ermöglicht dem Pankreas den Glucosespiegel zu messen um die Insulinsekrektion entsprechend zu regulieren. Das von β-Zellen ausgeschütete Insulin signalisiert die Notwendigkeit, die D-Glucose (**14**) aus dem Blut zu entfernen, um sie als Glycogen zu speichern oder in Fett umzuwandeln. Durch den hohen K_M-Wert von GLUT2 wird sichergestellt, dass D-Glucose (**14**) nur in Zeiten des Überflusses in die Leberzellen aufgenommen wird.[58,61]

GLUT4 ist im Wesentlichen in Muskel- und Fettzellen lokalisiert und hat einen K_M-Wert von 5 mM. Dieser wird durch Insulin kontrolliert, das zu einer rapiden Vermehrung der Zahl von GLUT4-Transportern in der Plasmamembran führt. So wird z.B. als Reaktion auf Ausdauertraining die Menge dieses Transportproteins in Muskelmembranen erhöht.[58,61]

In Darm und Nieren befindet sich der GLUT5-Transporter, der ausschließlich für den Transport von D-Fructose verantwortlich ist.[58,61]

2.3 Glucokinase

Nach dem Eintritt von D-Glucose (**14**) in die Zelle mithilfe der Transportproteine erfolgt die Phosphorylierung zu D-Glucose-6-phosphat. Die negative Ladung führt dazu, dass D-Glucose-6-phosphat nicht mehr durch die Membran diffundieren kann. D-Glucose-6-phosphat dient in der Glycolyse zur Energiegewinnung. Der Transfer einer Phosphat-Gruppe von ATP auf die Hydroxy-Gruppe an der Position 6 der D-Glucose (**14**) wird durch eine Hexokinase katalysiert.[63] Es existieren vier Hexokinasen, die sich durch ihre Größe, Struktur und Substrataffinität unterscheiden. Hexokinase IV, auch Glucokinase genannt, die in den

Leberzellen und β-Zellen des Pankreas exprimiert wird, ist mit 50 kDa kleiner als die übrigen Hexokinasen I-III mit 100 kDa und wird nicht vom Produkt D-Glucose-6-phosphat inhibiert.[64] Die Glucokinase zeigt im Gegensatz zu anderen Hexokinasen eine geringe Affinität zum Substrat, ihr K_M-Wert mit 6.03 mM liegt etwa im Bereich des Blutglucosespiegels.[64] Die niedrige Affinität der Glucokinase zu D-Glucose (**14**) in der Leber führt dazu, dass das Gehirn und die Muskulatur zuerst mit D-Glucose (**14**) versorgt werden. Bei einem Glucose-Überschuss wird dagegen D-Glucose (**14**) zu D-Glucose-6-phosphat phosphoryliert und für die Synthese von Glycogen und Fettsäuren verwendet. Daraus ergibt sich die Aufgabe der Glucokinase, die zur Überwachung des Blutglucosespiegels dient.[65]

Da die Glucokinase in der Lage ist, zwischen den Hexosen zu unterscheiden, werden sie entsprechend unterschiedlich schnell phosphoryliert. Die Bindungsaffinitäten und durch *molecular modelling* errechneten Bindungsenergien von Substraten kann man der Tabelle 1 entnehmen.[64]

Tabelle 1

Substrat	K_M (mM)	Bindungsenergie (kcal/mol)
D-Mannose (**13**)	4.35	-75.46
D-Glucose (**14**)	6.03	-76.05
2-Desoxy-D-glucose	18.0	-62.73
D-Glucosamin	240.0	-65.99
D-Fructose	61.0	-45.57

Es ist auffallend, dass sowohl D-Mannose (**13**) als auch D-Glucose (**14**) sich kaum in ihren K_M-Werten unterscheiden. Für die Substrataffinität spielt offenbar die Orientierung der Hydroxy-Gruppen an der Positionen 3 und 4 eine viel wichtigere Rolle als an der Position 2. So sind z.B. D-Galactose und D-Allose keine Substrate der Glucokinase.

Die Untersuchungen der Kristallstruktur von Glucokinase haben ergeben, dass die Glucokinase in drei Konformationen abhängig von den Substratkonzentrationen vorliegen kann.[66] Dies erklärt die sigmoidal verlaufende Sättigungskurve bei Glucokinase in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration (Abbildung 2.7),[67] im Gegensatz zu den Hexokinasen I-III, die eine hyperbolische Abhängigkeit nach Michaelis-Menten zeigen.

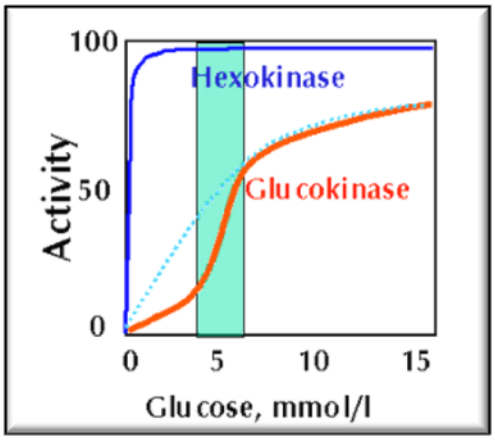


Abbildung 2.7: Aktivität der Hexokinasen I-III (blau) im Vergleich zu der GK (orange).[67]

Der Katalysemechanismus der Glucokinase wird durch das *mnemonic*-Modell wiedergegeben, welches besagt, dass ein Enzym nach der Produktbildung für kurze Zeit in seiner aktiven Konformation verweilt. Die Glucokinase existiert in drei Konformationen, die sich in einem Gleichgewicht befinden (Abbildung 2.8).[66] Solange kein passendes Substrat anwesend ist, dominiert die *super open form*. Durch Bindung der D-Glucose (**14**) erfolgt dann die Übergang der *super open form* zur *open form*, wobei die Konformationsänderung sehr langsam verläuft. Danach findet ein schneller Übergang der *open form* zur *closed form* statt und anschließend durch Bindung von ATP die Phosphorylierung zu D-Glucose-6-phosphat. Nach der Freisetzung der Produkte geht die Glucokinase von der *closed form* in die *open form* über. Da der Übergang der *open form* in die *super open form* sehr langsam verläuft, kann D-Glucose (**14**) an die *open form* binden und den schnellen Katalysezyklus durchlaufen. Bei niedriger Glucosekonzentration kehrt das Enzym in die bevorzugte *super open form* zurück. Die *super open form* hat eine geringere Affinität zu D-Glucose (**14**) als die *open form* und der Katalysezyklus ausgehend von der *super open form* verläuft wesentlich langsamer. Die Hexokinasen I-III besitzen dagegen keine *super open form*.[66]

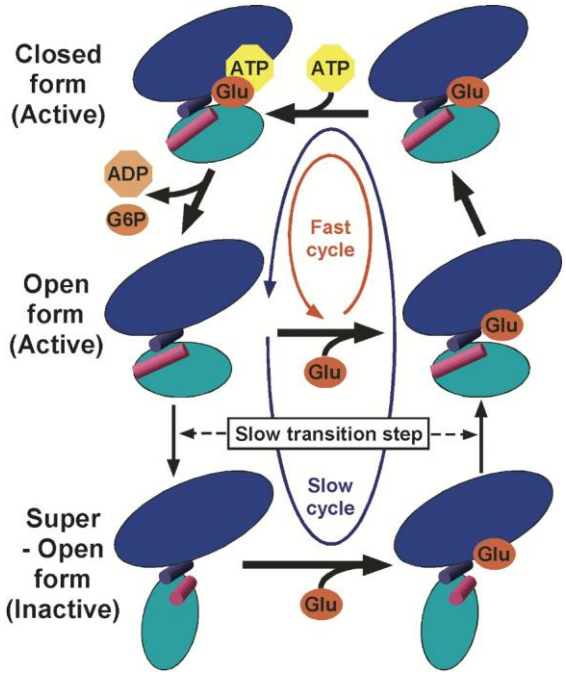


Abbildung 2.8: Katalysezyklen der GK.[66]

Die diabetogenen Eigenschaften von Ketoheptosen beruhen auf der Inhibierung der Glucokinase in den β-Zellen des Pankreas, die für die Produktion und Sekretion von Insulin verantwortlich sind. In den β-Zellen wird D-Glucose (**14**) durch die Glucokinase zu D-Glucose-6-phosphat phosphoryliert und in der Glycolyse zu Pyruvat abgebaut. Das dabei entstehende ATP führt zur Schließung der ATP-sensitiven K^+-Kanäle und als Folge dessen zur Depolarisation der Plasmamembran. Dadurch werden die Ca^+-Ionenkanäle geöffnet und durch den Zufluss von Ca^{2+}-Ionen die Insulinsekretion ermöglicht.[68]

Für die Aufklärung des Inhibitionsmechanismus der Glucokinase durch Ketoheptosen wie z.B. D-*Manno*-heptulose (**15**) wurden Messungen der intrinsischen Tryptophan-Fluoreszenz verschiedener Substrate sowie Berechnungen der Bindungsenergie vorgenommen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Bindung von D-*Manno*-heptulose (**15**) nach dem gleichen Mechanismus wie für die D-Mannose (**13**) und D-Glucose (**14**) abläuft. Über die zusätzliche Hydroxy-Gruppe ist D-*Manno*-heptulose (**15**) aber in der Lage eine weitere Wasserstoffbrückenbindung in der Bindungstasche des Enzyms auszubilden, was die Berechnungen der Bindungsenergie

für D-*Manno*-heptulose (**15,** -81.9 kcal/mol) einerseits und für D-Mannose (**13**,-75.46 kcal/mol) und D-Glucose (**14**, -76.05 kcal/mol) anderseits bestätigen.[64]

Anhand der Erkentnisse aus dem Katalysemechanismus der Glucokinase und des *mnemonic modell* wurde ein Inhibitionsmechanismus der Glucokinase durch D-*Manno*-heptulose (**15**) präsentiert, wonach die D-*Manno*-heptulose (**15**) an die *closed form* der Glucokinase bindet (switch on; Abbildung 2.9).[69]

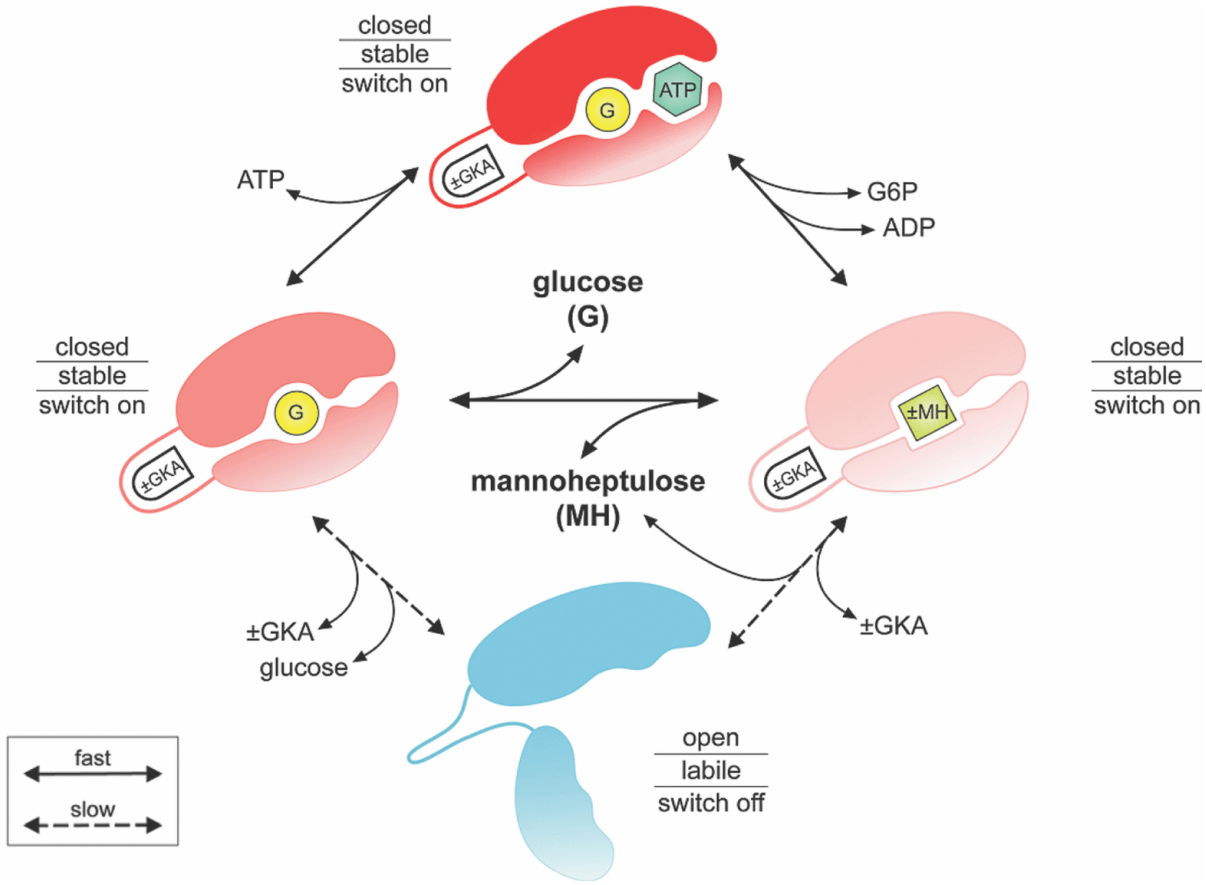


Abbildung 2.9: Inhibierung der GK durch D-*Manno*-heptulose (15).[69]

Die *closed form* wird dadurch stabilisiert und der Übergang in die *super open form* unterbunden. Als Folge dessen wird die Phosphorylierung der D-Glucose (**14**) zu D-Glucose-6-phosphat gehemmt und so die Blutglucosekonzentration gesteigert. Bei hoher Glucosekonzentration kann aber die D-Glucose (**14**) an die Glucokinase binden, so dass man von einer kompetitiven Inhibition durch D-*Manno*-heptulose (**15**) spricht.

2.4 Nicht invasive Bildgebung

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine leistungsfähige diagnostische Methode, die mit Hilfe von radioaktiv markierten Substanzen (PET-Tracer) im menschlichen Körper physiologische und biochemische Funktionen visualisieren kann.[70,71]
Die Grundlage der PET-Diagnostik bildet die Fähigkeit des PET-Isotops nach spontanem β^+-Zerfall ein Elektron-Neutrino (ν_e) und ein Positron (e^+) auszusenden:

$$ {}^{X}_{Y}E \rightarrow {}^{X}_{Y-1}E + e^+ + \nu_e $$

In tierischen oder menschlichen Körper kann ein freigesetztes Positron bei abnehmender kinetischer Energie eine Strecke von ca. 1-2 mm zurücklegen bevor es auf ein geeignetes Elektron trifft. Durch Auslöschung von Positron und Elektron wird die freiwerdende Energie in Form von zwei hochenergetischen Photonen in einem Winkel von 180° ausgestrahlt. Die ringförmig angeordneten Detektoren sind in der Lage die unterschiedlichen Zeitpunkte des Eintreffens der beiden Strahlen zu registrieren. Durch aufwendige Aufbereitung der Signaldaten wird am Ende eine dreidimensionale Abbildung erstellt. Für die PET-Bildgebung reichen nur wenige Tracer-Moleküle. Das wichtigste PET-Isotop für klinische Anwendungen ist das im Zyklotron generierte ^{18}Fluor. Die mit ^{18}Fluor markierten organischen Moleküle zeigen keine starken Veränderungen in Löslichkeit, Lipophilie und biologischer Bindung im Vergleich zu ihren nicht fluorierten Analoga.[70]
Der bis heute wichtigste PET-Tracer in der PET-Bildgebung ist 2-Desoxy-2-[^{18}F]-D-glucose (**39**, [^{18}F]FDG), die von Ido *et al.*[72] im Jahre 1977 synthetisiert wurde (Abbildung 2.10). Durch seine fast identische chemische Struktur imitiert [^{18}F]FDG **39** die D-Glucose (**14**), die durch Glycolyse metabolisiert wird und so die Energie für die Zellen liefert. [^{18}F]FDG **39** wird von den Zellen wie normale D-Glucose (**14**) aufgenommen und von der Hexokinase zu [^{18}F]FDG-6-phosphat **40** phosphoryliert. Der weitere Abbau ist aber wegen des Fluoratoms an der Postion 2 nicht möglich. Die negative Ladung des Phosphats verhindert, dass die [^{18}F]FDG **39** die Zelle verlassen kann und es kommt zu ihrer Anreicherung in dem Gewebe (trapping).[73] Zwar wird D-Glucose (**14**) von allen Zellen für die

Energieproduktion gebraucht, doch haben Tumorzellen wegen ungebremster Zellteilung einen erhöhten Bedarf. Diese Eigenschaft der Tumorzellen, auch Warburg-Effekt genannt, erlaubt letzendlich die Lokalisation des Tumors.[74]

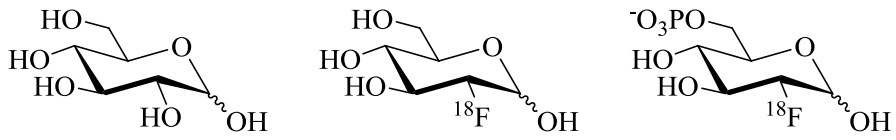


Abbildung 2.10: Strukturen von D-Glucose (14), [^{18}F]FDG 39 und [^{18}F]FDG-6-phosphat 40.

Die Anwendung von [^{18}F]FDG **39** ist auf schnell wachsende Tumore beschränkt. Die langsam wachsenden Tumore wie z.B. Prostatakarzinom werden dagegen kaum vom umliegenden Gewebe unterschieden. Ein anderes Problem stellen Entzündungs- oder Heilungprozesse dar, die wegen erhöhtem Glucosemetabolismus zu falschen Rückschlüssen führen können.[75] Trotz alledem stellt [^{18}F]FDG **39** ein unverzichtbares Mittel in der Tumordiagnostik dar.

Im Gegensatz zu PET, die ein Bild von biochemischen und physiologischen Vorgängen in lebenden Organismen liefert, sind andere Methoden wie z.B. CT und MRT in der Lage die Konturen eines Gewebes, Organs oder Knochens, also die Anatomie und Morphologie, mit einer sehr hohen Ortsauflösung darzustellen. Der für die Magnetoresonanztomographie (MRT) wichtige ^{1}H-Kern kann mit hoher Empfindlichkeit detektiert werden und ist im ganzen Körper in Form von Wasser verteilt. Kleinste Veränderungen des Wassergehalts ermöglichen die Unterscheidung zwischen gesundem und erkranktem Gewebe, was auf die unterschiedliche Dichte der im Gewebewasser gebundenen Protonen zurückzuführen ist.[76] Das ^{19}F-Isotop hat eine natürliche Häufigkeit von 100% und kann genauso gut wie ^{1}H detektiert werden. Da aber es fast gar nicht im Organismus vorhanden ist, erlauben die mittels ^{19}F-MRT aufgenommenen Bilder durch Kombination mit ^{1}H-Bildern die Verfolgung von fluorierten Substanzen in menschlichen Körper.

Streptozotocin (STZ, **41**) ist eine diabetogene Verbindung, die selektiv von den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse aufgenommen wird (Abbildung 2.11). Es wird unter anderem für die

Erzeugung von Typ-I-Diabetes im Tiermodell und als Zytostatikum gegen Insulinom, den Tumor der β-Zellen, eingesetzt.[77,78]

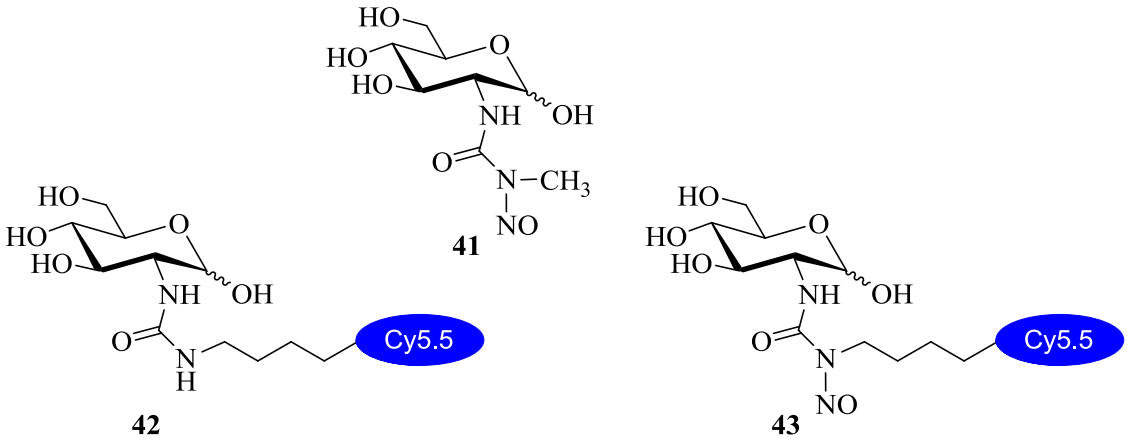


Abbildung 2.11: STZ 41 und STZ-Analoga 42 und 43.[79]

Die Selektivität gegenüber den β-Zellen kann durch auf diesen exprimierten GLUT2, dessen Substrat Streptozotocin (**41**) ist, erklärt werden. Von STZ **41** abgeleitete Analoga sind daher in der Lage β-Zellen zu visualisieren. Es wurden zwei fluoreszenzmarkierten STZ-Analoga **42** und **43** synthetisiert.[79] Trotz der fehlenden Nitroso-Funktionalität bei einem der STZ-Analoga gelang bei beiden *in vitro* Markierung von isolierten β-Zellen. Dabei wurden nur 19%-33% der Kontrollzellen markiert.

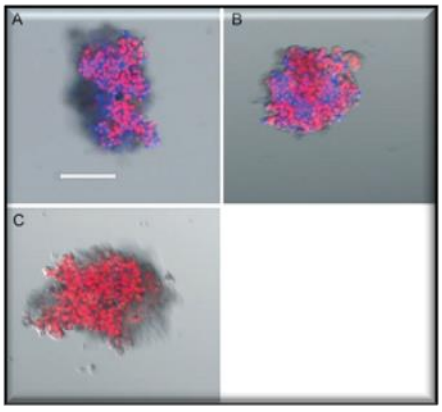


Abbildung 2.12: In vitro Markierung der β-Zellen (A: 42, B: 43 und C: Kontrollzellen).[79]

3 Aufgabenstellung

Die PET wird häufig in der Onkologie zur Tumordiagnose eingesetzt, wobei die Anreicherung und Metabolisierung spezieller PET-Tracer wie [^{18}F]FDG **39** innerhalb des Tumors verfolgt wird. Die von den Zellen über GLUT1 oder GLUT3 aufgenommene [^{18}F]FDG **39** wird dann durch eine Hexokinase zu [^{18}F]FDG-6-phosphat **40** phosphoryliert, aber aufgrund der fehlenden Hydroxy-Gruppe an Position 2 nicht weiter metabolisiert. Es kommt zur Anreicherung von [^{18}F]FDG-6-phosphat **40** im Gewebe, vor allem in Tumorzellen, die einen erhöhten Energiebedarf haben und daher viel D-Glucose (**14**) verbrauchen. Neben Krebserkrankungen können auch Entzündungen eine Anreicherung von **40** verursachen. Die Entwicklung neuer Diagnostika ist daher von großer Bedeutung. Abhilfe könnten hierbei diabetogene Ketoheptosen schaffen, die selektiv durch den GLUT2 in die β-Zellen und Hepatocyten geschleust werden können.

Das Ziel dieser Arbeit ist daher die Darstellung verschiedener ^{19}F-markierter Derivate der D-*Gluco*-heptulose (**16**), die analog zu [^{18}F]FDG **39** in der Diagnostik eingesetzt werden könnten. Die fluorierten Ketoheptosen würden mittels ^{19}F-MRT in Kombination mit ^{1}H-MRT die genaue Lokalisierung von Krebsgewebe erlauben.

Ferner sollte eine Syntheseroute für die Darstellung von Amino-Derivaten der D-*Gluco*-heptulose (**16**) erarbeitet werden. Dieser sollten dann zur Synthese von Streptozotocin (**41**) abgeleiteten D-*Gluco*-heptulose-Analoga verwendet werden. Streptozotocin (**41**) ist eine diabetogene Verbindung, die selektiv über GLUT2 in die β-Zellen aufgenommen wird. Mit Fluoreszenzfarbstoff verknüpfte Analoga **42** und **43** sind daher in der Lage β-Zellen *in vitro* zu markieren. Aufgrund der hohen Selektivität von GLUT2 für **16** wird erwartet, dass D-*Gluco*-heptulose-Analoga des STZ **41** zu einer besseren Selektivität für β-Zellen bzw. Hepatocyten führen werden.

Darüber hinaus sollten die durch Kupplung mit einem ^{19}F-markierten Spacer dargestellten STZ-Analoga mit Liganden verknüpft werden. Diese können zur Erzeugung der Multivalenz in ein System eingebracht werden. Multivalenz erlaubt eine bessere Bindung zum Target und dadurch eine bessere Selektivität.

4 Resultate und Diskussion

Die Synthese von Ketoheptosen erfolgte nach der von Waschke *et al.*[80] publizierten Synthesemethode. Diese beinhaltet die Darstellung von Lactonen aus Aldohexosen mit anschließender Kettenverlängerung um eine C-1-Einheit (Abbildung 4.1). Die dabei erhaltenen exocyclischen Enolether lassen sich leicht zu einer Reihe interessanter Verbindungen umfunktionalisieren. Die Syntheseroute ist geeignet zur Darstellung diverser Ketoheptosen aus entsprechenden Aldosen.

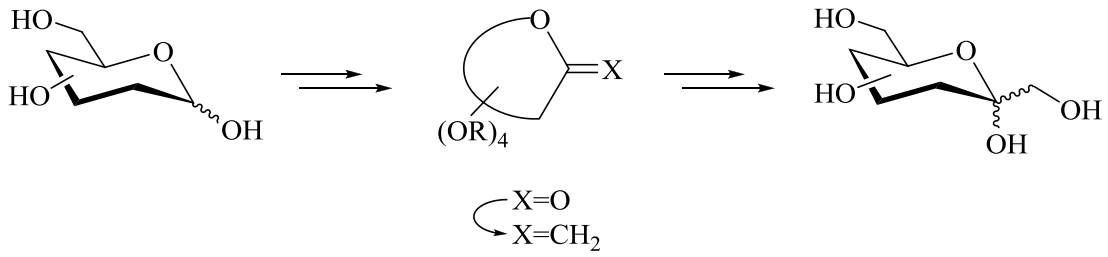


Abbildung 4.1: **Darstellung der Ketoheptosen**.[80]

4.1 Synthese der fluorierten Ketoheptosen

4.1.1 Darstellung von Halbacetalen

Als erstes wurden die für die Darstellung der entsprechenden Lactone erforderlichen Vorläufer-Moleküle aus Aldosen synthetisiert. In Abbildung 4.2 ist die Syntheseroute gezeigt, die zum gewünschten Halbacetal **44** führte.

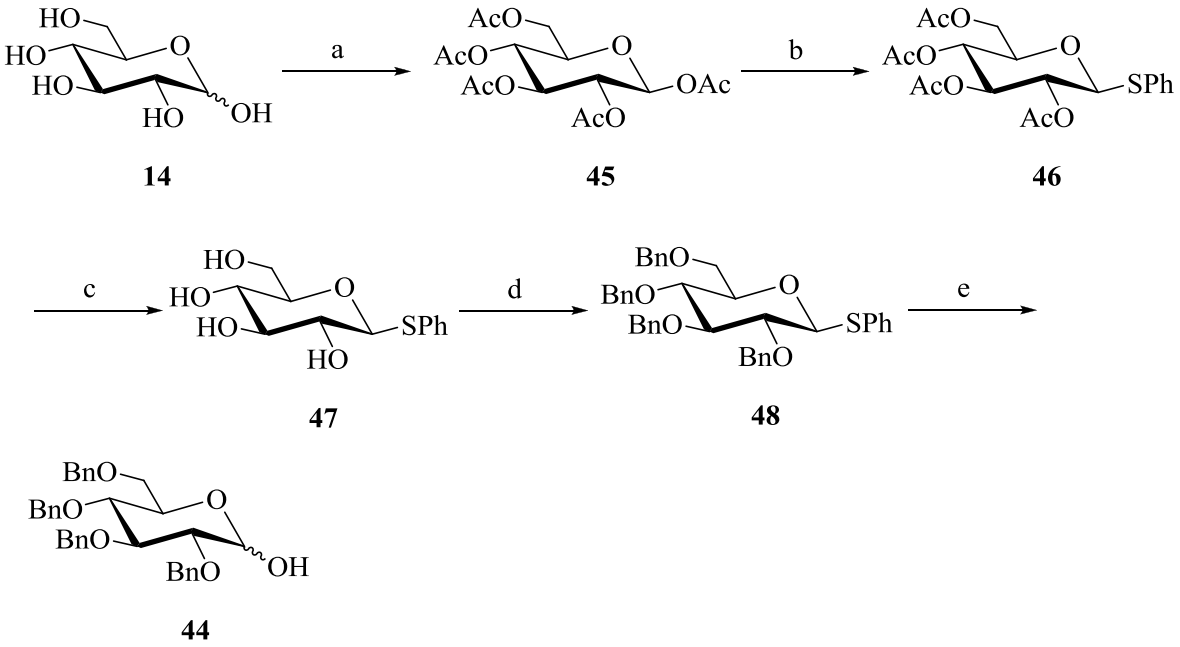


Abbildung 4.2: Darstellung des Halbacetals 44: a) Ac_2O, NaOAc, 90 °C, 30 min, 66%; b) Thiophenol, $BF_3{\cdot}Et_2O$, DCM, 0 °C→RT, 72%; c) MeOH, NaOMe, RT, 3 h, 97%; d) NaH, Bu_4NI, BnBr, DMF, 0 °C→RT, 24 h, 93%; e) NBS, Aceton, Wasser, 12 h, RT, 79%.

Ausgehend von D-Glucose (**14**) wurde durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-glucopyranose (**45**) dargestellt. Die Ausbeute betrug dabei 66%. Als nächstes folgte die Glycosylierung mit Thiophenol unter Lewis-sauren Bedingungen zum Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glycopyranosid (**46**). Auf Grund des Nachbargruppeneffektes der Acetyl-Schutzgruppe an Position 2 entsteht bevorzugt das β-Anomer. Die Konfiguration am anomeren Zentrum wurde anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums bestätigt, da die Größe der Kopplungskonstante $J_{1,2}$ = 10.0 Hz betrug und die relative Anordnung der Protonen am Sechsring mittels der Karplus-Beziehung als *anti* identifiziert werden konnte. Das Glucopyranosid **46** wurde in einer Ausbeute von 72% nach Umkristallisation erhalten.

Für die weitere Umsetzung war es wichtig, die Acetyl-Schutzgruppen durch Benzyl-Schutzgruppen auszutauschen. Zuerst wurde das Acetyl-geschützte Pyranosid **46** nach Zemplén[81,82] in absolutem Methanol mit Natriummethanolat deacetyliert. Das entschützte Thioglycosid **47** wurde in 97%iger Ausbeute erhalten. Das Phenyl-1-thio-β-D-glucopyranosid

(**47**) wiederum wurde mit Natriumhydrid und Benzylbromid zum Benzyl-geschützten Pyranosid **48** umgesetzt.[83] Die bei der Reaktion erzielte Ausbeute betrug 93%.

Die Hydrolyse des Thioglycosids **48** nach Nicolaou[84] erfolgte in einem Aceton/Wasser-Gemisch mit *N*-Bromsuccinimid mit einer Ausbeute von 79%.[85] Dabei entstand laut ^{1}H-NMR-Spektrum ein Anomerengemisch im Verhältnis α:β = 2:1. Zum Ablauf der Reaktion wird vermutet, dass das Schwefel-Atom das positiv polarisierte Brom-Atom angreift (Abbildung 4.3). Unter Abspaltung des Phenylsulfenylbromids entsteht ein Oxocarbenium-Ion **48a**, welches mit Wasser zum Halbacetal **44** reagiert.[85]

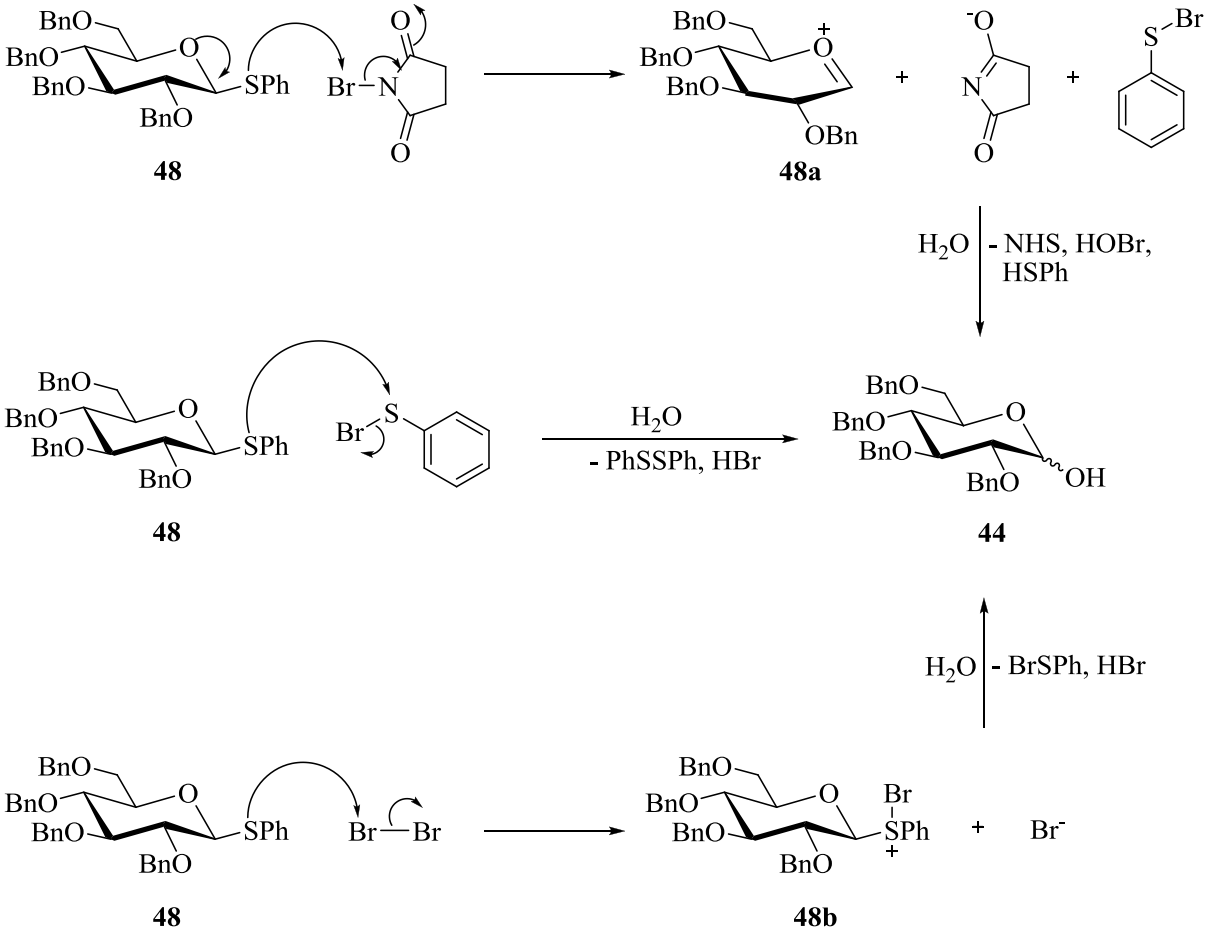


Abbildung 4.3: Hydrolytische Spaltung des Thioglycosids 48.[85,86]

Ferner kann bei der Reaktion aus *N*-Bromsuccinimid gebildetes Brom an das Elektronenpaar des Schwefel-Atoms addieren.[86] Das entstandene Phenylsulfenylbromid kann ähnlich wie ein

Brom-Molekül oder *N*-Bromsucinnimid mit dem Thioglycosid **48** ein Sulfoniumintermediat **48b** bilden. Die folgende Abspaltung und Hydrolyse führen zur Bildung des Halbacetals **44**.

Die Darstellung der Benzyl-geschützten 2-Fluor-glucopyranose **49** gelang durch elektrophile Addition eines geeigneten Fluor-Reagenzes an die Doppelbindung des leicht zugänglichen Glucals **50**, wobei zusätzlich die 2-Fluor-mannopyranose **51** isoliert wurde (Abbildung 4.4).

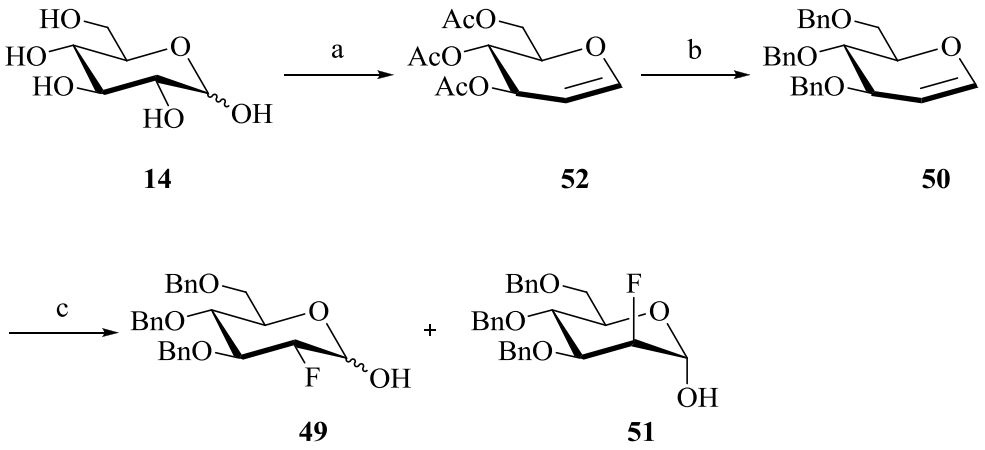


Abbildung 4.4: Darstellung der 2-Fluor-glucopyranose 49: a) 1. Ac_2O, kat.$HClO_4$; 2. HBr, AcOH; 3. Zn, AcOH, H_2O, 52%; b) 1. NaOMe, MeOH; 2. NaH, Bu_4NI, BnBr, 0 °C→RT, 12 h, 78%; c) Selectfluor® (**53**), DMF, H_2O, RT, 12 h, **49:** 44%, **51:** 33%.

Zuerst wurde D-Glucose (**14**) in einer Eintopfreaktion mit Essigsäureanhydrid säurekatalytisch peracetyliert und mit Bromwasserstoff zur Acetobromglucose umgesetzt. Die anschließende reduktive Eliminierung mit Zink in Essigsäure/Wasser-Gemisch lieferte das Acetyl-geschützte Glucal **52** in 52%iger Ausbeute.[87] Es folgt Deacetylierung nach Zemplén,[81,82] anschließend Deprotonierung mit Natriumhydrid und Veretherung mit Benzylbromid.[83] Das Benzyl-geschützte Glucal **50** wurde in einer Ausbeute von 78% erhalten.

Das Glucal **50** stellt eine vielseitig einsetzbare Verbindung für weitere Funktionalisierungen dar, und konnte unter anderem durch elektrophile Addition eines Fluor-Reagenzes in die Halbacetale **49** und **51** überführt werden. Als Quelle des elektrophilen Fluors dient Selectfluor® (**53**), das ungefährlich, nicht toxisch und sicherer zu handhaben ist als

molekulares Fluor. Anhand der ^{19}F-NMR-Spektroskopie wurde festgestellt, dass Selectfluor® (**53**) sich *syn*-selektiv an die Doppelbindung addiert (Abbildung 4.5).[88] Es entstehen zwei Intermediate **50a** und **50b**, welche zu den 2-Fluor-Verbindungen **49** und **51** hydrolysiert werden.[89]

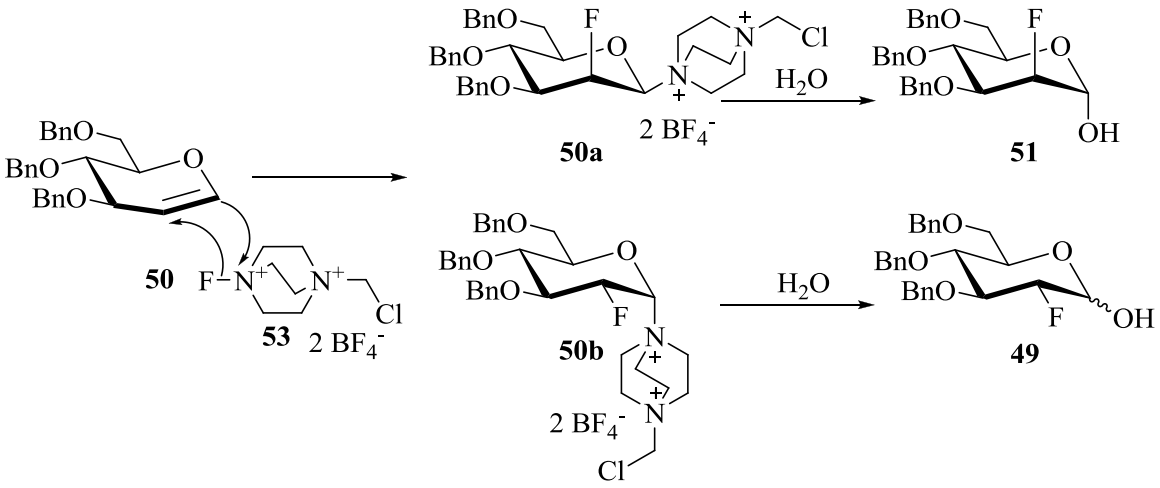


Abbildung 4.5: Mechanismus der Reaktion mit Selectfluor® (53).[88,89]

Die elektrophile Addition von Selectfluor® (**53**) an die Glucal-Doppelbindung und die darauffolgende Hydrolyse führen zu 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-fluor-α-D-mannopyranose (**51**) in 31%iger und zu 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-fluor-D-glucopyranose (**49**) 44%iger Ausbeute.[90,91] Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte, dass das 2-Fluor-glucose-Derivat **49** als Anomerengemisch im Verhältnis α:β = 2:1 isoliert wurde.

Im ^{19}F-NMR-Spektrum sind klar die beiden Fluor-Signale von der fluorierten Glucopyranose **49** und zu erkennen (Abbildung 4.6). Ein Signal liegt bei -194.9 ppm und hat eine vicinale Kopplungskonstante $J_{3\alpha,F\text{-}2}$ = 12.0 Hz und eine geminale Kopplungskonstante $J_{2\alpha,F\text{-}2}$ = 50.0 Hz. Das andere ist bei -193.5 ppm zu finden und hat eine vicinale Kopplungskonstante $J_{3\beta,F\text{-}2}$ = 14.4 Hz und eine geminale Kopplungskonstante $J_{2\beta,F\text{-}2}$ = 51.5 Hz.

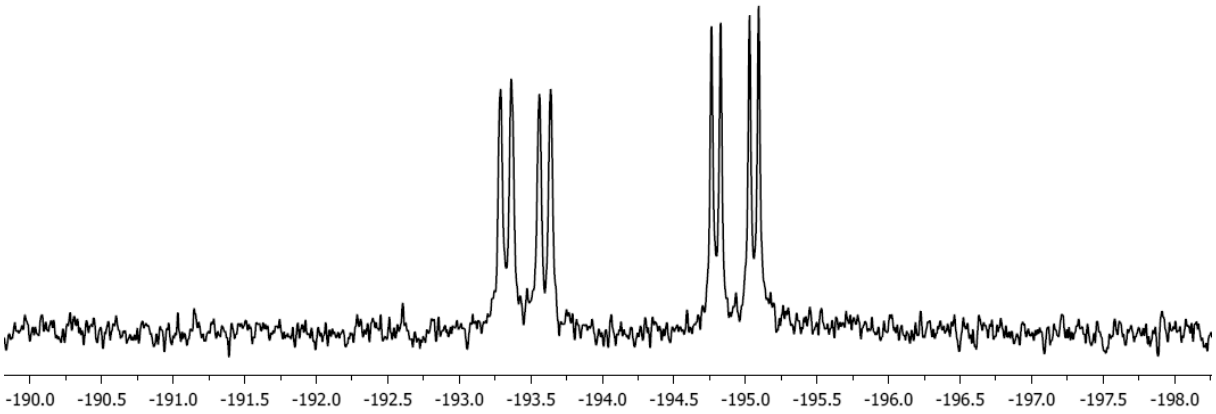


Abbildung 4.6: ^{19}F-NMR-Spektrum von 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-fluor-D-glucopyranose (49).

Die kommerziell erhältliche 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranose (**54**) ist Ausgangsverbindung für die Synthese von 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-desoxy-6-fluor-D-glucopyranose (**55**) (Abbildung 4.7).[92]

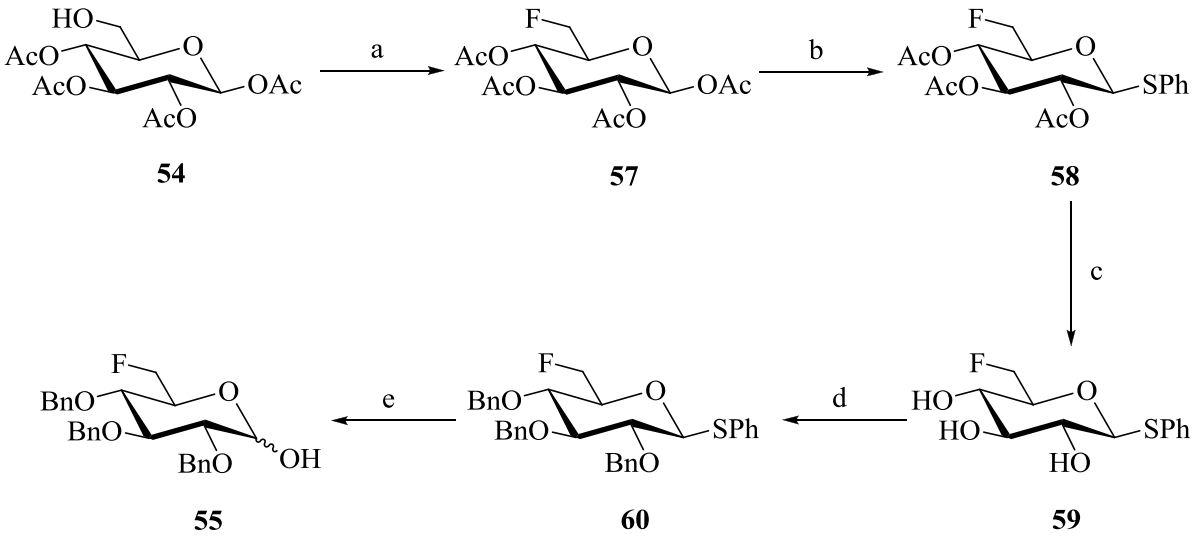
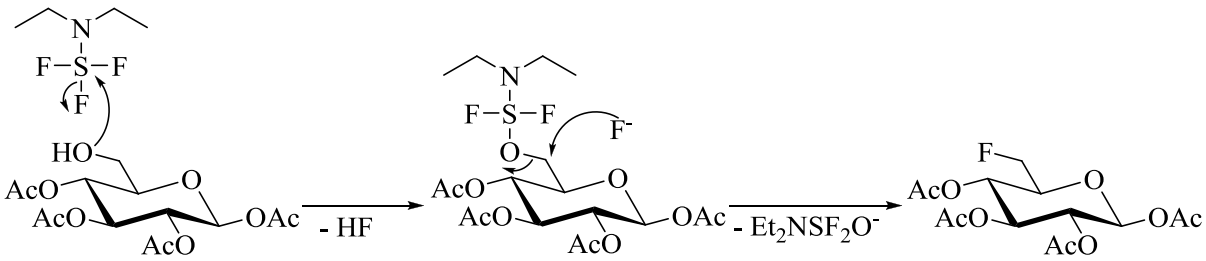


Abbildung 4.7: Synthese des Halbacetals 55: a) DAST **56**, Toluol, 60 °C, 12 h, 57%; b) $BF_3 \cdot Et_2O$, Thiophenol, DCM, 0 °C→RT, 12 h, 80%; c) NaOMe, MeOH, RT, 8 h, 96%; d) NaH, Bu_4NI, BnBr, DMF, RT, 12 h, 91%; e) NBS, Aceton, H_2O, RT, 2 h, 83%.[92]

Im ersten Schritt wurde die an der Postion 6 ungeschützte Verbindung **54** mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (**56**, DAST) zur 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-6-fluor-β-D-glucopyranose (**57**) in einer Ausbeute von 57% fluoriert.[93] Mit **56** wird die Hydroxy-Gruppe in eine bessere Abgangsgruppe *in situ* überführt, was einen zusätzlichen Reaktionsschritt erspart (Abbildung 4.8). Das entstandene Alkoxyaminoschwefeldifluor-Intermediat **54a** wird in einer S_N2 Reaktion durch ein Fluorid-Anion substituiert.[94]



54 **54a** **57**

Abbildung 4.8: Mechanismus der Fluorierung mit DAST 56.

Das im ^{19}F-NMR-Spektrum gefundene Signal zeigt ein Dublett von Triplett, was auf die Kopplung zwischen dem Fluor-Atom und beiden Protonen an der Position 6 sowie dem Proton an der Position 5 zurückzuführen ist (Abbildung 4.9). Dabei beträgt die geminale Kopplungskonstante $J_{6a,F\text{-}6} = J_{6b,F\text{-}6} = 47.0$ Hz und die vicinale Kopplungskonstante $J_{5,F\text{-}6} = 22.4$ Hz.

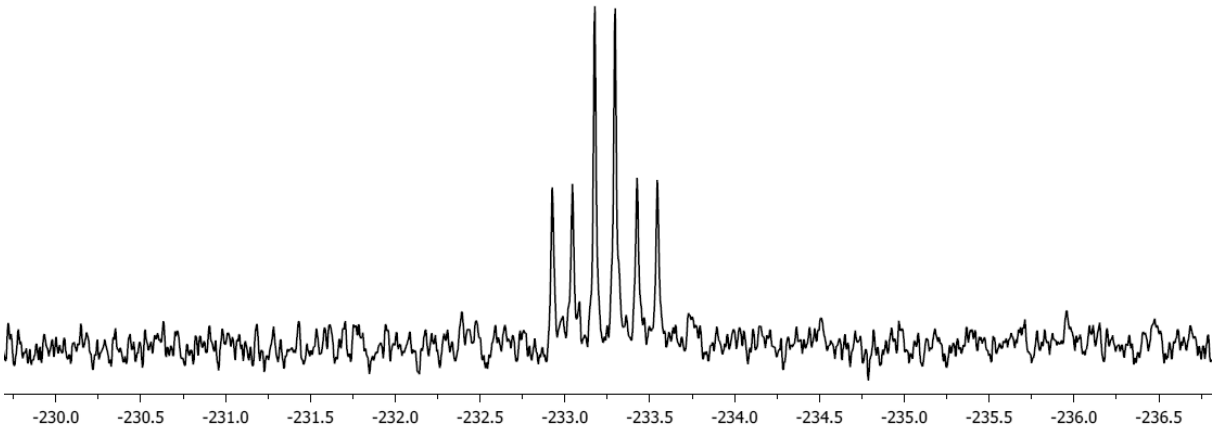
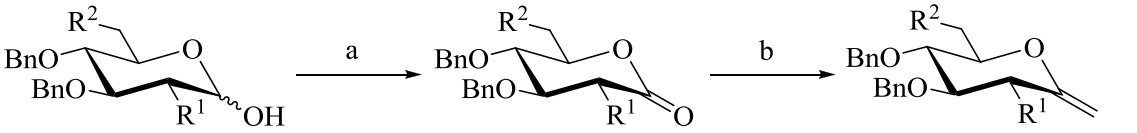


Abbildung 4.9: ^{19}F-NMR-Spektrum von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-6-fluor-β-D-glucopyranose (57).

Die 6-Fluor-glucopyranose **57** wurde dann mit Thiophenol und Bortrifluorid-Diethyletherat in das Thioglycosid **58** überführt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 80% erhalten. Die Deacetylierung nach Zemplén[81,82] lieferte das entschützte Thioglycosid **59** in 96%iger Ausbeute.[92] Schließlich wurden die freien Hydroxy-Gruppen mit Natriumhydrid und Benzylbromid verethert. Das Benzyl-geschützte Produkt **60** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 91% isoliert.[83,92] Die Spaltung des Thioglucosids **60** nach Nicolaou[84] zu **55** gelang in 83%iger Ausbeute.[92]
Die so erhaltenen Verbindungen **44**, **49** und **55** sollten zuerst oxidiert und anschließend um eine Methylen-Einheit verlängert werden.

4.1.2 Darstellung der exocyclischen Enolether



44 R^1=OBn, R^2=OBn
49 R^1=F, R^2=OBn
55 R^1=OBn, R^2=F

61 R^1=OBn, R^2=OBn
62 R^1=F, R^2=OBn
63 R^1=OBn, R^2=F

29 R^1=OBn, R^2=OBn
65 R^1=F, R^2=OBn
66 R^1=OBn, R^2=F

Abbildung 4.10: Oxidation und Methylenierung: a) Ac_2O, DMSO, 30 °C, 24 h, **61:** 86%, **62:** 85%, **63:** 86%; b) $TiCp_2(CH_3)_2$ **64**, Toluol, 75-80 °C, 24-48 h, **29:** 81%, **65:** 70%, **66:** 80%.

Die Halbacetale **44**, **49** und **55** wurden zuerst nach der Albright-Goldman-Methode[95] in Ausbeuten von 85-86% zu den Lactonen **61-63** umgesetzt (Abbildung 4.10).[92,96,97] Die Reaktion ähnelt der Swern-Reaktion,[98,99] da sie auch über ein „aktiviertes Dimethylsulfoxid“ verläuft. Im Gegensatz zu der Swern-Oxidation erfolgt die Aktivierung aber mit Essigsäureanhydrid und nicht mit Oxalylchlorid, ferner wird auf den Zusatz von Base verzichtet. Der Mechanismus der Oxidation wird exemplarisch am Halbacetal **44** in Abbildung 4.11 gezeigt.

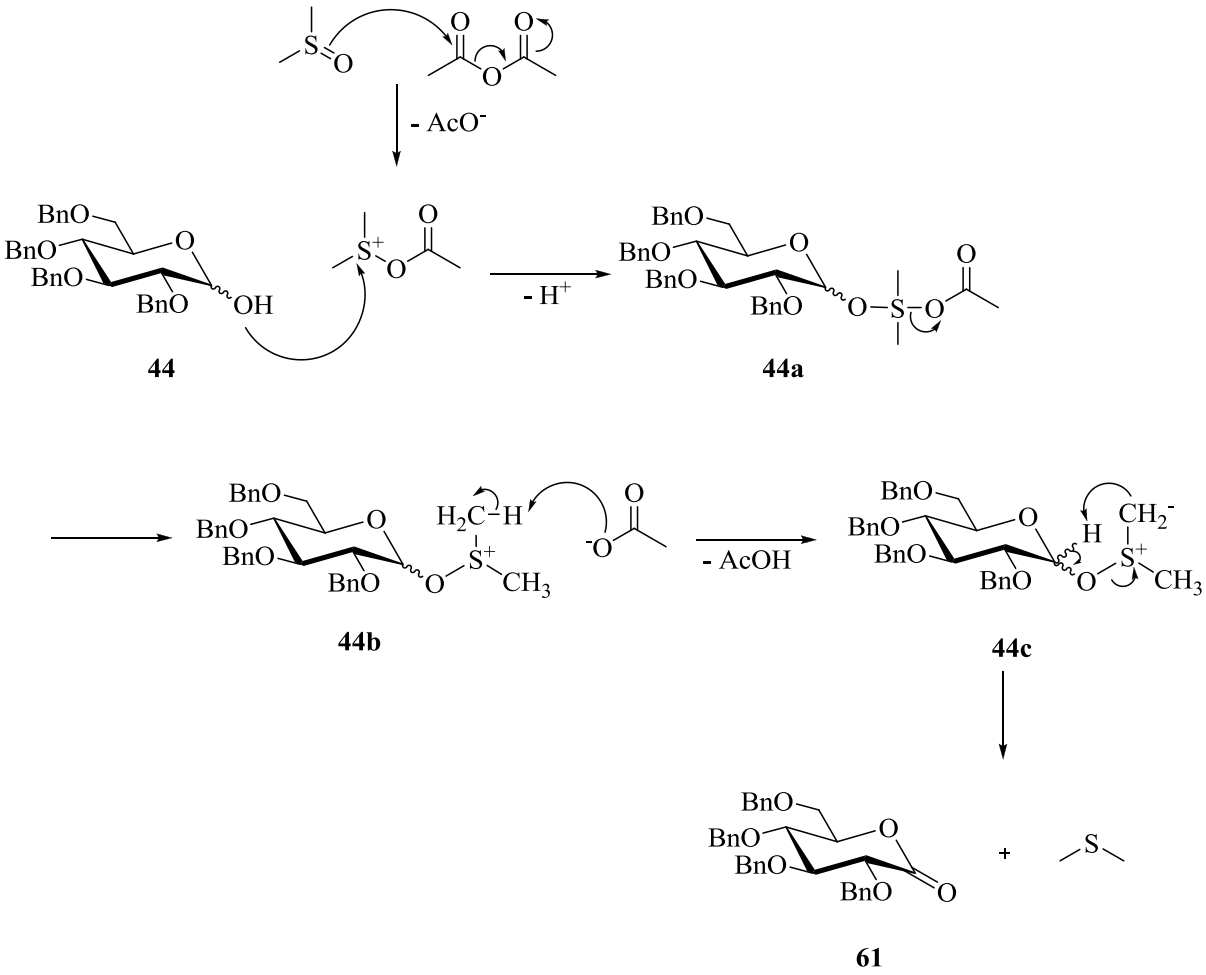


Abbildung 4.11: Mechanismus der Oxidation mit Essigsäureanhydrid und Dimethylsulfoxid.[96,100]

Das Sauerstoff-Atom des Dimethylsulfoxids greift eines der Carbonyl-Sauerstoff-Atome des Essigsäureanhydrids nucleophil an.[96,100] Durch Abspaltung des Acetat-Ions entsteht schließlich ein „aktiviertes Dimethylsulfoxid“, nämlich das Sulfonium-Ion. Dieses reagiert mit dem Halbacetal **44** zum Sulfuran **44a**. Nach der Dissoziation entsteht das Sulfonium-Salz **44b**, welches durch das Acetat-Anion zum Sulfonium-Ylid **44c** deprotoniert wird. Die β-Eliminierung über einen cyclischen Übergangszustand liefert schließlich das gewünschte Lacton **61** und Dimethylsulfid als Nebenprodukt der Oxidation. Die einfache Aufarbeitung und die milden Reaktionsbedingungen sprechen für diese Oxidationsmethode.

Die Kettenverlängerung um eine Methyleneinheit stellt den entscheidenden Schritt in der Synthese der Ketoheptosen und ihrer Derivate dar. Dies geschieht durch die Reaktion des

Petasis-Reagenzes (**64**)[101] mit den Lactonen **61-63** zu den entsprechenden exocyclischen Enolethern **29**, **65** und **66** (Abbildung 4.10).[92,102] Das Petasis-Reagenz (**64**) sowie Tebbe´s (**67**)[103] und Grubbs´ Reagenz (**68**)[104] generieren unter bestimmten Reaktionsbedienungen durch α-Eliminierung den Sechzehn-Valenzelektronen-Schrock-Carben-Komplex **69** (Abbildung 4.12).[105]

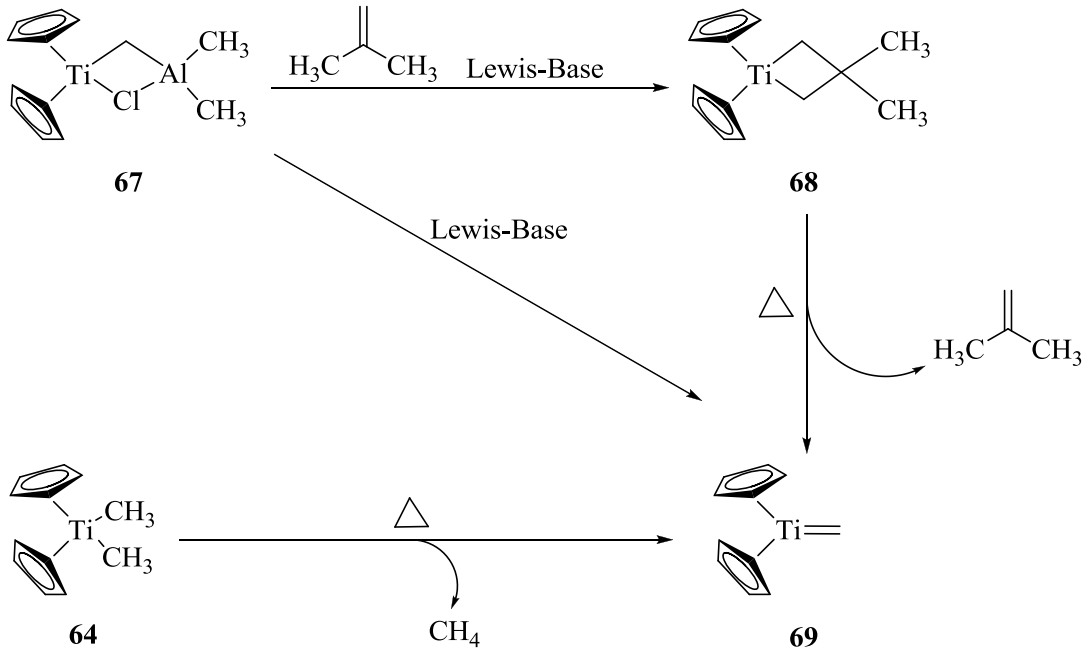


Abbildung 4.12: Methylenierungsreagenzien.[105]

Die Schrock-Carbene haben gemeinsam ein elektrophiles Metallzentrum und ein nucleophiles Kohlenstoff-Atom des Carbens. Die daraus resultierende Ylid-Struktur **69** ist vergleichbar mit einem Phosphonium-Ylid der Wittig Reaktion,[106,107] was die Reaktion mit den Carbonylverbindungen erklärt. Das Titan-Methyliden **69** ist in der Lage ähnlich wie ein Wittig-Reagenz unterschiedliche Carbonylverbindungen wie z. B. Aldehyde und Ketone aber auch basisch labile, sterisch anspruchsvolle und Substrate geringerer Carbonylaktiviät wie Ester, Amide, Lactone etc. in Alkene umzuwandeln.[108,109]

Ein anderes Einsatzgebiet für die Schrock-Carbene bieten Metathese Reaktionen. Als Beispiel gilt die ROMP-Reaktion von Norbornen mit Dimethyltitanocen (**64**) in der Rolle des Metathese-Katalysators.[110] Die Fähigkeit gleichzeitig als Methylenierungsreagenz und

Metathese-Katalysator zu wirken, wird bei einigen Synthesen ausgenutzt, wobei die Methylenierungreaktion gegenüber der Metathese-Reaktion bevorzugt ist. Nicolaou *et al.*[111] z.B. entwickelten eine Eintopf-Methylenierung-RCM-Reaktion mit Dimethyltitanocen (**64**).

Das Petasis-Reagenz oder Dimethyltitanocen (**64**) wurde zuerst 1956 von Clauss und Bestian (beide Hoechst AG) durch Substitution von Chlor-Atomen in Titanocendichlorid mit Methyllithium dargestellt.[112] Anstatt Methyllithium wird auch das Grignard-Reagenz wie z.B. Methylmagnesiumchlorid verwendet.[113] Die Verwendung des Dimethyltitanocens (**64**) für Methylenierungsreaktionen von Carbonylverbindungen wurde durch Petasis *et al.*[101] etabliert. Das Petasis-Reagenz (**64**) ist in den meisten organischen aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Tetrahydrofuran, Toluol, Diethylether, Dichlormethan oder Hexan löslich.[108] Es kann in Lösung und unter Luft- und Lichtausschluss lange Zeit gelagert werden, in festem Zustand und bei Raumtemperatur kann es sich aber in wenigen Stunden zersetzen.[114] Im Vergleich zu anderen Methylenierungsreagenzien ist die Darstellung und Handhabung des Dimethyltitanocens (**64**) wesentlich leichter. Es ist luft- und feuchtigkeitsstabiler sowie weniger azide als das Tebbe Reagenz (**67**), da vor allem keine Lewis-sauren Aluminium-Nebenprodukte entstehen.[114] Dies ermöglicht Umsetzungen mit säurelabilen Verbindungen.

Der Mechanismus der Reaktion vom Lacton **61** mit dem Petasis Reagenz (**64**) ist exemplarisch in Abbildung 4.13 zu sehen.

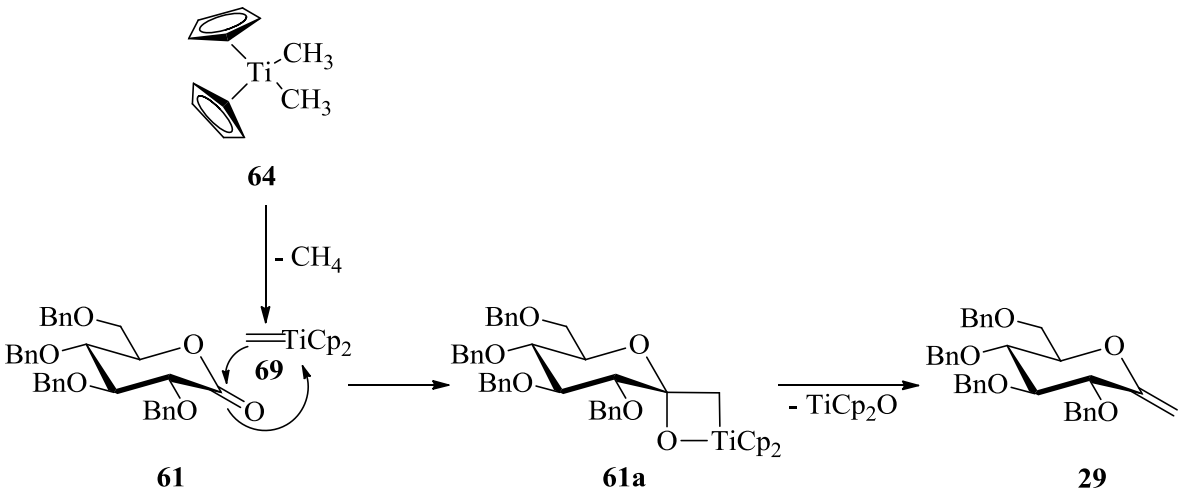
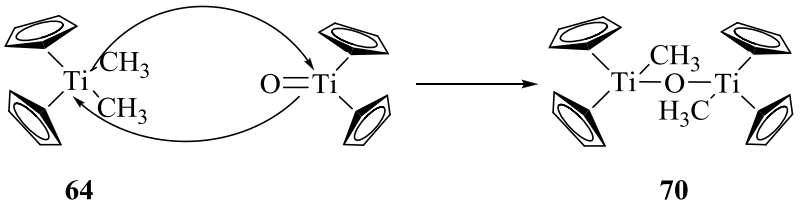


Abbildung 4.13: Mechanismus der Methylenierung.

Der Carben-Komplex **69** entsteht bei höherer Temperatur oder bei Mikrowellen-Einstrahlung durch α-Eliminierung und Abspaltung von Methan. Das Titan-Ylid **69** bildet mit Lacton **61** in einer [2+2]-Cycloaddition ein Oxatitanacyclobutan **61a**, welches in Titanocenoxid und den Enolether **29** zerfällt. Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung der sehr starken Titan-Sauerstoff-Doppelbindung. ^{2}D- und ^{13}C-Markierungsexeperimente haben dieses bestätigt.[115] Der Mechanismus entspricht dem der Metathese-Reaktion mit dem Unterschied, dass es sich um eine irreversible Reaktion handelt.[114]

Das bei der Reaktion entstehende Titanocenoxid kann mit **64** zu einem über ein Sauerstoff-Atom verbrückten Dititan-Komplex **70** reagieren (Abbildung 4.14).[116] Diese Nebenreaktion verringert die Ausbeute. Um dem entgegenzuwirken werden meistens 2 eq. von Dimethyltitanocen (**64**) eingesetzt.

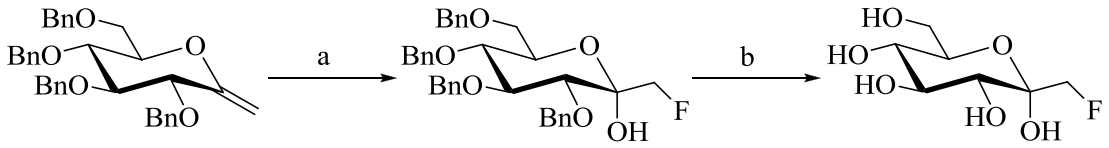


64 **70**

Abbildung 4.14: Verbrückter Di-Titan-Komplex 70.[116]

4.1.3 Funktionalisierung der exocyclischen Enolether

Die 1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**71**) wurde ausgehend von dem exocyclischen Glucal **29** in zwei Schritten durch elektrophile Addition von Selectfluor® (**53**) an die Doppelbindung und darauffolgende Entschützung dargestellt (Abbildung 4.15).[90]



29 **72** **71**

Abbildung 4.15: Darstellung der 1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (71): a) Selectfluor® (**53**), DMF, H_2O, RT, 12 h, 65%; b) H_2, $Pd(OH)_2/C$, MeOH, EtOAc, RT, 24 h, quant.[92]

Die Umsetzung des exocyclischen Enolethers **29** zur Benzyl-geschützten 1-Fluor-*gluco*-heptulose **72** erfolgte in 65%iger Ausbeute.[92] Das Signal bei -226.2 ppm im ^{19}F-NMR-Spektrum mit einer geminalen Fluor-Proton Kopplungskonstante $J_{1a,F-1} = J_{1b,F-1} = 47.5$ Hz zeigt eindeutig die Einführung des Fluor-Atoms (Abbildung 4.16). Dadurch erklärt sich auch die zusätzliche Aufspaltung der Protonen an der Position 1 und deren Tieffeldverschiebung in ^{1}H-NMR-Spektrum. Anhand eines NOESY-Experiments wurde festgestellt, dass nur das α-Anomer erhalten wurde. Die beobachtete Signalverstärkung zwischen dem Proton der

Hydroxy-Gruppe am anomeren Zentrum und den Protonen in Position 4 und 6 lässt darauf schließen.

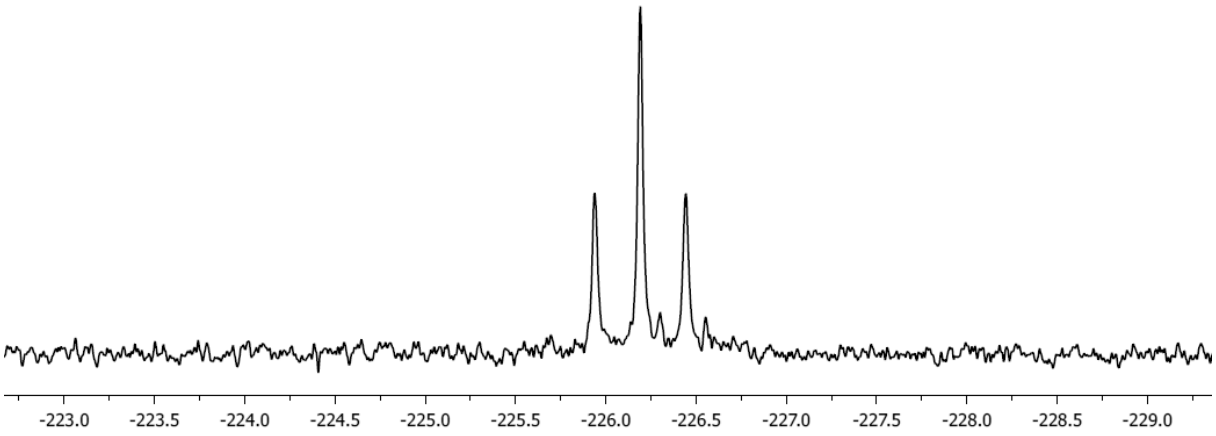


Abbildung 4.16: ^{19}F-NMR-Spektrum von 72.

Im letzten Schritt wurden die Benzyl-Schutzgruppen unter Wasserstoffatmosphäre mit einem Palladiumkatalysator in Methanol/Ethylacetat entfernt. Die 1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**71**) wurde durch säulenchromatographische Reinigung an RP-18 Kieselgel mit Wasser als Eluent in quantitativer Ausbeute erhalten.[92,117] Die vergleichbaren Verbindungen wie D-*Manno*-heptulose (**15**) und D-*Gluco*-heptulose (**16**) zeigen keine Mutarotation in wässriger Lösung.[35,118] Daher handelt es sich bei dem isolierten Produkt mit hoher Sicherheit um das α-Anomer.

Die 3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**73**) und 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**) wurden ausgehend vom exocyclischen Enolether **65** in wenigen Schritten erhalten (Abbildung 4.17).[92]

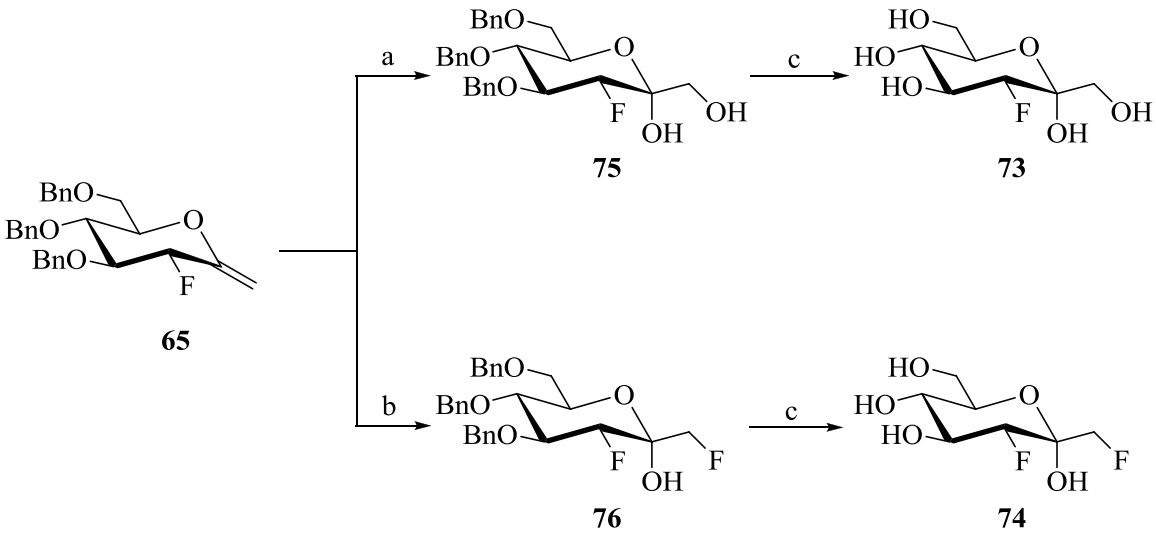


Abbildung 4.17: Darstellung von 3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (73) und 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (74) aus 65: a) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, $K_2OsO_2(OH)_4$, ^{t}BuOH, H_2O, RT, 24 h, 87%; b) Selectfluor® (**53**), DMF, H_2O, RT, 12 h, 75%; c) H_2, $Pd(OH)_2$/C, MeOH, EtOAc, RT, 24 h, **73:** 92%, **74:** 86%.[92]

Zuerst wurde der Enolether **65** unter Sharpless-Bedingungen[119,120,121] zu dem Diol **76** bishydroxyliert. Als Oxidationsmittel diente Osmiumtetroxid, welches wegen der hohen Kosten und der sehr hohen Toxizität nur in katalytischer Menge eingesetzt wurde. Osmiumtetroxid wird *in situ* durch Oxidation von Kaliumosmat(VI)-Dihydrat mit Kaliumhexacyanoferrat(III) hergestellt. Das Olefin **65** wird dann in einer 1,3-dipolaren Cyloaddition von Osmium(VIII)oxid angegriffen (Abbildung 4.18).[122,123,124] Dabei entsteht das Intermediat **65a**, ein cyclischer Diester der Osmium(VI)säure. Die anschließende Hydrolyse liefert das *cis*-Diol **75** und Osmium(VI)säure, die durch eine stöchiometrische Menge des eingesetzten Kooxidans regeneriert wird. Das Produkt wurde in einer guten Ausbeute von 87% erhalten.[92]

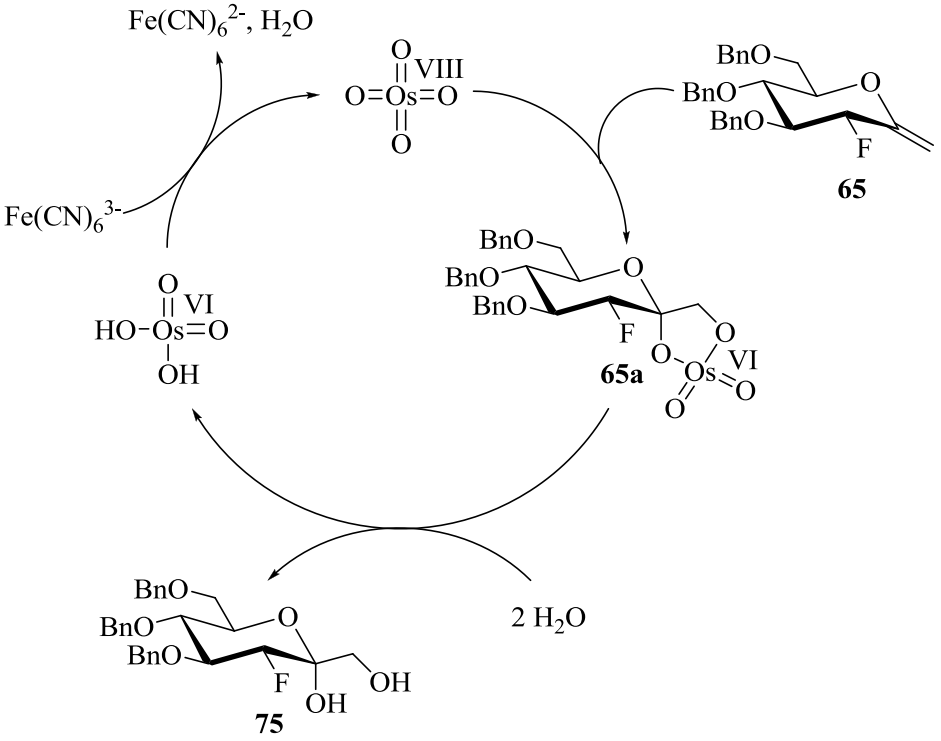


Abbildung 4.18: Mechanismus der Bishydroxylierung.[122]

Ferner wurde der Enolether **65** durch elektrophile Addition mittels Selectfluor® (**53**) zu 4,5,7-Tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**76**) umgesetzt (Abbildung 4.17).[90] Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie wurde **76** in einer Ausbeute von 75% erhalten.[92] Der Beweis für die erfolgreiche Fluorierung an der Position 1 wurde durch ^{19}F-NMR-Spektrum erbracht (Abbildung 4.19). Zusätzlich zu dem Signal bei -197.1 ppm, welches mit einer geminalen Kopplungskonstante $J_{3,F-3}$ = 50.6 Hz und einer vicinalen Kopplungskonstante $J_{4,F-3}$ = 12.4 Hz einem Fluor-Atom an der Position 3 zugeordnet werden kann, taucht ein neues Signal bei -227.8 ppm mit einer geminalen Kopplungskonstante $J_{1a,F-1} = J_{1b,F-1}$ = 47.1 Hz auf. Dieses ist vergleichbar mit dem Fluor-Signal von 3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**72**), was die chemische Verschiebung, die Kopplungskonstante sowie das Kopplungsmuster betrifft.

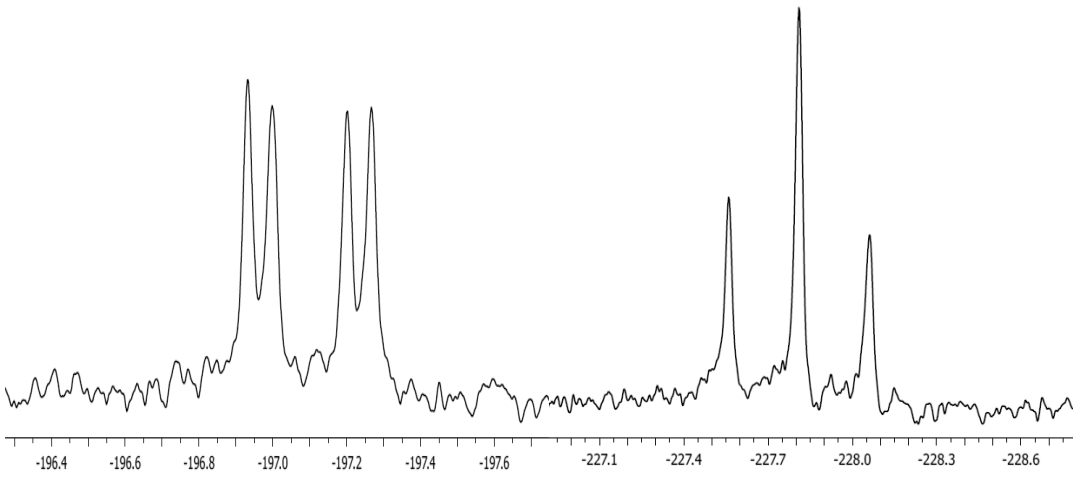


Abbildung 4.19: ^{19}F-NMR-Spektrum von 4,5,7-Tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-1,3-difluor-α-D-gluco-hept-2-ulose (76).

Die beiden Verbindungen **75** und **76** wurden in anomerenreiner Form isoliert. Die α-Konfiguration wurde mittels NOESY-Experiment bestimmt. 3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**73**) und 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**) wurden anschließend durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in Ausbeuten von 92% und 86% erhalten.[92,117]

Das exocyclische Glucal **66** wurde weiterhin zum Diol **77** bishydroxyliert.[119,120,121] Dabei betrug die Ausbeute 91%.[92] Die anschließende Hydrierung der Verbindung **77** führte zu 7-Desoxy-7-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**78**) in 94%iger Ausbeute.[92,117] Ferner konnte durch die Fluorierung von Enolether **66** mit Selectfluor® (**53**) das 1,7-Difluorid **79** in einer Ausbeute von 74% erhalten werden.[90,92]

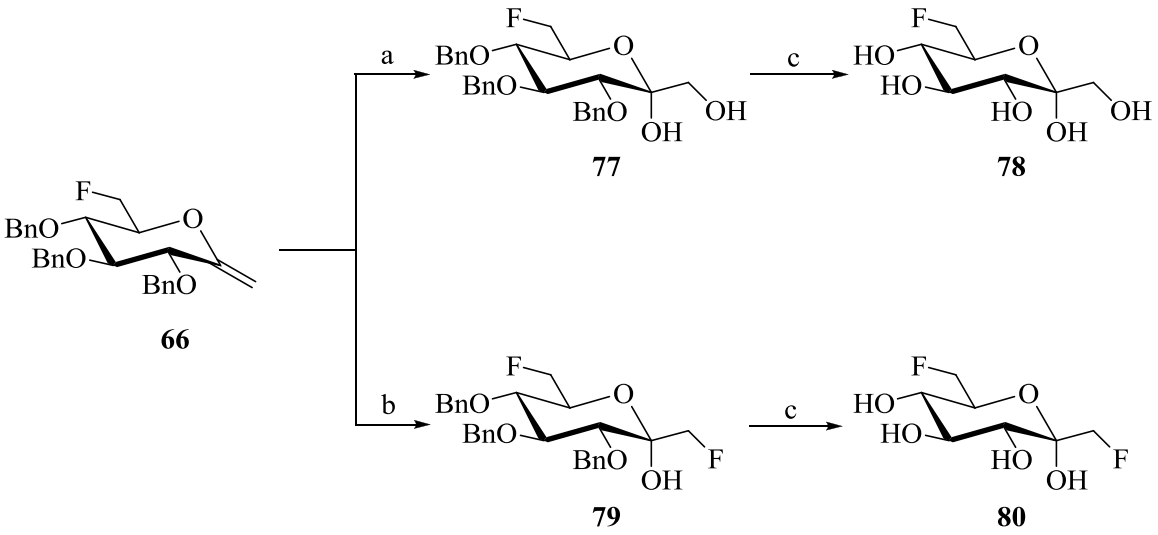


Abbildung 4.20: Darstellung von 7-Desoxy-7-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (78) und 1,7-Desoxy-1,7-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (80) aus Enolether 66: a) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, $K_2OsO_2(OH)_4$, ^{t}BuOH, H_2O, RT, 24 h, 91%; b) Selectfluor® (**53**), DMF, H_2O, RT, 12 h, 74%; c) H_2, $Pd(OH)_2$/C, MeOH, EtOAc, RT, 24 h, **78:** 94%, **80:** 95%.[92]

In Abbildung 4.21 ist das ^{19}F-NMR-Spektrum der 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,7-desoxy-1,7-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**79**) zu sehen. Das Signal bei -226.6 ppm mit einer geminalen Kopplungskonstante $J_{1a,F-1} = J_{1b,F-1} = 47.7$ Hz konnte dem Fluor-Atom an der Position 1 zugeordnet werden. Das andere Signal bei -230.9 ppm mit einer geminalen Kopplungskonstante $J_{7a,F-7} = J_{7b,F-7} = 48.2$ Hz und einer vicinalen Kopplungskonstante $J_{6,F-7} = 28.8$ Hz entspricht dem Fluor-Atom an der Position 7.

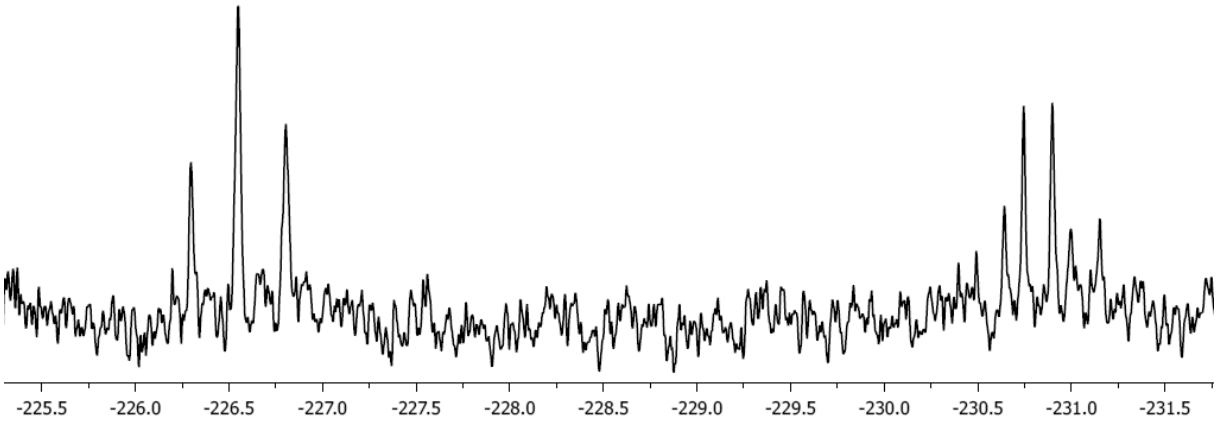


Abbildung 4.21: ^{19}F-NMR-Spektrum von 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,7-desoxy-1,7-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (79).

Die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether lieferte 1,7-Desoxy-1,7-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**80**) in 95%iger Ausbeute.[92,117]

4.1.4 Biologische Untersuchungen mit Zellkulturen

Die in Abbildung 4.22 gezeigten ^{19}F-Heptulosen wurden einer Reihe von biologischen Tests unterzogen.[117,125]

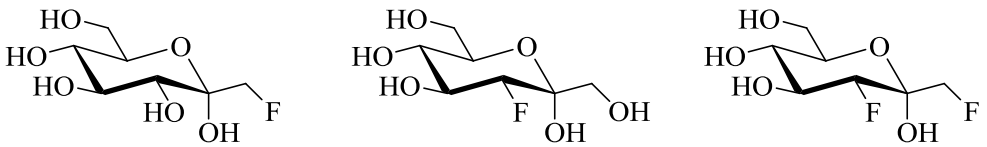


Abbildung 4.22: ^{19}F-Heptulosen.

Zuerst wurde der Einfluss auf die Zellviabilität der INS-1 Zellen, ausgedrückt über den Zellindex (Kombination aus Anzahl von Zellen, deren Größe und Adhäsion), durch ^{19}F-Heptulosen innerhalb von 71 Stunden geprüft. Als Referenz für die normale Zellviabilität wurden 10 mM L-Glucose-Lösung und Kontroll-Medium verwendet. Zusätzlich wurde ein Zytokin-Gemisch eingesetzt, das eine erwartungsgemäße Reduktion der Zellviabilität zeigte (Abbildung 4.23).[125]

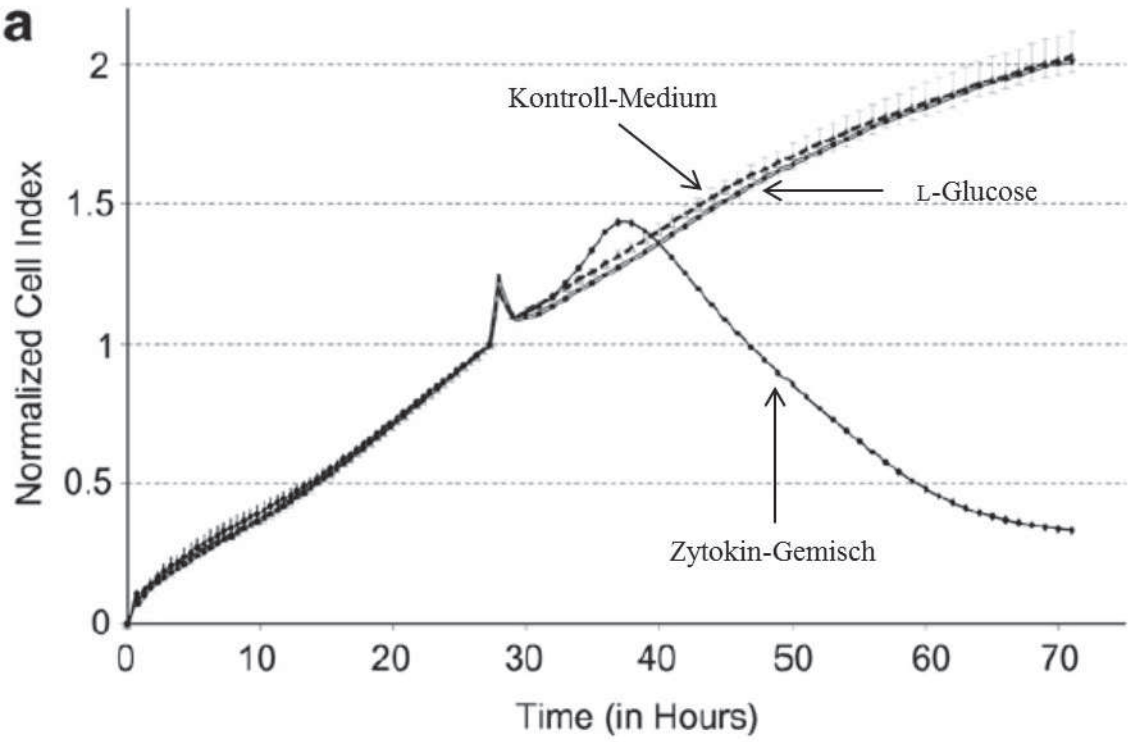


Abbildung 4.23: Zellviabilität von Kontroll-Medium, Zytokin-Gemisch und L-Glucose.[125]

Bei den ^{19}F-Heptulosen wurde eine kurzfristige Reduktion der Zellviabilität beobachtet, die nach 20 Stunden in erneutes Zellwachstum überging (Abbildung 4.24).[125] Die Ausname stellte nur die 1,3-Didesoxy-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**) dar, bei der die Ablösung der Zellen von der Oberfläche einsetzte.

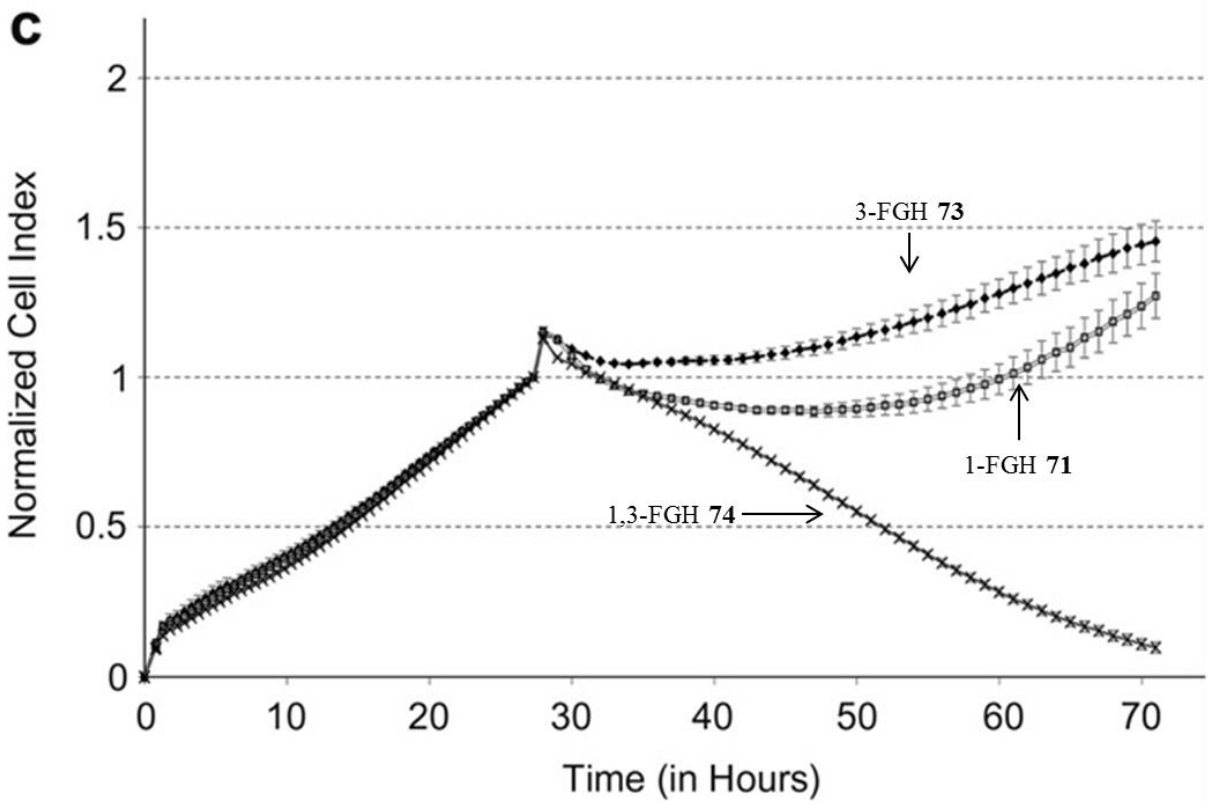


Abbildung 4.24: Zellviabilität von 71, 73 und 74.[125]

Zum besseren Veranschaulichung der Zellviabilität wurden die Flächen unter den Kurven für 11 Stunden und 44 Stunden nach der Exposition berechnet (Tabelle 2).[125]

Tabelle 2: Zellviabilität nach 11 Stunden.[125]

Bedingung	Viabilität (%)
Kontroll-Medium	100.00 ± 0.99
Zytokin-Gemisch	103.05 ± 0.78
L-Glucose	97.43 ± 0.45
1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**71**)	79.63 ± 0.44
3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**73**)	86.23 ± 0.63
1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**)	77.55 ± 0.40

Die Reduktion der Zellviabilität nach 11 Stunden betrug bei allen ^{19}F-Heptulosen im Durchschnitt 16.29 ± 2.39%. Dagegen konnte man nach 44 Stunden bei 1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**71**) und 3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**73**) eine Reduktion zwischen 30% und 40% beobachten, während 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**) eine mit dem Zytokin-Gemisch vergleichbare Reduktion der Zellviabilität zeigte.
Die Aufnahme von ^{19}F-Heptulosen wurde an Leberzellen von Ratten ermittelt. Die Zellen wurden 20 min lang mit einer 25 mM Lösung einer der ^{19}F-Heptulosen inkubiert und anschließend von dem Inkubationsmedium durch Zentrifugieren getrennt. Die Bestimmung der Konzentration in den Zellpellets und dem Überstand erfolgte durch ^{19}F-NMR-Spektroskopie gegen den internen Standard 5-Fluorcytosin. Dabei wurde festgestellt, dass ein Unterschied in der chemischen Verschiebung von Fluor-Atomen in den Zellpellets sowie der Überstand innerhalb der Fehlergrenze liegt und ± 0.1 ppm beträgt. Deswegen konnte nicht eindeutig bewiesen werden, ob die fluorierten Heptulosen in der Zelle phosphoryliert werden. Dennoch ist die Bildung phosphorylierter Heptulosen nicht ausgeschlossen, da eine geringere Differenz in der chemischen Verschiebung bei [^{18}F]FDG **39** und [^{18}F]FDG-6-phosphat **40** beobachtet wurde.[126,127] Die Aufnahme je nach eingesetzter ^{19}F-Heptulose betrug zwischen

0.15 (**71**) und 0.12 (**73** sowie **74**) µmol pro 3 x 10^6 Zellen bei einer Anfangskonzentration der Lösung von 25 mM.

Als letztes wurde die Inhibition der Insulinsekretion durch Heptulosen geprüft. Die Insulinsekretion wurde in Pankreaseinseln (8 Inseln/0.3 mL) durch Radioimmunoassay nach 90 min Inkubationszeit gemessen (Tabelle 3).[125,128] Es wurde beobachtet, dass sich durch Steigerung der D-Glucose-Konzentration von 2.8 mM bis auf 10.0 mM die Insulinproduktion verdoppelte. Nach der Zugabe von D-*Manno*-heptulose (**15**) sank sie um ein Viertel, blieb aber höher als bei einer D-Glucose-Konzentration von 2.8 mM. Die 1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**71**) war auch in der Lage die Insulinsekrektion vegleichbar wie die D-*Manno*-heptulose (**15**) zu inhibieren. Dagegen zeigten die 3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**73**) und 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**) nur eine geringfügige Hemmung der Insulinsekretion.

Tabelle 3: Hemmung der Insulinsekretion.[125]

D-Glucose (mM)	D-Heptulose (10.0 mM)	Insulinsekretion (µU/Insel pro 90 min)
2.8	-	45.3 ± 2.2
10.0	-	108.1 ± 4.0
10.0	D-*Manno*-heptulose (**15**)	59.9 ± 3.6
10.0	1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**71**)	68.4 ± 1.7
10.0	3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**73**)	92.1 ± 2.3
10.0	1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**74**)	98.8 ± 1.9

Zusammenfassend lässt sich aus den durchgeführten Tests festellen, dass **71**, **73** und **74** von Zellen aufgenommen werden und gleichzeitig die Insulinsekretion in den Pankreaseinseln hemmen. Dabei wurden die besten Ergebnisse mit Verbindung **71** erzielt. Was die Zellviabilität betrifft, wurde eine bessere Verträglichkeit von **73** beobachtet.

4.2 Synthese der Amino-ketoheptosen

4.2.1 Darstellung der 1-Amino-ketoheptose-Derivate

Die 1-Amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose-hydroacetat (**81**) konnte über wenige Schritte aus dem exocyclischen Enolether **29** dargestellt werden (Abbildung 4.25). Als erstes wurde das Glucal **29** unter Sharpless-Bedienungen[119,120,121] in das Diol **23** umgewandelt.[40] Die Reaktion verlief mit 90%iger Ausbeute. Bei der darauffolgenden Mesylierung der Benzyl-geschützen α-D-*Gluco*-heptulose **23** mit Mesylchlorid wurde nur das 1-*O*-Mesyl-Derivat **82** in einer Ausbeute von 89% erhalten. Die Mesyl-Gruppe wurde anschließend durch Natriumazid substituiert. Hierbei konnte das Produkt **33** in einer Ausbeute von 88% erhalten werden. Die darauffolgende Hydrierung führte schließlich zu dem gewünschten Produkt **81** in 94%iger Ausbeute.

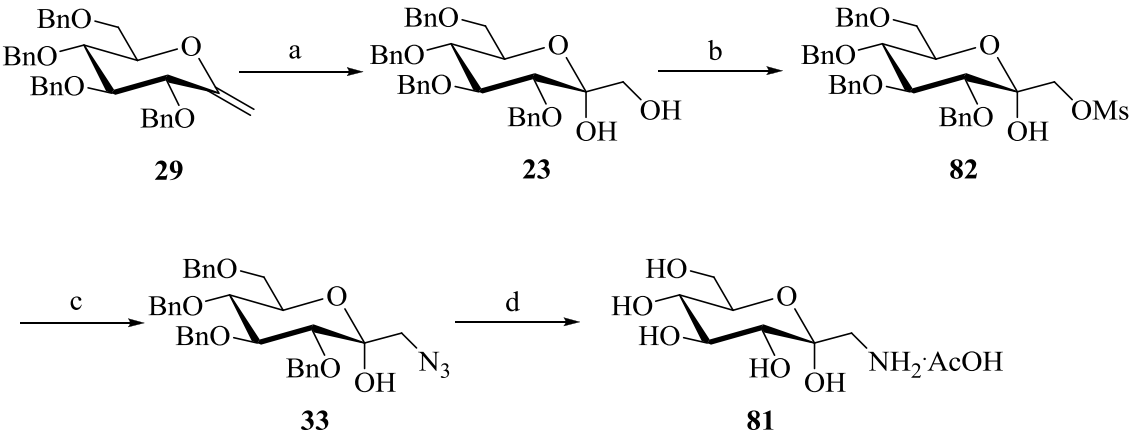
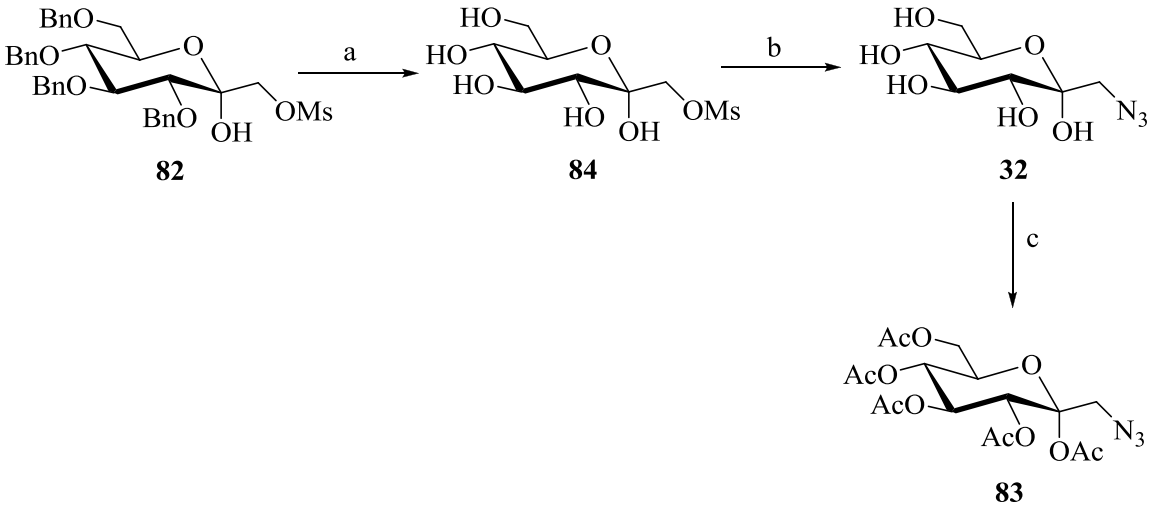


Abbildung 4.25: Darstellung des Amins 81: a) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, $K_2OsO_2(OH)_4$, ^{t}BuOH, H_2O, RT, 24 h, 90%; b) MsCl, Pyridin, 0 °C→RT, 1 h, 89%, c) Bu_4NN_3, DMF, 90 °C, 24 h, 88%; d) H_2, AcOH, H_2O, Pd/C, RT, 48 h, 94%.

In Abbildung 4.26 ist die Synthese der peracetylierten 1-Azido-1-desoxy-α-D-*gluco*-heptulose **83** zu sehen. Die bekannte Benzyl-geschützte 1-*O*-Mesyl-α-D-*gluco*-heptulose **82**[45] wurde

unter Wasserstoffatmosphäre mit Palladiumkatalysator entschützt. Das Produkt **84** wurde dabei in 84% Ausbeute erhalten. Das Azid **32** wurde schließlich durch nucleophile Substitution mit Natriumazid in einer Ausbeute von 88% erhalten. Im nächsten Schritt wurden die freien Hydroxygruppen acetyliert. Die Ausbeute betrug dabei 73%.

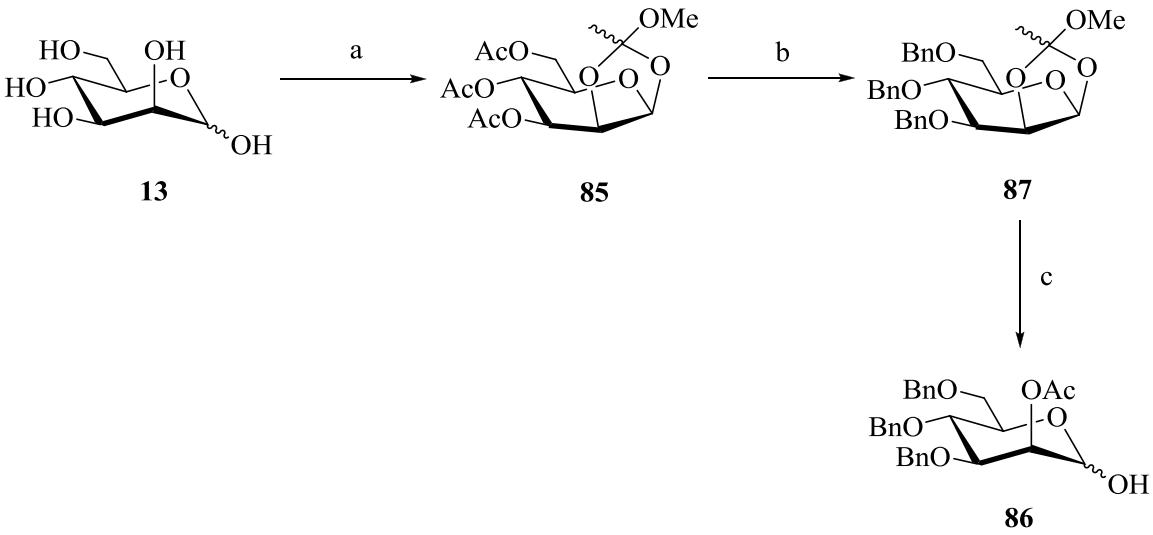


82 **84** **32** **83**

Abbildung 4.26: Darstellung des Azids 83: a) H_2, $Pd(OH)_2/C$, MeOH, RT, 30 h, 84%; b) NaN_3, DMF, RT, 96 h, 88%; c) Ac_2O, Pyridin, RT, 48 h, 73%.

4.2.2 Darstellung der 3-Amino-ketoheptose-Derivate

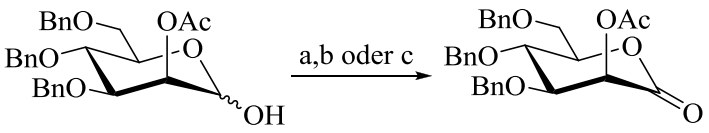
Die Synthese des 3-Amino-Derivats der D-*Gluco*-heptulose (**16**) gestaltete sich wesentlich schwieriger. Dabei war die Frage, wann die Amino-Gruppe eingeführt werden sollte von großer Bedeutung. Eine der Syntheserouten beinhaltete die Synthese des Enolethers mit temporärer Schutzgruppe, nach deren selektiver Entfernung die Amino-Gruppe über eine Substitution mit Azid eingeführt werden konnte. Wegen der Inversion der Konfiguration bei der nucleophilen Substitution wird von D-Mannose (**13**) ausgegangen.



13 **85** **87** **86**

Abbildung 4.27: Darstellung des Halbacetals 86: a) 1. Ac_2O, kat. $HClO_4$; 2. AcOH, HBr; 3. MeOH, DCM, 2,6-Lutidin, RT, 24 h, 80%; b) 1.NaOMe, MeOH, RT, 4 h; 2. NaH, Bu_4NI, BnBr, DMF, RT, 12 h, 78%; c) AcOH, H_2O, RT, 12 h, 89%.

Die D-Mannose (**13**) wurde in einer Eintopfreaktion mit einer Ausbeute von 80% in den Orthoester **85** überführt (Abbildung 4.27).[129,130] Die deacetylierung nach Zemplén[81,82] und die anschließende Williamson´sche Ethersynthese mit Benzylbromid verliefen in 78%iger Ausbeute.[83] Das Halbacetal **86** wurde danach durch saure Hydrolyse des Benzyl-geschützten Orthoesters **87** in 89%iger Ausbeute erhalten.[131] Die Acetyl-Schutzgruppe an der Position 2 dient hier als temporäre Schutzgruppe, die nach der Kettenverlängerung selektiv entfernt werden kann.



86 **88**

Abbildung 4.28: Oxidation von Halbacetal 86: a) Ac_2O, DMSO, 30 °C, 24 h, 79%; b) TPAP, NMO·H_2O, Acetonitril, MS 3Å, 30 min, 85%; c) PCC, DCM, MS 3Å, 24 h, 83%.

Die Oxidation des Halbacetals **86** zum Lacton **88** verlief nach der Albright-Goldman Methode[95] in 79%iger Ausbeute (Abbildung 4.28). Alternativ konnte das Lacton **88** auch mittels Ley-Griffith-Reagenz[132,133] erhalten werden. Als Oxidationsmittel dient Tetrapropylammoniumperruthenat, genauer gesagt das Perruthenat(VII)-Ion, welches aus Ruthenium(III)chlorid durch Oxidation mit Natriumbromat dargestellt wird.[134] Dieses Reagenz ist sehr selektiv und mild was die Umsetzung von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen betrifft. Wegen der hohen Kosten wird meistens in stöchiometrischer Menge *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Kooxidans eingesetzt. Als Nebenprodukt bei der Reaktion entsteht Wasser, das zur Bildung von Aldehydhydraten führt und die Überoxidation zu Carbonsäuren ermöglicht. Deswegen wird Molekularsieb zugesetzt, das das entstehende Wasser abfängt. Anderseits kann der Einsatz von wenigen Äquivalenten Wasser die direkte Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren ermöglichen.[135,136,137]

Der vorgeschlagene Mechanismus für die Oxidation ist in Abbildung 4.29 gezeigt.[133,138] Im ersten Schritt entsteht aus dem Halbacetal **86** und dem Perruthenat(VII)-Ion ein Ruthenium(VII)säureester **86a**. Dieser reagiert durch β-Eliminierung zum Lacton **88** und zu Ruthenium(V)säure. Die Ruthenium(V)säure wird anschließend durch Übertragung eines Oxo-Liganden unter Abspaltung von Wasser reoxidiert. Die Verbindung **88** wurde nach einer Vorschrift von Beignet *et al.*[139] in einer Ausbeute von 85% erhalten.

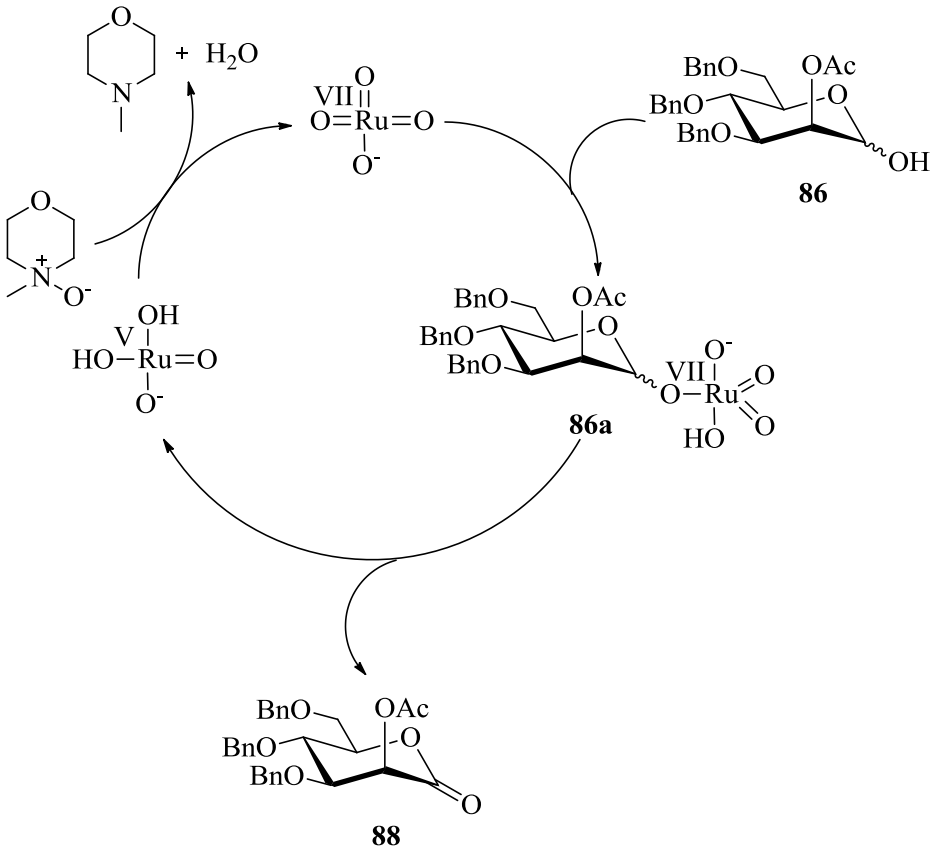


Abbildung 4.29: Mechanismus der Ley-Oxidation.[133,138]

Eine andere Oxidations-Methode nutzt den Einsatz von Chrom(VI)-Verbindungen.[140,141,142,143,144] Die bekannteste Chrom(VI)-Verbindung ist das Jones-Reagenz,[140] ein Chrom(VI)oxid in einem Aceton/Schwefelsäure-Gemisch. Wegen der drastischen Reaktionsbedingungen ist der Einsatz dieser Verbindung aber auf säurestabile Substrate begrenzt. Ein viel milderes Reagenz ist Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder das Corey-Suggs-Reagenz,[144] das durch Reaktion von Chrom(VI)oxid mit Salzsäure und Pyridin dargestellt wird.

Die Oxidation erfolgt nach dem in Abbildung 4.30 gezeigten Mechanismus.[145] Das Halbacetal **86** greift das Pyridiniumchlorochromat in einer S_N2-Reaktion nucleophil an. Nach der Verdrängung des Chlorid-Ions und Protonentransfer entsteht ein Chrom(VI)säurehalbester **86b**. Dieser Halbester liefert nach β-Eliminierung über einen cyclischen Übergangszustand das Lacton **88** in einer Ausbeute von 83%, sowie Chrom(IV)säure.[146,147] Die freigesetzte

Chrom(IV)säure disproportioniert anschließend zu Chrom(III)- und Chrom(VI)-Verbindungen. Als große Nachteile der PCC-Methode gelten die hohe Toxizität und die aufwändige Entsorgung der Chromabfälle.

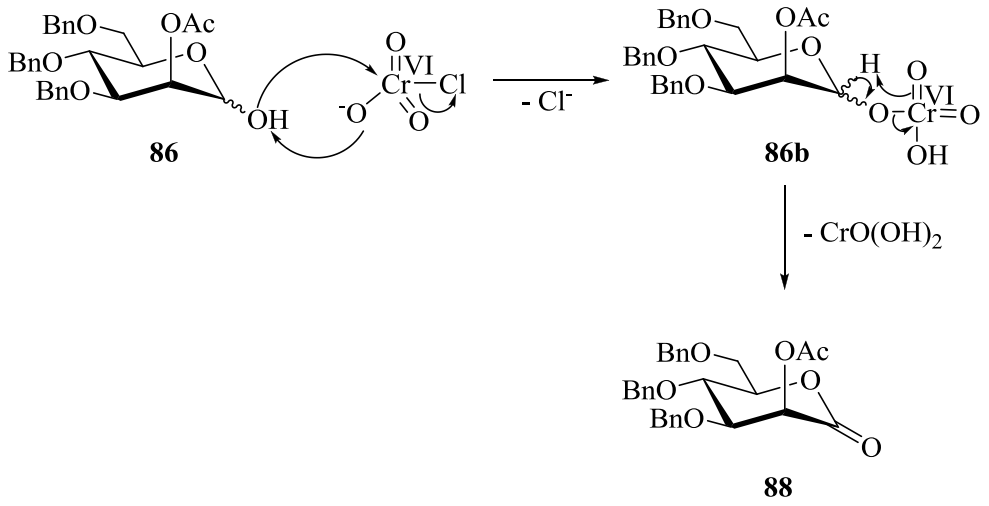


Abbildung 4.30: Mechanismus der Chrom-Oxidation.[145]

Die unterschiedliche Reaktivität der Carbonylverbindungen gegenüber dem Petasis-Reagenz (**64**) erlaubt die selektive Methylenierung von Lactonen in Anwesenheit von Estern.[148] So wurde z. B. von Blüchel *et al.*[147] über die Synthese des Enolethers **89** aus dem Lacton **88** berichtet. Die Verbindung **88** wurde letztendlich in 70%iger Ausbeute zum gewünschten exocyclischen Glycal **89** umgesetzt (Abbildung 4.31). Außer dem Hauptprodukt **89** wurde das Nebenprodukt **90** in einer Ausbeute von 5% isoliert, welches durch Methylenierung der Acetyl-Gruppe des Enolethers **89** entsteht.[147]

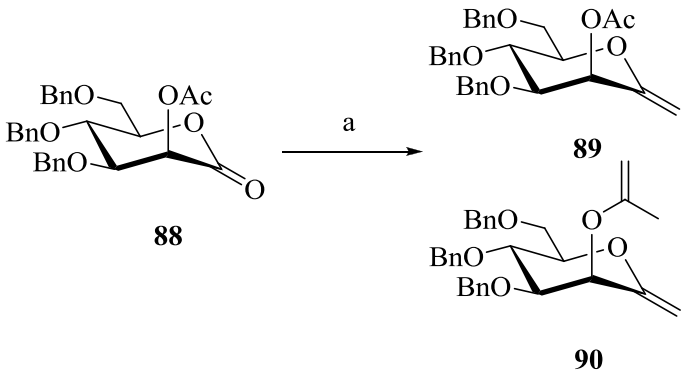


Abbildung 4.31: Darstellung des exocyclischen Enolethers 90: a) $TiCp_2(CH_3)_2$ **64**, Toluol, 75 °C, 48 h, **89:** 70%, **90:** 5%.

Die Acetyl-Schutzgruppe wurde anschließend mit methanolischer Ammoniaklösung entfernt und das Produkt **91** in einer Ausbeute von 97% erhalten. Die nachfolgende Mesylierung zu **92** verlief in 93%iger Ausbeute (Abbildung 4.32).

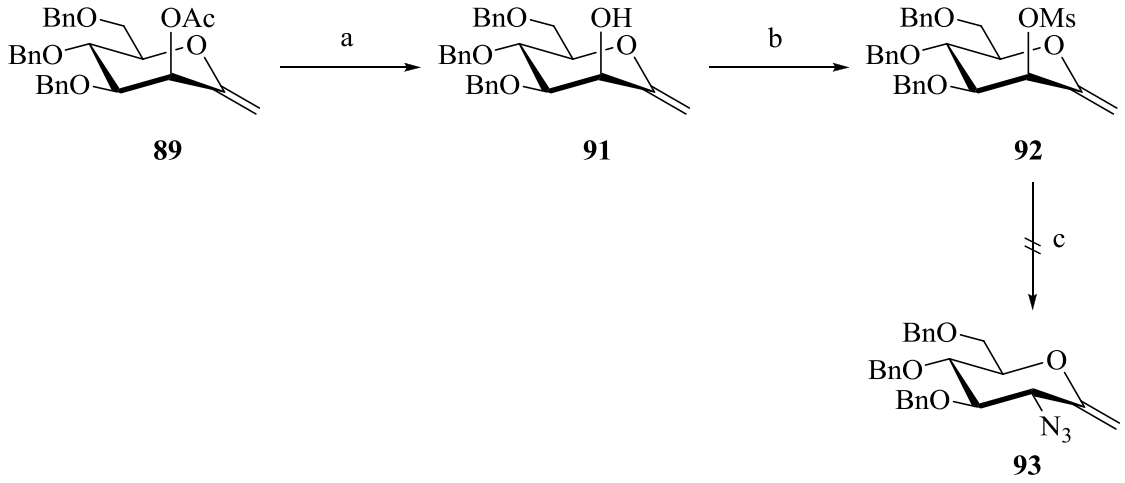


Abbildung 4.32: Darstellung von 92 und Versuch zur nucleophilen Substitution: a) NH_3, MeOH, RT, 24 h, 97%; b) MsCl, NEt_3, DCM, 0 °C, 93%; c) NaN_3, DMF, RT, 24 h.

Die nucleophile Substitution mit Natriumazid in Dimethylformamid ergab ein Produkt, das laut Masse sowie Anzahl der Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum mit dem gewünschten Azid-

Enolether **93** übereinstimmen würde. Im IR-Spektrum ist die spezifische Valenzschwingung des Azids bei 2096.10 deutlich zu sehen (Abbildung 4.33). Es wurde jedoch anhand der ^{13}C- und 2D-NMR-Spektren festgestellt, dass es sich dabei um das Umlagerungsprodukt **94** handelte (Abbildung 4.34).

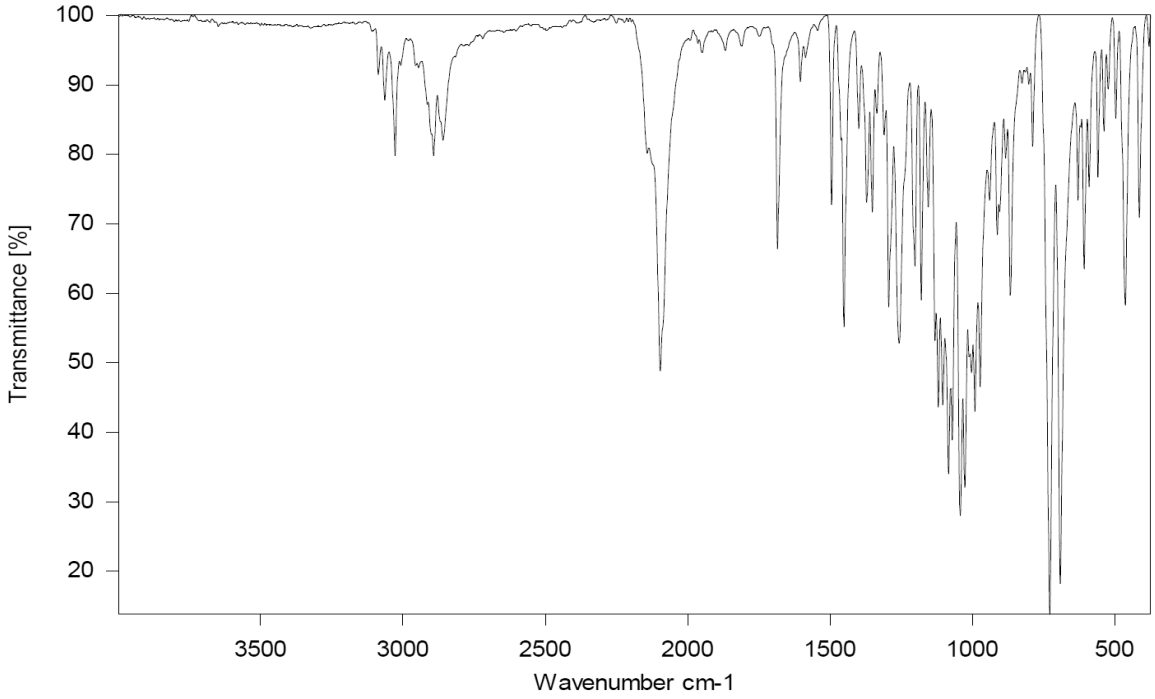
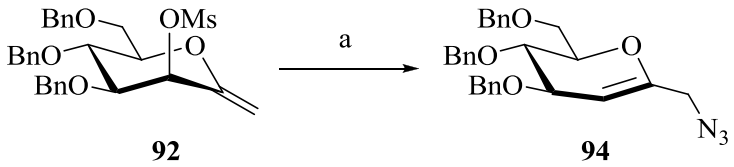


Abbildung 4.33: IR-Spektrum von der Verbindung 94.



92 **94**

Abbildung 4.34: Umlagerungsprodukt 94: a) NaN_3, DMF, RT, 24 h, 86%.

Im ^{1}H-Spektrum wurden unter anderem zwei neuen Protonen-Signale identifiziert, die mit einander koppeln und eine Kopplungskonstante $J_{1a,1b}$ = 14.8 Hz aufweisen. Sie korrelieren mit einem Kohlenstoff-Atom bei 51.4 ppm, dessen Signal im ^{13}C-Spektrum der Verbindung **92**

nicht zu sehen war. Dies entspricht einer Methylen-Gruppe, was auf die Verschiebung der Doppelbindung hinweist.

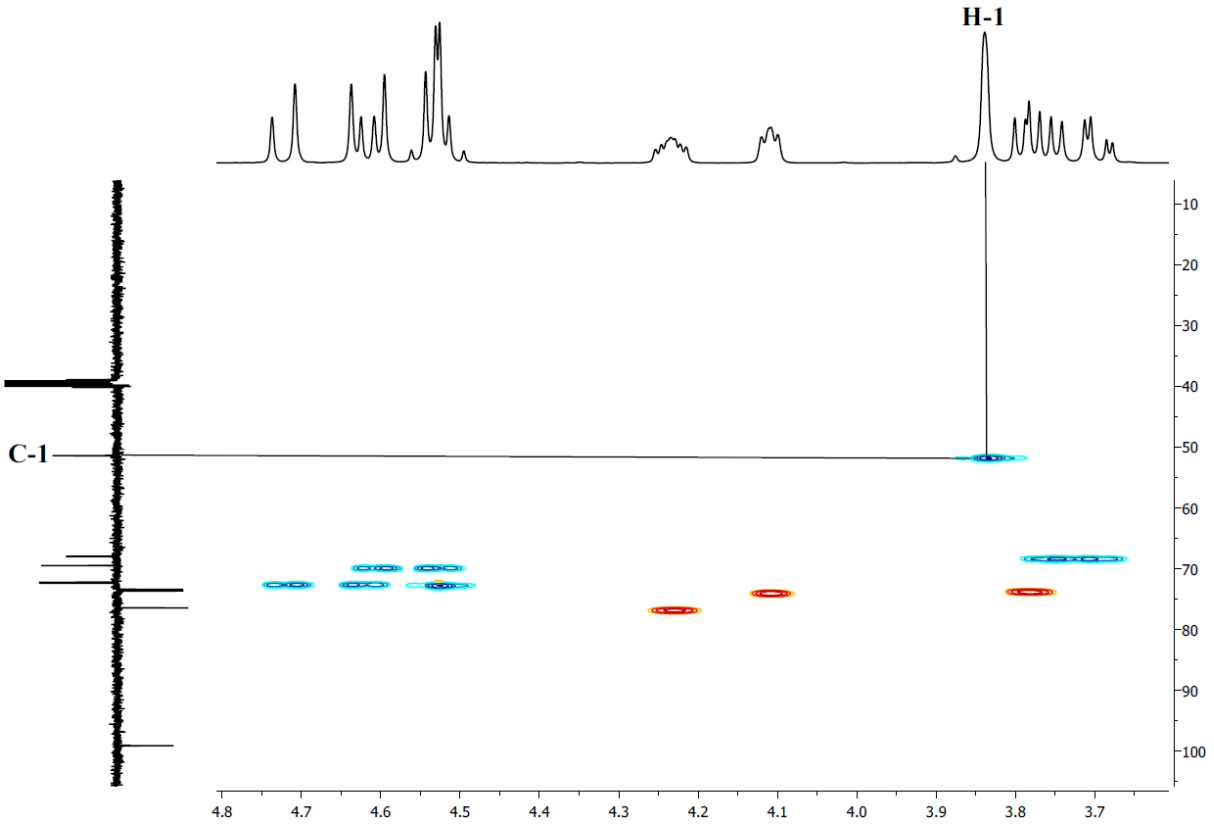


Abbildung 4.35: HSQC-NMR-Spektrum der Verbindung 94.

Die Reaktion verläuft aller Wahrscheinlichkeit nach über einen Mechanismus ähnlich der Ferrier-Umlagerung.[149] Die Reaktionen dieses Typs verlaufen im sauren Milieu. Unter neutralen Bedingungen dagegen ist eine höhere Temperatur erforderlich. Durch Lewis-Säure wird die Abgangsgruppe, meistens eine Acetyl-Gruppe, aktiviert. Bei der nachfolgenden Dissoziation entsteht ein mesomeriestabilisiertes Carbenium-Ion, das von einem Nucleophil am anomeren Zentrum angegriffen wird. Es entsteht eine En-Verbindung unter Doppelbindungs-Verschiebung zur 2,3-Position.

In diesem Fall verläuft die Reaktion bei Raumtemperatur ohne den Zusatz von Lewis-Säure. Dieser Befund ist durch die bessere Abgangsgruppen-Qualität des Mesylats zu erklären. Das Azid-Ion greift die Doppelbindung des exocyclischen Enolethers **92** an, wodurch gleichzeitigt die Mesyl-Abgangsgruppe abgespalten wird. Es entsteht das Glycal **94**.

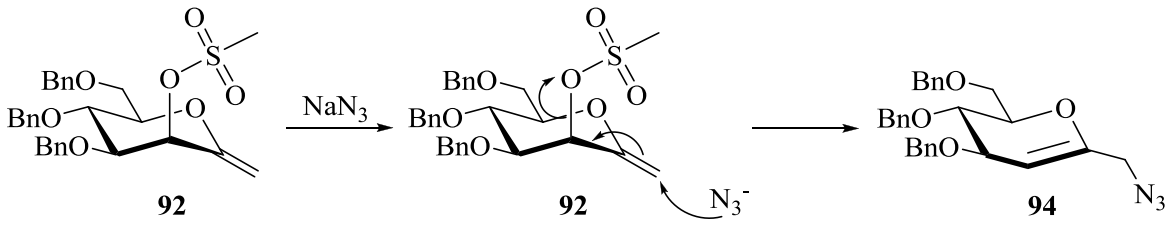


Abbildung 4.36: Mechanismus der Umlagerung.

In der Literatur finden sich wenige Beispiele für diese Art von Substraten. Ogihara *et al.*[150] beschreiben z.B. die Umsetzung von 4,6-*O*-Benzyliden-3-*O*-mesyl-D-allal (**95**) mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriummethanolatlösung (Abbildung 4.37). Die Mesyl-Verbindung **95** wurde *in situ* hergestellt und weiter umgesetzt, da die Isolierung aufgrund ihrer hohen Reaktivität nicht möglich war. Je nach eingesetztem Nucleophil wurden Hex-2-enopyranose **96** und Methyl-4,6-O-benzyliden-β-D-hex-2-enopyranosid **97** in Ausbeuten von 70-90% erhalten (Abbildung 4.37).[150]

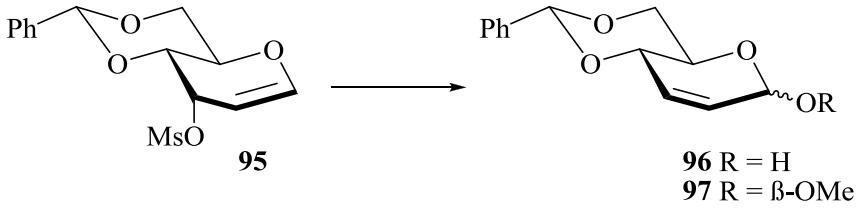


Abbildung 4.37: Ferrier-Umlagerung.[150]

In der Arbeit von Watanabe *et al.*[151] geht es um die Reaktion von 3-*O*-Mesyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucal mit verschiedenen Alkoholen unter basischen Bedienungen. Die Mesyl-Verbindung wurde *in situ* durch Zugabe von Mesylchlorid und Triethylamin zu einer Lösung von 4,6-*O*-Benzyliden-D-glucal hergestellt. Triethylamin wurde dabei im Überschuss eingesetzt, sodass es zusätzlich als Promoter der Ferrier-Umlagerung diente. Die Produkte wurden in Ausbeuten von 88-94% isoliert.[151]

Das Glycal **94** erleichtert den Zugang zu 1-Amino-heptose-Derivaten. Unter anderem lieferte die saure Hydrolyse in Aceton mit Wasser und Trifluoressigsäure die 1-Azido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-α-D-*arabino*-hept-2-ulose (**98**) in einer guten Ausbeute von 77% (Abbildung 4.38).[152]

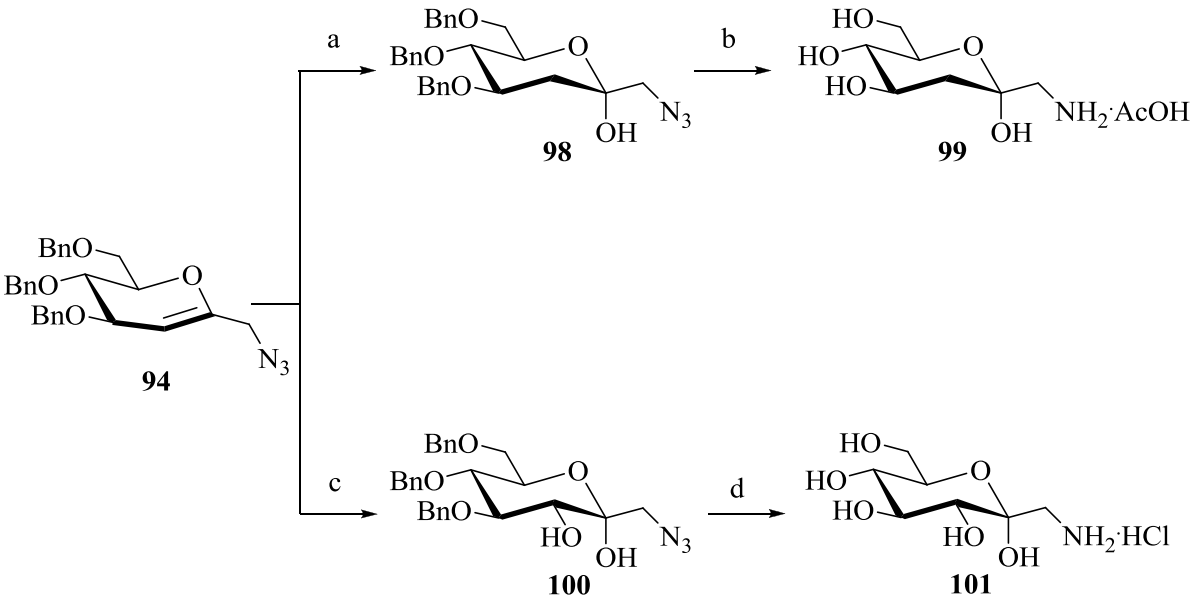


Abbildung 4.38: Umfunktionalisierung des Glycals 94: a) TFA, H_2O, Aceton, RT, 4 h, 77%; b) H_2, Pd/C, AcOH, H_2O, RT, 48 h, 100%; c) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, $K_2OsO_2(OH)_4$, ^{t}BuOH, H_2O, RT, 24 h, 84%; d) H_2, Pd/C, MeOH, H_2O, konz.HCl, 48 h, RT, 90%.

Die zusätzliche Aufspaltung des Protons an der Position 4 und die Hochfeldverschiebung der Protonen an der Position 3 sowie deren Kopplungsmuster bestätigen dies (Abbildung 4.39).

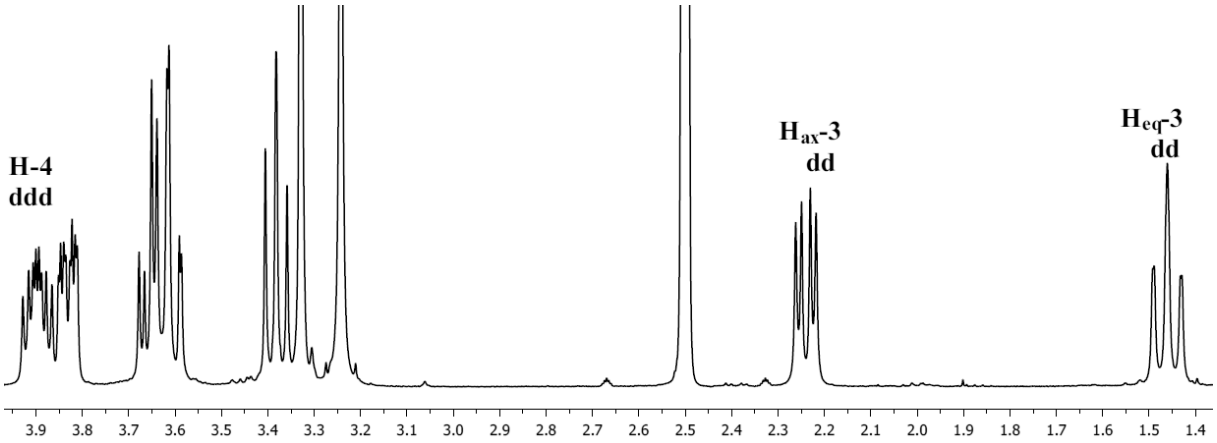


Abbildung 4.39: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 98.

Aus dem NOESY-NMR-Experiment konnte ermittelt werden, dass nur das α-Anomer erhalten wurde. Die anschließende hydrogenolytische Spaltung der Benzylether führte zur 1-Amino-1,3-didesoxy-α-D-*arabino*-hept-2-ulose-hydroacetat (**99**), die ein neues 1-Amino-Derivat des aus dem Pilz *Aspergillus sulphureus* isolierten Naturstoffes *Kamusol* (**17**)[24,25] darstellt. Das Produkt **99** wurde in quantitativer Ausbeute leicht verunreinigt erhalten. Hingegen wurde bei der Bishydroxylierung des Glycals **94** selektiv die 1-Azido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**100**) in 84%iger Ausbeute isoliert.[119,120,121] Im letzten Schritt wurden die Benzyl-Schutzgruppen unter Wasserstoffatmosphäre mit einem Palladiumkatalysator in Methanol/Ethylacetat entfernt. Das Hydrochlorid der 1-Amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**101**) wurde durch säulenchromatographische Reinigung an RP-18 Kieselgel mit Wasser als Eluent in einer Ausbeute von 90% erhalten.

Um einer Umlagerung vorzubeugen, wurde der exocyclische Enolether **89** zuerst deacetyliert und ohne Aufarbeitung zum Triol **102** bishydroxyliert (Abbildung 4.40).[119,120,121] Die Gesamtausbeute über zwei Schritte betrug 80%. Die Hydroxy-Gruppen an der Position 1 und 2 wurden selektiv durch eine Isopropyliden-Schutzgruppe geschützt, da die Hydroxy-Gruppe an der Position 3 für weitere Manipulationen frei bleiben sollte.[153] Die Verbindung **103** wurde dabei in 65%iger Ausbeute erhalten (Abbildung 4.40).

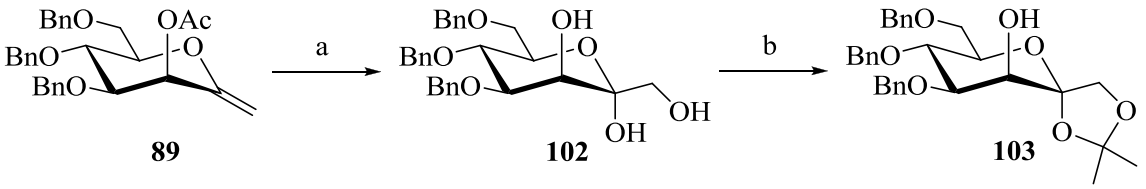


Abbildung 4.40: Darstellung von 103: a) 1. NaOMe, MeOH; 2. K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, $K_2OsO_2(OH)_4$, ^tBuOH, H_2O, RT, 24 h, 80%; b) 2,2-Dimethoxypropan, DOWEX 50X H^+, Aceton, 12 h, 65%.

Nun wurde die sekundäre Hydroxygruppe mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Pyridin trifliert und anschließend mit Tetrabutylammoniumazid in das Azid **104** überführt (Abbildung 4.41). Durch einfache Inversion wurde die *gluco*-Konfiguration mit einer Azido-Funktion an der Position 3 in einer Ausbeute von 34% erhalten. Die niedrige Ausbeute bei der Reaktion ist durch Bildung des Nebenprodukts **105** zu erklären.

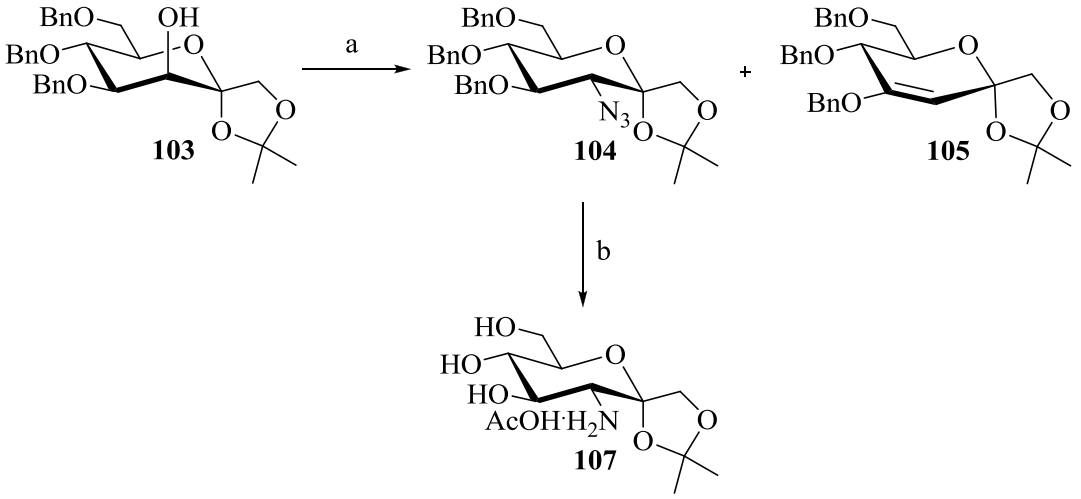


Abbildung 4.41: Nucleophile Substitution und Hydrierung: a) 1. Tf_2O, Pyridin, DCM, 0 °C, 1 h; 2. Bu_4NN_3, DMF, RT, 24 h, **104:** 34%, **105:** 53%; b) H_2, Pd/C, AcOH, H_2O, RT, 48 h, 100%.

Die Ausbildung der 3,4-En-Verbindung **105** wurde durch Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie bestätigt. Es wurde z. B. keine Kopplung zwischen dem Proton an der Position 3 sowie an der Position 5 und dem Proton an der Position 4 ermittelt. Die Signale der Kohlenstoff-Atome an der Position 3 und 4 im ^{13}C-NMR-Spektrum sind tieffeldverschoben und liegen bei 157.8 und 96.7 ppm, wie es von Glycalen und ähnlichen Ethern bekannt ist.[154,155]

Die En-Verbindung **105** ist durch eine β-Eliminierung entstanden, die in Konkurenz zur nucleophilen Substitution steht. Den Reaktionsmechanismus kann man sich so vorstellen, dass das Proton an der 3-Position des Triflats **106** durch das Azid-Ion abstrahiert wird (Abbildung 4.42). Gleichzeitig wird die Triflat-Abgangsgruppe abgespalten und das Olefin **105** entsteht. Die Reaktion verläuft konzertiert, so dass man von einer E_2-Eliminierung ausgehen kann. Das abzuspaltende Proton und die Abgangsgruppe befinden sich in *trans*-Stellung zueinander, was die Reaktion zusätzlich begünstigt. Vergleichbare Eliminierungsreaktionen wurden bei ähnlichen Triflat-, Tosyl- und Brom-substituierten-Derivaten beobachtet.[155,156,157]

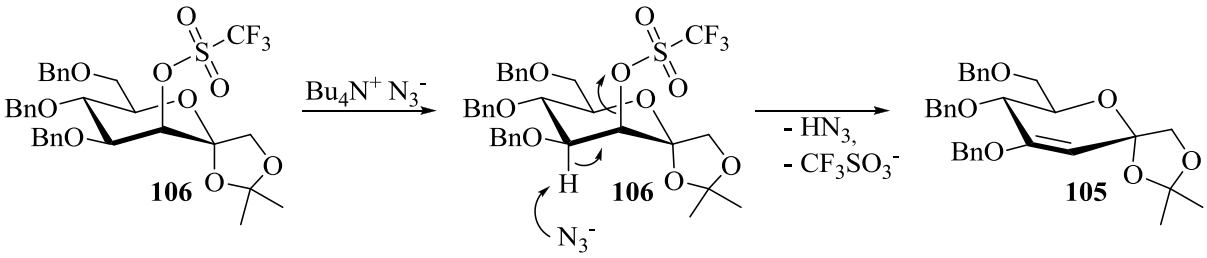


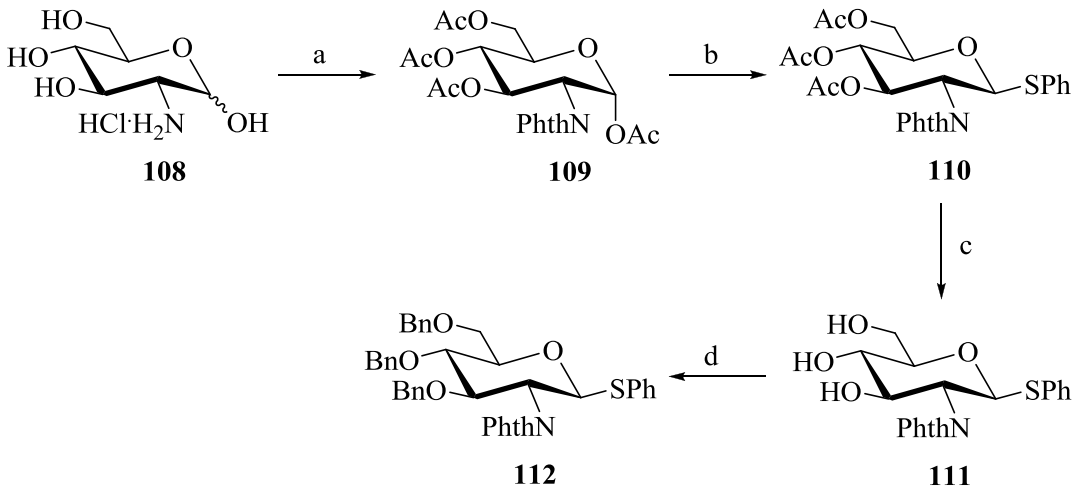
Abbildung 4.42: Mechanismus der Eleminierung.

Der Azid **104** wurde schließlich durch Hydrierung zum 3-Amino-3-desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-α-D-*gluco*-hept-2-ulose-hydroacetat (**107**) umgesetzt (Abbildung 4.41). Das Produkt wurde quantitativ und leicht verunreinigt erhalten.

4.2.3 Alternative Darstellung der 3-Amino-ketoheptose-Derivate

Die Schwierigkeiten bei der nucleophilen Substitution durch die Bildung eines Nebenproduktes sowie der Aufwand durch zusätzliche Umschützungsschritte verlangten nach der Ausarbeitung einer alternativen Syntheseroute. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Amino-Funktion vor der Kettenverlängerung eingeführt oder durch Auswahl der geeigneten Edukte schon vorhanden sein sollte. Hinzu kam noch, dass die Amino-Funktion durch Einsatz einer passenden Schutzgruppe geschützt werden sollte, die sowohl die einzelnen Syntheseschritte toleriert als auch leicht zu entfernen wäre.

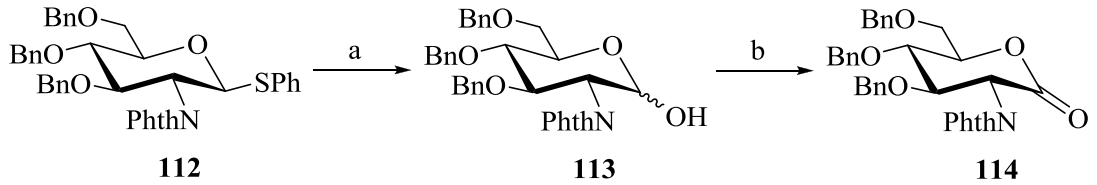
Ausgehend von D-Glucosamin-hydrochlorid (**108**) wurde als erstes durch Reaktion mit Phthalsäureanhydrid und darauffolgende Acetylierung die 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-α-D-glucopyranose (**109**) dargestellt.[158,159] Der Beweis für das Vorliegen des α-Anomers wurde durch ^{1}H-NMR-Spektrum erbracht, da die entsprechende Kopplungskonstante $J_{1,2}$ = 3.4 Hz war. Das Produkt **109** wurde durch säulenchromatographische Reinigung in einer Ausbeute von 72% erhalten.



108 **109** **110** **111** **112**

Abbildung 4.43: Synthese des Thioglucophthalimids 112: a) 1.Phthalsäureanhydrid, MeOH, H_2O, Aceton, NaOH, $NaHCO_3$, 0 °C→RT, 72 h; 2. Ac_2O, Pyridin, 0 °C→RT, 24 h, 72%; b) Thiophenol, $BF_3{\cdot}Et_2O$, DCM, 48 h, 61%; c) NaOMe, MeOH, RT, 24 h, 87%; d) NaH, Bu_4NI, BnBr, DMF, RT, 12 h, 68%.

Danach wurde die Acetyl-geschützte Glucopyranose **109** nach einer Vorschrift von de la Fuente *et al.*[160] unter Lewis-sauren Bedingungen mit Bortrifluorid-Diethyletherat zum Thioglycosid **110** umgesetzt. Es wurde nur das β-Anomer isoliert, da dies durch Nachbargruppeneffekt der Phthalimid-Gruppe bevorzugt gebildet wird. Das Phenyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranosid (**110**) wurde nach Kristallisation in 61%iger Ausbeute erhalten. Die Deacetylierung unter Zemplén-Bedienungen[81,82] zu Verbindung **111** verlief in einer Ausbeute von 87%. Die Veretherung der freien Hydroxygruppen erfolgte nach einer Vorschrift von Chiara *et al.*[161] mit Benzylbromid und Natriumhydrid mit einer Ausbeute von 68%. Die etwas mäßige Ausbeute bei Produkt **112** ist durch die Basenlabilität der Phthalimid-Schutzgruppe zu erklären.
Das Halbacetal **113** konnte durch Thioglycosid-Spaltung in 83%iger Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 4.44).[84,85] Die Umsetzung zum Lacton **114** erfolgte in Dichlormethan mit *N*-Iodsuccinimid und Tetrabutylammoniumiodid in einer Ausbeute von 89%.[162]



112 **113** **114**

Abbildung 4.44: Synthese des Lactons 114: a) NBS, H_2O, Aceton, 0 °C, 1.5 h, 83%; b) NIS, Bu_4NI, DCM, RT, 72 h, 89%.

Die Oxidation primärer und sekundärer Alkohole zu Aldehyden und Ketonen durch *N*-Halosuccinimide ist seit langem bekannt.[163] Vor allem die Umsetzung von Hemiacetalen zum Lacton mit *N*-Iodsuccinimid und Tetrabutylammoniumiodid unter neutralen Bedignungen bei Raumtemperatur stellt eine gute Alternative zu anderen Oxidationsmitteln dar. Der genaue Mechanismus der Reaktion ist nicht ausreichend geklärt. Es wurde aber festgestellt, dass das Fehlen des Ammoniumsalzes oder der Austausch des *N*-Iodsuccinimids zu keiner Umsetzung führt.[162]

Aus Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus ist anzunehmen, dass als erstes das Hypoiodit **113a** und Succinimid durch Iodierung des Halbacetals **113** entstehen (Abbildung 4.45).[164,165] Das Hypoiodit **113a** zerfällt unter der Einwirkung des Succinimidyl-Anions, das aus der Reaktion von NIS mit einem Iod-Anion entsteht, zum Lacton **114**. Andererseits wird die heterolytische Spaltung durch Lockerung der O-I-Bindung durch das Ammonium-Ion begünstigt.

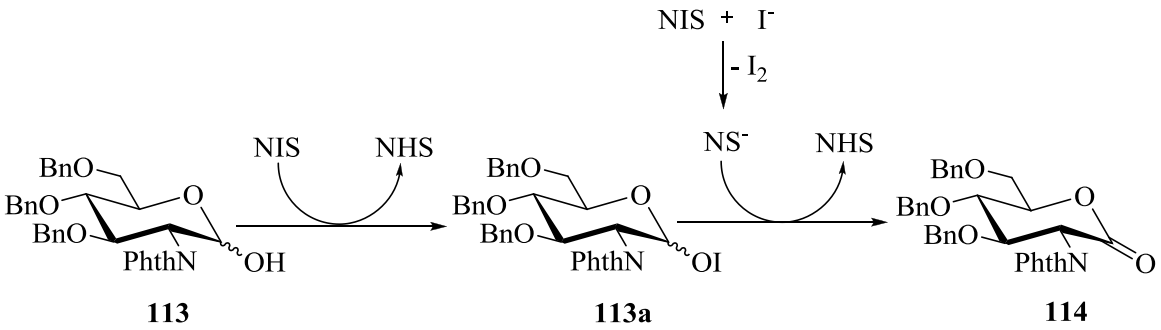
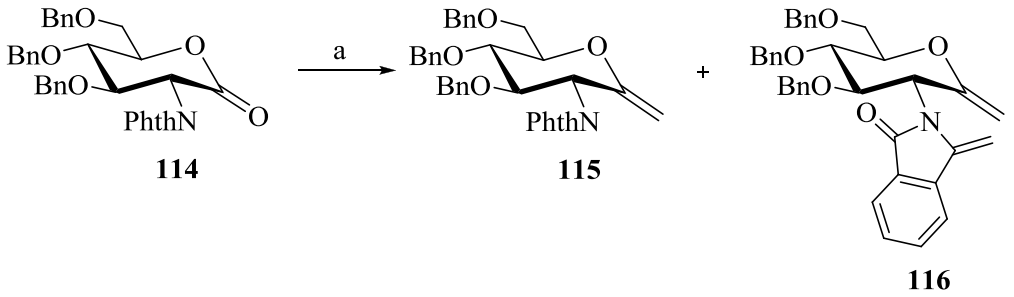


Abbildung 4.45: Mechanismus der Oxidation mit *N*-Iodsuccinimid.

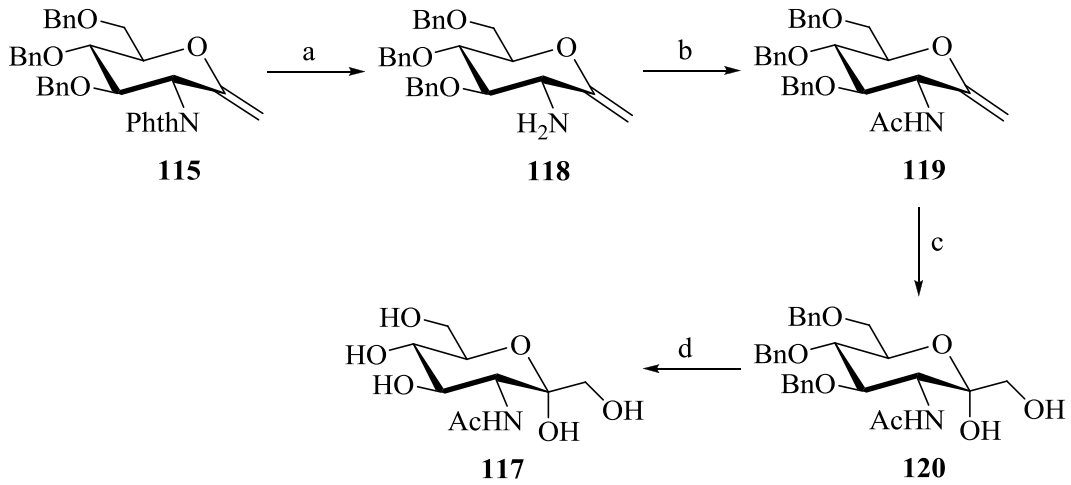
Die Methylenierung des Lactons **114** führte schließlich zum exocyclischen 3-Aminoglucal **115** in einer Ausbeute von 65% (Abbildung 4.46).[147] Außerdem wurde nach säulenchromatographischer Reinigung das Nebenprodukt **116** in 8%iger Ausbeute isoliert. Dieses entsteht durch die Methylenierung einer der Carbonyl-Gruppen des Phthalimids.[166] Trotzdem reagiert das Petasis-Reagenz (**64**) bevorzugt mit dem Lacton **114**, da die Phthalimid-Carbonyl-Gruppen im Vergleich eine geringere Carbonylaktivität aufweisen.[167]



114 **115** **116**

Abbildung 4.46: Methylenierung des Lactons 114: a) $TiCp_2(CH_3)_2$ **64**, Toluol, 70 °C, 48 h, **115:** 65%, **116:** 8%.

Ausgehend vom exocyclischen 3-Aminoglucal **115** konnte die 3-Acetamido-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (**117**) in vier Stufen synthetisiert werden (Abbildung 4.47).



115 **118** **119** **117** **120**

Abbildung 4.47: Darstellung von 117: a) Ethylendiamin, EtOH, RF, 12 h, 77%; b) Ac_2O, NEt_3, Acetonitril, 0 °C→RT, 12 h, 91%; c) $NMO{\cdot}H_2O$, $K_2OsO_2(OH)_4$, Aceton, H_2O, RT, 24 h, 88%; d) H_2, $Pd(OH)_2/C$, MeOH, RT, 24 h, 97%.

Als erstes wurde die Amino-Funktion durch Ethylendiamin entschützt und der 3-Amino-Enolether **118** in einer Ausbeute von 77% erhalten. Es folgte die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Triethylamin. Das acetylierte Derivat **119** konnte schließlich in einer guten Ausbeute von 91% erhalten werden. Die Bishydroxylierung des exocyclischen

Enolethers **119** zur 3-Acetamido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (**120**) erfolgte nach der Upjohn-Methode in einer Ausbeute von 79%.[43,44,168] Anstatt Kaliumcyanoferrat(III) wie bei der Sharpless-Bishydroxylierung[119,120,121] wurde *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Kooxidans für die Reoxidation der Osmium(VI)säure eingesetzt und das Zwei-Phasen-System aus *tert*-Butanol und Wasser durch wässrige Aceton-Lösung ersetzt. Vor allem die bessere Löslichkeit des Edukts in Aceton erleichterte die Durchführung der Reaktion. Im letzten Schritt wurden die Benzyl-Schutzgruppen entfernt und das Produkt **117** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 97% isoliert.
Eine direkte Bishydroxylierung der Verbindung **115** führte dagegen zur Darstellung von **121** (Abbildung 4.48).[43,44,168] Dabei konnte in guter Ausbeute von 79% das Produkt **121** erhalten werden. Die Entschützung der Amino-Funktion und anschließende Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre mit Palladiumkatalysator in wässriger Essigsäure lieferte die 3-Amino-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose-hydroacetat (**122**) in 91%iger Ausbeute leicht verunreinigt (Abbildung 4.48).

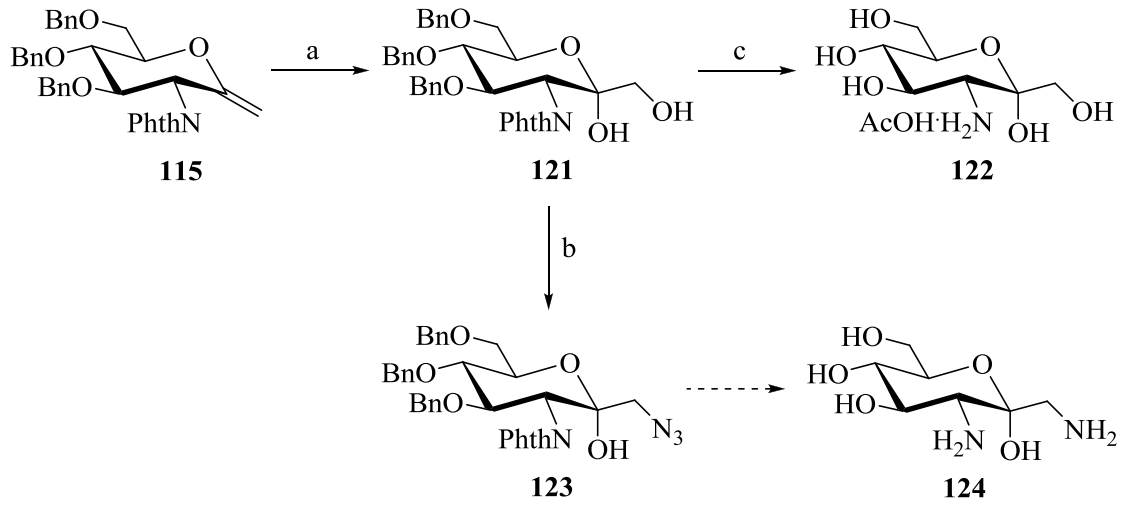


Abbildung 4.48: Darstellungen der 3-Amino-*gluco*-heptulose-hydroacetat 122 und der 1-Azido-*gluco*-heptulose 123: a) $NMO \cdot H_2O$, $K_2OsO_2(OH)_4$, Aceton, H_2O, RT, 24 h, 79%; b) 1. MsCl, Pyridin, 0 °C, 2 h; 2. Bu_4NN_3, DMF, 90 °C, 48 h, 62%; c) 1. Ethylendiamin, EtOH, RF; 2. H_2, Pd/C, AcOH, H_2O, RT, 48 h, 91%.

Andererseits konnte die Hydroxy-Gruppe an der Position 1 selektiv mesyliert und durch Tetrabutylammoniumazid substituiert werden. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung wurde das Azid **123** in 62%iger Ausbeute erhalten. **123** ist ein geeigneter Precursor für die Darstellung der 1,3-Diamino-1,3-didesoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**124**).

4.3 STZ-Analoga

4.3.1 STZ-Analoga

Die Synthese der STZ-Analoga beinhaltet die Kupplung zwischen Amino-kohlenhydraten und aktivierten NHS-Estern. Die Syntheserouten sämtlicher Amino-ketoheptosen wurden schon in dem vorherigen Kapitel 4.2 beschrieben.

Die Darstellung des 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucosamin-hydrochlorids (**125**) ausgehend von D-Glucosamin-hydrochlorid (**108**) ist in Abbildung 4.49 gezeigt.[169,170]

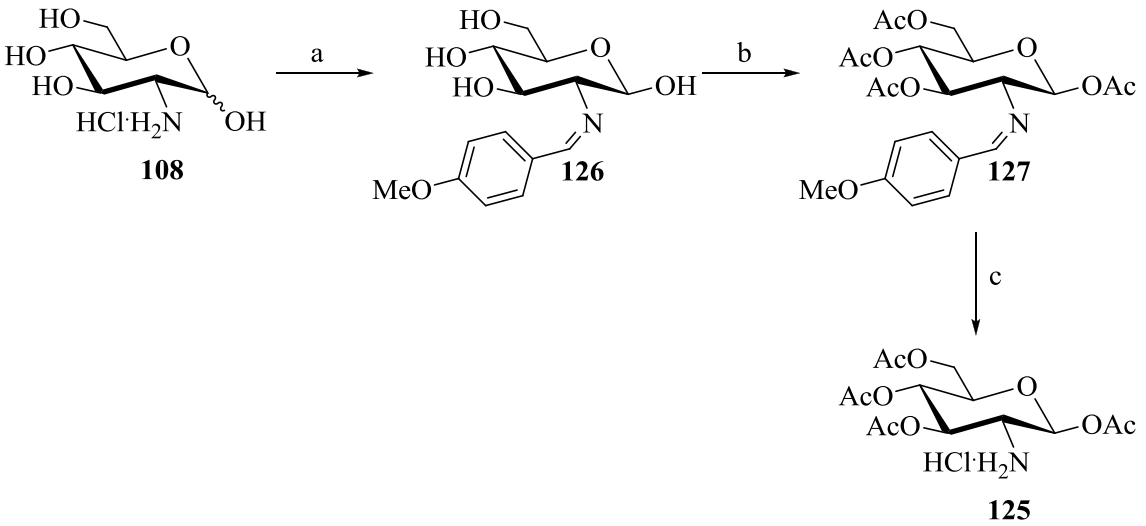


Abbildung 4.49: Darstellung der Verbindung 125: a) Anisaldehyd, NaOH, 0 °C, 1 h, 66%; b) Ac_2O, Pyridin, 0 °C→RT, 18 h, 86%; c) 5 N HCl, Aceton, RF, 65%.

Im ersten Schritt wurde aus Anisaldehyd und D-Glucosamin-hydrochlorid (**108**) die Schiff´sche Base **126** in 66%iger Ausbeute erhalten. Es folgte Acetylierung zu **127**. Hierbei wurde nur das β-Anomer in einer Ausbeute von 86% erhalten, was durch ^{1}H-NMR bestätigt wurde. Die saure Spaltung des Azomethins **127** lieferte schließlich das Produkt **125** in 65%iger Ausbeute.

Die für die Herstellung der STZ-Analoga benötigten NHS-Ester wurden unter anderem aus 1,4-Butandiol (**128**) und 2,2,3,3-Tetrafluor-1,4-butandiol (**129**) synthetisiert (Abbildung 4.50).

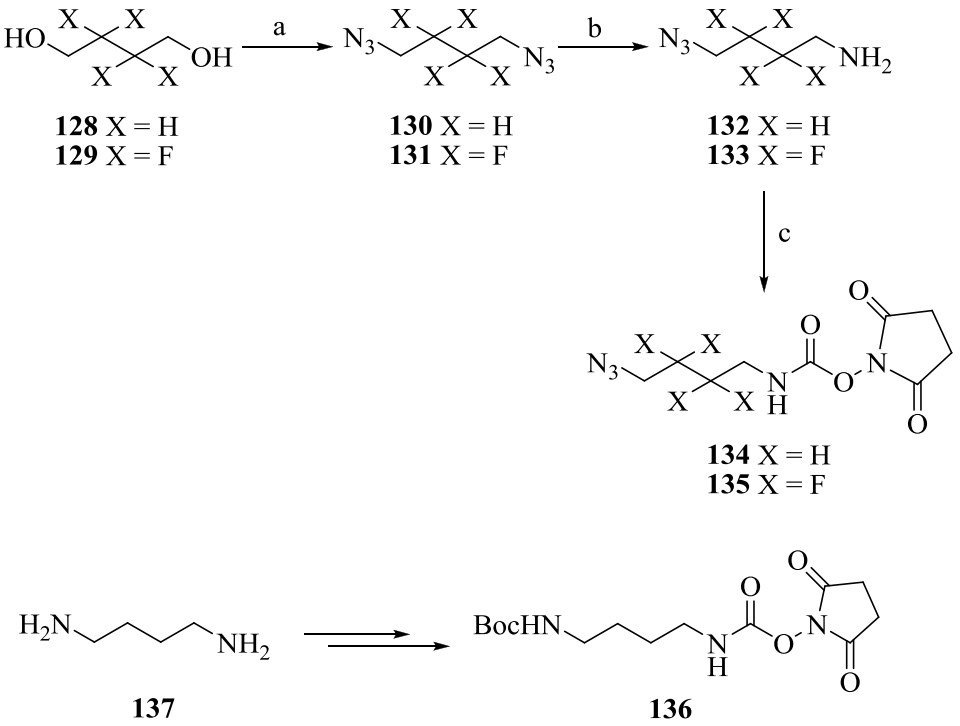


Abbildung 4.50: Darstellung unterschiedlicher NHS-Ester: a) 1. Tf_2O, Pyridin, DCM, 0 °C; 2. NaN_3, DMF, 60 °C, 72 h, **130:** 72%, **131:** 76%; b) PPh_3, 5% HCl, Diethylether, Ethylacetat, 0 °C→RT, 12 h, **132:** 71%, **133:** 63%; c) DSC, Acetonitril, RT, 48h, **134:** 58%, **135:** 64%.

Hierfür wurden die beiden Diole **128** und **129** zuerst trifliert und anschließend zu den Diaziden **130** und **131** in Ausbeuten von 72% und 76% umgesetzt.[171,172] Die selektive Reduktion einer der Azid-Funktionen durch Staudinger-Reaktion verlief in Ausbeuten von

132 71% und **133** 63%.[173,174] Die anschließende Umwandlung in die NHS-Ester **134** und **135** erfolgte in Ausbeuten von 58% bzw. 64%. Die perfluorierten Linker eignen sich für ^{19}F-MRI-Messungen. Somit ermöglichen die entsprechenden STZ-Analoga die *in vivo* Bildgebung. Desweiteren wurde ein literaturbekannter Boc-geschützter NHS-Ester **136**[79] aus 1,4-Diaminobutan (**137**) synthetisiert (Abbildung 4.50).

Als erstes STZ-Analogon wurde das Isocyanat **138** dargestellt (Abbildung 4.51). Die Reaktion verlief in Dichlormethan mit Überschuss an 1,4-Diisocyanatobutan. Da eine säulenchromatographische Reinigung des Produkts **138** nicht möglich war und das 1,4-Diisocyanatobutan wegen des hohen Siedepunkts unter vermindertem Druck nicht entfernt werden konnte, wurde versucht es durch Umkristallisation zu reinigen. Aus einem Petrolether/Toluol-Gemisch gelang es schließlich das Isocyanat **138** in einer Ausbeute von 70% zu isolieren. Isocyanate reagieren leicht mit Aminen, so dass die Verknüpfung mit entsprechenden Markern oder Liganden möglich ist.

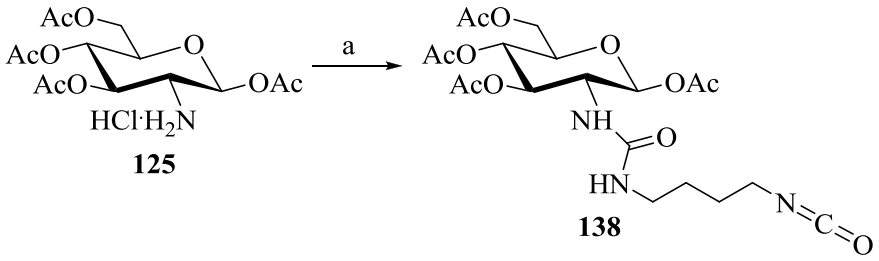


Abbildung 4.51: Darstellung des Isocyanat STZ-Analogons 138: a) 1. H_2O, DCM, NEt_3; 2. 1,4-Butandiisocyanat, DCM, Toluol, 0 °C→RT, 12 h, 70%.

Die Kupplungen unterschiedlicher Amino-kohlenhydrate mit aktiven NHS-Estern wurden in absolutem Acetonitril bei Raumtemperatur mit Triethylamin als Base durchgeführt (Abbildung **4.52**). Die dargestellten Produkte **139-143** wurden nach einer säulenchromatographischen Reinigung in Ausbeuten von 59-90% isoliert (Tabelle 4).

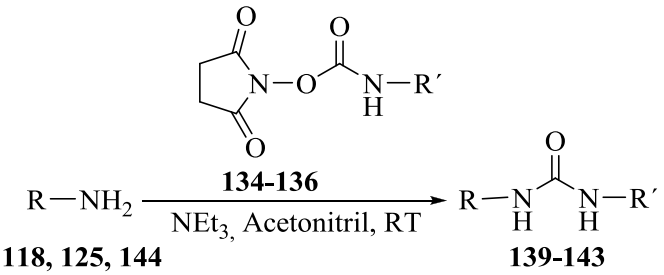
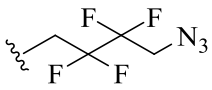
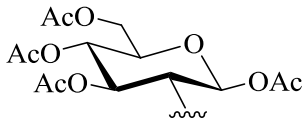
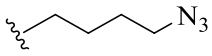
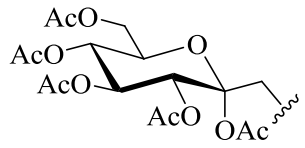
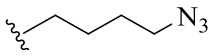
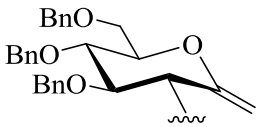
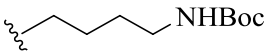
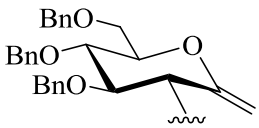
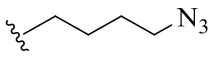


Abbildung 4.52: Darstellung der STZ-Analoga.

Tabelle 4: STZ-Analoga

R =	R´ =	Nr. (Ausbeute)
		**139**[172] (68%)
		**140** (59%)
		**141** (0%)
		**142** (74%)
		**143** (90%)

Das für die Synthese von **141** gebrauchte Amin **144** wurde durch Reduktion des acetylierten Azids **83** mittels Palladium auf Aktivkohle dargestellt (Abbildung 4.53). Verbindung **144** wurde dann direkt mit dem NHS-Ester **134** umgesetzt. Es wurde kein Produkt **141** erhalten. Dagegen wurde ein Nebenprodukt isoliert, bei dem es sich um das *N*-Acetyl-α-D-*gluco*-heptulose-Derivat **145** handelt. Es ist wahrscheinlich durch die Wanderung einer der Acetyl-Schutzgruppen entstanden. Anhand der NMR-Spektren wurde festgestellt, dass die Hydroxy-Gruppe an der Position 2 entschützt wurde. Deacetylierung der anderen Hydroxy-Gruppen führte anschließend zur 1-Acetamido-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**146**) in einer Ausbeute von 88%.

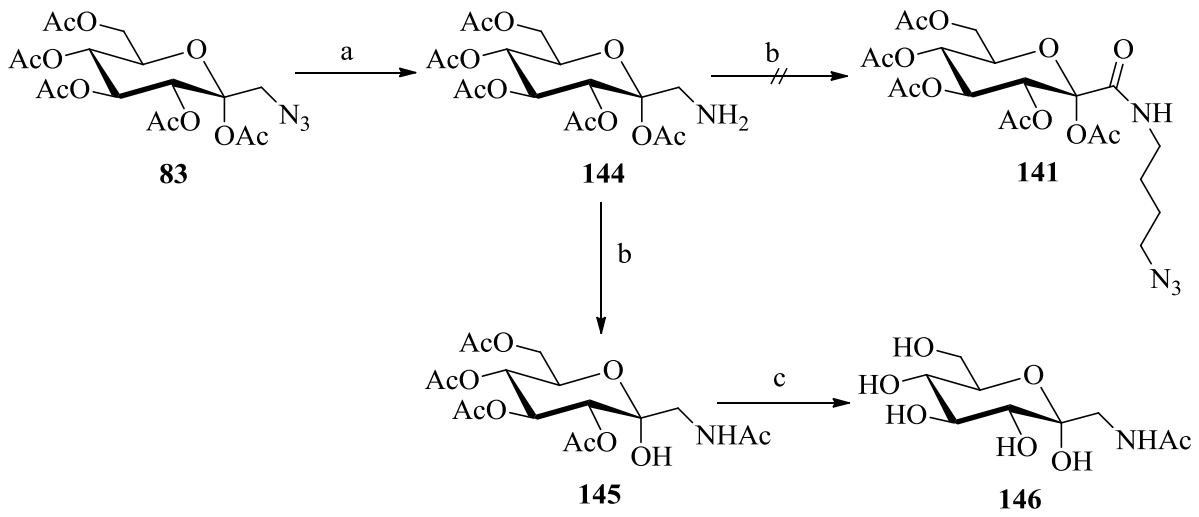
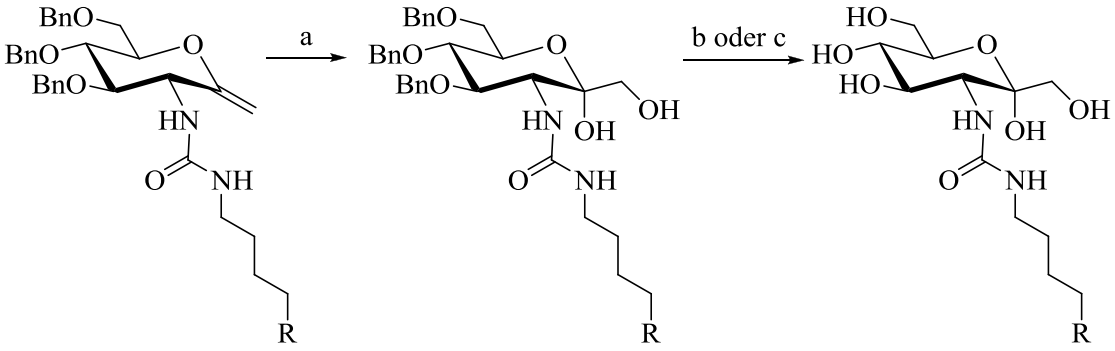


Abbildung 4.53: Synthese der 1-Acetamido-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (146): a) H_2, Pd/C, MeOH, 5 h, quant; b) **134**, NEt_3, Acetonitril, RT, 12 h, 45%; c) MeOH, NEt_3, H_2O, 12 h, 88%.

Da eine direkte Kupplung von 3-Amino-α-D-*gluco*-hept-2-ulose-hydroacetat (**122**) nur bei großem Überschuss an NHS-Ester möglich wäre, wurde für die Darstellung des entsprechenden STZ-Analogons der exocyclische 3-Amino-enolether **118** benutzt. Die Verbindungen **142** und **143** ließen sich wiederum leicht durch Bishydroxylierung zu den Diolen in Ausbeuten von **147** 89% und **148** 84% umsetzen (Abbildung 4.54).[43,44,168] Das Diol **147** wurde dann durch hydrogenolytische Spaltung in **149** überführt. Im Falle des Diols **148** würde die Hydrierung dazu führen, dass die Azid-Funktion zum Amin reduziert wird. Um das

zu vermeiden, wurde eine Methode von Adinolfi *et al.*[175] genutzt. Diese erlaubt es, die Benzyl-Schutzgruppen zu entfernen, während die Azid-Funktion intakt bleibt. Die massenspektrometrische Analyse bestätigte die Verbindung **150**. Im ^{1}H-NMR wurden aber Signale von Benzoesäure und teilweise von Benzyl-Schutzgruppen detektiert. Allerdings wurde gezeigt, dass die Synthese des Azids **150** möglich ist, auch wenn die Optimierung von Durchführung und Reinigung noch ausstehen.



142 R = NHBoc
143 R = N_3

147 R = NHBoc
148 R = N_3

b oder c

149 R = NHBoc
150 R = N_3

Abbildung 4.54: Darstellung von 149 und 150: a) NMO·H_2O, $K_2OsO_2(OH)_4$, Aceton, H_2O, RT, 24 h, **147:** 89%, **148:** 84%; b) H_2, Pd/C, MeOH, RT, 48 h, **149:** 93%; c) $NaBrO_3$, $Na_2S_2O_4$, EtOAc, H_2O, RT, 48 h, **150:** nicht ermittelbar.

Zusätzlich sollte ein Heptulosid **151** mit einer Azid-Funktion dargestellt werden. Der dafür benötigte Azid-Alkohol **152** wurde in wenigen Schritten durch Spaltung von Tetrahydrofuran, nucleophile Substitution mit Natriumazid und anschließende Hydrolyse des Esters **153** synthetisiert (Abbildung 4.55).[176,177] Die Gesamtausbeute betrug dabei 57%.

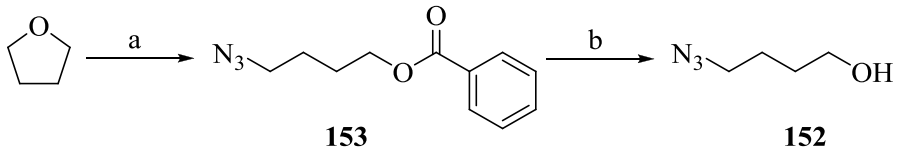


Abbildung 4.55: Synthese des Azid-Alkohols 152: a) 1. NaI, BzCl, Acetonitril, RT, 48 h; 2. NaN_3, DMF, RT, 48 h, 60%; b) THF, MeOH, H_2O, LiOH, RT, 12 h, 94%.

Das Heptulosid **151** wurde ausgehend von 4,5,7-Tri-*O*-benzyl-α-D-*manno*-hept-2-ulose (**102**) dargestellt (Abbildung 4.56). Das Triol **102** wurde zuerst durch katalytische Hydrierung zu D-*Manno*-heptulose (**15)** in 93%iger Ausbeute umgesetzt. Die darauffolgende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte die Acetyl-geschützte Heptulose **154** in 86%iger Ausbeute.[178] Die Lewis-saure Glycosylierung mit Bortrifluorid-Diethyletherat und dem Azid-Alkohol **152** lieferte das gewünschte Glycosid **151** in 30%iger Ausbeute (Abbildung 4.56).

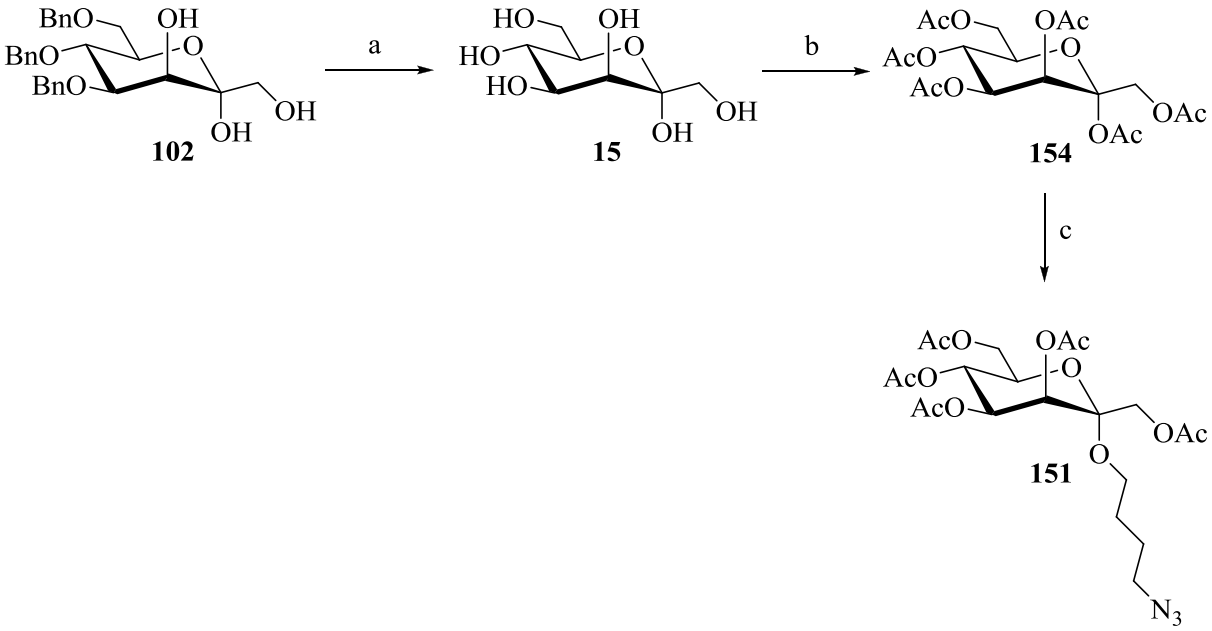
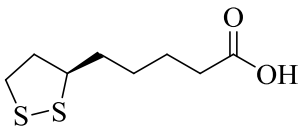


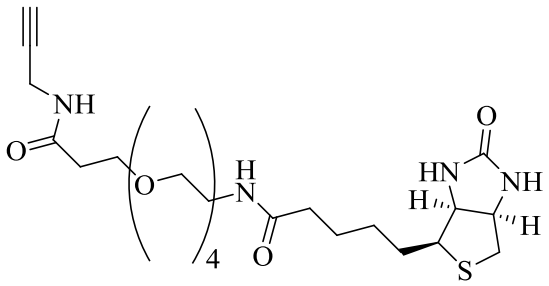
Abbildung 4.56: Darstellung des Heptulosids 151: a) H_2, $Pd(OH)_2/C$, MeOH, EtOAc, RT, 24 h, 93%; b) Ac_2O, Pyridin, RT, 48 h, 86%; c) **152**, $BF_3 \cdot Et_2O$, DCM, 0 °C→RT, 48 h, 30%.

4.3.2 Markierung der STZ-Analoga

Anstelle von Fluoreszenzfarbstoffen werden Nanokristalle aus der Halbleiterindustrie, so genannte *quantum dots* (QD), eingesetzt.[179] Aufgrund ihrer geringen Größe, guten Photostabilität und ihrem großen Wellenlängenbereich in Absorption und Emission stellen sie eine gute Alternative für die *in vivo* Markierung sowie Abbildung lebender Zellen dar.[180,181,182] Durch geeignete Beschichtung von QD ist es möglich diese mit mehreren Liganden zu verknüpfen und so eine Multivalenz zu schaffen. Die multivalenten Systeme zeichnen sich durch kooperative Interaktionen aus, welche die Bindung z.B. zu Proteinen verstärken können.[183,184] Zusätzlich kann durch Anbringen polarer organischer Moleküle die Löslichkeit und Bioverträglichkeit verbessert werden.[180] In Abbildung 4.57 sind unterschiedliche Liganden wie Liponsäure (**155**) und ein terminal Alkin-substituiertes Biotin **156** gezeigt, mit deren Hilfe die STZ-Analoga an die QD gekuppelt werden können.[185,186]



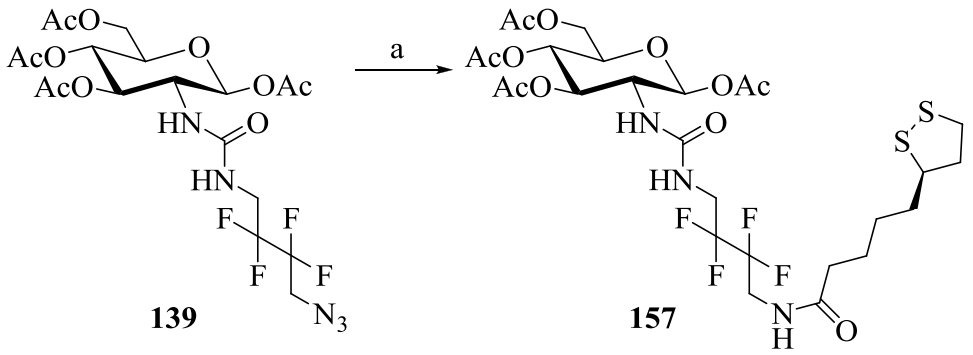
155



156

Abbildung 4.57: Liganden.

So konnte das STZ-Analogon **139** über zwei Schritte in das Liponsäure-STZ-Analogon **157** überführt werden (Abbildung 4.58). Als erstes wurde das Azid durch Hydrierung in das Amin überführt. Es folgte die Peptid-Kupplung mit der Liponsäure (**155**) zu der Verbindung **157** in einer Ausbeute von 91%.[187,188].



139 **157**

Abbildung 4.58: Darstellung des Liponsäure STZ-Analogons 157: a) 1. H_2, Pd/C, MeOH, RT, 4 h; 2. **155**, HATU, DIPEA, DCM, RT, 24 h, 91%.

Eine andere Möglichkeit zur Kupplung der Kohlenhydrate mit Liganden stellt die Huisgen-Cycloaddition dar.[189,190,191] Bei der klassischen Huisgen-Reaktion handelt es sich um eine 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen einem Dipolarophil und einer 1,3-dipolaren Verbindung. Die Umsetzung eines Azids mit einem Alkin führt so zu der Bildung zweier regioisomerer 1,4- und 1,5-disubstituierter 1,2,3-Triazole und erfordert hohe Reaktionstemperaturen.[192] Die Kupfer-katalysierte Variante dagegen ermöglicht die selektive Darstellung von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen. Der mögliche Mechanismus dieser Reaktion ist in Abbildung 4.59 gezeigt.[193,194]

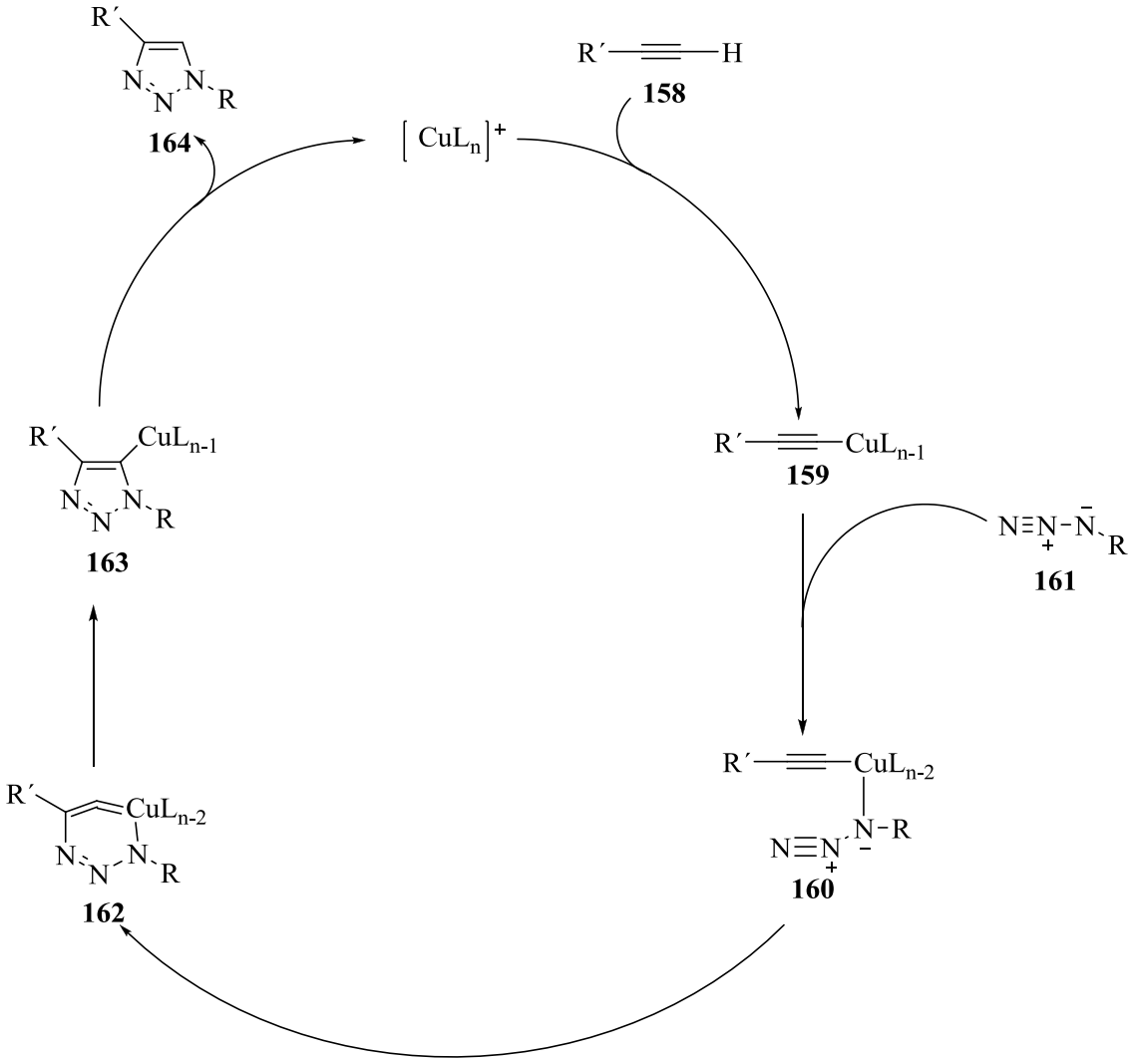


Abbildung 4.59: Mechanismus der Kupfer-katalisierten Huisgen-Cycloaddition.[193,194]

Durch Koordination des Alkins **158** an das Kupfer-Zentralatom, wobei einer der Liganden dissoziert, entsteht das Kupfereacetylid **159**.[193] Im nächsten Schritt wird das Intermediat **160** durch Substitution eines weiteren Liganden und Bindung des Azids **161** an das Metallzentrum gebildet. Es folgt die Cyclisierung zu dem sechsgliedrigen Kupfer(III)-Metallazyklus **162**. Dieser wird über eine Ringverengung in das Triazolyl-Derivat **163** umgewandelt.[194] Anschließende saure Hydrolyse liefert das 1,2,3-Triazol **164** und schließt den katalytischen Zyklus.

Die Umsetzung der STZ-Derivate **139** und **140** erfolgte in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch mit dem Alkin-Biotin **156** und Kupfer(I)iodid.[195] Nach Beenden der Reaktion wurden die Rohprodukte säulenchromatographisch gereinigt. Dabei wurden die Triazol-Derivate in Ausbeuten von **165** 81% und **166** 68% erhalten.

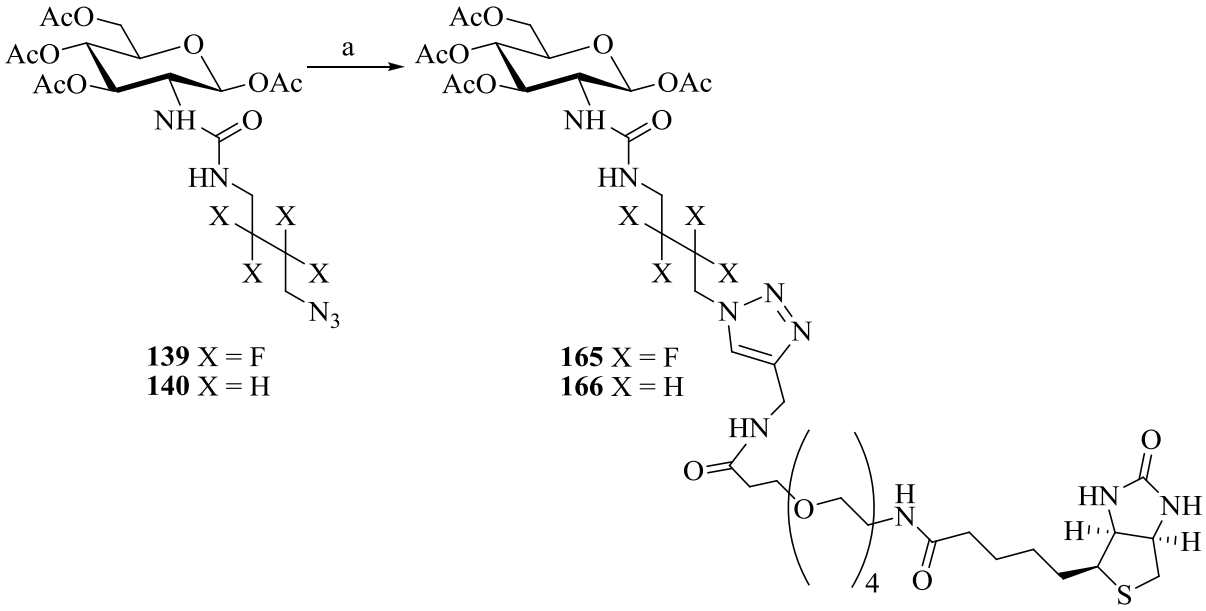


Abbildung 4.60: Click-Reaktion mit dem biotinylierten-Liganden 156: a) **156**, CuI, H_2O, ^tBuOH, RT, 48 h, **165:** 81%, **166:** 68%.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **166** ist eindeutig das Proton des 1,2,3-Triazols zu sehen (Abbildung 4.61).

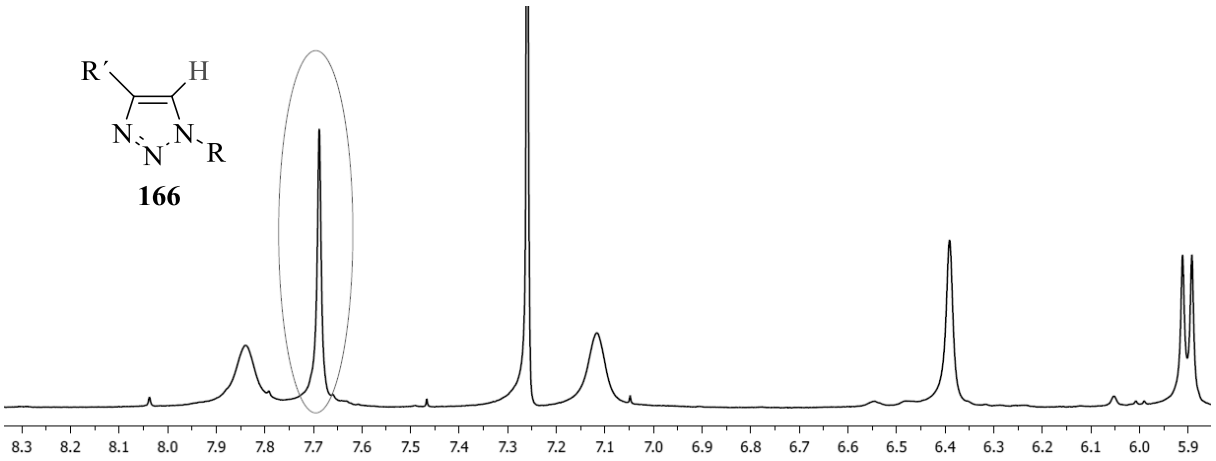


Abbildung 4.61: ^{1}H-NMR-Spektrum des Triazols 166.

5 Zusammenfassung

Ketoheptosen wie D-*Manno*-heptulose (**15**), D-*Gluco*-heptulose (**16**) und L-*Galacto*-heptulose haben diabetogene Eigenschaften und sind in der Lage die Insulinsekretion zu senken. Über GLUT2 werden sie von β-Zellen bzw. Hepatocyten aufgenommen, und aufgrund eines eingeschränkten Stoffwechsels in den Zellen angereichert. Dieser Umstand macht die entsprechend markierten Heptulose-Derivate interessant für die Diagnostik von Krebserkrankungen.

Die ^{19}F-*Gluco*-heptulose-Analoga wurden ausgehend von entsprechenden Aldohexose über Oxidation zum Lacton, Kettenverlängerung um eine C-1 Einheit und Funktionalisierung erhalten. Die Einführung des Fluor-Atoms erfolgte entweder durch elektrophile Addition mit Selectfluor® (**53**) oder durch nucleophile Substitution mit DAST **56**. Von fünf dargestellten fluorierten Heptulose-Derivaten wurden drei *in vitro* getestet. Alle drei ^{19}F-Heptulosen **71**, **73** und **74** wurden von den Zellen aufgenommen und waren in der Lage die Insulinsekretion zu hemmen. Die besten Ergebnisse wurden mit Verbindung **71** erzielt, obwohl eine bessere Verträglichkeit von **73** beobachtet wurde.

Die Synthese des 1-Amino-Derivats der D-*Gluco*-heptulose (**16**) begann mit einer selektiven Mesylierung von 3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**23**). Das entstandene 1-*O*-Mesyl-Derivat **82** konnte in das Amin **81** überführt werden. Außerdem wurde aus dem 1-*O*-Mesyl-Derivat **82** in einer dreistufigen Synthese das peracetylierte Azid-Derivat **83** synthetisiert.

Für die Synthese des 3-Amino-Derivats der D-*Gluco*-heptulose (**16**) wurde in einer achtstufigen Synthese der an Position 3 Acetyl-geschützte exocyclische Enolether **89** dargestellt. Nach der Deacetylierung, Mesylierung und nucleophilen Substitution mit Natriumazid wurde nicht der 3-Azido-Enolether **93**, sondern das Umlagerungsprodukt **94** erhalten. Dieses ließ sich leicht in zwei Stufen zu dem 1-Amino-Derivat des Kamusols (**17**) umsetzen. Darüber hinaus wurde aus **94** das Hydrochlorid der 1-Amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**101**) dargestellt.

Eine alternative Syntheseroute ausgehend von D-Glucosamin-hydrochlorid (**108**) führte ebenfalls in acht Stufen zum exocyclischen Enolether **115**. Durch entsprechende Funktionalisierung der Verbindung **115** wurden anschließend 1-Acetamido-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (**117**), 3-Amino-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose-acetat (**122**) und 1-Azid-*gluco*-heptulose **123** erhalten.

Die Amino-Derivate der D-*Gluco*-heptulose (**16**) sowie das 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucosamin-hydrochlorid (**125**) wurden mit NHS-Ester oder entsprechend aktivierten Spacern gekuppelt. Die dabei entstandenen STZ-Analoga wurden in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Eine Ausnahme stellte 2,3,4,5,7-Penta-*O*-acetyl-1-amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (**144**) dar, die aufgrund der Acetyl-Wanderung in 1-Acetamido-3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (**145**) überführt wurde. Außerdem wurden die mit Linkern verknüpften exocyclischen Ether **142** und **143** leicht zu den Diolen **147** und **148** bishydroxyliert. Die anschließende Enfernung der Benzyl-Schutzgruppen gelang nur bei der Verbindung **147**.

Zusätzlich wurde das Heptulosid **151** durch Reaktion von peracetylierter D-*Manno*-heptulose **154** mit dem Azid-Alkohol **152** unter Lewis-sauren Bedingungen dargestellt.

Das STZ-Derivat **139** konnte über den fluorierten Spacer nach der Reduktion der Azid-Funktion mit Liponsäure (**155**) verknüpft werden. Ferner gelang es, die STZ-Derivate **139** und **140** mittels Click-Chemie mit dem Alkin-funktionalisierten Biotin **156** zu kuppeln.

6 Summary

Ketoheptoses such as D-*manno*-heptulose (**15**), D-*gluco*-heptulose (**16**) and L-*galacto*-heptulose display diabetogenic properties and reduce insulin release. They are transported into β-cells or hepytocytes via GLUT2. Decreased metabolism leads to their accumulation in the cells. This circumstance makes the correspondingly labeled heptulose derivatives interesting in the diagnosis of cancer.

The ^{19}F-heptuloses were synthesized starting with the corresponding aldohexose via oxidation to the lactone, following by C-1 elongation and functionalization. The introduction of fluorine was carried out either by electrophilic addition with Selectfluor® (**53**) or by nucleophilic substitution with DAST **56**. Three of five fluorinated heptuloses were tested *in vitro*. ^{19}F-Heptuloses **71**, **73** and **74** were taken up by cells and were able to inhibit the secretion of insulin. The best results were obtained with compound **71**, although a better tolerance was observed for **73**.

The synthesis of the 1-amino derivative of D-*gluco*-heptulose (**16**) began with selective mesylation of 3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**23**). The resulting 1-*O*-mesyl derivative **82** could be converted into the amine **81**. The peracetylated azide derivative **83** was also obtained from **82** via three steps.

For the synthesis of the 3-amino derivative of D-*gluco*-heptulose (**16**), exocyclic enol ether **89** acetylate at carbon 3 was prepared via eight steps. Deacetylation, mesylation and nucleophilic substitution with sodium azide gave the rearrangement product **94** instead of **93**. Compound **94** could converted into the 1-amino derivative of Kamusol (**17**). Additionally, the hydrochloride of 1-amino-1-deoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**101**) was obtained from **94**.

Starting from D-glucosamine hydrochloride (**108**) an alternativ synthetic pathway resulted in the synthesis of exocyclic enol ether **115** via eight steps. Finally, 1-acetamido-3-deoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**117**), 3-amino-3-deoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose-acetate (**122**) and 1-azido-*gluco*-heptulose **123** were obtained by appropriate functionalization of compound **115**.

The amine derivatives of D-*gluco*-heptulose (**16**) and 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucosamine hydrochloride (**125**) were coupled with NHS-ester or appropriately activated spacers. The

resulting STZ analogues were obtained in moderate to high yields. In contrast, for 2,3,4,5,7-penta-*O*-acetyl-1-amino-1-deoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**144**) the transfer resulted in formation of 1-acetamido-3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl-1-deoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulose (**145**) due to acetyl migration. Furthermore, the exocyclic ethers **142** and **143** linked with spacers were converted into the diols **147** and **148** by bishydroxylation. Subsequent cleveage of benzyl ethers was only achieved for **147**.

In addition, heptuloside **151** was prepared by reaction of peracetylated D-*manno*-heptulose **154** with the azido alcohol **152** under Lewis acid conditions.

The STZ derivative **139** linked with fluorinated spacer could be coupled with lipoic acid (**155**) after reduction of the azido function. Further STZ derivatives **139** and **140** were coupled with alkynylated biotin **156** using click chemistry.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Reaktionen unter Ausschluss von Luft und/oder Feuchtigkeit wurden in Vakuum-ausgeheizten Glasapparaturen und unter Blaugel getrockneten Argon oder Stickstoff als Inertgas durchgeführt. Dabei wurden ausschließlich absolute Lösungsmittel verwendet. Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter Verwendung von geeigneten Kühlmischungen (Trockeneis oder flüssiger Stickstoff/Aceton, Natriumchlorid/Eis). Das verwendete Molekularsieb wurde durch Ausheizen (300 °C) über 2 h im Vakuum aktiviert.

Edukte und Reagenzien

Sämtliche Edukte und Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, von den Firmen *ABCR*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma Aldrich* und *VWR* in Synthesequalität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Lösungsmittel

Die folgenden Lösungsmittel wurden in technischer Qualität bezogen und vor ihrer Verwendung für Reaktionen ohne Inertgasatmosphere und zur Chromatographie folgendermaßen gereinigt.
Aceton: destilliert
Dichlormethan: destilliert.
Diethylether: destilliert und über Kaliumhydroxid aufbewahrt.
Ethylacetat: destilliert.
Methanol: destilliert.
Petrolether: destilliert.

Trichlormethan: destilliert.

Toluol: destilliert.

Andere Lösungsmittel wurden mit dem Reinheitsgrad „zur Analyse“ bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Absolute Lösungsmittel

Absolute Lösungsmittel wurden von den Firmen *Fluka* oder *Sigma-Aldrich* bezogen und unter Inertgas entnommen.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Es wurden Kieselgel-beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (*Merck* Nr. 5554; 0.2 mm Schichtdicke, F_{254} oder *Macherey-Nagel*, ALUGRAM® Xtra SIL G/UV_{254}; 0.2 mm Schichtdicke, F_{254}) eingesetzt. Die Bestimmung der R_f-Werte erfolgte bei Kammersättigung mit einer Laufstrecke von 5-6 cm. UV-aktive Verbindungen wurden mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm detektiert. Die Anfärbung erfolgte mit 10%ige ethanolischer Schwefelsäure-Lösung und anschließender Wärmebehandlung.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma *Acros* (Kieselgel Si 60, Korngröße: 35-70 µm), *Fluka* (Kieselgel Si 60, Korngröße: 40-63 µm) und *Merck* (Kieselgel Si 60, Korngröße: 40-63 µm) unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie, 0.2-0.6 bar Überdruck) durchgeführt. Darüber hinaus wurde auch RP-Kieselgel 90 C_{18} der Firma *Merck* (Korngröße: 0.040-0.063 nm) verwendet (Reversed-Phase-Chromatographie).

Spektroskopie und Spektrometrie

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die Aufnahme der ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren erfolgte an folgenden Geräten der Firma *Bruker*: AMX-400, AC-400 und DRX-500. Die ^{19}F-NMR-Spektren wurden mit dem *Varian* Gemini-2000BB Spektrometer aufgenommen. Zur vollständigen Charakterisierung der Verbindungen wurden $^{1}H,^{1}H$-NOESY-, $^{1}H,^{1}H$-COSY-,$^{1}H,^{13}C$-HSQC- und $^{1}H,^{13}C$-HMBC-Korrelationsspektren gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ-Skala in ppm angegeben. Bei den internen Standards handelte es sich um die Restprotonensignale des jeweils eingesetzten deuterierten Lösungsmittels. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale der H-NMR-Spektren werden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplett), m (Multiplett), dd (Dublett vom Dublett), ddd (Dublett vom Dublett vom Dublett) und dddd (Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett).
Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben.

Massenspektrometrie

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

Polarimetrie

Die Drehwerte der optisch aktiven Substanzen wurden an einem Polarimeter P8000 der *Krüss Optronic* GmbH bestimmt. Als Lösungsmittel wurde Chloroform, Methanol und Wasser verwendet. Die Konzentration ist in g/dL angegeben. Alle Drehwerte wurden bei Raumtemperatur mit einer Natriumdampflampe (D-Linie: $\lambda = 589$ nm) in einer 1 dm Küvette aufgenommen.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Apotec* oder mit einem automatischen Schmelzpunktgerät der Marke *Büchi* M-565 ermittelt und sind nicht korrigiert.

Geräte

Gefriertrocknungs-Anlage

Die Gefriertrocknung von wässrigen oder wasserhaltigen Lösungen wurden an einer Gefriertrocknungs-Anlage Alpha 1-4 LD der Firma *Christ* durchgeführt.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AVV 1: Oxidation

Die Verbindung (1 eq.) wurde in absolutem Dimethylsulfoxid gelöst und auf 30 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Essigsäureanhydrid (20 eq.) versetzt und bei konstanter Temperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

AAV 2: Methylenierung mit Petasis-Reagenz (64)

Die Verbindung (1 eq.) und Petasis-Reagenz (**64**, 2.2 eq) wurden unter Argon und Lichtausschluss in absolutem Toluol gelöst. Die Reaktionslösung wurde 48 Stunden bei 65-80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

AAV 3: Bishydroxylierung nach Sharpless

Die Verbindung (1 eq.) wurde in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (1:1) gelöst und mit Kaliumcarbonat (3 eq.) und Kaliumhexacyanoferrat(III) (3 eq.) versetzt. Anschließend wurde eine katalytische Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Die Vollständigkeit der Umsetzung wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat und Wasser verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

AAV 4: Upjohn-Dihydroxylierung

Die Verbindung (1 eq.) wurde in einem Aceton/Wasser-Gemisch (3:1) gelöst und mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat (2 eq.) versetzt. Anschließend wurde eine katalytische Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat und Wasser verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

AAV 5: Fluorierung mit Selectfluor® (53)

Die Verbindung (1 eq.) wurde in einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch (1:1) gelöst und mit Selectfluor® (**53**, 1.5-10 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

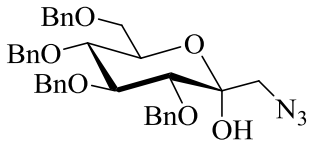
AAV 6: Hydrierung

A) Die zu entschützende Verbindung wurde in Methanol oder einem Methanol/Ethylacetat-Gemisch (1:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung unter Wasserstoff-Überdruck (1 bar) 24 oder 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Anschließend wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

B) Die zu entschützende Verbindung wurde in einem Essigsäure/Wasser-Gemisch (4:1) oder Methanol/Wasser-Gemisch (3:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung unter Wasserstoff-Überdruck (1 bar) 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Anschließend wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

7.3 Spezielle Synthesen

1-Azido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (33)



33

Die Verbindung **82**[45] (389 mg, 599 µmol) wurde in absolutem Dimethylformamid (4 mL) gelöst und mit Tetrabutylammoniumazid (341 mg, 1.19 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 90 °C erhitzt und bei konstanter Temperatur 48 Stunden gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et_2O 1:1).

Ausbeute: Es wurden 314 mg (527 µmol, 88%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 2:1) 0.43

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -13.6° (*c* = 0.21, $CHCl_3$); Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ +15.5° (*c* = 1.0, $CHCl_3$)[46]

$C_{35}H_{37}N_3O_6$ (595.68 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 618.2575 $[M+Na]^+$

gef.: 618.2582

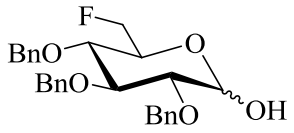
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.37-7.24 (m, 18H, **H**-Ar), 7.22-7.17 (m, 2H, **H**-Ar), 6.56 (s, 1H, O**H**), 4.81-4.74 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.92 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.86 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.5 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.67 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.61 (dd, $J_{6,7b}$ = 1.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7b), 3.52 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.49 (d, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.39 (d, $J_{1a,1b}$ = 12.8 Hz, 1H, **H**-1a), 3.24 (d, $J_{1a,1b}$ = 12.8 Hz, 1H, **H**-1b).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.6, 138.3, 138.3 (**C**q-Ar), 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4 (**C**H-Ar), 97.5 (**C**-2), 82.4 (**C**-4), 79.6 (**C**-3), 78.3 (**C**-5), 74.5, 73.9, 72.4 (**C**H$_2$Ph), 71.0 (**C**-6), 68.9 (**C**-7), 54.4 (**C**-1).

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-desoxy-6-fluor-D-glucopyranose (55)



55

Die Verbindung **60** (1.39 g, 2.55 mmol) wurde in einem Aceton/Wasser-Gemisch (50 mL, 9:1) gelöst und mit *N*-Bromsuccinimid (1.43 g, 8.03 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit

Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (1:1).

Ausbeute: Es wurden 0.96 g (2.12 mmol, 83%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 1:1) 0.23

$C_{27}H_{29}FO_5$ (452.20 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 475.1891 $[M+Na]^+$
gef.: 475.1899

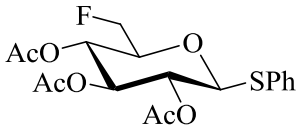
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6; α/β-Gemisch 1.4:1):
Es wurde nur das α-Anomer vollständig mit ^{1}H- und ^{13}C-NMR charakterisiert.
δ/ppm = 7.40-7.21 (m, 15H, **H**-Ar), 6.74 (d, $J_{OH,1}$ = 4.8 Hz, 1H, O**H**), 5.13 (dd, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz, $J_{1,OH}$ = 4.8 Hz, 1H, **H**-1), 4.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.78 (d, J = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.77-4.72 (m, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63-4.60 (m, 1H, **H**-6a, **H**-6b), 4.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54-4.50 (m, 1H, **H**-6a, **H**-6b), 3.89 (dddd, $J_{5,6a}$ = 2.2 Hz, $J_{5,6a}$ = 4.7 Hz, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, $J_{5,F-6}$ = 26.4 Hz, 1H, **H**-5), 3.87 (dd, $J_{2,3}$ = 9.1 Hz, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz, 1H, **H**-3), 3.46-3.35 (m, 2H, **H**-2, **H**-4).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 138.7, 138.6, 138.5 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3 (**C**H-Ar), 89.6 (**C**-1), 82.2 ($J_{C-6,F-6}$ = 170.2 Hz, **C**-6), 80.8 (**C**-3), 79.9 (**C**-2), 76.7 ($J_{C-4,F-6}$ = 6.9 Hz, **C**-4), 74.4, 74.0, 73.5 (**C**H_2Ph), 71.6 (**C**H_2Ph), 68.7 ($J_{C-5,F-6}$ = 17.9 Hz, **C**-5).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -231.2 (td, $J_{5,F-6}$ = 26.4 Hz, $J_{6a,F-6}$ = $J_{6b,F-6}$ = 47.5 Hz, **F**-6).

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-fluor-1-thio-β-D-glucopyranosid (58)



58

Die Verbindung **57**[93] (1.97 g, 5.63 mmol) wurde in absolutem Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit Thiophenol (1.72 mL, 16.9 mmol) versetzt. Unter Eisbad-Kühlung wurde tropfenweise Bortrifluorid-Diethyletherat (3.56 mL, 28.2 mmol) zu der Reaktionslösung gegeben und 1 Stunde bei konstanter Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) neutralisiert, mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Ethylacetat (2:1).

Ausbeute: Es wurden 1.80 g (4.50 mmol, 80%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 2:1) 0.28

Smp.: 126-127 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -10.1° (c = 0.51, $CHCl_3$)

$C_{18}H_{21}FO_7S$ (400.10 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 423.0884 $[M+Na]^+$

gef.: 423.0883

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 7.45-7.40 (m, 2H, **H**-Ar), 7.30-7.23 (m, 3H, **H**-Ar), 5.18 (dd, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, 1H, **H**-3), 4.94 (dd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-4), 4.89 (dd, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz, $J_{1,2}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-2), 4.66 (d, $J_{1,2}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-1), 4.50-4.44 (m, 1H, **H**-6a, **H**-6b), 4.38-4.32 (m, 1H, **H**-6a, **H**-6b), 3.68 (dddd, $J_{5,6a}$ = 2.1 Hz, $J_{5,6b}$ = 4.4 Hz, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, $J_{5,F-6}$ = 24.2 Hz, 1H, **H**-5), 2.02 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.96 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.92 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

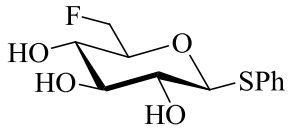
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 170.2, 169.4, 169.2 (Acetyl-**C**=O), 133.2 (**C**H-Ar), 131.5 (**C**q-Ar), 129.1, 128.5 (**C**H-Ar), 85.8 (**C**-1), 81.4 ($J_{C-6,F-6}$ = 175.8 Hz, **C**-6), 75.5 ($J_{C-5,F-6}$ = 19.7 Hz, **C**-5), 73.9 (**C**-3), 69.9 (**C**-2), 67.9 ($J_{C-4,F-6}$ = 6.9 Hz, **C**-4), 20.7, 20.6, 20.5 (Acetyl-**C**H_3).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -232.1 (td, $J_{5,F-6}$ = 24.2 Hz, $J_{6a,F-6}$ = $J_{6b,F-6}$ = 47.2 Hz, **F**-6).

Phenyl-6-desoxy-6-fluor-1-thio-β-D-glucopyranosid (59)



59

Die Verbindung **58** (1.75 g, 4.37 mmol) wurde in absolutem Methanol (20 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Amberlite® IR-120 H^+ neutralisiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Ethylacetat als Eluent gereinigt.

Ausbeute: Es wurden 1.15 g (4.19 mmol, 96%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.27

Smp.: 128-129 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -47.1° (*c* = 0.51, MeOH)

$C_{12}H_{15}FO_4S$ (274.10 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 297.0567 $[M+Na]^+$

gef.: 297.0568

^{1}H-NMR (500 MHz, MeOH-d_4):

δ/ppm = 7.60-7.53 (m, 2H, **H**-Ar), 7.37-7.25 (m, 3H, **H**-Ar), 4.65 (ddd, $J_{5,6a}$ = 1.8 Hz, $J_{6a,6b}$ = 10.3 Hz, $J_{6a,F-6}$ = 47.6 Hz, 1H, **H**-6a), 4.62 (d, $J_{1,2}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-1), 4.60 (ddd, $J_{5,6b}$ = 4.7 Hz, $J_{6a,6b}$ = 10.6 Hz, $J_{6b,F-6}$ = 47.6 Hz, 1H, **H**-6b), 3.49 (dddd, $J_{5,6a}$ = 1.8 Hz, $J_{5,6b}$ = 4.7 Hz, $J_{4,5}$ = 9.8 Hz, $J_{5,F-6}$ = 23.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.42 (dd, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.36-3.32 (m, 1H, **H**-4), 3.22 (dd, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz, $J_{1,2}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-2).

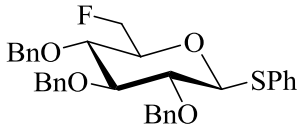
^{13}C-NMR (125 MHz, MeOH-d_4):

δ/ppm = 134.9 (**C**q-Ar), 133.1, 129.9, 128.6 (**C**H-Ar), 89.3 (**C**-1), 83.4 ($J_{C-6,F-6}$ = 171.9 Hz, **C**-6), 80.2 ($J_{C-5,F-6}$ = 17.9 Hz, **C**-5), 79.6 (**C**-3), 73.6 (**C**-2), 67.9 ($J_{C-4,F-6}$ = 7.1 Hz, **C**-4).

^{19}F-NMR (188 MHz, MeOH-d_4):

δ/ppm = -236.9 (td, $J_{5,F-6}$ = 23.8 Hz, $J_{6a,F-6}$ = $J_{6b,F-6}$ = 47.6 Hz, **F**-6).

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-desoxy-6-fluor-1-thio-β-D-glucopyranosid (60)



60

Die Verbindung **59** (1.07 g, 3.90 mmol) wurde zu einer Suspension aus 60%igen Natriumhydrid in Mineralöl (0.70 g, 18.3 mmol) in abolutem Dimethylformamid (25 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bei konstanter Temperatur 2 Stunden gerührt. Eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid (15 mg, 39 µmol) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend langsam mit Benzylbromid (1.6 mL, 13 mmol) versetzt. Dann wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das überschüssige Natriumhydrid mit Ethanol zersetzt. Die Reaktionslösung

wurde mit Wasser und Diethylether verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (3:1).

Ausbeute: Es wurden 1.93 g (3.55 mmol, 91%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 3:1) 0.32
Smp.: 111-112 °C
Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +2.11° (*c* = 0.53, $CHCl_3$)

$C_{33}H_{33}FO_4S$ (544.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 567.1976 $[M+Na]^+$
gef.: 567.1989

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 7.50-7.45 (m, 2H, **H**-Ar), 7.38-7.22 (m, 18H, **H**-Ar), 5.04 (d, $J_{1,2}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-1), 4.84-4.77 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.69 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.66-4.62 (m, 1H, **H**-6a, **H**-6b), 4.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55-4.48 (m, 1H, **H**-6a, **H**-6b), 3.82 (dd, $J_{2,3}$ = 9.4 Hz, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-3), 3.75 (dddd, $J_{5,6a}$ = 2.2 Hz, $J_{5,6b}$ = 4.7 Hz, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, $J_{5,F\text{-}6}$ = 26.6 Hz, 1H, **H**-5), 3.49 (dd, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-4), 3.44 (dd, $J_{2,3}$ = 9.4 Hz, $J_{1,2}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-2).

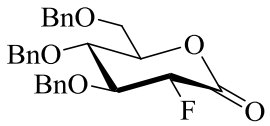
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.4, 138.0, 137.9, 133.9 (**C**q-Ar), 130.1, 129.1, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.0 (**C**H-Ar), 85.5 (**C**-1), 85.2 (**C**-3), 82.1 ($J_{C\text{-}6,F\text{-}6}$ = 170.2 Hz, **C**-6), 80.3 (**C**-2), 76.6 ($J_{C\text{-}5,F\text{-}6}$ = 18.7 Hz, **C**-5), 76.5 ($J_{C\text{-}4,F\text{-}6}$ = 6.9 Hz, **C**-4), 74.6, 74.2, 74.0 (**C**H_2Ph).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -230.9 (td, $J_{5,F\text{-}6}$ = 26.6 Hz, $J_{6a,F\text{-}6}$ = $J_{6b,F\text{-}6}$ = 47.7 Hz, **F**-6).

3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-fluor-D-glucono-1,5-lacton (62)



62

Die Verbindung **49**[91] (1.96 g, 4.33 mmol) wurde nach **AAV 1** in absolutem Dimethylsulfoxid (11 mL) gelöst und mit Essisgsäureanhydrid (8.9 mL) tropfenweise versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung bei 30 °C für 24 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (1:2).

Ausbeute: Es wurden 1.66 g (3.68 mmol, 85%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 1:2) 0.53

Smp.: 58-59 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +44.5° (*c* = 1.02, $CHCl_3$)

$C_{27}H_{27}FO_5$ (450.18 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 451.1915 $[M+H]^+$

gef.: 451.1950

ber.: 473.1753 $[M+Na]^+$

gef.: 473.1770

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.28-7.06 (m, 15H, **H**-Ar), 5.26 (dd, $J_{2,3}$ = 8.6 Hz, $J_{2,F}$ = 47.0 Hz, 1H, **H**-2), 4.63-4.57 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.47-4.40 (m, 3H, **H**-5, C**H**$_2$Ph), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.12 (ddd, $J_{3,4}$ = 7.7 Hz, $J_{2,3}$ = 8.6 Hz, $J_{3,F-2}$ = 15.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.86 (dd, $J_{3,4}$ = 7.7 Hz, $J_{4,5}$ = 7.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.61-3.55 (m, 2H, **H**-6).

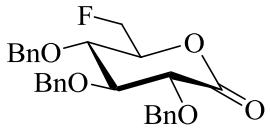
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 166.4 ($J_{C,F}$ = 21.8 Hz, **C**-1), 137.8, 137.7, 137.5 (**C**q-Ar), 128.3, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6 (**C**H-Ar), 88.2 ($J_{C-2,F-2}$ = 189.5 Hz, **C**-2), 79.8 ($J_{C-3,F-2}$ = 18.3 Hz, **C**-3), 78.3 (**C**-5), 74.4 ($J_{C-4,F-2}$ = 9.5 Hz, **C**-4), 73.2, 73.0, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 68.0 (**C**-6).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -195.2 (dd, $J_{3,F-2}$ = 15.3 Hz, $J_{2,F-2}$ = 47.0 Hz, **F**-2).

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-desoxy-6-fluor-D-glucono-1,5-lacton (63)



63

Die Verbindung **55** (300 mg, 663 µmol) wurde nach **AAV 1** in Dimethylsulfoxid (4 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (1.4 mL) versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (1:1).

Ausbeute: Es wurden 254 g (570 µmol, 86%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 1:1) 0.38
Smp.: 71-72 °C
Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +72.1° (*c* = 1.0, $CHCl_3$)

$C_{27}H_{27}FO_5$ (450.18 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 451.1915 $[M+H]^+$
gef.: 451.1928

ber.: 473.1735 $[M+Na]^+$
gef.: 473.1750

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.42-7.26 (m, 15H, **H**-Ar), 4.87 (d, J = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75-4.62 (m, 7H, **H**-5, **H**-6, C**H**$_2$Ph), 4.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.41 (d, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, 1H, **H**-2), 4.09 (dd, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{3,4}$ = 6.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.86 (dd, $J_{3,4}$ = 6.3 Hz, $J_{4,5}$ = 8.6 Hz, 1H, **H**-4).

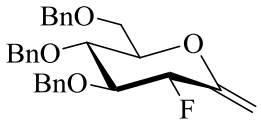
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 168.6 (**C**-1), 137.1, 137.5, 137.4 (**C**q-Ar), 128.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7 (**C**H-Ar), 81.4 ($J_{C\text{-}6,F\text{-}6}$ = 171.0 Hz, **C**-6), 79.3 (**C**-3), 77.4 (**C**-2), 76.7 ($J_{C\text{-}5,F\text{-}6}$ = 18.3 Hz, **C**-5), 76.6 ($J_{C\text{-}4,F\text{-}6}$ = 6.1 Hz, **C**-4), 72.8, 72.5, 72.4 (**C**H$_2$Ph).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -230.2 (td, $J_{5,F\text{-}6}$ = 26.4 Hz, $J_{6a,F\text{-}6}$ = $J_{6b,F\text{-}6}$ = 47.7 Hz, **F**-6).

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-3-fluor-D-*gluco*-hept-1-enitol (65)



65

Die Verbindung **62** (1.09 g, 2.41 mmol) wurde nach **AVV 2** in absolutem Toluol (20 mL) gelöst und mit Dimethyltitanocen (**64**, 1.04 g, 5.24 mmol) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung bei 75 °C 48 Stunden gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 5:1 + 0.5% Et_3N).

Ausbeute: Es wurden 753 mg (1.68 mmol, 70%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 5:1) 0.43

Smp.: 49-50 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +58.8° (c = 0.33, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{29}FO_4$ (448.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 449.2123 $[M+H]^+$

gef.: 449.2152

ber.: 471.1942 $[M+Na]^+$

gef.: 471.1978

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.40-7.13 (m, 15H, **H**-Ar), 5.10 (dd, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz, $J_{3,F-3}$ = 49.1 Hz, 1H, **H**-3), 4.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.71 (d, J = 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.69 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (s, 1H, **H**-1a), 4.58 (s, 1H, **H**-1b), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.81 (ddd, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz, $J_{4,5}$ = 7.0 Hz, $J_{4,F-3}$ = 13.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.76-3.63 (m, 4H, **H**-5, **H**-6, **H**-7).

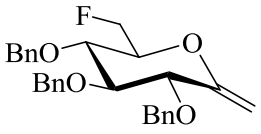
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 154.1 ($J_{C-2,F-3}$ = 18.7 Hz, **C**-2), 138.0, 137.9, 137.8 (**C**q-Ar), 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 124.3 (**C**H-Ar), 94.1 ($J_{C-1,F-3}$ = 6.1 Hz, **C**-1), 89.2 ($J_{C-3,F-3}$ = 182.1 Hz, **C**-3), 81.6 ($J_{C-4,F-4}$ = 19.8 Hz, **C**-4), 77.5 (**C**-6), 76.1 ($J_{C-5,F-3}$ = 6.2 Hz, **C**-5), 73.3, 72.9, 72.3 (**C**H_2Ph), 68.4 (**C**-7).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -185.6 (dd, $J_{4,F-3}$ = 13.3 Hz, $J_{3,F-3}$ = 49.1 Hz, **F**-3).

2,6-Anhydro-3,4,5-tri-*O*-benzyl-1,7-didesoxy-7-fluor-D-glucohept-1-enitol (66)



66

Die Verbindung **63** (214 mg, 472 µmol) wurde nach **AAV 2** in absolutem Toluol (20 mL) gelöst und mit Dimethyltitanocen (**64**, 220 mg, 1.06 mmol) versetzt. Dann wurde die Reaktionslösung bei 75 °C für 48 Stunden gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 5:1 + 0.5% Et_3N).

Ausbeute: Es wurden 169 mg (377 µmol, 80%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 5:1) 0.36

Smp.: 76-78 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +44.1° (*c* = 0.26, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{29}FO_4$ (448.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 471.1942 $[M+Na]^+$

gef.: 471.1949

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.40-7.23 (m, 15H, **H**-Ar), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67-4.54 (m, 4H, **H**-1a, **H**-7, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (s, 1H, **H**-1b), 4.11 (d, $J_{3,4}$ = 4.9 Hz, 1H, **H**-3), 4.03 (dddd, $J_{6,7a}$ = 2.1 Hz, $J_{6,7b}$ = 4.7 Hz, $J_{5,6}$ = 10.2 Hz, $J_{6,F\text{-}7}$ = 27.4 Hz, 1H, **H**-6), 3.78 (dd, $J_{3,4}$ = 4.9 Hz, $J_{4,5}$ = 6.0 Hz, 1H, **H**-4), 3.59 (dd, $J_{4,5}$ = 6.0 Hz, $J_{5,6}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-5).

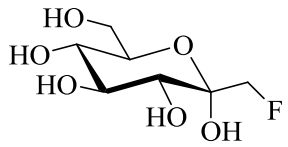
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 154.5 (**C**-2), 137.9, 137.8, 137.7 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (**C**H-Ar), 93.8 (**C**-1), 82.0 ($J_{C\text{-}7,F\text{-}6}$ = 170.9 Hz, **C**-7), 81.9 (**C**-4), 77.0 (**C**-3), 76.2 ($J_{C\text{-}5,F\text{-}7}$ = 6.5 Hz, **C**-5), 75.0 ($J_{C\text{-}6,F\text{-}7}$ = 17.6 Hz, **C**-6), 72.5, 72.0, 70.8 (**C**H$_2$Ph).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -232.4 (dd, $J_{6,F\text{-}7}$ = 27.4 Hz, $J_{7a,F\text{-}7}$ = $J_{7b,F\text{-}7}$ = 47.9 Hz, **F**-7).

1-Desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (71)



71

Die Verbindung **72** (0.30 mg, 0.52 mmol) wurde nach **AVV 6A** in einem Ethylacetat/Methanol-Gemisch (10 mL, 1:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 0.11 g (0.52 mmol, 100%) eines farblosen Harzes erhalten.

Charakterisierung:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +58.9° (*c* = 0.5, H_2O)

$C_7H_{13}FO_6$ (212.07 g/mol)

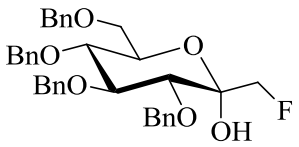
ESI-HRMS (m/z):
ber.: 235.0588 $[M+Na]^+$
gef.: 235.0595

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):
δ/ppm = 4.43 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.8 Hz, $J_{1a,F-1}$ = 46.6 Hz, 1H, **H**-1a), 4.30 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.8 Hz, $J_{1b,F-1}$ = 46.6 Hz, 1H, **H**-1b), 3.82-3.73 (m, 2H, **H**-6, **H**-7a), 3.72-3.64 (m, 2H, **H**-4, **H**-7b), 3.44 (d, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-3), 3.35 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{5,6}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-5).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):
δ/ppm = 96.2 ($J_{C-2,F-1}$ = 17.5 Hz, **C**-2), 83.3 ($J_{C-1,F-1}$ = 175.2 Hz, **C**-1), 73.5 (**C**-4), 72.7 (**C**-6), 70.3 (**C**-3), 69.6 (**C**-5), 60.7 (**C**-7).

^{19}F-NMR (188 MHz, D_2O):
δ/ppm = -231.2 (t, $J_{1a,F-1}$ = $J_{1b,F-1}$ = 46.6 Hz, **F**-1).

3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-1-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (72)



72

Die Verbindung **29**[102] (0.50 g, 0.93 mmol) wurde nach **AVV 5** in einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch (15 mL, 1:1) gelöst und mit Selectfluor® (**53**, 3.36 g, 9.30 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (2:1).

Ausbeute: Es wurden 0.34 mg (0.59 mmol, 65%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 1:1) 0.19

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +29.5° (*c* = 0.55, $CHCl_3$)

$C_{35}H_{37}FO_6$ (572.26 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 595.2466 $[M+Na]^+$

gef.: 595.2483

ber.: 611.2206 $[M+K]^+$

gef.: 611.2216

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.42-7.15 (m, 15H, **H**-Ar), 6.50 (bs, 1H, O**H**), 4.83-4.77 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.59 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, J = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.35 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.5 Hz, $J_{1a,F-1}$ = 47.5 Hz, 1H, **H**-1a), 4.22 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.5 Hz, $J_{1b,F-1}$ = 47.5 Hz, 1H, **H**-1b), 3.95 (dd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.89 (ddd, $J_{6,7b}$ = 2.6 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-6), 3.67 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.9 Hz, 1H, **H**-7a), 3.58 (dd, $J_{6,7b}$ = 2.6 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.9 Hz, 1H, **H**-7b), 3.55-3.46 (m, 2H, **H**-3, **H**-5).

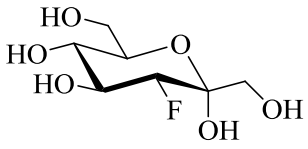
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.6, 138.3, 138.2 (**C**q-Ar), 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 95.7 ($J_{C-2,F-1}$ = 18.5 Hz, **C**-2), 82.5 ($J_{C-1,F-1}$ = 178.3 Hz, **C**-1), 82.2 (**C**-4), 78.7 (**C**-3), 78.2 (**C**-5), 74.5, 74.4, 73.9, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 70.8 (**C**-6), 68.7 (**C**-7).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -226.2 (t, $J_{1a,F-1}$ = $J_{1b,F-1}$ = 47.5 Hz, **F**-1).

3-Desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (73)



73

Die Verbindung **75** (238 mg, 493 µmol) wurde nach **AAV 6A** in einem Ethylacetat/Methanol-Gemisch (10 mL, 1:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden unter

Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 96.0 mg (453 µmol, 92%) eines farblosen Harzes erhalten.

Charakterisierung:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +56.9° (*c* = 1.7, H_2O)

$C_7H_{13}FO_6$ (212.07 g/mol)

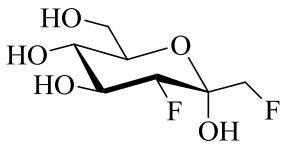
ESI-HRMS (m/z):
ber.: 235.0588 $[M+Na]^+$
gef.: 235.0589

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):
δ/ppm = 4.43 (dd, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, $J_{3,F-3}$ = 49.7 Hz, 1H, **H**-3), 4.02 (ddd, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{4,F-3}$ = 13.9 Hz, 1H, **H**-4), 3.90-3.77 (m, 3H, **H**-6, **H**-7), 3.73 (dd, $J_{1a,F-3}$ = 1.5 Hz, $J_{1a,1b}$ = 12.0 Hz, 1H, **H**-1a), 3.61 (dd, $J_{1b,F-3}$ = 1.5 Hz, $J_{1a,1b}$ = 12.0 Hz, 1H, **H**-1b), 3.51 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{5,6}$ = 9.5 Hz, **H**-5).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):
δ/ppm = 96.4 ($J_{C-2,F-3}$ = 18.9 Hz, **C**-2), 89.4 ($J_{C-3,F-3}$ = 186.8 Hz, **C**-3), 72.5 (**C**-6), 71.9 ($J_{C-4,F-3}$ = 17.5 Hz, **C**-4), 66.8 ($J_{C-1,F-3}$ = 7.6 Hz, **C**-1), 63.4 (**C**-5), 60.7 (**C**-7).

^{19}F-NMR (188 MHz, D_2O):
δ/ppm = -201.2 (dd, $J_{4,F-3}$ = 13.9 Hz, $J_{3,F-3}$ = 49.7 Hz, **F**-3).

1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (74)



74

Die Verbindung **76** (65.0 mg, 134 µmol) wurde nach **AVV 6A** in einem Ethylacetat/Methanol-Gemisch (3 mL, 1:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 25.0 mg (115 µmol, 86%) eines farblosen Harzes erhalten.

Charakterisierung:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +48.9° (*c* = 1.65, H_2O)

$C_7H_{12}F_2O_5$ (214.07 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 237.0545 $[M+Na]^+$
gef.: 237.0529

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O):

δ/ppm = 4.55 (dd, $J_{1a,1b}$ = 10.0 Hz, $J_{1a,F-1}$ = 47.2 Hz, 1H, **H**-1a), 4.45 (dd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, $J_{3,F-3}$ = 50.3 Hz, 1H, **H**-3), 4.40 (dd, $J_{1a,1b}$ = 10.0 Hz, $J_{1b,F-1}$ = 47.2 Hz, 1H, **H**-1b), 4.12 (ddd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, $J_{4,F-3}$ = 12.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.93-3.84 (m, 2H, **H**-6, **H**-7a), 3.68 (dd, $J_{6,7b}$ = 5.3 Hz, $J_{7a,7b}$ = 12.4 Hz, 1H, **H**-7b), 3.52 (dd, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.7 Hz, **H**-5).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):

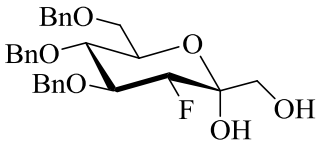
δ/ppm = 89.3 ($J_{C-3,F-3}$ = 188.5 Hz, **C**-3), 82.8 ($J_{C-1,F-1}$ = 176.2 Hz, **C**-1), 72.7 (**C**-6), 71.7 ($J_{C-4,F-3}$ = 17.4 Hz, **C**-4), 69.0 ($J_{C-5,F-3}$ = 7.8 Hz, **C**-5), 60.3 (**C**-7).

C-2 wurde nicht detektiert.

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -201.0 (dd, $J_{4,F-3}$ = 12.6 Hz, $J_{3,F-3}$ = 50.3 Hz, **F**-3), -231.6 (t, $J_{1a,F-1}$ = $J_{1b,F-1}$ = 47.2 Hz, **F**-1).

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-3-desoxy-3-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (75)



75

Die Verbindung **65** (267 mg, 595 µmol) wurde nach **AVV 4** in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (10 mL, 1:1) gelöst und mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (589 mg, 1.79 mmol), Kaliumcarbonat (247 mg, 1.79 mmol) und anschließend mit einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Diethylether als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 251 mg (522 µmol, 87%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Et_2O) 0.43

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +42.8° (*c* = 0.26, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{31}FO_6$ (482.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 505.1997 $[M+Na]^+$

gef.: 505.1999

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.42-7.14 (m, 15H, **H**-Ar), 6.28 (s, 1H, O**H**), 4.99 (dd, $J_{OH,1}$ = 6.0 Hz, $J_{OH,1}$ = 6.2 Hz, 1H, O**H**), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (dd, $J_{3,4}$ = 9.7 Hz, $J_{3,F-3}$ = 50.2 Hz, 1H, **H**-3), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.03-3.94 (m, 1H, **H**-4), 3.90 (ddd, $J_{6,7b}$ = 2.2 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.6 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-6), 3.65 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.6 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.58 (dd, $J_{6,7b}$ = 2.2 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7b), 3.50-3.35 (m, 3H, **H**-1, **H**-5).

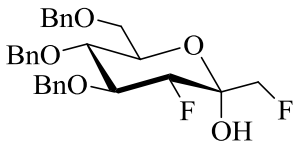
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.6, 138.2, 138.1 (**C**q-Ar), 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4 (**C**H-Ar), 95.7 ($J_{C-2,F-3}$ = 18.9 Hz, **C**-2), 89.8 ($J_{C-3,F-3}$ = 188.6 Hz, **C**-3), 80.7 ($J_{C-4,F-3}$ = 16.5 Hz, **C**-4), 77.5 ($J_{C-5,F-3}$ = 7.8 Hz, **C**-5), 73.9, 73.8, 73.3 (**C**H$_2$Ph), 70.4 (**C**-6), 68.8 (**C**-7), 62.9 (**C**-1).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -197.4 (dd, $J_{4,F-3}$ = 12.7 Hz, $J_{3,F-3}$ = 50.2 Hz, **F**-3).

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-1,3-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (76)



76

Die Verbindung **65** (90.0 mg, 200 µmol) wurde nach **AAV 5** in einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch (5 mL, 1:1) gelöst und mit Selectfluor® (**53**, 710 mg, 2.00 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (2:1).

Ausbeute: Es wurden 73.0 mg (150 µmol, 75%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 1:1) 0.34

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +47.9° (*c* = 0.21, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{30}F_2O_5$ (484.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 507.1954 $[M+Na]^+$

gef.: 507.1953

ber.: 523.1693 $[M+K]^+$

gef.: 523.1691

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.40-7.23 (m, 13H, **H**-Ar), 7.22-7.14 (m, 2H, **H**-Ar), 6.98 (bs, 1H, O**H**), 4.82-4.69 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.56-4.46 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.40 (dd, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz, $J_{3,F\text{-}3}$ = 50.6 Hz, 1H, **H**-3), 4.38 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.7 Hz, $J_{1a,F\text{-}1}$ = 47.1 Hz, 1H, **H**-1a), 4.30 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.7 Hz, $J_{1b,F\text{-}1}$ = 47.1 Hz, 1H, **H**-1b), 4.02 (ddd, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{4,F\text{-}3}$ = 12.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.91 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.1 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.4 Hz, $J_{5,6}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-6), 3.66 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.4 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.9 Hz, 1H, **H**-7a), 3.58 (dd, $J_{6,7b}$ = 1.1 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.9 Hz, 1H, **H**-7b), 3.52 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{5,6}$ = 9.5 Hz, **H**-5).

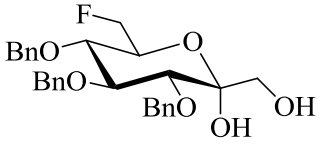
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.4, 138.1, 138.0 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5 (**C**H-Ar), 93.9 ($J_{C\text{-}2,F\text{-}1}$ = 18.1 Hz, $J_{C\text{-}2,F\text{-}2}$ = 18.4 Hz, **C**-2), 89.8 ($J_{C\text{-}3,F\text{-}3}$ = 190.7 Hz, **C**-3), 82.1 ($J_{C\text{-}1,F\text{-}1}$ = 178.6 Hz, **C**-1), 80.2 ($J_{C\text{-}4,F\text{-}3}$ = 15.8 Hz, **C**-4), 77.1 ($J_{C\text{-}5,F\text{-}3}$ = 7.7 Hz, **C**-5), 74.0, 73.9, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 70.6 (**C**-6), 68.4 (**C**-7).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -197.1 (dd, $J_{4,F\text{-}3}$ = 12.4 Hz, $J_{3,F\text{-}3}$ = 50.6 Hz, **F**-3), -227.8 (t, $J_{1a,F\text{-}1}$ = $J_{1b,F\text{-}1}$ = 47.1 Hz, **F**-1).

3,4,5,-Tri-*O*-benzyl-7-desoxy-7-fluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (77)



77

Die Verbindung **66** (80.0 mg, 178 µmol) wurde nach **AAV 3** in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (5 mL, 1:1) gelöst und mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (180 mg, 546 µmol),

Kaliumcarbonat (80.0 mg, 579 µmol) und anschließend mit einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Diethylether als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 78.0 mg (162 µmol, 91%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Et_2O) 0.48

Smp.: 110-111 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -5.2° (*c* = 0.25, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{31}FO_6$ (482.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 505.1997 $[M+Na]^+$

gef.: 505.2009

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.42-7.22 (m, 15H, **H**-Ar), 5.97 (s, 1H, O**H**), 4.96 (dd, $J_{OH,1b}$ = 5.3 Hz, $J_{OH,1a}$ = 6.7 Hz, 1H, O**H**), 4.83 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.81-4.77 (m, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (ddd, $J_{6,7a}$ = 4.1 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.4 Hz, $J_{7a,F-7}$ = 47.3 Hz, 1H, **H**-7a), 4.51 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.1 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.4 Hz, $J_{7b,F-7}$ = 47.3 Hz, 1H, **H**-7b), 3.93 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.89 (dddd, $J_{6,7b}$ = 1.1 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.1 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, $J_{6,F-7}$ = 28.7 Hz, 1H, **H**-6), 3.59 (d, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.51 (dd, $J_{1a,OH}$ = 6.7 Hz, $J_{1a,1b}$ = 11.3 Hz, 1H, **H**-1a), 3.42 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-5), 3.39 (dd, $J_{1b,OH}$ = 5.3 Hz, $J_{1a,1b}$ = 11.3 Hz, 1H, **H**-1b).

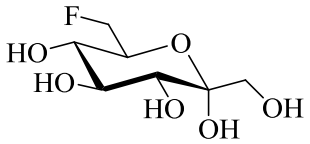
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.1, 138.7, 138.2 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (**C**H-Ar), 98.0 (**C**-2), 82.5 ($J_{C\text{-}7,F\text{-}7}$ = 170.7 Hz, **C**-7), 82.4 (**C**-4), 78.7 (**C**-3), 77.3 ($J_{C\text{-}5,F\text{-}7}$ = 6.4 Hz, **C**-5), 74.4, 74.2, 73.9 (**C**H_2Ph), 69.9 ($J_{C\text{-}6,F\text{-}7}$ = 17.4 Hz, **C**-6), 63.4 (**C**-1).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -230.0 (td, $J_{6,F\text{-}7}$ = 28.7 Hz, $J_{7a,F\text{-}7}$ = $J_{7b,F\text{-}7}$ = 47.3 Hz, **F**-7).

7-Desoxy-7-fluor-*α*-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (78)



78

Die Verbindung **77** (60.0 mg, 124 µmol) wurde nach **AVV 6A** in einem Ethylacetat/Methanol-Gemisch (4 mL, 1:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Paladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 24.0 mg (115 mmol, 94%) eines farblosen Harzes erhalten.

Charakterisierung:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +39.5 (c = 0.80, H_2O)

$C_7H_{13}FO_6$ (212.07 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 235.0588 $[M+Na]^+$

gef.: 235.0597

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):

δ/ppm = 4.75 (ddd, $J_{6,7a}$ = 3.7 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.7 Hz, $J_{7a,F-7}$ = 47.4 Hz, 1H, **H**-7a), 4.68 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.7 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.6 Hz, $J_{7b,F-7}$ = 47.4 Hz, 1H, **H**-7b), 3.93 (dddd, $J_{6,7a}$ = 1.7 Hz, $J_{6,7b}$ = 3.7 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, $J_{6,F-7}$ = 28.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.77 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.72 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.8 Hz, 1H, **H**-1a), 3.57 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.8 Hz, 1H, **H**-1b), 3.53 (d, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.52 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-5).

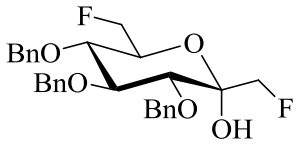
^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):

δ/ppm = 97.8 (**C**-2), 82.7 ($J_{C-7,F-7}$ = 166.9 Hz, **C**-7), 73.5 (**C**-4), 71.3 ($J_{C-6,F-7}$ = 17.4 Hz, **C**-6), 70.6 (**C**-3), 68.7 ($J_{C-5,F-7}$ = 6.9 Hz, **C**-5), 63.8 (**C**-1).

^{19}F-NMR (188 MHz, D_2O):

δ/ppm = -234.8 (td, $J_{6,F-7}$ = 28.8 Hz, $J_{7a,F-7}$ = $J_{7b,F-7}$ = 47.4 Hz, **F**-7).

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,7-desoxy-1,7-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (79)



79

Die Verbindung **66** (80.0 mg, 178 µmol) wurde nach **AAV 5** in einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch (4 mL, 1:1) gelöst und mit Selectfluor® (**53**, 630 mg, 1.78 mmol) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 12 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Diethylether (1:1).

Ausbeute: Es wurden 64.0 mg (132 µmol, 74%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/Et_2O 1:1) 0.29
Smp.: 85-86 °C
Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +12.7° (*c* = 0.36, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{30}F_2O_5$ (484.21 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 507.1954 $[M+Na]^+$
gef.: 507.1954

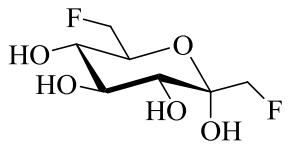
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 7.40-7.23 (m, 15H, **H**-Ar), 6.61 (s, 1H, O**H**), 4.85-4.76 (m, 4H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (ddd, $J_{6,7a}$ = 3.9 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.5 Hz, $J_{7a,F-7}$ = 48.2 Hz, 1H, **H**-7a), 4.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.1 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.5 Hz, $J_{7b,F-7}$ = 48.2 Hz, 1H, **H**-7b), 4.35 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.5 Hz, $J_{1a,F-1}$ = 47.7 Hz, 1H, **H**-1a), 4.23 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.5 Hz, $J_{1b,F-1}$ = 47.7 Hz, 1H, **H**-1b), 3.98 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-4), 3.91 (ddd, $J_{6,7a}$ = 3.9 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, $J_{6,F-7}$ = 28.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.50 (d, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-3), 3.49 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-5).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 138.5, 138.1, 138.0 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 95.9 ($J_{C-2,F-1}$ = 18.4 Hz, **C**-2), 83.4 ($J_{C-1,F-1}$ = 178.2 Hz, **C**-1), 83.2 ($J_{C-7,F-7}$ = 171.2 Hz, **C**-7), 82.0 (**C**-4), 78.5 (**C**-3), 77.1 ($J_{C-5,F-7}$ = 6.2 Hz, **C**-5), 74.5, 74.4, 73.0 (**C**H_2Ph), 70.1 ($J_{C-6,F-7}$ = 17.6 Hz, **C**-6).

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -226.6 (t, $J_{1a,F-1}$ = $J_{1b,F-1}$ = 47.7 Hz, **F**-1), -230.9 (td, $J_{6,F-7}$ = 28.8 Hz, $J_{7a,F-7}$ = $J_{7b,F-7}$ = 48.2 Hz, **F**-7).

1,7-Desoxy-1,7-difluor-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (80)



80

Die Verbindung **79** (50.0 mg, 103 µmol) wurde nach **AAV 6A** in einem Ethylacetat/Methanol-Gemisch (4 mL, 1:1) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 21.0 mg (98.1 µmol, 95%) eines farblosen Harzes erhalten.

Charakterisierung:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +37.5° (*c* = 0.55, H_2O)

$C_7H_{12}F_2O_5$ (214.07 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 215.0726 $[M+H]^+$

gef.: 215.1266

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):

δ/ppm = 4.80 (ddd, $J_{6,7a}$ = 3.7 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.9 Hz, $J_{7a,F-7}$ = 47.4 Hz, 1H, **H**-7a), 4.71 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.7 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.9 Hz, $J_{7b,F-7}$ = 47.4 Hz, 1H, **H**-7b), 4.58 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.9 Hz, $J_{1a,F-1}$ = 46.6 Hz, 1H, **H**-1a), 4.42 (dd, $J_{1a,1b}$ = 9.9 Hz, $J_{1b,F-1}$ = 46.6 Hz, 1H, **H**-1b), 4.03 (dddd, $J_{6,7b}$ = 1.7 Hz, $J_{6,7a}$ = 3.7 Hz, $J_{5,6}$ = 10.3 Hz, $J_{6,F-7}$ = 28.7 Hz, 1H, **H**-6), 3.83 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.59 (d, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.58 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{5,6}$ = 10.3 Hz, 1H, **H**-5).

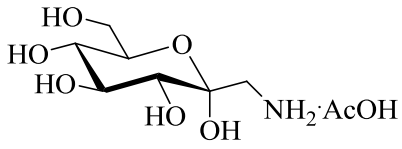
^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):

δ/ppm = 95.9 ($J_{C-2,F-1}$ = 17.6 Hz, **C**-2), 82.8 ($J_{C-1,F-1}$ = 175.75 Hz, **C**-1), 82.2 ($J_{C-7,F-7}$ = 168.0 Hz, **C**-7), 73.2 (**C**-4), 71.4 ($J_{C-6,F-7}$ = 17.6 Hz, **C**-6), 70.1 (**C**-3), 68.4 ($J_{C-5,F-7}$ = 7.0 Hz, **C**-5).

^{19}F-NMR (188 MHz, D_2O):

δ/ppm = -231.6 (t, $J_{1a,F-1}$ = $J_{1b,F-1}$ = 46.6 Hz, **F**-1), -235.3 (td, $J_{6,F-7}$ = 28.7 Hz, $J_{7a,F-7}$ = $J_{7b,F-7}$ = 47.4 Hz, **F**-7).

1-Amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose-hydroacetat (81)



81

Die Verbindung **33** (40.0 mg, 67.2 µmol) wurde nach **AVV 6B** in Essigsäure/Wasser-Gemisch (3.7 mL, 4.3:1) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (200 mg, 10%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 17.0 mg (63.1 µmol, 94%) eines noch leicht verunreinigten Produkts erhalten.

Charakterisierung:

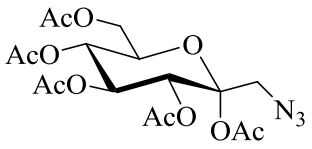
$C_9H_{19}NO_8$ (269.25 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 232.0792 $[M+Na]^+$
gef.: 232.0791 [ESI^+-HRMS]

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O):
δ/ppm = 3.90-3.69 (m, 4H, **H**-4, **H**-6, **H**-7), 3.50-3.42 (m, 2H, **H**-3, **H**-5), 3.22 (bs, 2H, **H**-1), 1.89 (s, 3H, Acetat-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, D_2O):
δ/ppm = 73.2 (**C**-4), 72.7 (**C**-6), 72.4 (**C**-3), 69.2 (**C**-5), 60.5 (**C**-7), 44.9 (**C**-1).
C-2 und Acetat-**C**H_3 wurden nicht detektiert.

2,3,4,5,7-Penta-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (83)



83

Die Verbindung **32**[45] (250 mg, 1.06 mmol) wurde in Pyridin (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Reaktionslösung wurde Essigsäureanhydrid (1 mL) hinzugefügt. Dann

wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1).

Ausbeute: Es wurden 345 mg (773 µmol, 73%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.35

Smp.: 121-126 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +38.3° (*c* = 0.12, $CHCl_3$)

$C_{17}H_{23}N_3O_{11}$ (445.38 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 468.1225 $[M+Na]^+$

gef.: 468.1263

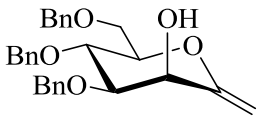
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 5.32 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-4), 5.19 (d, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-3), 5.08 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 4.22-4.10 (m, 3H, **H**-1a, **H**-6, **H**-7a), 4.08-4.02 (m, 1H, **H**-7b), 3.61 (d, $J_{1a,1b}$ = 13.4 Hz, 1H, **H**-1b), 2.17 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.03 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.00 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.95 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 169.9, 169.5, 169.1, 168.0 (Acetyl-**C**=O), 101.4 (**C**-2), 70.1 (**C**-4), 69.6 (**C**-6), 69.3 (**C**-3), 67.1 (**C**-5), 60.9 (**C**-7), 51.1 (**C**-1), 21.6, 20.4, 20.3, 20.2 (Acetyl-**C**H_3).

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1-desoxy-D-*manno*-hept-1-enitol (91)



91

Die Verbindung **89**[147] (300 mg, 614 µmol) wurde in methanolischen Amoniaklösung (7 N, 5 mL) gelöst und bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1 + 0.5% Et_3N)

Ausbeute: Es wurden 266 mg (595 µmol, 97%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.48

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = + 45.1° (*c* = 0.6, $CHCl_3$)

$C_{30}H_{30}O_5$ (446.5 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 469.1991 $[M+Na]^+$

gef.: 469.1991 [ESI^+-HRMS]

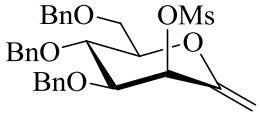
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.41-7.12 (m, 15H, **H**-Ar), 5.25 (d, $J_{OH,3}$ = 4.7 Hz, 1H, O**H**), 4.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, J = 11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.43 (dd, $J_{3,4}$ = 3.3 Hz, $J_{3,OH}$ = 4.7 Hz, 1H, **H**-3), 4.42 (s, 1H, **H**-1a), 4.41 (s, 1H, **H**-1b), 3.83 (dd, $J_{4,5}$ = 6.5 Hz, $J_{5,6}$ = 7.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.70 (dt, $J_{6,7a}$ = 3.9 Hz, $J_{5,6}$ = 7.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.65-3.58 (m, 3H, **H**-4, **H**-7).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 159.1 (**C**-2), 138.6, 138.2, 138.2 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3 (**C**H-Ar), 93.2 (**C**-1), 80.2 (**C**-4), 77.9 (**C**-6), 74.2 (**C**-5), 72.7, 72.2, 70.6 (**C**H$_2$Ph), 69.2 (**C**-7), 66.4 (**C**-3).

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1-desoxy-3-*O*-methansulfonyl-D-*manno*-hept-1-enitol (92)



92

Die Verbindung **91** (169 mg, 378 µmol) wurde in absolutem Dichlormethan (4.5 mL) gelöst und mit Triethylamin (210 µL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und Methansulfonsäurechlorid (45.0 µL, 567 µmol) hinzugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei konstanter Temperatur 3 Stunden gerührt und anschließend mit Wasser (200 µL) versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1).

Ausbeute: Es wurden 184 mg (352 µmol, 93%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 2:1) 0.34

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +18.5° (*c* = 0.16, $CHCl_3$)

$C_{29}H_{32}O_7S$ (524.63 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 547.1761 $[M+Na]^+$

gef.: 547.1761

ber.: 563.1500 $[M+K]^+$

gef.: 563.1505

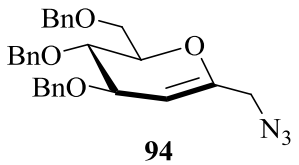
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.40-7.23 (m, 13H, **H**-Ar), 7.20-7.11 (m, 2H, **H**-Ar), 5.56 (d, $J_{3,4}$ = 2.2 Hz, 1H, **H**-3), 4.83 (s, 1H, **H**-1a), 4.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.78 (s, 1H, **H**-1b), 4.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.87-3.80 (m, 2H, **H**-4, **H**-5), 3.71-3.66 (m, 2H, **H**-7), 3.65-3.61 (m, 1H, **H**-6), 3.14 (s, 3H, Methansulfonyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 152.9 (**C**-2), 138.0, 137.8 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6 127.6, 127.5 (**C**H-Ar), 100.6 (**C**-1), 79.3 (**C**-6), 79.1 (**C**-4), 76.7 (**C**-3), 74.1 (**C**H$_2$Ph), 73.2 (**C**-5), 72.4, 71.1 (**C**H$_2$Ph), 68.6 (**C**-7), 38.6 (Methansulfonyl-**C**H$_3$).

2,6-Anhydro-1-azido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-D-*arabino*-hept-2-enitol (94)



94

Die Verbindung **92** (150 mg, 286 µmol) wurde in absolutem Dimethylformamid (2 mL) gelöst und mit Natriumazid (74.0 mg, 1.14 mmol) versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend entfernt und das Rohprodukt säulenchromatograhisch gereinigt (PE/Et_2O 1:1).

Ausbeute: Es wurden 116 mg (246 µmol, 86%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 2:1) 0.55

Smp.: 41-42 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -8.5° (*c* = 0.31, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{29}N_3O_4$ (471.54 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 494.2050 $[M+Na]^+$

gef.: 494.2052

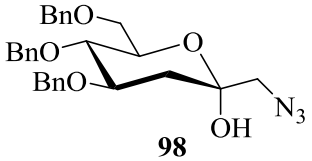
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.38-7.22 (m, 15H, **H**-Ar), 5.13 (d, $J_{3,4}$ = 3.2 Hz, 1H, **H**-3), 4.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.22 (ddd, $J_{6,7b}$ = 3.0 Hz, $J_{6,7a}$ = 5.4 Hz, $J_{5,6}$ = 7.2 Hz, 1H, **H**-6), 4.10 (dd, $J_{3,4}$ = 3.2 Hz, $J_{4,5}$ = 5.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.85 (d, $J_{1a,1b}$ = 14.8 Hz, 1H, **H**-1a), 3.81 (d, $J_{1a,1b}$ = 14.8 Hz, 1H, **H**-1b), 3.78 (dd, $J_{4,5}$ = 5.4 Hz, $J_{5,6}$ = 7.2 Hz, 1H, **H**-5), 3.75 (dd, $J_{6,7a}$ = 5.4 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.69 (dd, $J_{6,7b}$ = 3.0 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, **H**-7b).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 149.5 (**C**-2), 138.4, 138.2, 138.2 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 99.1 (**C**-3), 76.4 (**C**-6), 73.6 (**C**-4), 73.4 (**C**-5), 72.3, 72.2, 69.4 (**C**H$_2$Ph), 67.9 (**C**-7), 51.4 (**C**-1).

1-Azido-4,5,7-tri-O-benzyl-1,3-didesoxy-α-D-*arabino*-hept-2-ulopyranose (98)



98

Die Verbindung **94** (200 mg, 424 µmol) wurde in Aceton (4.5 mL) gelöst und mit Wasser (1.25 mL) und Trifluoressigsäure (1.35 mL) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Triethylamin (2 mL) neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1).

Ausbeute: Es wurden 160 mg (327 µmol, 77%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.60

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +50.4° (*c* = 0.37, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{31}N_3O_5$ (489.56 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 512.2156 $[M+Na]^+$

gef.: 512.2156

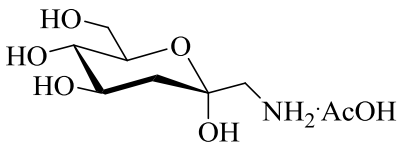
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.38-7.17 (m, 15H, **H**-Ar), 6.31 (s, 1H, O**H**), 4.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.90 (ddd, $J_{3eq,4}$ = 5.0 Hz, $J_{4,5}$ = 8.9 Hz, $J_{3ax,4}$ = 11.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.83 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.8 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.66 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.8 Hz, 1H, **H**-7a), 3.60 (dd, $J_{6,7b}$ = 1.8 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.8 Hz, **H**-7b), 3.38 (dd, $J_{4,5}$ = 8.9 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.24 (bs, 2H, **H**-1), 2.24 (dd, $J_{3eq,4}$ = 5.0 Hz, $J_{3ax,3eq}$ = 12.6 Hz, 1H, **H**-3eq), 1.45 (dd, $J_{3ax,4}$ = 11.3 Hz, $J_{3ax,3eq}$ = 12.6 Hz, 1H, **H**-3ax).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.8, 138.6, 138.3 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 128.1, 127.6, 127.4, 127.4, 127.4, 127.3 (**C**H-Ar), 96.7 (**C**-2), 78.1 (**C**-4), 77.1 (**C**-5), 73.9, 72.3 (**C**H_2Ph), 71.4 (**C**-6), 70.2 (**C**H_2Ph), 69.3 (**C**-7), 57.9 (**C**-1), 36.5 (**C**-3).

1-Amino-1,3-didesoxy-α-D-*arabino*-hept-2-ulopyranose-hydroacetat (99)



99

Die Verbindung **98** (40.0 mg, 85.8 µmol) wurde nach **AVV 6B** in einem Essigsäure/Wasser-Gemisch (3.7 mL, 4.3:1) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (150 mg, 10%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 22.0 mg (86.0 µmol, 100%) eines noch leicht verunreinigten Produkts erhalten.

Charakterisierung:

$C_9H_{19}NO_7$ (253.25 g/mol)

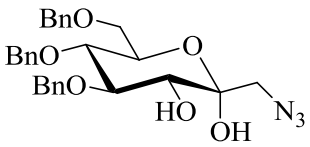
ESI-HRMS (m/z):
ber.: 216.0842 $[M+Na]^+$
gef.: 216.0841

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):
δ/ppm = 4.01 (ddd, $J_{3eq,4}$ = 5.1 Hz, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, $J_{3ax,4}$ = 11.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.92-3.74 (m, 3H, **H**-6, **H**-7), 3.41 (dd, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, $J_{5,6}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-5), 3.19 (bs, 2H, **H**-1), 2.23 (dd, $J_{3eq,4}$ = 5.1 Hz, $J_{3ax,3eq}$ = 13.0 Hz, 1H, **H**-3eq), 1.96 (s, 3H, Acetat-C**H**$_3$), 1.72 (dd, $J_{3ax,4}$ = 11.7 Hz, $J_{3ax,3eq}$ = 13.0 Hz, 1H, **H**-3ax).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):

δ/ppm = 94.2 (**C**-2), 73.3 (**C**-6), 70.6 (**C**-5), 68.3 (**C**-4), 60.7 (**C**-7), 47.5 (**C**-1), 38.5 (**C**-3). Acetat-**C**H_3 wurde nicht detektiert.

1-Azido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (100)



100

Die Verbindung **94** (100 mg, 212 μmol) wurde nach **AVV 3** in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (6 mL, 1:1) aufgenommen und mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (201 mg, 611 μmol), Kaliumcarbonat (88.0 mg, 637 μmol) und einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Diethylether als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 90.0 mg (178 μmol, 84%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Et_2O) 0.53

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +57.8° (*c* = 0.16, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{31}N_3O_6$ (505.56 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 528.2105 $[M+Na]^+$

gef.: 528.2116

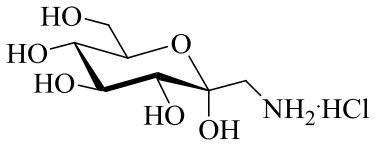
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.38-7.23 (m, 13H, **H**-Ar), 7.19-7.14 (m, 2H, **H**-Ar), 6.39 (s, 1H, O**H**), 5.25 (d, $J_{OH,3}$ = 8.0 Hz, 1H, O**H**), 4.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.71 (d, J = 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.85 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.6 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-6), 3.72 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.65 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.62 (dd, $J_{6,7b}$ = 1.6 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7b), 3.44-3.35 (m, 2H, **H**-3, **H**-5), 3.30 (d, $J_{1a,1b}$ = 12.6 Hz, 1H, **H**-1a), 3.27 (d, $J_{1a,1b}$ = 12.6 Hz, 1H, **H**-1b).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 139.2, 138.4, 138.3 (**C**q-Ar), 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 127.2 (**C**H-Ar), 97.8 (**C**-2), 82.7 (**C**-4), 77.7 (**C**-5), 74.0, 73.9, 72.4 (**C**H$_2$Ph), 71.8 (**C**-3), 70.9 (**C**-6), 69.2 (**C**-7), 54.1 (**C**-1).

1-Amino-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose-hydrochlorid (101)



101

Die Verbindung **100** (80.0 mg, 158 µmol) wurde nach **AVV 6B** in einem Methanol/Wasser-Gemisch (4 mL, 3:1) gelöst, mit ein paar Tropfen konz. Salzsäure und Palladium auf Aktivkohle (80.0 mg, 10%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden unter

Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 35.0 mg (142 μmol, 90%) eines farblosen Schaums erhalten.

Charakterisierung:

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +24.7° (*c* = 0.12 H_2O)

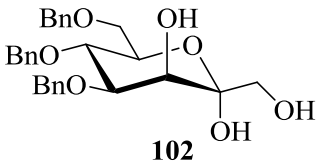
$C_9H_{19}NO_8$ (269.25 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 232.0792 $[M+Na]^+$
gef.: 232.0791

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):
δ/ppm = 3.93-3.87 (m, 1H, **H**-7a), 3.85-3.78 (m, 2H, **H**-6, **H**-7b), 3.77 (dd, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-4), 3.50 (d, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, **H**-3), 3.47 (dd, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, $J_{5,6}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-5), 3.28 (bs, 2H, **H**-1).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):
δ/ppm = 94.8 (**C**-2), 73.3 (**C**-4), 72.8 (**C**-6), 72.5 (**C**-3), 69.3 (**C**-5), 60.6 (**C**-7), 45.0 (**C**-1).

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-α-D-*manno*-hept-2-ulopyranose (102)



102

Die Verbindung **89**[147] (1.26 g, 2.56 mmol) wurde in absolutem Dichlormethan (2 mL) gelöst und zu einer Lösung aus absolutem Methanol (10 mL) und einer katalytischen Menge Natriummethanolat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Amberlite® IR-120 H^+ neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde nach **AVV 3** in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (60 mL, 1:1) aufgenommen und mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (2.54 g, 7.71 mmol), Kaliumcarbonat (1.07 g, 7.71 mmol) und einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 984 mg (2.05 mmol, 80%) eines farblosen Schaums erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.48

Drehwert: $[\alpha]_D^{21}$ = +20.3° (*c* = 0.15, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{32}O_7$ (480.55 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 503.2040 $[M+Na]^+$

gef.: 503.2049

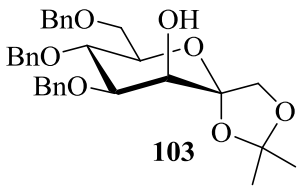
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.43-7.37 (m, 2H, **H**-Ar), 7.36-7.25 (m, 11H, **H**-Ar), 7.22-7.17 (m, 2H, **H**-Ar), 5.68 (s, 1H, O**H**), 4.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, $J_{OH,3}$ = 5.0 Hz, 1H, O**H**), 4.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.59 (dd, $J_{OH,1b}$ = 5.1 Hz, $J_{OH,1a}$ = 5.5 Hz, 1H, O**H**), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.97 (dd, $J_{3,4}$ = 2.7 Hz, $J_{3,OH}$ = 5.0 Hz, 1H, **H**-3), 3.82 (dd, $J_{3,4}$ = 2.7 Hz, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.79 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.7 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.82 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.64-3.56 (m, 3H, **H**-1a, **H**-7), 3.30-3.26 (m, 1H, **H**-1b).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.9, 138.7, 138.4 (**C**q-Ar), 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2 (**C**H-Ar), 97.9 (**C**-2), 79.4 (**C**-4), 74.5 (**C**-5), 73.9, 72.2 (**C**H$_2$Ph), 71.2 (**C**-6), 69.9 (**C**H$_2$Ph), 69.5 (**C**-7), 66.2 (**C**-3), 64.1 (**C**-1).

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-α-D-*manno*-hept-2-ulopyranose (103)



103

Die Verbindung **102** (220 mg, 484 µmol) wurde in abolutem Aceton (30 mL) gelöst. Nach der Zugabe von 2,2-Dimethoxypropan (560 µL, 4.58 mmol) und DOWEX 50X H^+ (200 mg)

wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1 + 0.5% NEt_3).

Ausbeute: Es wurden 163 mg (313 µmol, 65%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.5

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +39.2° (*c* = 0.23, $CHCl_3$)

$C_{31}H_{36}O_7$ (520.61 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 543.2353 $[M+Na]^+$

gef.: 543.2360

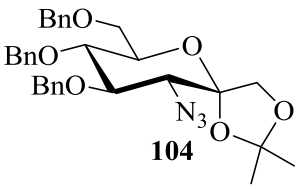
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.43-7.37 (m, 2H, **H**-Ar), 7.35-7.25 (m, 11H, **H**-Ar), 7.22-7.17 (m, 2H, **H**-Ar), 5.31 (d, $J_{OH,3}$ = 5.1 Hz, 1H, O**H**), 4.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.99 (d, $J_{1a,1b}$ = 9.0 Hz, 1H, **H**-1a), 3.91 (d, $J_{1a,1b}$ = 9.0 Hz, 1H, **H**-1b), 3.89 (dd, $J_{3,4}$ = 2.8 Hz, $J_{3,OH}$ = 5.1 Hz, 1H, **H**-3), 3.76-3.69 (m, 2H, **H**-5, **H**-6), 3.67 (dd, $J_{3,4}$ = 2.8 Hz, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.65-3.60 (m, 2H, **H**-7), 1.41 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$), 1.32 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$).

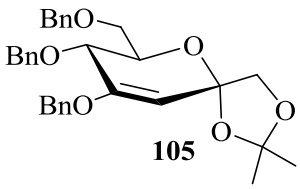
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.6, 138.5, 138.3 (**C**q-Ar), 128.2, 128.1, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2 (**C**H-Ar), 111.3 (Isopropyl-**C**q), 105.2 (**C**-2), 80.1 (**C**-4), 73.9 (**C**H$_2$Ph), 73.8 (**C**-5), 73.0 (**C**-1), 72.1 (**C**H$_2$Ph), 72.0 (**C**-6), 69.9 (**C**H$_2$Ph), 69.2 (**C**-7), 68.7 (**C**-3), 26.7 (Isopropyl-**C**H$_3$), 26.4 (Isopropyl-**C**H$_3$).

3-Azido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-3-desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (104) und 4,5,7-Tri-*O*-benzyl-3-desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-α-D-*erytho*-hept-3-en-2-ulopyranose (105)

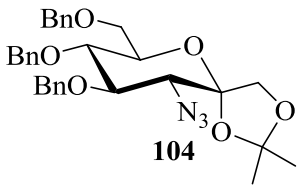


104



105

Die Verbindung **103** (150 mg, 288 µmol) wurde in absolutem Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit Pyridin (200 µL) versetzt. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (52.0 µL, 374 µmol) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei konstanter Temperatur eine Stunde gerührt. Es wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in absolutem Dimethylformamid (3 mL) gelöst und mit Tetrabutylammoniumazid (461 mg, 1.62 mmol) versetzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Diethylether verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 3:1).



104

<u>Ausbeute:</u> Es wurden 53.0 mg (97.2 µmol, 34%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 3:1) 0.53

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +49.8° (*c* = 0.15, $CHCl_3$)

$C_{31}H_{35}N_3O_6$ (545.63 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 568.2418 $[M+Na]^+$

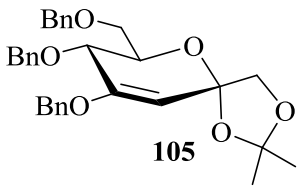
gef.: 568.2424

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.42-7.14 (m, 15H, **H**-Ar), 4.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.08 (d, $J_{1a,1b}$ = 9.1 Hz, 1H, **H**-1a), 3.92 (d, $J_{1a,1b}$ = 9.1 Hz, 1H, **H**-1b), 3.85-3.79 (m, 2H, **H**-4, **H**-6), 3.73-3.60 (m, 4H, **H**-3, **H**-5, **H**-7), 1.43 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$), 1.41 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 138.1, 138.0, 137.9 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 111.8 (Isopropyl-**C**q), 104.1 (**C**-2), 80.9 (**C**-4), 77.8 (**C**-5), 74.1, 73.9, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 71.8 (**C**-1), 71.2 (**C**-6), 68.3 (**C**-7), 61.8 (**C**-3), 26.4 (Isopropyl-**C**H$_3$), 26.0 (Isopropyl-**C**H$_3$).



105

Ausbeute: Es wurden 78.0 mg (155 µmol, 53%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f-Wert: (PE/EE 3:1) 0.44

Smp.: 73-76 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +60.1° (*c* = 0.11, $CHCl_3$)

$C_{31}H_{34}O_6$ (502.60 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 503.2428 $[M+H]^+$

gef.: 503.2432

ber.: 525.2248 $[M+Na]^+$

gef.: 525.2250

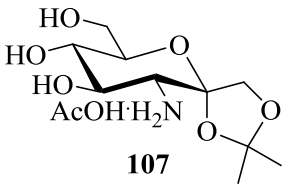
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.52-7.12 (m, 15H, **H**-Ar), 5.01 (bs, 1H, **H**-3), 4.89 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.07 (d, $J_{5,6}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-5), 4.01 (ddd~dt, $J_{6,7a}$ = 3.4 Hz, $J_{5,6}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-6), 3.91 (d, $J_{1a,1b}$ = 8.6 Hz, 1H, **H**-1a), 3.82 (d, $J_{1a,1b}$ = 8.6 Hz, 1H, **H**-1b), 3.64-3.58 (m, 2H, **H**-7), 1.41 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$), 1.32 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 157.8 (**C**-4), 138.2, 138.1, 136.5 (**C**q-Ar), 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 110.0 (Isopropyl-**C**q), 102.7 (**C**-2), 96.7 (**C**-3), 74.2 (**C**-1), 73.1, 72.1 (**C**H_2Ph), 71.4 (**C**-6), 70.7 (**C**-5), 69.2 (**C**-7), 69.1 (**C**H_2Ph), 27.0 (Isopropyl-**C**H_3), 26.6 (Isopropyl-**C**H_3).

3-Amino-3-desoxy-1,2-*O*-ispropyliden-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose-hydroacetat (107)



107

Die Verbindung **104** (38 mg, 70 µmol) wurde nach **AVV 6B** in Essigsäure/Wasser-Gemisch (3.7 mL, 4.3:1) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (0.20 g, 10%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 21 mg (70 µmol, 100%) eines noch leicht verunreinigten Produkts erhalten.

Charakterisierung:

$C_{12}H_{23}NO_8$ (309.31 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 250.1285 $[M+H]^+$

gef.: 250.1285

ber.: 272.1105 $[M+H]^+$

gef.: 250.1105

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):

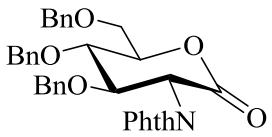
δ/ppm = 4.30 (d, $J_{1a,1b}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-1a), 4.20 (d, $J_{1a,1b}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-1b), 4.02-3.85 (m, 4H, **H**-4, **H**-6, **H**-7), 3.56 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.51 (d, $J_{3,4}$ = 10.3 Hz, 1H, **H**-3), 1.66 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$), 1.62 (s, 3H, Isopropyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):

δ/ppm = 73.6 (**C**-6), 71.6 (**C**-1), 71.4 (**C**-4), 69.1 (**C**-5), 60.2 (**C**-7), 54.2 (**C**-3), 25.3, 25.1 (Isopropyl-**C**H$_3$).

C-2 wurde nicht detektiert.

3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido-D-glucono-1,5-lacton (114)



114

Die Verbindung **113**[161] (1.47 g, 2.53 mmol) wurde in absolutem Dichlormethan (25 mL) gelöst und mit *N*-Iodsuccinimid (2.93 g, 12.7 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (954 mg, 2.53 mmol) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit Diethylether als Eluent säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: Es wurden 1.31 g (2.26 mmol, 89%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.52

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +118.1° (*c* = 0.5, $CHCl_3$)

$C_{35}H_{31}NO_7$ (577.62 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 600.1993 $[M+Na]^+$

gef.: 600.1997

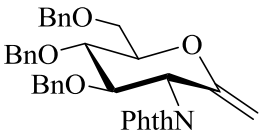
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.94-7.80 (m, 4H, **H**-Ar), 7.42-7.30 (m, 10H, **H**-Ar), 7.04-6.80 (m, 5H, **H**-Ar), 5.12 (d, $J_{2,3}$ = 9.8 Hz, **H**-2), 4.84 (*J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (*J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.61(d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (ddd~dt, $J_{5,6}$ = 3.0 Hz, $J_{4,5}$ = 8.6 Hz, 1H, **H**-5), 4.41 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.23 (dd, $J_{4,5}$ = 8.7 Hz, $J_{3,4}$ = 9.1 Hz, 1H, **H**-4), 4.17 (dd, $J_{3,4}$ = 9.1 Hz, $J_{2,3}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-3), 3.81-3.75 (m, 2H, **H**-6).

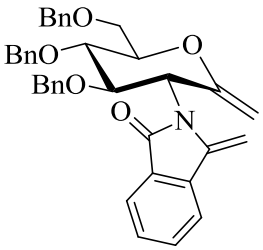
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 166.6 (**C**-1), 166.3 (**C**=O), 137.8, 137.6, 137.4 (**C**q-Ar), 134.9 (**C**H-Ar), 130.8 (Cq-Ar), 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 123.5 (**C**H-Ar), 78.7 (**C**-5), 76.9 (**C**-3), 75.9 (**C**-4), 74.0, 73.4, 72.4 (**C**H_2Ph), 68.3 (**C**-6), 52.5 (**C**-2).

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-3-phthalimido-D-*gluco*-hept-1-enitol (115) und 2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-3-(3-methylen-isoindolin-1-on-2-yl)-D-*gluco*-hept-1-enitol (116)

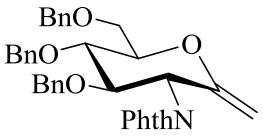


115



116

Die Verbindung **114** (3.94 g, 6.82 mmol) wurde nach **AAV 2** mit Dimethyltitanocen (**64**, 4.15 g, 15.0 mmol) in absolutem Toluol (125 mL) bei 70 °C 48 Stunden gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 2:1 + 0.5% NEt_3).



115

<u>Ausbeute:</u> Es wurden 2.55 g (4.43 mmol, 65%) eines farblosen Sirups erhalten.

<u>Charakterisierung:</u>

R_f-Wert: (PE/EE 2:1) 0.37

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +58.1° (*c* = 0.5, $CHCl_3$)

$C_{36}H_{33}NO_6$ (575.65 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 598.2200 $[M+Na]^+$

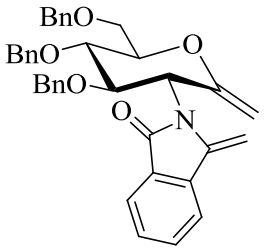
gef.: 598.2203

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.90-7.78 (m, 4H, **H**-Ar), 7.42-7.24 (m, 10H, **H**-Ar), 6.95-6.68 (m, 5H, **H**-Ar), 4.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, J = 11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (dt, $J_{1a,3} = J_{1b,3}$ = 2.1 Hz, $J_{3,4}$ = 10.5 Hz, 1H, **H**-3), 4.64 (d, J = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (t, $J_{1a,3}$ = 2.1 Hz, 1H, **H**-1a), 4.36 (dd, $J_{4,5}$ = 8.8 Hz, $J_{3,4}$ = 10.5 Hz, 1H, **H**-4), 4.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.19 (t, $J_{1b,3}$ = 2.1 Hz, 1H, **H**-1b), 3.84 (dd, $J_{4,5}$ = 8.8 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.79-3.74 (m, 2H, **H**-7), 3.70 (ddd~dt, $J_{6,7a}$ = 3.0 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-6).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 167.2 (**C**=O), 153.3 (**C**-2), 138.1, 137.8, 137.8 (**C**q-Ar), 134.7 (**C**H-Ar), 130.9 (**C**q-Ar), 128.3, 127.9, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 127.2, 123.4 (**C**H-Ar), 93.1 (**C**-1), 78.7 (**C**-4), 78.6 (**C**-6), 78.4 (**C**-5), 74.1, 73.8, 72.4 (**C**H$_2$Ph), 68.4 (**C**-7), 52.4 (**C**-3).



116

<u>Ausbeute:</u> Es wurden 313 mg (546 µmol, 8%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 2:1) 0.39

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +9.4° (*c* = 1.03, $CHCl_3$)

$C_{376}H_{35}NO_5$ (573.68 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 574.2588 $[M+H]^+$

gef.: 574.2592

ber.: 596.2407 $[M+Na]^+$

gef.: 596.2418

ber.: 612.2147 $[M+K]^+$

gef.: 612.2160

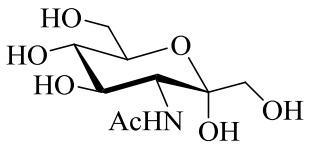
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 8.00-7.93 (m, 1H, **H**-Ar), 7.78-7.68 (m, 2H, **H**-Ar), 7.62-7.56 (m, 1H, **H**-Ar), 7.43-7.20 (m, 10H, **H**-Ar), 7.09-7.02 (m, 1H, **H**-Ar), 7.01-6.95 (m, 2H, **H**-Ar), 6.89-6.82 (m, 2H, **H**-Ar), 5.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Methylen-**H**), 5.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Methylen-**H**), 5.02 (d, $J_{3,4}$ = 10.3 Hz, 1H, **H**-3), 4.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (s, 1H, **H**-1a), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54-4.48 (m, 1H, **H**-4), 4.27 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.99 (s, 1H, **H**-1b), 3.92-3.82 (m, 1H, **H**-5, **H**-6), 3.81-3.74 (m, 2H, **H**-7).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 166.5 (**C**=O), 153.8 (**C**-2), 153.5 (**C**$_q$), 138.1, 137.9, 137.8, 136.3 (**C**q-Ar), 132.6, 129.7, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 127.3, 122.7, 120.6 (**C**H-Ar), 93.0 (**C**-1, Methylen-**C**), 78.4 (**C**-4), 78.3 (**C**-6), 78.2 (**C**-5), 74.1, 73.6, 72.4 (**C**H_2Ph), 68.5 (**C**-7), 54.0 (**C**-3).

3-Acetamido-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (117)



117

Die Verbindung **120** (15 mg, 29 µmol) wurde nach **AVV 6A** in Methanol (1 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Rohprodukt wurde anschließend an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent gereinigt.

Ausbeute: Es wurden 7.0 mg (28 µmol, 97%) eines farblosen Schaums erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (DCM/MeOH 3:1) 0.12

Drehwert: $[\alpha]_D^{22}$ = +46.8° (*c* = 0.2, MeOH)

$C_9H_{17}NO_7$ (251.23 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 274.0897 $[M+Na]^+$

gef.: 274.0901

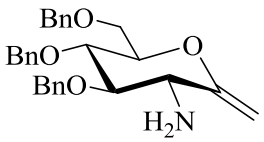
^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):

δ/ppm = 3.92 (m, 1H, **H**-3), 3.88-3.76 (m, 3H, **H**-6, **H**-7), 3.76-3.71 (m, 1H, **H**-4), 3.51 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.9 Hz, 1H, **H**-1a), 3.47 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.41 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.9 Hz, 1H, **H**-1b), 2.05 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, D_2O):

δ/ppm = 170.4 (Acetyl-**C**=O), 97.4 (**C**-2), 72.3 (**C**-6), 72.1 (**C**-4), 69.9 (**C**-5), 64.1 (**C**-1), 60.8 (**C**-7), 53.1 (**C**-3), 21.9 (Acetyl-**C**H_3).

3-Amino-2,6-anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-D-*gluco*-hept-1-enitol (118)



118

Die Verbindung **115** (538 mg, 935 µmol) wurde in absolutem Ethanol (20 mL) gelöst und mit Ethylendiamin (3 mL) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung unter Rückflüss 12 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 + 0.5% NEt_3).

Ausbeute: Es wurden 322 mg (723 µmol, 77%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.43

Smp.: 45-46 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +65.9° (*c* = 0.35, $CHCl_3$)

$C_{28}H_{31}NO_4$ (445.55 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 446.2326 $[M+H]^+$

gef.: 446.2334

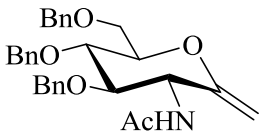
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.43-7.24 (m, 13H, **H**-Ar), 7.23-7.16 (m, 2H, **H**-Ar), 4.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.59 (s, 1H, **H**-1a), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (s, 1H, **H**-1b), 3.72-3.64 (m, 2H, **H**-7), 3.63-3.57 (m, 2H, **H**-5, **H**-6), 3.33-3.28 (m, 1H, **H**-4), 3.19 (d, $J_{3,4}$ = 9.0 Hz, 1H, **H**-3), 1.75 (bs, 2H, N**H**$_2$).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 161.3 (**C**-2), 138.6, 138.1, 138.1 (**C**q-Ar), 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 92.9 (**C**-1), 85.5 (**C**-4), 78.6 (**C**-6), 77.7 (**C**-5), 73.9, 73.6, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 68.8 (**C**-7), 54.7 (**C**-3).

3-Acetamido-2,6-anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-D-*gluco*-hept-1-enitol (119)



119

Die Verbindung **118** (52.0 mg, 116 µmol) wurde in absolutem Acetonitril (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und mit Triethylamin (1.5 mL) und Essigsäureanhydrid (18.0 µL, 175 µmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bei konstanter Temperatur 12 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel

entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton 3:1 + 0.5% NEt_3).

Ausbeute: Es wurden 51.0 mg (105 µmol, 91%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.52
Smp.: 153-158 °C
Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +21.7° (*c* = 0.13, $CHCl_3$)

$C_{30}H_{33}NO_5$ (487.59 g/mol)

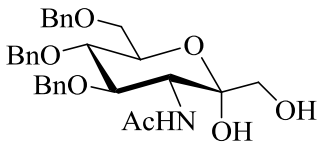
ESI-HRMS (m/z):
ber.: 488.2431 $[M+H]^+$
gef.: 488.2441

ber.: 510.2251 $[M+Na]^+$
gef.: 510.2259

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 8.30 (d, $J_{NH,3}$ = 8.9 Hz, 1H, N**H**), 7.42-7.23 (m, 13H, **H**-Ar), 7.22-7.16 (m, 2H, **H**-Ar), 4.76-4.66 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54-4.49 (m, 3H, **H**-1a, C**H**$_2$Ph), 4.43-4.35 (m, 2H, **H**-1b, **H**-3), 3.74-3.63 (m, 3H, **H**-5, **H**-7), 3.58-3.49 (m, 2H, **H**-4, **H**-6), 1.89 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 169.1 (Acetyl-**C**=O), 157.7 (**C**-2), 138.5, 138.1, 138.0 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 128.2, 127.8, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 93.3 (**C**-1), 82.6 (**C**-4), 78.7 (**C**-6), 77.4 (**C**-5), 73.8, 73.7, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 68.7 (**C**-7), 51.8 (**C**-3), 22.6 (Acetyl-C**H**$_3$).

3-Acetamido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (120)



120

Die Verbindung **119** (35.0 mg, 71.7 µmol) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat (20.0 mg, 143 µmol) wurden nach **AVV 4** in einem Aceton/Wasser-Gemisch (5 mL, 4:1) gelöst und anschließend mit einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Toluol/Aceton 2:1).

Ausbeute: Es wurden 33.0 mg (63.3 µmol, 88%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.13
Smp.: 163-168 °C
Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +62.5° (*c* = 0.11, $CHCl_3$)

$C_{30}H_{35}NO_7$ (521.24 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 544.2306 $[M+Na]^+$
gef.: 544.2311

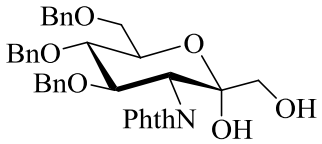
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 8.13 (d, $J_{NH,3}$ = 9.3 Hz, 1H, N**H**), 7.39-7.11 (m, 15H, **H**-Ar), 6.01 (s, 1H, O**H**), 4.74-4.62 (m, 4H, O**H**, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.92-3.84 (m, 2H, **H**-3, **H**-6), 3.77 (dd, $J_{4,5}$ = 8.9 Hz, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-4), 3.67 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.7 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.8 Hz, 1H, **H**-7a), 3.62 (dd, $J_{6,7b}$ = 1.8 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.8 Hz, 1H, **H**-7b), 3.43 (dd, $J_{4,5}$ = 8.9 Hz, $J_{5,6}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-5), 3.27-3.17 (m, 2H, **H**-1), 1.87 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 170.4 (Acetyl-**C**=O), 138.8, 138.4, 138.3 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3 (**C**H-Ar), 97.8 (**C**-2), 80.9 (**C**-5), 78.5 (**C**-4), 74.0, 73.9, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 70.7 (**C**-6), 69.1 (**C**-7), 64.2 (**C**-1), 52.4 (**C**-3), 22.5 (Acetyl-**C**H$_3$).

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-3-desoxy-3-phthalimido-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (121)



121

Die Verbindung **115** (168 mg, 292 µmol) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat (90.0 mg, 662 µmol) wurden nach **AAV 4** in einem Aceton/Wasser-Gemisch (5 mL, 4:1) gelöst und anschließend mit einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Toluol/Aceton 2:1).

Ausbeute: Es wurden 140 mg (230 µmol, 79%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Toluol/Aceton 2:1) 0.44

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +76.2° (*c* = 0.1, $CHCl_3$)

$C_{36}H_{35}NO_8$ (609.67 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 632.2255 $[M+Na]^+$

gef.: 632.2263

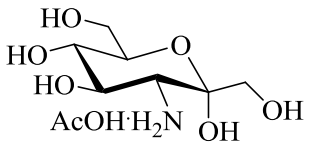
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.92-7.74 (m, 4H, **H**-Ar), 7.46-7.21 (m, 10H, **H**-Ar), 7.05-6.86 (m, 5H, **H**-Ar), 5.94 (bs, 1H, O**H**), 4.91 (dd, $J_{4,5}$ = 9.0 Hz, $J_{3,4}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-4), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65-4.59 (m, 2H, O**H**, C**H**$_2$Ph), 4.58 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.20 (d, $J_{3,4}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-3), 4.05 (ddd~dt, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.66 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.60 (d, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, **H**-7b), 3.60 (dd, $J_{4,5}$ = 9.0 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.31 -3.25 (m, 2H, **H**-1).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 167.7 (**C**=O), 138.4, 138.2, 138.2 (**C**q-Ar), 134.6, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 126.7, 123.1, 123.0 (**C**H-Ar), 97.3 (**C**-2), 79.9 (**C**-5), 77.0 (**C**-4), 73.8, 73.4, 72.3 (**C**H_2Ph), 70.7 (**C**-6), 68.8 (**C**-7), 65.2 (**C**-1), 55.8 (**C**-3).

3-Amino-3-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose-hydroacetat (122)



122

Die Verbindung **121** (76.0 mg, 125 µmol) wurde in absolutem Ethanol (2 mL) gelöst und mit Ethylendiamin (200 µL) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung unter Rückflüss drei Stunden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ($CHCl_3$/MeOH 3:1 + 0.5% NEt_3).
Das resultierende Produkt wurde nach **AVV 6B** in einem Essigsäure/Wasser-Gemisch (3.7 mL, 4.3:1) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (200 mg, 10%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 30.0 mg (114 µmol, 91%) eines noch verunreinigten Produkts erhalten.

Charakterisierung:

$C_9H_{19}NO_8$ (269.25 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 210.0972 $[M+H]^+$
gef.: 210.0975

ber.: 232.0792 $[M+Na]^+$
gef.: 232.0796

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):

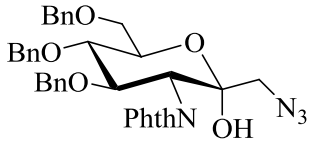
δ/ppm = 3.91-3.79 (m, 4H, **H**-4, **H**-6, **H**-7), 3.71 (bs, 2H, **H**-1), 3.49 (dd, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-5), 3.34 (d, $J_{3,4}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-3), 1.86 (s, 3H, Acetat-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):

δ/ppm = 72.2 (**C**-6), 70.9 (**C**-4), 69.4 (**C**-5), 65.4 (**C**-1), 60.4 (**C**-7), 55.1 (**C**-3).

C-2 und Acetat-**C**H_3 wurden nicht detektiert.

1-Azido-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-desoxy-3-phthalimido-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (123)



123

Die Verbindung **121** (51.0 mg, 83.7 µmol) wurde in Pyridin (0.3 mL) gelöst und bei 0 °C mit Mesylchlorid (26.0 µL, 335 µmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei konstanter Temperatur eine Stunde gerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt. Danach wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand in absolutem Dimethylformamid gelöst. Daraufhin wurde die Reaktionslösung mit Tetrabutylammoniumazid (95.0 mg, 335 µmol) versetzt. Es wurde auf 90 °C erhitzt und bei konstanter Temperatur 48 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Danach wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde schließlich unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1).

Ausbeute: Es wurden 33.0 mg (51.9 µmol, 61%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.49

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +55.9° (*c* = 0.15, $CHCl_3$)

$C_{36}H_{34}N_4O_7$ (634.68 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 657.2320 $[M+Na]^+$

gef.: 657.2339

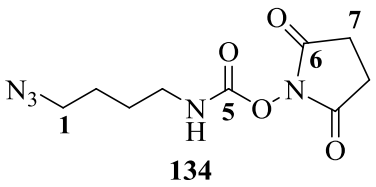
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.92-7.76 (m, 4H, **H**-Ar), 7.41-7.23 (m, 10H, **H**-Ar), 7.02-6.93 (m, 3H, **H**-Ar), 6.89-6.84 (m, 2H, **H**-Ar), 6.62 (bs, 1H, O**H**), 4.95 (dd, $J_{4,5}$ = 9.0 Hz, $J_{3,4}$ = 10.9 Hz, 1H, **H**-4), 4.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.18 (d, $J_{3,4}$ = 10.9 Hz, 1H, **H**-3), 4.07 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.4 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.76 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.67 (d, $J_{6,7b}$ = 1.4 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.0 Hz, **H**-7b), 3.63 (dd, $J_{4,5}$ = 9.0 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.27 (d, $J_{1a,1b}$ = 13.2 Hz, 1H, **H**-1a), 3.23 (d, $J_{1a,1b}$ = 13.2 Hz, 1H, **H**-1b).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 168.4 (**C**=O), 138.3, 138.1 (**C**q-Ar), 134.7, 134.4 (**C**H-Ar), 131.6, 130.3 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 126.7, 123.2, 123.1 (**C**H-Ar), 97.5 (**C**-2), 79.7 (**C**-5), 76.6 (**C**-4), 73.9, 73.5, 72.4 (**C**H$_2$Ph), 71.2 (**C**-6), 68.8 (**C**-7), 56.0 (**C**-3), 55.2 (**C**-1).

1-Azido-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl-oxycarbonylamino)-butan (134)



134

Die Verbindung **132**[174] (3.09 g, 27.1 mmol) in absolutem Acetonitril (100 mL) wurde über zwei Stunden zu einer Lösung von *N*,*N*`-Disuccinimidylcarbonat (8.33 g, 30.9 mmol) in absolutem Acetonitril (250 mL) bei Raumtemperatur zugetropft. Danach wurde die Reaktionslösung weitere 48 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EE).

Ausbeute: Es wurden 3.99 g (15.7 mmol, 58%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.47

$C_9H_{13}N_5O_4$ (255.23 g/mol)

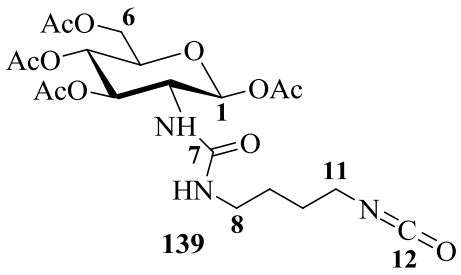
ESI-HRMS (m/z):
ber.: 278.0860 $[M+Na]^+$
gef.: 277.1494

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):
δ/ppm = 5.59 (bs, 1H, N**H**), 3.40-3.25 (m, 4H, **H**-1, **H**-4), 2.82 (bs, 4H, **H**-7), 1.72-1.58 (m, 4H, **H**-2, **H**-3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 169.9 (**C**-6), 151.5 (**C**-5), 50.9 (**C**-1), 41.5 (**C**-4), 26.8, 25.9 (**C**-2, **C**-3), 25.5 (**C**-7).

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-(11-isocyanatobut-8-yl-ureido)-β-D-glucopyranose (138)



Die Verbindungen **125**[170] (135 mg, 352 µmol) wurde in Wasser (15 mL) gegeben und mit Triethylamin (500 µL) versetzt. Die wässriger Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Danach wurden die vereinigte organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde in absolutem Dichlormethan (2 mL) gelöst und langsam bei 0 °C zu einer Lösung von 1,4-Diisocyanatobutan (4.50 mL, 35.2 mmol) in Toluol/Dichlormethan (10 mL, 5:1) hinzugetropft. Dann wurde die Reaktionslösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether/Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: Es wurden 120 mg (246 µmol, 70%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

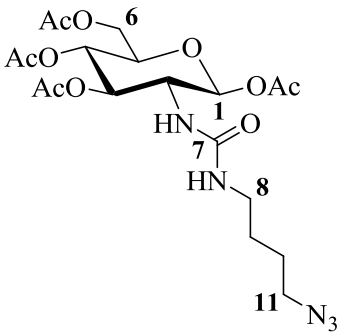
Wegen der Instabilität der Substanz wurden nur NMR-Spektren gemessen.

$C_{19}H_{29}N_5O_{10}$ (487.46 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):
δ/ppm = 5.69 (d, $J_{1,2}$ = 8.7 Hz, 1H, **H**-1), 5.15-5.09 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 4.56 (bs, 1H, N**H**), 4.52 (d, $J_{NH,2}$ = 9.2 Hz, 1H, N**H**), 4.27 (dd, $J_{5,6a}$ = 4.7 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1H, **H**-6a), 4.16 - 4.05 (m, 2H, **H**-2, **H**-6b), 3.85-3.77 (m, 1H, **H**-5), 3.34 (t, $J_{10,11}$ = 6.3 Hz, 2H, **H**-11), 3.21-3.14 (m, 2H, **H**-8), 2.12 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.09 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.05 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.04 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.70-1.52 (m, 4H, **H**-9, **H**-10).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):
δ/ppm = 171.4, 170.7, 169.6, 169.3 (Acetyl-**C**=O), 156.9 (**C**-7), 122.1 (C-12), 93.2 (**C**-1), 73.1 (**C**-3), 72.9 (**C**-5), 67.8 (**C**-4), 61.7 (**C**-6), 54.3 (**C**-2), 42.6 (**C**-11), 39.7 (**C**-8), 28.3, 27.3 (**C**-9, **C**-10), 21.0, 20.7, 20.6 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-(11-azidobut-8-yl-ureido)-β-D-glucopyranose (140)



140

Die Verbindungen **125**[170] (286 mg, 7.44 mmol) und **134** (950 mg, 3.72 mmol) wurden in absolutem Acetonitril (30 mL) suspendiert. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Triethylamin (2.00 mL, 27.1 mmol) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 1:1).

Ausbeute: Es wurden 1.07 g (2.19 mmol, 59%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.73

Smp.: 110-115 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +13.9° (*c* = 0.34, $CHCl_3$)

$C_{19}H_{29}N_5O_{10}$ (487.46 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 510.1812 $[M+Na]^+$

gef.: 510.1814

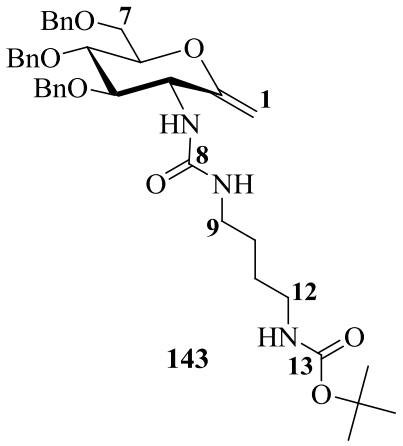
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 6.78 (d, $J_{1,2}$ = 8.7 Hz, 1H, **H**-1), 5.17-5.08 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 4.75 (bs, 1H, N**H**), 4.70 (d, $J_{NH,2}$ = 9.3 Hz, 1H, N**H**), 4.27 (dd, $J_{5,6a}$ = 4.7 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.4 Hz, 1H, **H**-6a), 4.12 (dd, $J_{5,6b}$ = 2.1 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.4 Hz, **H**-6b), 4.05 (ddd, $J_{1,2}$ = 8.7 Hz, $J_{2,NH}$ = 9.3 Hz, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-2), 3.86-3.78 (m, 1H, **H**-5), 3.30 (t, $J_{10,11}$ = 6.4 Hz, 2H, **H**-11), 3.16 ($J_{8,NH}$ = 5.6 Hz, $J_{8,9}$ = 6.5 Hz, 2H, **H**-8), 2.12 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.08 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.04 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.03 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.65-1.50 (m, 4H, **H**-9, **H**-10).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 171.3, 170.7, 169.6, 169.3 (Acetyl-**C**=O), 157.2 (**C**-7), 93.2 (**C**-1), 73.1 (**C**-3), 72.8 (**C**-5), 68.0 (**C**-4), 61.8 (**C**-6), 52.2 (**C**-2), 51.1 (**C**-11), 39.9 (**C**-8), 27.5, 26.1 (**C**-9, **C**-10), 21.0, 20.7, 20.6 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-3-(12-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-aminobut-9-yl-ureido)-D-*gluco*-hept-1-enitol (142)



143

Die Verbindungen **118** (60.0 mg, 134 µmol) und **136**[79] (60.0 mg, 182 µmol) wurden in absolutem Acetonitril (2 mL) suspendiert. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Triethylamin (40.0 µL, 286 µmol) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 1:1 + 0.5% NEt_3).

Ausbeute: Es wurden 65.0 mg (98.5 µmol, 74%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Toluol/Aceton 3:1) 0.32

Smp.: 132-135 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +9.0° (*c* = 0.11, $CHCl_3$)

$C_{38}H_{49}N_3O_7$ (659.81 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 660.3643 $[M+H]^+$

gef.: 660.3646 [ESI^+-HRMS]

ber.: 682.3463 $[M+Na]^+$

gef.: 682.3469 [ESI^+-HRMS]

ber.: 698.3202 $[M+K]^+$

gef.: 698.3205 [ESI^+-HRMS]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

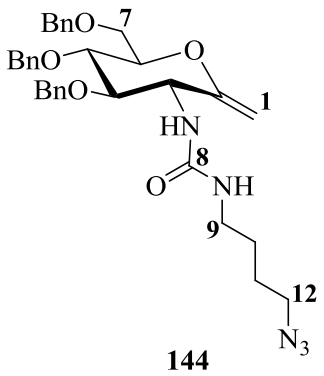
δ/ppm = 7.39-7.23 (m, 13H, **H**-Ar), 7.22-7.15 (m, 2H, **H**-Ar), 6.78 (d, $J_{NH,12}$ = 5.2 Hz, 1H, N**H**), 6.27 (d, $J_{NH,3}$ = 9.1 Hz, 1H, N**H**), 5.98 (t, $J_{NH,9}$ = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 4.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (bs, 1H, **H**-1a), 4.40 (bs, 1H, **H**-1b), 4.24 (dd, $J_{3,NH}$ = 9.1 Hz, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-3), 3.71 (dd, $J_{6,7a}$ = 2.0 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.1 Hz, 1H, **H**-7a), 3.66 (dd, $J_{6,7b}$ = 3.8 Hz, $J_{7a,7b}$ = 11.1 Hz, **H**-7b), 3.63 (dd, $J_{4,5}$ = 8.4 Hz, $J_{5,6}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-5), 3.55 (ddd, $J_{6,7a}$ = 2.0 Hz, $J_{6,7b}$ = 3.8 Hz, $J_{5,6}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-6), 3.47 (dd, $J_{4,5}$ = 8.4 Hz, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.07-2.95 (m, 2H, **H**-9), 2.93-2.84 (m, 2H, **H**-12), 1.40-1.32 (m, 13H, **H**-10, **H**-11, *tert*-Butyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 159.2 (**C**-8), 157.4 (**C**-2), 155.5 (**C**-13), 138.5, 138.1, 138.1 (**C**q-Ar), 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 93.3 (**C**-1), 83.0 (**C**-4), 78.6 (**C**-6), 77.3 (**C**-5), 73.7, 73.6, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 68.8 (**C**-7), 52.7 (**C**-3), 40.0, 39.5 (**C**-9, **C**-12), 28.4 (*tert*-Butyl-**C**H$_3$), 27.4, 27.0 (**C**-10, **C**-11).

tert-Butyl-**C**q wurde nicht detektiert.

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-1,3-didesoxy-3-(12-azidobut-9-yl-ureido)-D-*gluco*-hept-1-enitol (143)



144

Die Verbindungen **118** (124 mg, 278 µmol) und **134** (143 mg, 560 µmol) wurden in absolutem Acetonitril (2 mL) suspendiert. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Triethylamin (80.0 µL, 577 µmol) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 1:1 + 0.5% NEt_3).

Ausbeute: Es wurden 147 mg (251 µmol, 90%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.23

Smp.: 105-111 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +13.1° (*c* = 0.48, $CHCl_3$)

$C_{33}H_{39}N_5O_5$ (585.69 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 608.2843 $[M+Na]^+$

gef.: 608.2885

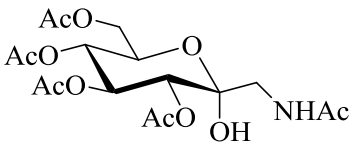
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.42-7.24 (m, 13H, **H**-Ar), 7.22-7.15 (m, 2H, **H**-Ar), 6.28 (d, $J_{NH,3}$ = 9.1 Hz, 1H, N**H**), 6.03 (t, $J_{NH,9}$ = 5.7 Hz, 1H, N**H**), 4.74 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72-4.65 (m, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53-4.49 (m, 3H, **H**-1a, C**H**$_2$Ph), 4.41 (bs, 1H, **H**-1b), 4.25 (dd, $J_{3,NH}$ = 9.1 Hz, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-3), 3.74-3.60 (m, 3H, **H**-5, **H**-7), 3.56 (ddd, $J_{6,7b}$ = 2.0 Hz, $J_{6,7a}$ = 3.9 Hz, $J_{5,6}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-6), 3.49 (dd~t, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.32-3.26 (m, 2H, **H**-12), 3.14-2.95 (m, 2H, **H**-9), 1.55-1.47 (m, 4H, **H**-10, **H**-11).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 159.2 (**C**-8), 157.4 (**C**-2), 138.5, 138.1, 138.1 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-Ar), 93.0 (**C**-1), 83.0 (**C**-4), 78.6 (**C**-6), 77.2 (**C**-5), 73.7, 73.6, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 68.8 (**C**-7), 52.3 (**C**-3), 50.4 (**C**-12), 38.7 (**C**-9), 27.3 (**C**-10), 25.7 (**C**-11).

1-Acetamido-3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (145)



145

Die Verbindung **83** (117 mg, 263 µmol) wurde nach **AVV 6A** in Methanol (6 mL) gelöst und mit dem Palladium auf Aktivkohle (120 mg, 10%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 5 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Danach wurde die

Reaktionslösung über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde in absolutem Acetonitril gelöst und mit **134** (134 mg, 525 µmol) und Triethylamin (80.0 µL, 577 µmol) versetzt. Es wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EE).

Ausbeute: Es wurden 50.0 mg (119 µmol, 45%) eines weißen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.7
Smp.: 154 °C (Zers.)
Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +46.7° (*c* = 0.33, MeOH)

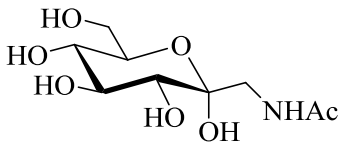
$C_{17}H_{25}NO_{11}$ (419.38 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 442.1320 $[M+Na]^+$
gef.: 442.1322

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 7.64 (dd, $J_{NH,1b}$ = 3.8 Hz, $J_{NH,1a}$ = 7.2 Hz, 1H, N**H**), 7. 05 (bs, 1H, O**H**), 5.30 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-4), 4.94 (dd, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 4.90 (d, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-3), 4.17-4.08 (m, 2H, **H**-6, **H**-7a), 4.04-3.98 (m, 1H, **H**-7b), 4.47 (dd, $J_{1a,NH}$ = 7.2 Hz, $J_{1a,1b}$ = 13.4 Hz, 1H, **H**-1b), 2.99 (d, $J_{1b,NH}$ = 3.8 Hz, $J_{1a,1b}$ = 13.4 Hz, 1H, **H**-1b), 2.02 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.99 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.95 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.90 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.80 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6):
δ/ppm = 169.8, 169.6, 169.4, 169.2 (Acetyl-**C**=O), 96.4 (**C**-2), 71.0 (**C**-4), 69.1 (**C**-3), 68.5 (**C**-5), 67.5 (**C**-6), 62.5 (**C**-7), 43.7 (**C**-1), 22.4, 20.6, 20.4, 20.4, 20.3 (Acetyl-**C**H$_3$).

1-Acetamido-1-desoxy-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (146)



146

Die Verbindung **145** (38 mg, 91 µmol) wurde in Methanol (2 mL) gelöst und mit Wasser (0.9 mL) und Triethylamin (0.3 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermidertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($CHCl_3$/MeOH 2:1).

Ausbeute: Es wurden 20 mg (80 µmol, 88%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (DCM/MeOH 3:1) 0.1

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +54.1° (*c* = 0.75, MeOH)

$C_9H_{17}NO_7$ (251.23 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 274.0897 $[M+Na]^+$
gef.: 274.0900

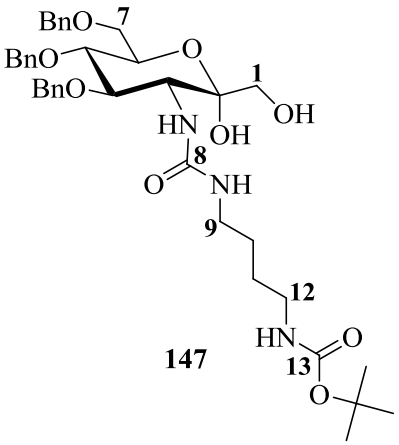
^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4):
δ/ppm = 3.85-3.73 (m, 3H, **H**-6, **H**-7), 3.70 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-4), 3.69 (d, $J_{1a,1b}$ = 13.3 Hz, 1H, **H**-1a), 3.39-3.34 (m, 1H, **H**-5), 3.26 (d, $J_{1a,1b}$ = 13.3 Hz, 1H, **H**-1b), 3.22 (d, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-3), 2.02 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, MeOH-d_4):

δ/ppm = 98.2 (**C**-2), 75.5 (**C**-4), 74.1 (**C**-6), 73.3 (**C**-3), 71.4 (**C**-5), 62.4 (**C**-7), 46.3 (**C**-1), 22.5 (Acetyl-**C**H_3).

Acetyl-**C**=O wurde nicht detektiert.

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-3-desoxy-3-(12-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-aminobut-9-yl-ureido)-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (147)



147

Die Verbindung **142** (47 mg, 71 µmol) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat (20 mg, 0.14 mmol) wurde nach **AVV 4** in einem Aceton/Wasser-Gemisch (2.5 mL, 4:1) gelöst und anschließend mit einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Toluol/Aceton 1:3).

Ausbeute: Es wurden 44 mg (63 µmol, 89%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Toluol/Aceton 1:3) 0.40

Smp.: 158-161 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +28.3° (*c* = 0.11, $CHCl_3$)

$C_{38}H_{51}N_3O_9$ (693.83 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 695.3737 $[M+H]^+$

gef.: 695.3825

ber.: 717.3557 $[M+Na]^+$

gef.: 717.3548

ber.: 732.3262 $[M+K]^+$

gef.: 732.3259

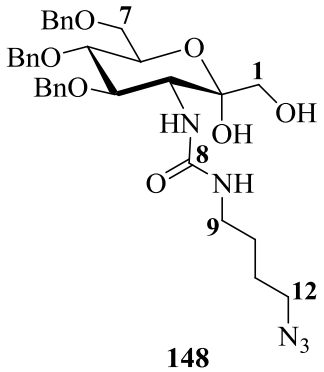
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 7.30-7.16 (m, 13H, **H**-Ar), 7.12-7.04 (m, 2H, **H**-Ar), 5.10 (bs, 1H, N**H**), 5.01 (bs, 1H, N**H**), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (bs, 1H, N**H**), 4.61 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.41 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.92 (ddd~dd, $J_{6,7a}$ = 4.2 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.81 (dd, $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, $J_{3,4}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.71-3.64 (m, 1H, **H**-3), 3.63 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.2 Hz, $J_{7a,7b}$ = 10.7 Hz, 1H, **H**-7a), 3.60-3.54 (m, 2H, **H**-5, **H**-7b), 3.53 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.6 Hz, 1H, **H**-1a), 3.42 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.6 Hz, 1H, **H**-1b), 3.09-2.77 (m, 4H, **H**-9, **H**-12), 1.35 (s, 9H, *tert*-Butyl-C**H**$_3$), 1.33-1.25 (m, 4H, **H**-10, **H**-11).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 159.0 (**C**-8, **C**-13), 138.6, 138.2, 137.9 (**C**q-Ar), 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.7 (**C**H-Ar), 97.9 (**C**-2), 81.5 (**C**-4), 79.3 (*tert*-Butyl-**C**q), 78.6 (**C**-5), 75.2, 74.8, 73.4 (**C**H_2Ph), 71.3 (**C**-6), 68.9 (**C**-7), 65.7 (**C**-1), 54.7 (**C**-3), 40.2, 40.0 (**C**-9, **C**-12), 28.4 (*tert*-Butyl-**C**H_3), 27.4, 27.2 (**C**-10, **C**-11).

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-3-desoxy-3-(12-azidobut-9-yl-ureido)-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (148)



148

Die Verbindung **143** (141 mg, 241 µmol) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat (65.0 mg, 481 µmol) wurde nach **AAV 4** in einem Aceton/Wasser-Gemisch (7.5 mL, 4:1) gelöst und anschließend mit einer katalytischen Menge Kaliumosmat(VI)-Dihydrat versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Toluol/Aceton 1:1).

Ausbeute: Es wurden 126 mg (203 µmol, 84%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (Toluol/Aceton 1:1) 0.25

Smp.: 170-174 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +38.1° (*c* = 0.13, $CHCl_3$)

$C_{33}H_{41}N_5O_7$ (619.71 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 620.3079 $[M+H]^+$

gef.: 620.3080

ber.: 642.2898 $[M+Na]^+$

gef.: 642.2997

ber.: 658.2638 $[M+K]^+$

gef.: 658.2629

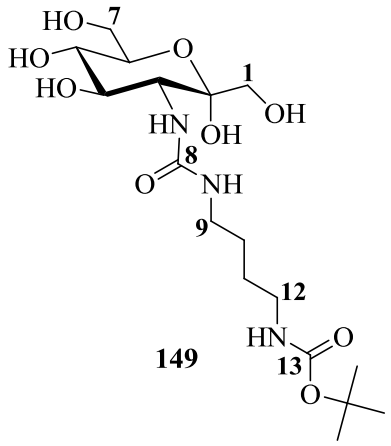
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 7.39-7.23 (m, 13H, **H**-Ar), 7.22-7.16 (m, 2H, **H**-Ar), 6.19-6.06 (m, 2H, N**H**), 6.02 (bs, 1H, O**H**), 4.81 (dd, $J_{OH,1b}$ = 5.5 Hz, $J_{OH,1a}$ = 7.8 Hz, 1H, O**H**), 4.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.86 (ddd, $J_{6,7b}$ = 1.9 Hz, $J_{6,7a}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.74 (dd, $J_{3,NH}$ = 9.4 Hz, $J_{3,4}$ = 9.7 Hz, 1H, **H**-3), 3. 70-3.58 (m, 3H, **H**-4, **H**-7), 3.42 (dd, $J_{4,5}$ = 9.1 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.32-3.20 (m, 4H, **H**-1, **H**-12), 3.13-2.95 (m, 2H, **H**-9), 1.54-1.36 (m, 4H, **H**-10, **H**-11).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 158.7 (**C**-8), 138.7, 138.4, 138.3 (**C**q-Ar), 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.4, 127.3 (**C**H-Ar), 98.1 (**C**-2), 81.4 (**C**-4), 78.3 (**C**-5), 74.0, 73.8, 72.3 (**C**H_2Ph), 70.7 (**C**-6), 69.2 (**C**-7), 64.3 (**C**-1), 52.9 (**C**-3), 50.4 (**C**-12), 38.7 (**C**-9), 27.3, 26.7 (**C**-10, **C**-11).

3-Desoxy-3-(12-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-aminobut-9-yl-ureido)-α-D-*gluco*-hept-2-ulopyranose (149)



149

Die Verbindung **147** (32 mg, 46 µmol) wurde nach **AVV 6A** in Methanol (2 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle (5%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel RP-18 mit Wasser als Eluent.

Ausbeute: Es wurden 18 mg (43 µmol, 93%) eines farblosen Schaums erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (DCM/MeOH 3:1) 0.28

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +44.0° (*c* = 0.24, MeOH)

$C_{17}H_{33}N_3O_9$ (423.46 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 424.2290 $[M+H]^+$

gef.: 424.2291

ber.: 446.2109 $[M+Na]^+$

gef.: 446.2113

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):

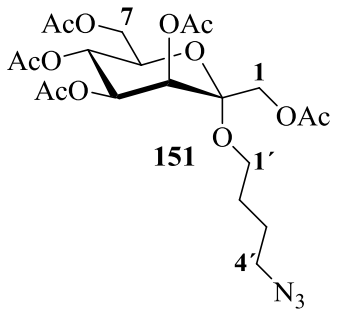
δ/ppm = 3.92-3.86 (m, 1H, **H**-7a), 3.85-3.78 (m, 2H, **H**-6, **H**-7b), 3.75-3.70 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 3.60 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.8 Hz, 1H, **H**-1a), 3.55-3.49 (m, 1H, **H**-5), 3.48 (d, $J_{1a,1b}$ = 11.8 Hz, 1H, **H**-1b), 3.25-3.08 (m, 4H, **H**-9, **H**-12), 1.56-1.50 (m, 4H, **H**-10, **H**-11), 1.47 (s, 9H, *tert*-Butyl-C**H**$_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, D_2O):

δ/ppm = 97.8 (**C**-2), 72.6 (**C**-6), 72.3 (**C**-4), 70.0 (**C**-5), 64.2 (**C**-1), 60.8 (**C**-7), 53.8 (**C**-3), 39.5 (**C**-9, **C**-12), 27.7 (*tert*-Butyl-**C**H$_3$), 26.6, 26.3 (**C**-10, **C**-11).

tert-Butyl-**C**q wurde nicht detektiert.

4´-Azidobutyl-1,3,4,5,7-penta-*O*-acetyl-α-D-*manno*-hept-2-ulopyranosid (151)



Die Verbindung **154**[178] (500 mg, 1.08 mmol) wurde in absolutem Dichlormethan (8 mL) gelöst und mit **152**[177] (250 mg, 2.16 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und Bortrifluorid-Diethyletherat (221 µL, 1.08 mmol) hinzugegeben. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Triethylamin (1 mL) neutralisiert, mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck evaporiert. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 1:1).

Ausbeute: Es wurden 170 mg (324 µmol, 30%) eines farblosen Öls erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (PE/EE 1:1) 0.33

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +38.6° (c = 0.57, $CHCl_3$)

$C_{21}H_{31}N_3O_{12}$ (517.48 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 540.1800 $[M+Na]^+$

gef.: 540.1813

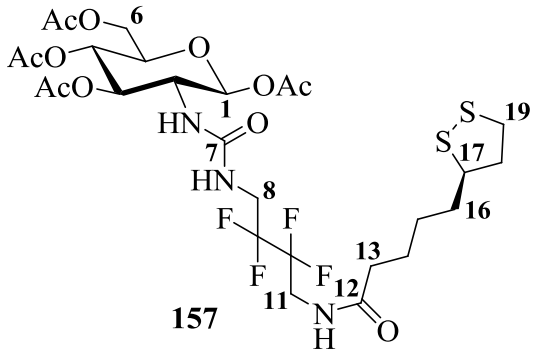
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 5.36 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 5.09 (dd, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 4.16 (dd, $J_{6,7a}$ = 5.2 Hz, $J_{7a,7b}$ = 12.3 Hz, 1H, **H**-7a), 4.15 (d, $J_{1a,1b}$ = 12.1 Hz, 1H, **H**-1a), 4.12 (d, $J_{1a,1b}$ = 12.1 Hz, 1H, **H**-1b), 4.07 (dd, $J_{6,7b}$ = 2.5 Hz, $J_{7a,7b}$ = 12.3 Hz, **H**-7b), 4.15 (ddd, $J_{6,7b}$ = 2.5 Hz, $J_{6,7a}$ = 5.2 Hz, $J_{5,6}$ = 9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.60-3.46 (m, 2H, **H**-1´), 3.39 (d, $J_{3',4'}$ = 6.4 Hz, 2H, **H**-4´), 2.09 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.03 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.96 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.90 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.68-1.56 (m, 4H, **H**-2´,**H**-3´).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = 170.0, 169.5, 169.4, 169.4, 169.3 (Acetyl-**C**=O), 99.0 (**C**-2), 69.2 (**C**-4, **C**-6), 67.2 (**C**-3), 64.9 (**C**-5), 61.8 (**C**-7), 60.1 (**C**-1´), 58.0 (**C**-1), 50.3 (**C**-4´), 26.0, 25.1 (**C**-2´, **C**-3´), 20.5, 20.4, 20.3, 20.3 (Acetyl-**C**H$_3$).

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-[11-*N*-(thioctoyl)-9,9,10,10-tetrafluorobutyl-ureido]-β-D-glucopyranose (157)



157

Die Verbindung **139**[172] (300 mg, 536 µmol) wurde nach **AVV 6A** in Methanol (4 mL) gelöst und mit Paladium auf Aktivkohle (150 mg, 10%) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung vier Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt und anschließend über Celite® filtriert.

Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in absolutem Dichlomethan gelöst. Die Lösung wurde anschließend mit Liponsäure (**155**, 111 mg, 538 µmol), DIPEA (186 µL, 1.09 mmol) und HATU (210 mg, 552 µmol) versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($CHCl_3$/MeOH 95:5).

Ausbeute: Es wurden 340 mg (471 µmol, 87%) eines leicht gelblichen Feststoffes erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (EE) 0.37
Smp.: 180 °C
Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +13.1° (*c* = 0.13, $CHCl_3$)

$C_{27}H_{39}F_4N_3O_{11}S_2$ (721.74 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):
ber.: 744.1854 $[M+Na]^+$
gef.: 744.1876 [ESI^+-HRMS]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):
δ/ppm = 6.41 (t, $J_{NH,11}$ = 6.0 Hz, 1H, N**H**), 5.76 (d, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, 1H, **H**-1), 5.65 (t, $J_{NH,8}$ = 5.9 Hz, 1H, N**H**), 5.49 (d, $J_{NH,2}$ = 9.2 Hz, 1H, N**H**), 5.23 (dd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-3), 5.11 (dd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, $J_{4,5}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-4), 4.28 (dd, $J_{5,6a}$ = 4.9 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1H, **H**-6a), 4.13 (dd, $J_{5,6b}$ = 1.9 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, **H**-6b), 4.04 (ddd, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, $J_{2,NH}$ = 9.2 Hz, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, 1H, **H**-2), 3.96-3.77 (m, 5H, **H**-5, **H**-8, **H**-11), 3.62-3.52 (m, 1H, **H**-17), 3.23-3.07 (m, 2H, **H**-19), 2.52-2.41 (m, 1H, **H**-18a), 2.29 (t, $J_{13,14}$ = 7.4 Hz, 2H, **H**-13), 2.09 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.08 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.03 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.96-1.85 (m, 1H, **H**-18b), 1.81-1.60 (m, 4H, **H**-16, **H**-14), 1.55-1.40 (m, 2H, **H**-15).

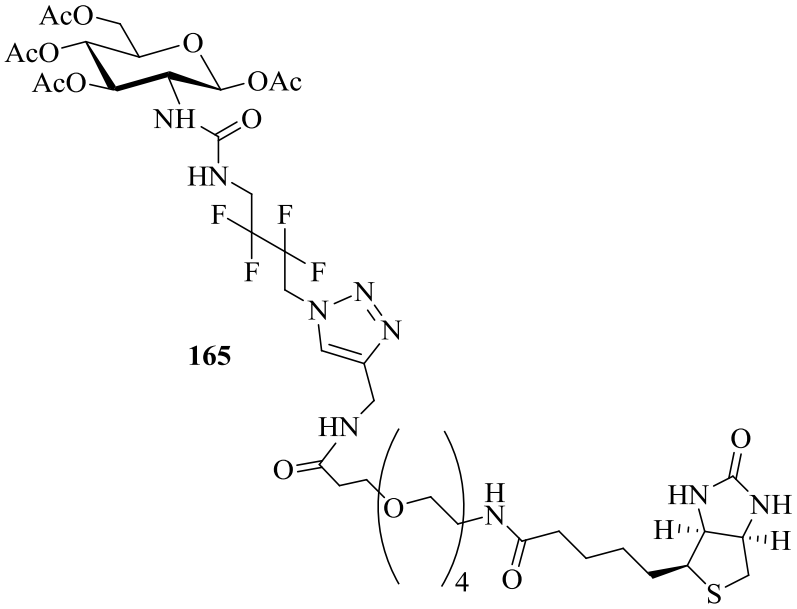
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 173.7 (**C**-12), 171.1, 170.8, 169.5, 169.5 (Acetyl-**C**=O), 157.0 (**C**-7), 92.8 (**C**-1), 72.7 (**C**-3), 72.7 (**C**-5), 68.3 (**C**-4), 61.9 (**C**-6), 56.4 (**C**-17), 54.2 (**C**-2), 40.3 (**C**-18), 38.5 (**C**-19), 36. 1 (**C**-13), 34.6 (**C**-16), 28.8 (**C**-15), 25.3 (**C**-14), 20.8, 20.8, 20.6 (s, 3H, Acetyl-C**H**$_3$). **C**-9 und **C**-10 wurden nicht detektiert.

^{19}F-NMR (188 MHz, DMSO-d_6):

δ/ppm = -118.5 (m, **F**-9), -118.9 (m, **F**-10).

Biotin STZ-Analogon 165



165

Die Verbindungen **139**[172] (100 mg, 179 µmol) und **156**[196] (66.0 mg, 124 µmol) wurden in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (4 mL, 1:1) gelöst und mit Kupfer(I)iodid (20.0 mg, 105 µmol) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($CHCl_3$/MeOH 5:1).

Ausbeute: Es wurden 110 mg (101 µmol, 81%) eines farblosen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: (DCM/MeOH 5:1) 0.2

Drehwert: $[\alpha]_D^{22}$ = +26.7° (*c* = 0.12, $CHCl_3$)

$C_{43}H_{65}F_4N_9O_{17}S$ (1088.08 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 1088.4047 $[M+Na]^+$

gef.: 1088.4226

ber.: 1110.4047 $[M+Na]^+$

gef.: 1110.4041

Die Protonen sowie die Kohlenstoffatome des Spacers wurden mit C**H**$_2$ bzw. mit **C**H$_2$ bezeichnet. Sowohl für die Protonen als auch für die Kohlenstoffatome des Biotins wurden der Einfachheit halber die Bezeichnungen Biotinyl-**H** bzw. Biotinyl-**C** verwendet. Im Falle des Triazols wurden die entsprechenden Protonen sowie Kohlenstoffatome als Triazolyl-**H** bzw. Triazolyl-**C**H und Triazolyl-**C_q** bezeichnet.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 7.79 (s, 1H, Triazol-**H**), 7.69 (s, 1H, N**H**), 7.13-6.98 (m, 1H, N**H**), 6.37 (bs, 1H, N**H**), 6.28-6.19 (m, 1H, N**H**), 6.14-6.07 (m, 1H, N**H**), 5.68 (d, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, 1H, **H**-1), 5.24 (dd, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-3), 5.15-4.95 (m, 3H, **H**-4, C**H**$_2$), 4.57-4.46 (m, 3H, Biotinyl-**H**, C**H**$_2$), 4.40-4.00 (m, 6H, **H**-2, **H**-6, Biotinyl-**H**, C**H**$_2$), 3.90-3.35 (m, 15H, **H**-5, C**H**$_2$), 3.19-3.10 (m, 3H, Biotinyl-**H**, C**H**$_2$), 2.96-2.86 (m, 1H, Biotinyl-**H**), 2.79-2.70 (m, 1H, Biotinyl-**H**), 2.53-2.48 (m, 2H, C**H**$_2$), 2.27-2.15 (m, 2H, C**H**$_2$), 2.08 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.01 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.98 1.79-1.10 (m, 9H, N**H**, C**H**$_2$).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

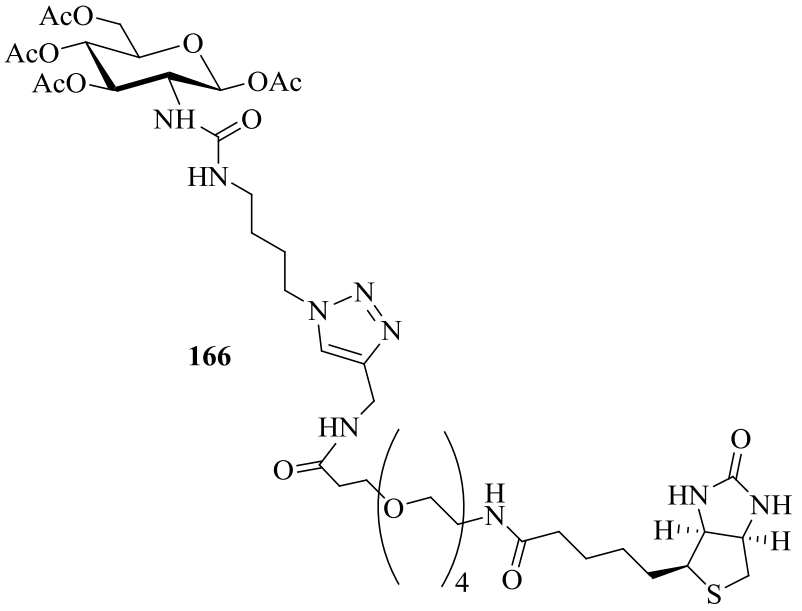
δ/ppm = 173.9, 173.7, 172.2 (**C**=O), 171.2, 170.9, 169.8, 169.5 (Acetyl-**C**=O), 163.8, 157.6 (**C**=O), 124.5 (Triazol-**C**H), 93.32 (**C**-1), 73.2 (**C**-3), 72.7 (**C**-5), 70.5, 70.4, 70.2, 70.1, 70.0, 69.8 (**C**H_2), 68.1 (**C**-4), 67.2 (**C**H_2), 62.0 (Biotinyl-**C**H), 61.8 (**C**-6), 60.2 (Biotinyl-**C**H), 55.8 (Biotinyl-**C**H), 53.6 (**C**-2), 50.8, 40.5, 39.2, 36.8, 35.8, 34.9, 28.1, 28.0, 27.9, 25.5 (**C**H_2), 20.8, 20.8, 20.7, 20.6 (Acetyl-**C**H_3).

Triazol-**C**$_q$ wurde detektiert.

^{19}F-NMR (188 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = -117.1 (m, **F**-9), -118.0 (m, **F**-10).

Biotin STZ-Analogon 166



166

Die Verbindungen **140** (100 mg, 205 µmol) und **156**[196] (108 mg, 205 µmol) wurden in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch (8 mL, 1:1) gelöst und mit Kupfer(I)iodid (40.0 mg, 205 µmol) versetzt. Danach wurde die Reaktionslösung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das

Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($CHCl_3$/MeOH 3:1).

Ausbeute: Es wurden 141 mg (139 µmol, 68%) eines leicht gelblichen Sirups erhalten.

Charakterisierung:

R_f-Wert: ($CHCl_3$/MeOH 3:1) 0.24

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = + 20.9° (*c* = 0.14, $CHCl_3$)

$C_{43}H_{69}N_9O_{17}S$ (1016.12 g/mol)

ESI-HRMS (m/z):

ber.: 1016.4605 $[M+H]^+$

gef.: 1016.4727

ber.: 1039.4463 $[M+Na]^+$

gef.: 1039.4768

Die Protonen sowie die Kohlenstoffatome des Spacers wurden mit C**H**$_2$ bzw. mit **C**H$_2$ bezeichnet. Sowohl für die Protonen als auch für die Kohlenstoffatome des Biotins wurden der Einfachheit halber die Bezeichnungen Biotinyl-**H** bzw. Biotinyl-**C** verwendet. Im Falle des Triazols wurden die entsprechenden Protonen sowie Kohlenstoffatome als Triazolyl-**H** bzw. Triazolyl-**C**H und Triazolyl-**C$_q$** bezeichnet.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 7.84 (bs, 1H, N**H**), 7.69 (s, 1H, Triazolyl-**H**), 7.11 (bs, 1H, N**H**), 6.39 (bs, 1H, N**H**), 5.90 (d, $J_{NH,2}$ = 9.6 Hz, 1H, N**H**), 5.71 (d, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, 1H, **H**-1), 5.44 (bs, 2H, N**H**), 5.16 (dd, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, 1H, **H**-3), 5.10 (dd, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-4), 4.56-4.44 (m, 3H, Biotinyl-**H**, C**H**$_2$), 4.39-4.28 (m, 3H, Biotinyl-**H**, C**H**$_2$), 4.26 (dd, $J_{5,6a}$ = 4.5 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.4 Hz, 1H, **H**-6a), 4. 17-4.05 (m, 2H, **H**-2, **H**-6b), 3.83 (ddd, $J_{5,6b}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6a}$ = 4.5 Hz, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz, 1H, **H**-5), 3.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H, C**H**$_2$), 3.68-3.52 (m, 12H, C**H**$_2$), 3.45-3.38 (m, 2H, C**H**$_2$), 3.19-3.10 (m, 3H, Biotinyl-**H**, C**H**$_2$), 2.92 (dd, J = 4.9 Hz, J = 12.9 Hz, 1H, Biotinyl-**H**), 2.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H, Biotinyl-**H**), 2.50 (bs, 2H, C**H**$_2$), 2.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H, C**H**$_2$), 2.08 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 2.01 (s, 6H, Acetyl-C**H**$_3$), 1.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H, C**H**$_2$), 1.82-1.34 (m, 10H, C**H**$_2$).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ/ppm = 173.5, 172.3 (**C**=O), 171.2, 170.8, 169.7, 169.4 (Acetyl-**C**=O), 163.9, 157.9 (**C**=O), 145.6 (Triazolyl-**C**$_q$), 122.6 (Triazolyl-**C**H), 93.3 (**C**-1), 73.5 (**C**-3), 72.6 (**C**-5), 70.5, 70.5, 70.4, 70.3, 70.1, 70. 0 (**C**H$_2$), 68.2 (**C**-4), 67.2 (**C**H$_2$), 62.0 (Biotinyl-**C**H), 61.8 (**C**-6), 60.1 (Biotinyl-**C**H), 56.0 (Biotinyl-**C**H), 53.5 (**C**-2), 49.9, 40.6, 39.2, 38.9, 36.6, 35.7, 35.0, 28.3, 28.1, 27.2, 26.7, 25.6 (**C**H$_2$), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (Acetyl-**C**H$_3$).

8 Literatur

[1] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5 Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin, **2003**, S. 324.

[2] J. Koolman, K.-H. Röhm, Taschenatlas der Biochemie, 3. überarb. u. erw. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, **2003**, S. 34.

[3] W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. überarb. Aufl., S.Hirzel Verlag, Stuttgart/Leipzig, **2004**, S. 488-498.

[4] J. Lehmann, *Kohlenhydrate: Chemie und Biologie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, **1996**, S. 155-218.

[5] D. A. Stead, *J. Chromatogr. B* **2000**, *747*, 69-93.

[6] A. Shatz, S. A. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, *57*, 244-248.

[7] C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65-70.

[8] H. E. Kaufman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, *109*, 251-252.

[9] H. E. Kaufman, E. Martola, L. Pohlman, *Arch. Ophthalmol.* **1962**, *68*, 235-239.

[10] S. Broder, *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 1-18.

[11] R. Yarchoan, K. J. Weinhold, H. K. Lyerly, E. Gelmann, R. M. Blum, G. M. Shearer, H. Mitsuya, J. M. Collins, C. E. Myers, R. W. Klecker, P. D. Markham, D. T. Durack, S. N. Lehrman, D. W. Barry, M. A. Fischl, R. C. Gallo, D. P. Bolognesi, S. Broder, *Lancet* **1986**, *1*, 575-580.

[12] C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Wu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690.

[13] C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, X Chen, P. A. Escarpe, D. B. Mendel, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2451-2460.

[14] R. L. Momparler, M. Karon, S. E: Siegel, F. Avila, *Cancer Res.* **1976**, *36*, 2891-2895.

[15] F. A. Fornari, J. K: Randolph, J. C. Yalowich, M. K. Ritke, D. A. Gerwitz, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 649-656.

[16] P. H. Seeberger, D. B. Werz, *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051.

[17] C. A. A. van Boeckel, M. Petitou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1671-1690.

[18] E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 744-761.

[19] K. Roth, *Chem. unserer Zeit* **2005**, *39*, 72-76.

[20] B. Schäfer, *Chem. unserer Zeit* **2011**, *45*, 32-46.

[21] J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, 3. überarb. u. erw. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2003**, S. 400.

[22] L. van Camp, T. Krigas, B. Rosenberg, *Nature* **1965**, *205*, 698-699.

[23] J. E. Troske, V. H. Monsoer, L. van Camp, B. Rosenberg, *Nature* **1969**, *222*, 385-386.

[24] A. Kamal, Y. Haider, R. Arkhtar, A. S. Quereshi, *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* **1971**, *14*, 63-67.

[25] A. Kamal, Y. Haider, A. S. Quereshi, *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* **1971**, *12*, 68-70.

[26] F. B. La Forge, *J. Biol. Chem.* **1917**, *28*, 511-522.

[27] I. Johannson, N. K. Richtmyer, *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 461-464.

[28] R. Begbie, N. K. Richtmyer, *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 272-288.

[29] N. J. Krüger, A. von Schaewen, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2003**, *6*, 236-246.

[30] K. Skogerson, G. G. Harrigan, T. L. Reynolds, S. C. Halls, M. Ruebelt, A. Iandolino, A. Pandravada, K .C. Glenn, O. Fiehn, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 3600-3610.

[31] J. H. Roe, C. S. Hudson, *J. Biol. Chem.* **1936**, *112*, 443-449.

[32] E. Simon, P. F. Kraicer, *Arch. Biochem. Biophys.* **1957**, *69*, 592-601.

[33] E. P. Paulsen, L. Richenderfer, P. Winck, *Nature* **1967**, *214*, 276-277.

[34] H. G. Coore, P. J. Randle, *Biochem. J.* **1964**, *91*, 56-59.

[35] W. Nelkin, *Acta Physiol. Hung.* **1970**, *38*, 401-404.

[36] W. Nelkin, *Acta Physiol. Hung.* **1972**, *41*, 175-177.

[37] W. C. Austin, *J. Am Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2106-2112.

[38] R. Schaffer, H. S. Isbell, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3268-3270.

[39] R. Schaffer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1471-1473.

[40] B. Aebischer, J. H. Bieri, R. Prewo, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2251-2272.

[41] L. Henry, Compt. Rend. *Hebd. Séances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265-1268.

[42] F. Baumberger, D. Beer, M. Christen, R. Prewo, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1191-1204.

[43] D. Noort, G. H. Veeneman, G.-J. P. H. Boons, G. A. van der Marel, G. J. Mulder, J. H. van Boom, *Synlett* **1990**, 205-206.

[44] V. van Rheen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.

[45] J. L. Martin, K. Veluraja, K. Ross, L. N. Johnson, G. W. Fleet, N. G. Ramsden, I. Bruce, M. G. Orchard, N. G. Oikonomakos, A. C. Papageorgiou, D. D. Leonidas, H. S. Tsitoura, *Biochemistry* **1991**, *30*, 10101-10116.

[46] L. Lay, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *Synlett* **1995**, 167-168.

[47] W. Adam. J. Bialas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.

[48] F. Stolz, M. Reiner, A. Blume, W. Reutter, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 665-679.

[49] N. Pravdić, H. G. Fletcher Jr., *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 353-364.

[50] T. Granier, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 865-880.

[51] M. Amadori, *Atti R. Accad. Lincei* **1925**, *2*, 337-342.

[52] J. E. Hodge, B. E. Fisher, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 99-107.

[53] V. Bílik, W. Voelter, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 967.

[54] T. M. Wrodnigg, C. Kartusch, C. Illaszewics, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2057-2066.

[55] Z. Hricovíniová, M. Hricovíni, M. Petrušová, M. Matulová, L Petruš, *Chem. Papers* **1998**, *52*, 238-243.

[56] Z. Hricovíniová, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2238-2243.

[57] J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, 3. überarb. u. erw. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2003**, S. 218-220.

[58] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5 Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin, **2003**, S. 490-491.

[59] G. W. Gould, G. I. Bell, *Trends Biochem. Sci.* **1990**, *15*, 18-23.

[60] S. U. Devaskar, M. M. Mueckler, *Pediatr. Res.* **1992**, *31*, 1-13.

[61] A. R. Manolescu, K. Witkowska, A. Kinaird, T. Cessford, C. Cheeseman, *Physiology* **2007**, *22*, 234-240.

[62] 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.

[63] F. M. Matschinsky, *Nature Rev.* **2009**, *8*, 399-416.

[64] L. Z. Xu, I. T. Weber, R. W. Harrison, M. Gidh-jain, S. J. Pilkis, *Biochemistry* **1995**, *34*, 6083-6092.

[65] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5 Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin, **2003**, S. 488-489.

[66] K. Kamata, M. Mitsuya, T. Nishimura, J. Eiki, Y. Nagata, *Structure* **2004**, *12*, 429-438.

[67] Homepage MedBio; zu finden unter: http://www.medbio.info/Horn/Time%203-4/secretion_of_insulin_and_glucagon.html (Stand: **10/2009**).

[68] M. V. Chakravarthy, C. F. Semenkovich, *Nature Medicine* **2007**, *13*, 241-242.

[69] D. Zelent, H. Najafi, S. Odili, C. Buettger, H. Weik-Collins, C. Li, N. Doliba, J. Grimsby, F. M. Matschinsky, *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 306-310.

[70] M. Bauser, L. Lehmann, *Chem. unserer Zeit* **2012**, *46*, 80-99.

[71] P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998-9033.

[72] T. Ido, C. N. Wan, J. S. Fowler, A. P. Wolf, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2341-2342.

[73] T. A. Smith, *Nucl. Med. Biol.* **2001**, *28*, 1-4.

[74] P. Son, H. E. Atkins, *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 670-675.

[75] R. J. Hicks, *Cancer Imaging* **2003**, *4*, 22-24.

[76] S. Feil, *Chem. unserer Zeit* **2003**, *37*, 430-432.

[77] T. Szkudelski, *Physiol. Res.* **2001**, *50*, 536-546.

[78] R. Brentjens, L. Saltz, *Surg. Clin. North Am.* **2001**, *81*, 527-542.

[79] C. Ran, P. Pantazopoulos, Z. Medarova, A. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8998-9001.

[80] D. Waschke, J. Thimm, J. Thiem, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3628-3631.

[81] G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59B*, 1254-1266.

[82] G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1929**, *62B*, 1613-1614.

[83] C. Girard, M.-L. Miraman, T. de Solminihac, J. Herscovici, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1769-1774.

[84] R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593.

[85] M. S. Motawia, J. Marcussen, B. L. Möller, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1279-1294.

[86] A. Schroven, *Aufbau und Untersuchung modifizierter Neuraminsäuredonoren zur regio- und stereoselektiven Sialylierung durch Trans-Sialidase (Trypanosoma cruzi)*, Dissertation, Universität Hamburg, **2007**.

[87] A. P. Kozikowski, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863-870.

[88] S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264-5279.

[89] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212.

[90] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743-11746.

[91] D. Waschke, Y. Leshch, J. Thimm, U. Himmelreich, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *5*, 948-959.

[92] Y. Leshch, D. Waschke, J. Thimm, J. Thiem, *Synthesis* **2011**, 3871-3877.

[93] M. Sharma, W. Korytnyk, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *6*, 573-576.

[94] P. J. Card, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 451-487.

[95] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4114-4219.

[96] H. Kuzuhara, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531-2534.

[97] F. Zhang, A. Vasella, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2546-2556.

[98] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

[99] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

[100] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Akt. u. erw. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2004**, S. 745.

[101] N. A. Petasis, E. I. Brozwej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.

[102] R. Csuk, B. I. Glänzer, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655-1664.

[103] F. N. Tebbe, G. W. Parschall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.

[104] K. A. Brown-Wensley, S. L. Buchwald, L. Cannizzo, L. Clawson, S. Ho, D. Meinhardt, J. R. Stille, D. Straus, R. H. Grubbs, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733-1744.

[105] A. Haahr, Z. Rankovic, R. C. Hartley, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3020-3022.

[106] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.

[107] G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666.

[108] E. Riedel, *Moderne Anorganische Chemie*, 2 Aufl., Walther de Gruyter, Berlin, **2007**, S. 656-657.

[109] H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chemie.* **2000**, *342*, 102-103.

[110] N A. Petasis, D.-K. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7208-7214.

[111] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565-1566.

[112] K. Klauss, H. Bestian, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *654*, 8-19.

[113] J. F. Payack, D. L. Hughes, D. Cai, I. F. Cotrell, T. R. Verhoeven, *Org. Synth*. **2002**, *79*, 19.

[114] R. C. Hartley, G. J. McKiernan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2763-2793.

[115] D. L. Hughes, J. F. Payack, D. Cai, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Organometallics* **1996**, *15*, 663-667.

[116] J. F. Payack, M. A. Huffman, D. W. Cai, D. L. Hughes, P. C. Collins, B. K. Johnson, I. F. Cottrell, L. D. Tuma, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 256-259.

[117] D. Waschke, J. Thimm, Y. Leshch, J. Thiem, K. Louchami, W. Malaisse; WO2012016935; Patent PCT-application filed: PCT/EP2011/063172.

[118] J. C. Jochims, G. Taigel, A. Seeliger, P. Lutz, H. E. Driesen, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *44*, 4363-4369.

[119] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. J. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 1968-1970.

[120] H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

[121] M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.

[122] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Akt. u. erw. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2004**, S. 750-751.

[123] E. J. Corey, M. C. Noe, M. J. Grogan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4899-4902.

[124] A. J. DelMonte, J. Haller, K. N. Houk, K. B. Sharpless, D. A. Singelton, T. Strassner, A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9907-9908.

[125] W. J. Malaisse, Y. Zhang, K. Louchami, S. Sharma, T. Dresselaers, U. Himmelreich, G. W. Novotny, T. Mandrup-Poulsen, D. Waschke, Y. Leshch, J. Thimm, J. Thiem, A. Sener, *Arch. Biochem. Biophys.* **2012**, *517*, 2, 138-143.

[126] Y. Kanazawa, H. Yamane, S. Shinohara, S. Kuribayashi, Y. Momozono, Y. Wamato, M. Kojima, K. Masuda, *J. Neurochem.* **1996**, *66*, 2113-2120.

[127] T. Nakada, I. L. Kwee, P. J. Card, N. A. Matwiyoff, B. V. Griffey, R. H. Griffey, *Magn. Reson. Med.* **1988**, *6*, 307-313.

[128] V. Leclercq-Meyer, J. Marchand, M. C. Woussen-Coll, M.-H. Giroix, W. J. Malaisse, *Enocrinology* **1985**, *116*, 1168-1174.

[129] M. Mazurek, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 7, 1918-1923.

[130] C. S. Callam, T. L. Lowary, *J Org. Chem.* **2001**, *66*, 26, 8961-8972.

[131] F. Yamazaki, S. Sato, T. Nukada, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 1, 31-50.

[132] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

[133] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

[134] A. J. Bailey, W. P. Griffith, S. I. Mostafa, P. A. Sherwood, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 268-271.

[135] Z. Hu, C. W. Johannes, A. F. Houri, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302-10316.

[136] T. Hu, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3000-3001.

[137] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164-4167.

[138] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3 Akt. u. erw. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2004**, S. 746-747.

[139] J. Beignet, J. Tiernan, C. H. Woo, B. M. Kariuki, L. R. Cox, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6341-6356.

[140] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.

[141] G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 422-429.

[142] R. H. Cornforth, J. W. Cornforth, G. Popják, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1351-1354.

[143] J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363-3366.

[144] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.

[145] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Akt. u. erw. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2004**, S. 742-743.

[146] J. Herscovoci, K. Antonakis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, *12*, 561-562.

[147] C. Blüchel, C. V. Ramana, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 2998-3036.

[148] P. J. Colson, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5918-5924.

[149] R. J. Ferrier, N. J. Prasad, *J. Chem. Soc.* **1969**, 570-575.

[150] T. Ogihara, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3505-3508.

[151] Y. Watanabe, T. Itoh, T. Sakakibara, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 516-520.

[152] M. Suda, A. Fukushima, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 759-762.

[153] P. L. Barili, G. Berti, G. Catelani, F. Colonna, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2307-2310.

[154] M. Chmielewski, I. Fokt, J. Grodner, G. Grynkiewicz, W. Szeja, *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, *8*, 735-741.

[155] F. Carrel, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4661-4680.

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

[157] A. Gopalsamy, K. K. Balasubramania, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 28-29.

[158] S. Hirano, *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 229-231.

[159] T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997-1008.

[160] J. M. de la Fuente, S. Penadés, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1879-1888.

[161] J. L. Chiara, Á. García, G. Cristóbal-Lumbroso, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4142-4151.

[162] S. Hanessian, D. H.-C. Wong, M. Therien, *Synthesis* **1981**, 394–396.

[163] R. Filler, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 21-43.

[164] C. Meystere, K. Heusler, J. Kalvoda, J. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Experientia* **1961**, *17*, 475-480.

[165] T. Beebe, B. Barnes, K. Bender, A. Halbert, R. Miller, M. Ramsay, M. Ridenour, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1992-1994.

[166] N. A. Petasis, S.-P. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393-2396.

[167] S. Atarashi, J. K. Choi, D. C. Ha, F. J. Hart, D. Kuzmich, C. S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6226-6241.

[168] X. Li, H. Takahashi, H. Ohtake, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8053-8066.

[169] M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 5, 975-980.

[170] D. J. Silva, H. Wang, N. M. Allanson, R. K. Jain, M. J. Sofia, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5926-5929.

[171] J. W. Lee, S. I. Jun, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2709-2711.

[172] D. Waschke, *Synthese und Charakterisierung fluorierter Ketoheptosen mit potentieller diabetogener Aktivität*, Dissertation, Universität Hamburg, **2010**.

[173] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

[174] M. Khoukhi, M. Vaultier, A. Benalil, B. Carboni, *Synthesis* **1996**, 483-487.

[175] M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello, A. Iadonisi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439-8441.

[176] A. Oku, T. Harada, K. Kita, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 681-684.

[177] R. W. Bates, M. R. Dewey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706-3708.

[178] E. Zissis, L. C. Stewart, N. K. Richtmyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2593-2597.

[179] F. Lottspeich, J. W. Engels, *Bioanalytik*, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2006**, S. 185.

[180] X. Jiang, M. Ahmed, Z. Deng, R. Narain, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 994-1001.

[181] N. Charvet, P. Reis, A. Roget, A. Dupuis, D. Grünwald, S. Carayon, S. Chandezon, T. Livache, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 2638-2642.

[182] X. Gao, W. C. W. Chan, S. Nie, *J. Biomed. Opt.* **2002**, *7*, 532-537.

[183] H. Otsuka, Y. Akiyama, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8226-8230.

[184] C.-C. Lin, Y.-C. Yeh, C. Y. Yang, C.-L. Chen, G.-F. Chen, C.-C. Chen, Y.-C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3508-3509.

[185] M. Kadalbajoo, J. Park, A. Opdahl, H. Suda, C. A. Kitchens, J. C. Garno, J. D. Batteas, M. J. Tarlov, P. DeShong, *Langmuir* **2007**, *23*, 700-707.

[186] K. Susumu, H. T. Uyeda, I. L. Medintz, T. Pons, J. B. Delehanty, H. Mattoussi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13987-13996.

[187] K. J. Hale, J. Cai, G. Williams, *Synlett* **1998**, 149-152.

[188] A. Speicher, T. Klaus, T. Eicher, *J. prakt. Chem.* **1998**, *340*, 581-583.

[189] T.-L. Hsu, S. R. Hanson, K. Kishikawa, S.-K. Wang, M. Sawa, C.-H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 2614-2619.

[190] P.-C. Lin, S.-H. Ueng, S.-C. Yu, M.-D. Jan, A. K. Adak, C.-C. Yu, C.-C. Lin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2113-2134.

[191] D. S. del Almo, W. Wang, H. Jiang, C. Besanceney, A. C. Yan, M. Levy, Y. Liu, F. L. Marlow, P. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16893-16899.

[192] F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220.

[193] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 14, 2596-2599.

[194] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

[195] X. Z. Zhao, E. A. Semenova, C. Liao, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7816-7825.

[196] Zur Verfügung gestellt von Qingdao Vochem Co., Ltd.

Sicherheitsdaten

Substanzname	GHS-Pictogramm	H-Hinweise	P-Hinweise	Carc. Kat.
Aceton	GHS02, GHS07	EUH066, H225, H319, H336	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P264, P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P337+P313, P370+P378, P403+P235, P501	-
Acetonitril	GHS02, GHS07	H225, H302, H312, H319, H332	P210, P280, P305+P351+P338	-
Amberlite IR 120 H^+	GHS07	H319	P264, P280, P305+P351+P338, P337+P313	-
Ammoniak Lösung	GHS02, GHS05, GHS06, GHS08	H225, H301, H311, H314, H331, H370	P210, P260, P280, P301+P310, P305+P351+P338, P310	-
Anisaldehyd	GHS07	H302	P280	-
Benzoylchlorid	GHS05, GHS07	H302, H312, H314, H317, H332	P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P333+P313, P405, P501	-
N-Bromsuccinimid	GHS05, GHS07	H302, H314	P260, P264, P280, P301+312, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P316, P321, P405, P501	-
Benzylbromid	GHS07	H315, H319, H335	P261, P264, P280, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P321, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233, P405,	-

			P501	
Biotin-Alkin	-	-	-	-
Biotin-XX-NHS	-	-	-	-
Bortrifluorid-Diethyletherat	GHS02, GHS05, GHS06, GHS08	H226, H290, H302, H314, H330, H372	P210, P288, P301+P330+P331, P304+P340, P305+P351+P338, P309+P310	-
Bromwasserstoff (33% in Essigsäure)	GHS05, GHS07	H314, H335	P261, P280, P305,+P351+P338, P310	-
Chloroform	GHS07, GHS08	H302, H315, H350, H373	P201, P202, P260, P264, P280, P281, P301+P312, P302+P352, P308+P313, P321, P330, P332+P313, P362, P405, P501	K 1b, M 2, R 2
Chloroform-d_1	GHS07, GHS08	H302, H315, H350, H373	P201, P202, P260, P264, P280, P281, P301+P312, P302+P352, P308+P313, P321, P330, P332+P313, P362, P405, P501	K 1b, M 2, R 2
Celite®	-	-	-	-
2,6-Collidin	GHS02, GHS07	H226, H302, H315, H 319, H335	P210, P260, P302+P352, P305+P351+P338	-
DAST	GHS02, GHS05, GHS07	H226, H302+H312+H 322, H314	P280, P305+P351+P338, P310	-
1,4-Diaminobutan	GHS02, GHS05, GHS06	H228, H302+H312, H314, H331	P210, P261, P280, P305+P351+P338, P310	-
Dichlormethan	GHS08	H351	P201, P202, P281, P308+313, P405, P501	K 2
Diethylether	GHS02, GHS07	H224, H302, H336+EUH 019+EUH066	P210, P240, P403+P235	-
1,4-Diisocyanatobutan	GHS07	H302, H312, H315, H319, H322, H335	P261, P280, P305+P351+338	-
4-(Dimethylamino)-pyridin	GHS06	H301, H310, H315, H319, H335	P261, P262, P264, P280, P301+P310, P302+P350, P304+P340,	-

			P305+P351+P338, P321, P330, P332+P313, P337+P313, P361	
2,2-Dimethoxypropan	GHS02, GHS05	H225, H319	P210, P305+P351+P338	-
N,*N*-Dimethyl-formamid	GHS07, GHS08	H312, H319, H332, H360D	P201, P202, P261, P264, P280, P281, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P308+P313, P312, P322, P337+P313	R 1b
Dimethylsulfoxid	-	-	-	-
Dimethylsulfoxid-d_6	-	-	-	-
DIPEA	GHS02, GHS05, GHS06	H225, H301, H314, H412	P210, P273, P280, P301+P310, P305+P351+P338, P310	-
Essigsäure	GHS02, GHS05	H226, H314	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235, P405, P501	-
Essigsäureanhydrid	GHS02, GHS05, GHS07	H226, H302, H314, H332	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235	-
Ethanol	GHS02	H225	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P280, P303+P361+P353, P370+P378, P403+P235, P501	-
Ethylacetat	GHS02, GHS07	EUH66, H225, H319, H336	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P264, P280, P303+P361+P353,	-

			P305+P351+P338, P337+P313, P370+P378, P403+P235, P501	
Ethylendiamin	GHS02, GHS05, GHS07, GHS08	H226, H302, H312, H314, H317, H334	P261, P288, P305+P351+P338, P310	-
Glucose	-	-	-	-
Glucosamin-hydrochlorid	-	-	-	-
HATU	GHS02, GHS07	H228, H315, H319, H335	P210, P261, P305+P351+P338	-
N-Iodsuccinimid	GHS07	H302, H315, H319, H335	P261, P305+P351+P338	-
Kaliumcarbonat	GHS07	H315, H319, H335	P302+P352, P305+P351+P338	-
Kaliumosmat(VI)-Dihydrat	GHS06	H301, H311, H331	P261, P280, P301+P310, P311	-
Kieselgel	GHS08	H350i	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501	K 1a
Kupfer(I)iodid	GHS07, GHS09	H302, H315, H319, H335, H410	P261, P273, P305+P351+P338, P501	-
Mannose	-	-	-	-
Methanol	GHS02, GHS06, GHS08	H225, H301, H311, H331, H370	P210, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P310, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P307+P311	-
Methansulfonsäure	GHS05	H314	P280, P303+P361+P353, P304+P340, P301+P330+P331, PP305+P351+P338, P310	-
Methyllithium-Lösung (1.6 M in Diethylether)	GHS02, GHS05, GHS07	H225, H250, H260, H302, H314, H336	P210, P222, P223, P231+P232, P370+P378, P422	-
N-Methylmorpholin-*N*-oxid	GHS07	H315, H319, H335	P261, P305+P351+P338	-
Liponsäure	GHS07	H302	-	-
Natriumacetat	-	-	-	-
Natriumazid	GHS06, GHS09	H300, H410, EUH032	P273, P309+P310	-
Natriumbromat	GHS03, GHS07	H271, H302, H315, H319	P210, P302+P352, P305+P351+P338	-

Natriumchlorid	-	-	-	-
Natriundithionit	GHS02, GHS07	H251, H302+EUH031	P220, P280, P235+P410, P264, P270, P301+P312, P413, P407, P501	-
Natriumhydrid	GHS02	H260	P223, P231+P232, P280, P335+P334, P370+P378, P402+P404, P501	-
Natriumhydrogen-carbonat	-	-	-	-
Natriumhydroxid	GHS05	H314	P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331 P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501	-
Natriummethanolat	GHS02, GHS05	EUH014, H251, H314	P235+P410, P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P407, P420, P501	-
Natriumiodid	GHS9	H400	P262, P273	-
Natriumsulfat	-	-	-	-
Natriumthiosulfat	-	-	-	-
Palladium auf Aktivkohle	-	-	-	-
Palladiumhydroxid auf Aktivkohle	-	-	-	-
Perchlorsäure (70%)	GHS03, GHS05	H271, H314	P220, P280, P305+P351+P338, 310	-
Petrolether 35-50	GHS08, GHS09	EUH066, H304, H336, H411	P273, P301+P310, P331, P391, P405, P501	-
Phthalsäureanhydrid	GHS05, GHS07, GHS08	H302, H315, H317, H318, H334, H335	P261, P280, P305+P351+P338, P342+P311	-
Pyridin	GHS02, GHS07	H225, H302, H312, H332	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P261, P264, P280, P301+P312, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340	-
Pyridiniumchloro-	GHS03,	H272, H317,	P201, P220, P273,	1B

chromat	GHS07, GHS08, GHS09	H350i, H410	P280, P308+P313, P501	
RP-18	GHS07	H319, H332, H335	P261, P264, P280, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P337+P313, P403+P233, P405, P501	-
Salzsäure	GHS05, GHS07	H314, H335	P260, P264, P280, P301+P330, P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P403, P405, P501	-
Schwefelsäure	GHS05	H314	P260, P264, P280, P301+P330, P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501	-
Selectfluor®	GHS02, GHS05, GHS07	H252, H302, H318, H412	P235+P410+P273, P280, P305+P351+P338	-
tert-Butanol	GHS02, GHS07	H225, H319, H332, H335	P210, P261, P305+P351+P338	-
Tetrabutylammonium-iodid	GHS07	H302, H315, H319, H335	P261, P264, P280, P301+P312, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P321, P330, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233	-
2,2,3,3-Tetrafluor-1,4-butandiol	-	-	-	-
Tetrapropylammonium-perruthenat	GHS03, GHS07	H272, H315, H319, H335	P220, P261, P305+P351+P338	-
Tetrahydrofuran	GHS02, GHS07	EUH019, H225, H319, H335,	P210, P240, P241, P242, P243, P261, P264, P280, P301+P363+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P337+P313, P370+P378, P403+P233, P403+P235, P405,	-

			P501	
Thiophenol	GHS02, GHS05, GHS06	H226, H300+H310+H330, H318	P260, P264, P280, P284, P301+P310, P302+P350	-
Titanocendichlorid	GHS07	H315, H335	P261	-
Toluol	GHS02, GHS07, GHS08	H225, H304, H315, H336, H361d, H373	P201, P202, P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P281, P301+P310, P302+P352, P303+P361+P353	R 2
Triethylamin	GHS02, GHS05, GHS07	H225, H302, H312, H314, H332	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340	-
Trifluoressigsäure	GHS05, GHS07	H314, H332, H412	P260, P264, P273, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501	-
Trifluormethansulfon-säureanhydrid	GHS05, GHS07	H302, H314	P280, P305+P351+P338, P310	-
Triphenylphosphin	GHS07, GHS08	H302, H317, H373	P280	-
Wasserstoff	GHS02, GHS04	H220	P210	-
Zink (Staub)	GHS02	H251, H261	P231+P232, P235+P410, P422	-

Lebenslauf

Yevgeniy Leshch, geb. am 24.01.1984 in Brovary/Ukraine

Schulbildung:

09/1990 – 06/2001	Gesamtschule № 5 Brovary/Ukraine
10/2001 – 06/2004	IGS Bertolt Brecht Schwerin
2004	Abitur

Studium:

10/2004 – 09/2006	Grundstudium Chemie Diplom, Georg-August-Universität Göttingen
10/2006	Vordiplom Chemie
10/2006 – 01/2009	Hauptstudium Chemie Diplom, Georg-August-Universität Göttingen
02/2009 – 10/2009	Diplomarbeit an der Georg-August-Universität Göttingen, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Arbeitskreis Jun.-Prof. Dr. C. Ducho Titel der Diplomarbeit: „Analoga von UDP-*N*-Acetylmuraminsäure als potentielle Inhibitoren des bakteriellen Enzyms MurC“
12/2009	Diplom Chemie
seit 01/2010	Promotion an der Universität Hamburg, Institut für Organische Chemie, Arbeitskreis Prof. Dr. J. Thiem Titel der Dissertation: „Synthese neuartiger Ketoheptose-Analoga für Anwendungen in Medizin und Diagnostik“

Tätigkeiten:

07/2008 – 11/2008	Befristetes Praktikum bei der Firma Merck KGaA in Darmstadt im Arbeitsbereich Medizinische Chemie
seit 01/2010	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Rahmen des Drittmittelprojektes FP7-NMP-228933-VIBRANT

Wissenschaftliche Beiträge:

Zeitschriftenbeiträge:

1) „D-*Gluco*-hept-2-ulose and Novel Deoxyfluoro Derivatives as Seven-Carbon Analogues of F-Deoxy-D-glucose“, Y. Leshch, D. Waschke, J. Thimm, J. Thiem, *Synthesis* **2011**, 3871-3877.

2) „^{19}F-heptuloses as tools for the non-invasive imaging of GLUT2-expressing cells“, W. J. Malaisse,Y. Zhang, K. Louchami, S. Sharma, T. Dresselaers, U. Himmelreich, G. W. Novotny, T. Mandrup-Poulsen, D. Waschke, Y. Leshch, J. Thimm, J. Thiem, A. Sener, *Arch. Biochem. Biophys.* **2011**, *157*, 138-143.

3) „Synthesis of Fluorinated Ketoheptoses as Specific Diagnostic Agents“, D. Waschke, Y. Leshch, J. Thimm, U. Himmelreich, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *5*, 948-959.

Posterpräsentationen:

1) „Synthesis of Regiospecific Fluorinated Seven Carbon Sugars as Tumor Specific Contrast Agents“ (PO-186), Y. Leshch, J. Thiem, *16th European Carbohydrate Symposium* in Sorrent, 3. – 7. Juli **2011**.

2) „Syntheses of Novel Amino-Ketoheptuloses“ (P091), Y. Leshch, A. Jacobsen, J. Thiem *26th International Carbohydrate Symposium* in Madrid, 22. – 27. Juli **2012**.

Patent:

D. Waschke, J. Thimm, Y. Leshch, J. Thiem, K. Louchami, W. Malaisse; WO2012016935 „Seven Carbon (C-7) Sugars Derivatives and Their Use“; Patent PCT-application filed: PCT/EP2011/063172.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation „*Synthese neuartiger Ketoheptose-Analoga für Anwendungen in Medizin und Diagnostik*“ selbstständig angefertigt und nur die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher Form noch in anderer Form bereits in einem Prüfungsverfahren vorgelegen hat. Es handelt sich hierbei um meinen ersten Promotionsversuch.

Hamburg, 27. März 2013

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem danke ich für die interessante Aufgabenstellung, die hervorragende fachliche Betreuung sowie die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Christian B. W. Stark für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich der NMR-Abteilung um Herrn Dr. T. Hackl und seinen Mitarbeitern für die schnellen Messungen zahlreicher NMR-Proben. Der Massenabteilung um Frau Dr. M. Trusch danke ich für die Messungen der Massenspektren.

Bei den Mitgliedern des Arbeitskreises Janina, Maike, Sebastian, Stephan, Anna, Martin, Daniel, Dr. J. Thimm, Kirsten und Lilia sowie bei den Mitgliedern des AK Stark möchte ich mich für die gute Atmosphäre, ihre Hilfsbereitschaft und die vielen interessanten Gespräche bedanken.

Für das zügige und zuverlässige Korrekturlesen gilt mein Dank Stephan, Anna, Karin und Sebastian.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Studiums danken.