

**Chemische und enzymatische Synthese  
von orthogonal stabil geschützten  
Kohlenhydrat-Scaffolds  
für kombinatorische Anwendungen**

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
am Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Johannes Gutenberg-Universität  
in Mainz

Roland Pfau  
geboren in Frankenthal

Mainz im Dezember 2001

Dekan :

Prof. Dr. H. Meier

1. Berichterstatter :

2. Berichterstatter :

Jahr der mündlichen Prüfung : 2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit  
von Oktober 1997 bis November 2001  
im Institut für Organische Chemie  
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. H. Kunz  
angefertigt.

Meiner Familie

Und wenn ich Weissagung habe und alle Geheimnisse und alle Erkenntnis weiß und wenn ich allen Glauben habe, so daß ich Berge versetze, aber keine Liebe habe, so bin ich nichts.

1. Kor. 13<sup>2</sup>



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Peptidmimetika als Wirkstoffe	1
1.2	Kohlenhydrat-Derivate als potentielle Peptidmimetika	4
1.3	Kombinatorische Chemie als Strategie in der Wirkstoffsuche	7
1.4	Kombinatorische Chemie an Kohlenhydraten	9
1.5	Enzyme in der Organischen Synthese	12
1.6	Organische Chemie an fester Phase	17
<b>2</b>	<b>Problemstellungen und Zielsetzung</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>21</b>
3.1	Enzymatische Differenzierung der Hydroxylfunktionen an Galactal	21
3.1.1	Enzymatische Hydrolyse von acylierten Galactal-Derivaten	21
3.1.2	Enzymatische Acylierung von Galactal	23
3.1.3	Immobilisierung von Enzymen	26
3.2	Erste Wege zu orthogonal stabilen Schutzgruppenmustern	32
3.3	Entwicklung alternativer orthogonal stabiler Schutzgruppenmuster	35
3.3.1	Selektives Einführen von Silylethern	35
3.3.2	Weitere Einsatzmöglichkeiten von Silylethern	37
3.3.3	Einsatz enzymatischer Methoden	37
3.3.4	Einsatz der Trityl-Gruppe	39
3.3.5	Einsatz der <i>p</i> -Methoxybenzyl-Gruppe	40
3.3.6	Einsatz weiterer Schutzgruppen	44
3.4	Stabilität der verwendeten Schutzgruppen gegenüber Epoxidierung und Epoxidöffnung	48
3.5	Verankerungsstrategien	53
3.5.1	Ein oxidativ spaltbarer Anker	53
3.5.2	Ein durch Metathese spaltbarer Anker	55
3.5.3	Ein photolytisch spaltbarer Anker	62
3.6	Analytik am Harz	67
3.7	Modellsynthesen	70
3.7.1	Modellsynthesen in Lösung	70
3.7.2	Modellsynthesen an fester Phase	71

<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>5 Experimenteller Teil</b>	<b>83</b>
5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Analytik	83
5.1.1 Allgemeines	83
5.1.2 Lösungsmittel und Reagentien	84
5.1.3 Chromatographische Methoden und Filtration	86
5.1.4 Analytische Methoden	87
5.2 Versuche zu Kapitel 3.1	89
5.2.1 Versuche zu Kapitel 3.1.1	89
5.2.2 Versuche zu Kapitel 3.1.2	106
5.2.3 Versuche zu Kapitel 3.1.3	109
5.3 Versuche zu Kapitel 3.2	113
5.4 Versuche zu Kapitel 3.3	119
5.4.1 Versuche zu Kapitel 3.3.1	119
5.4.2 Versuche zu Kapitel 3.3.2	122
5.4.3 Versuche zu Kapitel 3.3.3	125
5.4.4 Versuche zu Kapitel 3.3.4	128
5.4.5 Versuche zu Kapitel 3.3.5	129
5.4.6 Versuche zu Kapitel 3.3.6	134
5.5 Versuche zu Kapitel 3.4	140
5.6 Versuche zu Kapitel 3.5	145
5.6.1 Versuche zu Kapitel 3.5.1	145
5.6.2 Versuche zu Kapitel 3.5.2	149
5.6.3 Versuche zu Kapitel 3.5.3	174
5.7 Versuche zu Kapitel 3.7	180
5.7.1 Versuche zu Kapitel 3.7.1	180
5.7.2 Versuche zu Kapitel 3.7.2	183
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>191</b>
<b>Anhang</b>	<b>195</b>



## Verwendete Abkürzungen

$\alpha$	spezifischer Drehwert	EE	Ethylacetat; 1-Ethoxyethyl-
absol.	absolut	Et	Ethyl-
ABz	2-Azidomethylbenzoyl-	Fmoc	Fluorenyloxycarbonyl-
Ac	Acetyl-	g	Gramm; gasförmig
ADDP	Azodicarbonyldipiperidid	GC	Gaschromatographie
All	Allyl-	Gef.	gefunden
Aloc	Allyloxycarbonyl-	gem.	geminal
AMPS	Aminomethylpolystyrol	ges.	gesättigt
Ausb.	Ausbeute	h	Stunden; Höhe; Planck'sches Wirkungsquantum
Ber.	berechnet	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
Bn	Benzyl-	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
<sup>i</sup> But	Isobutyryl-	HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
Bz	Benzoyl-	i. Hochvak.	im Hochvakuum
c	Konzentration	i. Vak.	im Vakuum
<sup>c</sup> Hex	Cyclohexyl-	immob.	immobilisiert
ClAc	Chloracetyl-	<i>J</i>	Kopplungskonstante
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol	Kat.	Katalysator
CSA	Camphersulfonsäure	kat.	katalytisch
d	Dublett; Tage	konz.	konzentriert
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm	Lev	Levulinoyl-
$\emptyset$	Durchmesser	Lit.	Literatur
DC	Dünnschichtchromatogramm	LM	Solvens
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	m	Multiplett
DEAD	Diethylazodicarboxylat	m <sub>c</sub>	zentriertes Multiplett
dest.	destilliert	Mac	Methoxy-acetyl-
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid	MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin	Me	Methyl-
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin		
DMDO	Dimethyldioxiran		
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid		

## Verwendete Abkürzungen

---

Mea	2-Methoxy-ethoxy-acetyl-	Rk.	Reaktion
MEE	Methoxyethoxyethyl-	RP	reversed phase
MPLC	Mitteldruck-Flüssigkeits- chromatographie	s	Singulett
MS	Massenspektrum	Sdp.	Siedepunkt
$\nu$	Wellenlänge in nm	SMep	<i>S</i> -2-(2'-Methoxy-ethoxy)- propionyl-
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$	Schmp.	Schmelzpunkt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	SG	Schutzgruppe
NMR	magnetische Kernresonanz	t	Triplett
opt.	optimal	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
OTf	Trifluormethylsulfonat	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
PE	Petrolether	TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-
Ph	Phenyl-	TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl-
Piv	Pivaloyl-	<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl-
PMB	4-Methoxybenzyl-	TDS	Thexyldimethylsilyl-
PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid	<i>tert.</i>	tertiär
ppm	parts per million	TFA	Trifluoressigsäure
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	THF	Tetrahydrofuran
Py	Pyridin	TMS	Trimethylsilyl-
q	Quartett	Trt	Trityl-
quant.	quantitativ	UV	Ultraviolett
Raumtemp.	Raumtemperatur	Wdh.	Wiederholung
$R_f$	Retentionsfaktor	Zers.	Zersetzung
$R_t$	Retentionszeit	zus.	zusätzlich
Recycl.	Wiederverwendung		

# 1 Einleitung

## 1.1 Peptidmimetika als Wirkstoffe

Im komplexen Stoffwechselgeschehen eines Organismus spielen Peptide eine wesentliche Rolle. Sie dienen als Enzymsubstrate oder als Botenstoffe und greifen dabei regulierend in fundamentale Lebensprozesse ein. Eine Störung der für einen gesunden Organismus nötigen Balance im Zusammenwirken verschiedener Peptide bei einem Stoffwechselweg kann zu Erkrankungen führen. Eine mögliche Therapie derselben kann im Einsatz entsprechender Peptide liegen, die entweder aktivierend (Agonisten) oder inhibierend (Antagonisten) in den Stoffwechsel eingreifen. Ein Einsatz von Peptiden kann auch dazu dienen, den Stoffwechsel von Krankheit verursachenden Organismen oder erkrankten Zellen, beispielsweise Bakterien oder Krebszellen, so zu stören, daß sie in einem Wirtsorganismus nicht überleben können.

Eine solche Therapie unter Verwendung von Peptiden ist allerdings durch folgende Faktoren beschränkt<sup>45, 46</sup>:

- Peptide werden nach oraler Gabe meist schlecht resorbiert. Dies ist auf das hohe Molekulargewicht, die hohe Polarität sowie fehlende Transportsysteme zurückzuführen.
- Peptide sind gegenüber Proteasen des Magen-Darm-Traktes und im Serum im Regelfall nicht stabil, werden durch diese metabolisiert und damit unwirksam.
- Über Leber und Nieren kann der menschliche Organismus Peptide sehr schnell wieder ausscheiden.
- Bioaktive Protein-Sequenzen, die als Peptide therapeutisch eingesetzt werden könnten, sind ohne deren stabilisierende Proteinumgebung flexibler und damit weniger selektiv und führen zu unerwünschten Wirkungen.
- Peptidische Wirkstoffe sind potentiell immunogen.

Diese ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften gilt es durch Auffinden entsprechender Mimetika unter Erhalt der biologischen Wirkung zu umgehen. Folgende Eigenschaften werden dabei angestrebt<sup>1</sup>:

- Ein Mimetikum sollte idealerweise keine spaltbaren Amidbindungen aufweisen, um die

---

<sup>45</sup> H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.

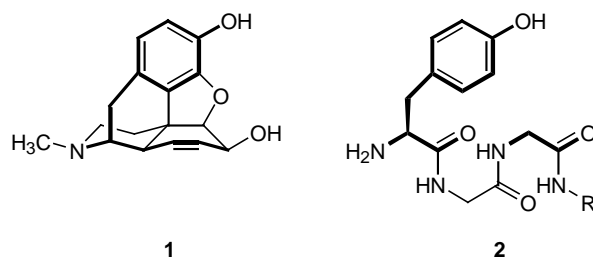
<sup>46</sup> A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303.

metabolische Stabilität zu erhöhen.

- Ein geringes Molekulargewicht oder eine geeignete Struktur, für die ein Transportmechanismus existiert, sollten die orale Verfügbarkeit erhöhen.
- Eine zumindest sehr ähnliche räumliche Anordnung der für die Rezeptor- bzw. Enzymbindung verantwortlichen Gruppen bzw. entsprechender Analoga wie im Protein sollte gewährleistet sein, um eine hinreichend feste Bindung zu vermitteln.

Gerade im Hinblick auf die Reihe hochspezialisierter Proteine mit deren spezifischen Eigenschaften, die es zu imitieren gilt, stellt das Design von nichtpeptidischen Peptidmimetika eine Herausforderung dar. Hier spielen nicht nur die dreidimensionalen strukturellen Eigenschaften von statischen Molekülen eine Rolle, sondern auch die gerade hinreichende Flexibilität als dynamische Größe gegenüber einem flexiblen Rezeptor, der evtl. erst durch seine Konformationsänderung seine Wirkung entfaltet. Hier sind Entwicklungen beim Molecular Modelling im Gang, um entsprechende Eigenschaften vorhersagen zu können. Die Vermeidung eines Peptid-Rückgrats mit den darin enthaltenen Amid-Gruppen setzt allerdings voraus, daß die Wechselwirkung derselben über Wasserstoffbrücken mit dem entsprechenden Rezeptor für eine Wirkung nicht erforderlich ist. Daß dies nicht der Fall sein muß, konnten Urry und Walter bereits 1971 zeigen<sup>47</sup>.

Das klassische Beispiel von nichtpeptidischen Rezeptorliganden stellen die Opioidalkaloide als Mimetika endogener Peptide dar. So bindet Morphin **1** an der gleichen Erkennungsstelle der Opioid-Rezeptoren wie der natürliche Ligand,  $\beta$ -Endorphin, das aus 31 Aminosäuren besteht (**2** zeigt als strukturellen Vergleich das N-terminale Ende, Schema 1)<sup>48</sup>.



**Schema 1.** Struktur-Vergleich Morphin -  $\beta$ -Endorphin

---

<sup>47</sup> D. W. Urry, R. Walter, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1971**, 68, 956.

<sup>48</sup> H. J. Roth, H. Fenner, *Pharmazeutische Chemie III: Arzneistoffe*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 1. Nachdruck der 2. Auflage, **1997**.

Aktuelle Methoden zur mimetischen Modifizierung einer Peptidstruktur sind<sup>1</sup>:

- Verwendung von D- statt L-Aminosäuren;
- Veränderungen der Seitenkette von Aminosäuren;
- Modifikation des Peptidrückgrats;
- Cyclisierung zur Konformationsstabilisierung;
- Verwendung von Templaten mit konformativer Stabilität und mit Möglichkeiten zur geeigneten Derivatisierung<sup>49</sup>.

---

<sup>49</sup> Theoretische Erwägungen hierzu: P. S. Farmer, *Drug Design*, E. J. Ariens, Ed., Academic Press, New York, **1980**, 119.

## 1.2 Kohlenhydrat-Derivate als potentielle Peptidmimetika

Für das Modifizieren von Peptid-Eigenschaften stellen Kohlenhydrate sehr geeignete Kandidaten zur Verwendung als Scaffolds dar. Sie sind als mehrwertige Alkohole hochfunktionalisiert und vielfältig derivatisierbar, wobei sich mehrere Derivatisierungsstellen in einem Molekül befinden. Sie weisen ein relativ starres Grundgerüst auf, und die vorhandenen Hydroxylfunktionen sind stereochemisch eindeutig gerichtet. So können je nach Derivatisierung Moleküle erhalten werden, deren sterische und elektronischen Eigenschaften entsprechend dem verwendeten Kohlenhydrat räumlich angeordnet sind, so daß sich Kohlenhydrate ohne weiteres als 3-dimensionales Scaffold einsetzen lassen<sup>50</sup>. Zudem sind Kohlenhydrate in ihrer Strukturvielfalt als Naturstoffe in großen Mengen erhältlich.

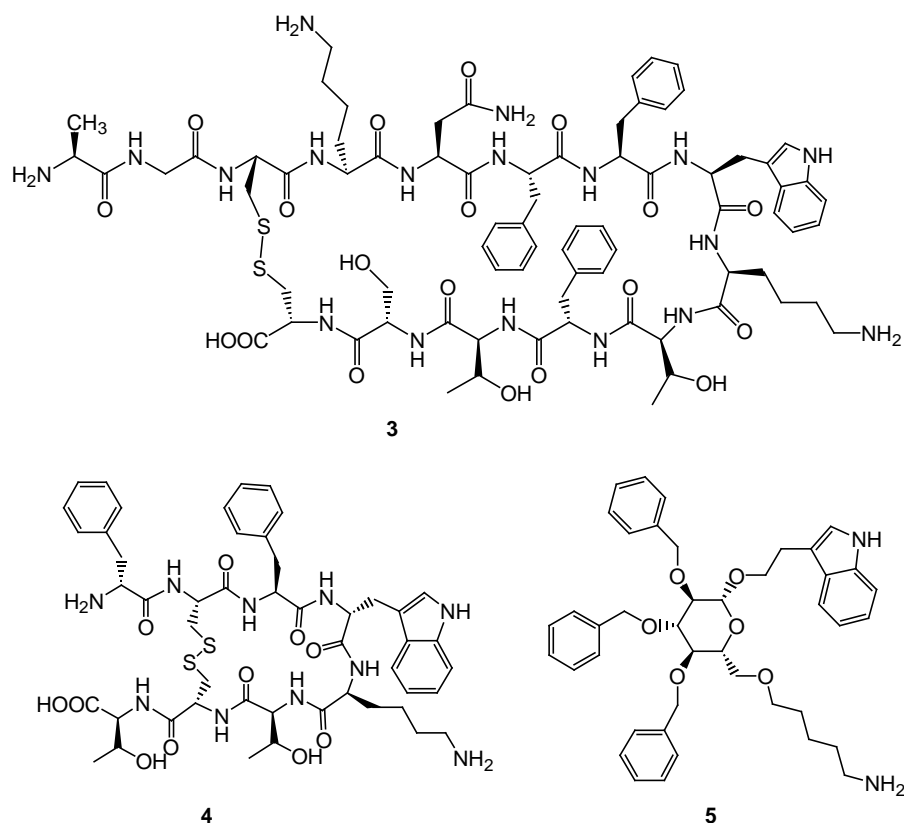
Hirschmann et al. stellten, von Molecular Modelling-Überlegungen geleitet, 1993 ein Mimetikum **5** für Somatostatin **3** vor. Sie verwendeten Glucose, um die räumliche Anordnung der Aminosäurereste des für die Wirkung wesentlichen  $\beta$ -Turns nachzubilden. Eine agonistische Wirkung des Mimetikums auf den entsprechenden Rezeptor (SRIF) wurde gezeigt<sup>51</sup>. Die Notwendigkeit für entsprechende Mimetika wird an diesem Beispiel sehr gut deutlich: Somatostatin (Stilamin<sup>®</sup>) **3** ist ein cyclisches Tetradecapeptid, welches in der Therapie von Ulkusblutungen und Blutungen infolge einer erosiven Gastritis eingesetzt wird. Da es im menschlichen Organismus eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten besitzt, muß es in Form einer Dauertropfinfusion appliziert werden. Ein peptidisches Somatostatin-Analogon, Octreotid (Sandostatin<sup>®</sup>) **4**, das durch Austausch von L- durch D-Aminosäuren erhalten wurde und zur symptomatischen Behandlung bei gastrointestinalen Tumoren eingesetzt wird, besitzt schon eine wesentlich längere Halbwertszeit von 1.5 Stunden. Dies macht für die Therapie je nach Dosierung ein bis drei subcutane Injektionen pro Tag nötig<sup>52</sup>. Durch den Einsatz nichtpeptidischer Mimetika sollte eine Verbesserung, evtl. sogar orale Verfügbarkeit zu erreichen sein, insbesondere da sie nicht den proteolytischen Abbauprozessen unterworfen sind.

---

<sup>50</sup> T. K. Sawyer in *Structure-Based Drug Design: Diseases, Targets, Techniques and Developments*, P. Veerapandian, Ed., Marcel Dekker, New York, **1997**, 559.

<sup>51</sup> R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy, P. G. Spoor, W. C. Shakespeare, P. A. Sprengeler, P. Hamley, A. B. Smith III, R. Reisine, K. Raynor, L. Maechler, C. Donaldson, W. Vale, R. M. Freidinger, M. A. Cascieri, M. A. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550.

<sup>52</sup> E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsges. mbH Stuttgart, **1997**.



### Schema 2. Somatostatin und seine Mimetika

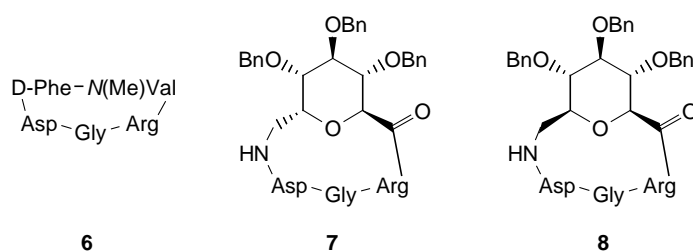
Gleichzeitig bietet der Einsatz von Kohlenhydrat-Derivaten auch Zugang zu wichtigen Informationen über die dreidimensionale Beschaffenheit von bekannten peptidischen Mimetika in ihrer Wechselwirkung mit dem entsprechenden Rezeptor. Hirschmann et al. konnten durch geschickte Auswahl von entsprechend derivatisierten Sacchariden, die wegen ihres recht starren Grundgerüsts weniger flexibel als die entsprechenden cyclischen Peptide sind, am Beispiel des Octreotids Hinweise auf die zur Wechselwirkung nötige räumliche Ausrichtung der entsprechenden Reste finden<sup>53</sup>. Aber auch Verwandtschaften zu anderen Rezeptoren, die über deren endogene Liganden nicht direkt erkennbar waren, konnten über entsprechende Bindungsstudien gezeigt werden. Durch Veränderungen der für Somatostatin bekannten peptidischen Mimetika konnten so auch für andere Rezeptoren (NK-1), deren Struktur bisher nicht bekannt war, spezifische Liganden gefunden werden, die als Antagonisten therapeutisch Anwendung finden könnten<sup>54</sup>. Insofern können Kohlenhydrat-Derivate als Sonden im mehrdimensionalen Diversitätsraum von Wirkstoffen betrachtet

<sup>53</sup> R. Hirschmann, J. Hynes Jr., M. A. Cichy-Knight, R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, P. G. Spoor, W. C. Shakespeare, S. Pietranico-Cole, J. Barbosa, J. Liu, W. Yao, S. Rohrer, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1382.

<sup>54</sup> R. Hirschmann, W. Yao, M. A. Cascieri, C. D. Strader, L. Maechler, M. A. Cichy-Knight, J. Hynes Jr., R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2441.

werden, um durch Erkenntnisse über die wechselwirkenden Rezeptoren zu spezifischen Wirkstoffen zu gelangen, wo dies direkt nicht möglich ist.

Die Rigidität des Grundgerüsts von Kohlenhydraten kann auch zur strukturellen Fixierung von angehefteten Peptiden dienen, deren Aminosäurereste so einem Rezeptor in geeigneter Weise präsentiert werden. Diesen Ansatz wählten Kessler et al., indem sie Zuckeraminosäuren in die Sequenz eines cyclischen Peptides einbauten, das das RGD-Motiv beinhaltet<sup>55</sup>. Dieses Motiv ist pharmakologisch interessant, da entsprechende Pentapeptide selektive Liganden für  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine darstellen. Diese befinden sich auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen und spielen bei Zell-Matrix-Wechselwirkungen und in der Tumorgenese eine entscheidende Rolle.  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten könnten die tumorinduzierte Angiogenese blockieren. Entsprechende cyclische Peptide (beispielsweise **6**, Schema 3) sind zur Zeit in der klinischen Prüfung als Tumorthapeutika. Bei den synthetisierten Mimetika konnte die Auswirkung der Rigidität auf Aktivität und Selektivität deutlich gezeigt werden.



**Schema 3.**  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten: Zuckeraminosäuren als Gerüst

Eine stärkere Fixierung der Peptidkette bei **7** hatte eine stärkere Selektivität und abnehmende Aktivität gegenüber dem flexibleren Anomer **8** zur Folge. Letzteres zeigt auch eine gewisse Aktivität als  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Antagonist.

<sup>55</sup> E. Lohof, E. Planker, C. Mang, F. Burkhart, M. A. Dechantsreiter, R. Haubner, H.-J. Wester, M. Schwaiger, G. Hölzemann, S. L. Goodman, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2868.



### 1.3 Kombinatorische Chemie als Strategie in der Wirkstoffsuche

Das Auffinden von potenten Wirkstoffen mit geeigneten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zur Bekämpfung von Krankheiten ist nach wie vor eine dringende Aufgabe. Für eine Vielzahl, wenn nicht die Mehrzahl von Krankheiten ist eine wirksame medikamentöse Therapie bisher nicht möglich. Auch durch zunehmende Resistenzen von Keimen gegen vorhandene Arzneien ist die Entwicklung innovativer Wirkstoffe unabdingbar.

Durch die Fortschritte in der Molekularbiologie wurde innerhalb der letzten Dekade das Verständnis über die Ursache von Krankheiten auf molekularer Ebene stark erweitert. Dies machte auch den Aufbau einfacher, aber sehr aussagekräftiger Testsysteme aus geeigneten Proteinen (Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle) möglich, mit denen die Auswirkungen verschiedenster Substanzen auf entsprechende Systeme überprüft und quantitativ erfasst werden können. Dies ist verglichen mit konventionellen Methoden von Tierversuchen schneller und aussagekräftiger bezogen auf das getestete System, das dem menschlichen Organismus in seinem Ausschnitt ähnlicher sein kann als ein Tiermodell.

Mit der Geschwindigkeit der Prüfung potentieller Wirkstoffe stieg auch der Bedarf an zu testenden Verbindungen stark an. Dies führte zur Entwicklung der sogenannten „Kombinatorischen Chemie“<sup>56</sup>. Hierbei werden Synthesestrategien ausgearbeitet und angewandt, mit denen in kurzer Zeit eine große Zahl von Verbindungen möglichst hoher Diversität (Verschiedenheit, Vielfältigkeit) gewonnen werden kann. Die am Anfang dieser Entwicklung stehende Erwartung, man könne den vieldimensionalen Diversitätsraum mit kombinatorischen Techniken völlig abdecken, blieb aber bisher unerfüllt. Zur sinnvollen Einschränkung sind die Methoden des Molecular Modelling gefordert, um die lohnende Bereiche zu untersuchen. Die Kombinatorische Chemie hat inzwischen ihren festen Platz in jedem pharmazeutischen Unternehmen erobert. Dabei dient sie sowohl der Leitstruktursuche bei neuen Verbindungsklassen als auch der Leitstrukturoptimierung hinsichtlich pharmakokinetischer und -dynamischer Eigenschaften. Die Synthese von Mischungen in kombinatorischen Ansätzen ist weitgehend zurückgedrängt, Substanzbibliotheken sollten heutzutage vorwiegend aus Einzelsubstanzen bestehen, die im Sinne einer Parallelsynthese erzeugt wurden.

Das Konzept der Kombinatorischen Chemie ist allerdings nicht neu. In der Natur führten über

---

<sup>56</sup> G. Jung, *Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

den Evolutionsprozeß die unterschiedlichen Anordnungen von letztendlich nur vier Grundbausteinen (A, T, C, G) in der DNA zu einer enormen Vielfalt von Lebensformen. Beim Menschen spielen kombinatorische Prozesse auf Ebene der DNA bei einem funktionsfähigen adaptiven Immunsystem eine lebenswichtige Rolle bei der Produktion paßgenauer Antikörper zur Abwehr von Krankheitserregern.

## 1.4 Kombinatorische Chemie an Kohlenhydraten

Kohlenhydrate stellen aufgrund ihrer charakteristischen Eigenschaften interessante Kandidaten für die kombinatorische Chemie im Sinne eines auf einem funktionalen Gerüst beruhenden Ansatzes dar. Anders als bei den klassischen Arbeiten von Ellman über Benzodiazepine<sup>57</sup> wird hierbei das Scaffold nicht innerhalb der Synthese aufgebaut, sondern es können an den sterisch meistens definiert positionierten Hydroxylfunktionen bestimmte Seitenketten zur weiteren Derivatisierung angehängt werden. Das gelingt bei Verwendung von Kohlenhydraten als Gerüst unter folgenden Voraussetzungen:

- Es ist ein orthogonales Schutzgruppenmuster erforderlich, das die selektive Derivatisierung einzelner Hydroxylfunktionen erlaubt.
- Die entsprechenden Derivate müssen stabil gegenüber den Spaltbedingungen verbleibender Schutzgruppen sein.
- Das Schutzgruppenmuster muß gegenüber allen weiteren Reaktionsbedingungen im Lauf der kombinatorischen Synthese stabil sein.
- Es muß ein geeignetes Ankersystem gefunden werden, das orthogonal stabil zu den gewählten Schutzgruppen und zwischenzeitlich erforderlichen Reaktionsbedingungen ist und ohne Beeinträchtigung der gewonnenen Strukturelemente selektiv gespalten werden kann. Idealerweise geht die Abspaltung mit einer Derivatisierung der Verankerungsposition einher. So wird eine Festphasensynthese und damit Automatisierung möglich.

Eine orthogonale Blockierung von Galactose wurde von Wong et al. mit dem Baustein **9** entwickelt<sup>58</sup>, um damit eine Bibliothek von Oligosacchariden zu synthetisieren (Schema 4). Mittels dieses Bausteins konnten Wong et al. in der Flüssigphase eine Bibliothek aus 45 einzelnen Oligosacchariden erstellen. Eine Übertragung des Konzeptes auf die feste Phase steht bisher noch aus.

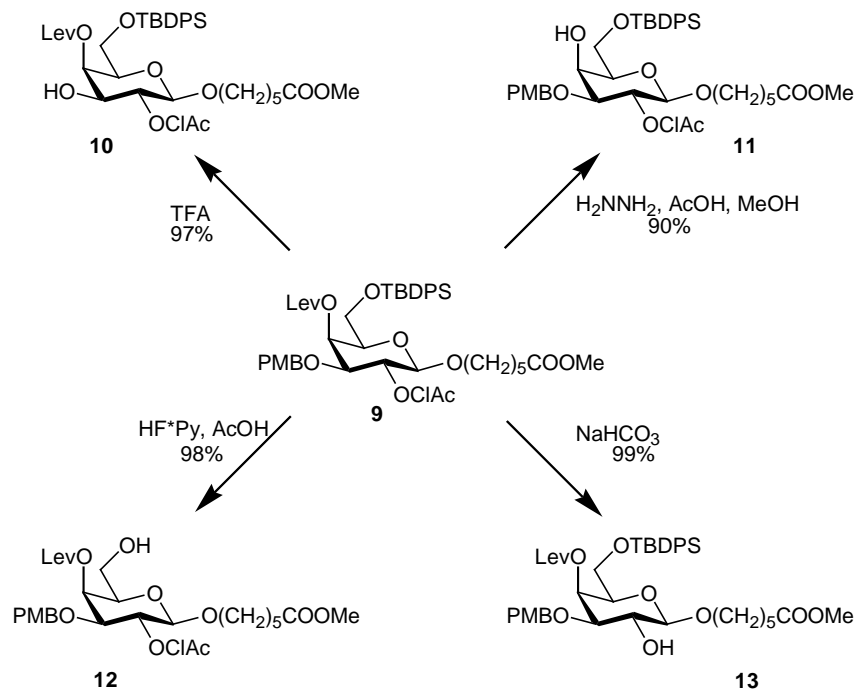
Drei der fünf bei Hexosederivaten vorhandenen Derivatisierungsstellen wurden bei einem Ansatz von Sofia et al. bei der Synthese einer auf 2-Desoxy-2-aminoglucuronsäure und 3-Desoxy-3-aminoglucuronsäure basierenden Bibliothek an Trityl-funktionalisiertem TentaGel kombinatorisch genutzt<sup>59</sup> (Schema 5). Die Anbindung an das Harz erfolgte durch eine Aminosäure, die gleichzeitig das erste Diversitätselement darstellt. Die weiteren beiden

---

<sup>57</sup> J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 132.

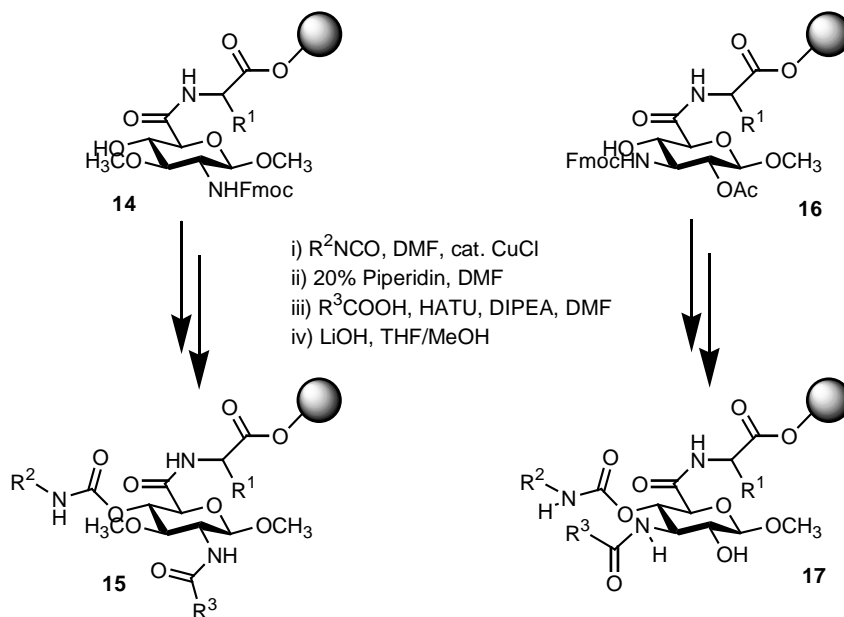
<sup>58</sup> C.-H. Wong, X.-S. Ye, Z. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7137.

<sup>59</sup> M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chen, A. Vaughn, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2802.



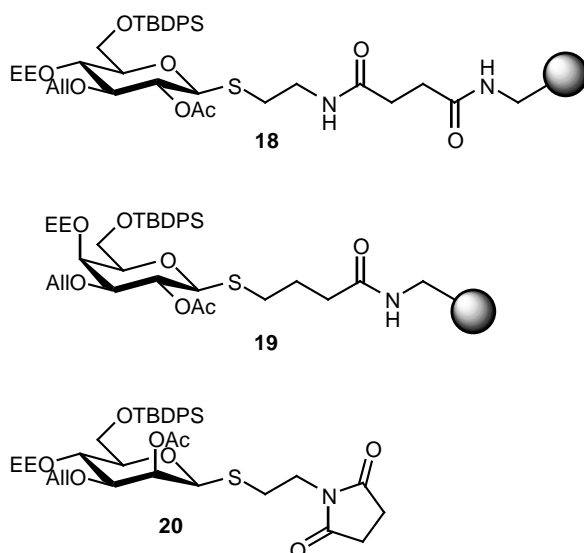
**Scheme 4.** Orthogonal blockierte Galactose nach Wong

Derivatisierungen erfolgten mittels Isocyanaten an der freien Hydroxylfunktion sowie mit Carbonsäuren an der Fmoc-blockierten Aminofunktion. Bei der auf 3-Desoxy-3-amino-glucuronsäure basierenden Variante wäre eine weitere Derivatisierung nach Deacetylieren möglich gewesen. Die Abspaltung vom Harz erfolgt mittels Trifluoressigsäure.



**Scheme 5.** Kombinatorische Chemie an Aminoglycosiden nach Sofia

Ansätze zur systematischen orthogonalen Differenzierung und Derivatisierungen von Glucose, Galactose und Mannose stammen von Kunz et al.<sup>60,61,62,63</sup>. Die Leistungsfähigkeit der zugrundeliegenden Konzepte konnte für Glucose und Galactose durch Synthese umfangreicher Bibliotheken unter Derivatisierung der Hydroxylfunktionen als Ether und Carbamate gezeigt werden (Schema 6). Die Verwendung der genannten Hexosen als pentavalente Scaffolds wurde für Glucose gezeigt. Die Anbindung der Saccharid-Gerüste erfolgte über die 1-*O*-Position mit einem durch Brom aktivierbaren Anker, der eine nachfolgende Derivatisierung zuließ. Das Schutzgruppenmuster besteht aus einem gegen Fluorid labilen Silylether (6-*O*-Position), einem sehr säurelabilen Ethoxyethyl-Rest (4-*O*-Position), einem unter Übergangsmetall-katalyse spaltbaren Allylether (3-*O*-Position) und einer durch Nucleophile ablösbaren Acetyl-Gruppe (2-*O*-Position). Sequentiell kann somit jede Hydroxylfunktion selektiv deblockiert und derivatisiert werden.



**Schema 6.** Orthogonal blockierte Monosaccharide für die kombinatorische Synthese nach Kunz

<sup>60</sup> T. Wunberg, C. Kallus, T. Opatz, S. Henke, W. Schmidt, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2503; C. Kallus, T. Opatz, T. Wunberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7783.

<sup>61</sup> T. Wunberg, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **1997**.

<sup>62</sup> C. Kallus, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **1998**.

<sup>63</sup> T. Opatz, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2000**.

## 1.5 Enzyme in der Organischen Synthese

Enzyme sind biologische Katalysatoren, die fast alle chemischen Reaktionen katalysieren können. So sind die für Stoffwechselprozesse nötigen Synthese- sowie Abbauprozesse unter physiologischen Bedingungen ohne Mitwirkung von Enzymen in der erforderlichen Geschwindigkeit und Selektivität nicht möglich. Enzyme werden ihrer Funktion nach in folgende Klassen eingeteilt: Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen und Ligasen. Von den zur Zeit bekannten ca. 2500 natürlich vorkommenden Enzymen ist nur ein Bruchteil von ca. 400 zur Verwendung innerhalb chemischer Synthesen erhältlich. Auch außerhalb ihrer natürlichen Zellumgebung erfüllen Enzyme ihre Aufgabe der Katalyse bei chemischen Reaktionen, oft mit erstaunlicher Selektivität<sup>64,65</sup>. Je nach Art des Enzyms ist dabei die Verwendung nicht-natürlicher Substrate möglich, wenn dabei auch häufig die Selektivität und die Geschwindigkeit der Umsetzung nicht so hoch sind. Andererseits sind gerade die milden Reaktionsbedingungen, unter denen Enzyme arbeiten, häufig von großem Vorteil. Neuere Entwicklungen zur nachträglichen, gerichtet-evolutionären Verbesserung von Selektivität durch randomisierte Veränderungen der Proteinsequenz mit nachfolgender Selektion auf molekularbiologischer Ebene mittels Zufallsmutagenese (durch fehlerhafte Polymerasekettenreaktion) und Genexpression sind zur Zeit in Gang<sup>66</sup>.

Hydrolasen finden in der präparativen organischen Chemie den breitesten Einsatz<sup>67</sup>. Insbesondere der Gebrauch von Hydrolasen als enantioselektive Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung ist von wachsendem industriellen Interesse zur Deckung der steigenden Nachfrage an chiralen Feinchemikalien und zur Produktion von Pharmazeutika. Hierbei und ebenso bei anderen Aufgaben, bei denen Hydrolasen zur regioselektiven Unterscheidung von Ester- und Amidbindungen genutzt werden, spielt die Struktur des aktiven Zentrums eine wesentliche Rolle, da es mit seinen sterischen und elektronischen Eigenschaften die bevorzugte Geometrie festlegt, unter der ein Substrat mit dem Enzym in Wechselwirkung treten kann. Andererseits ist auch durch die Wahl entsprechender Reste beim Substrat eine begrenzte Beeinflussung der bevorzugten Wechselwirkungsgeometrie möglich. Durch Variation der Reaktionsbedingungen läßt sich der stereochemische Verlauf

---

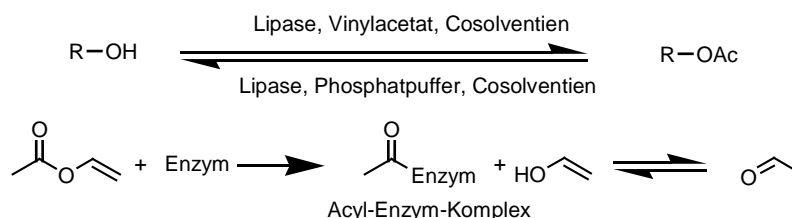
<sup>64</sup> F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1997**.

<sup>65</sup> K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2000**.

<sup>66</sup> M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292; M. T. Reetz, K.-E. Jaeger, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 407.

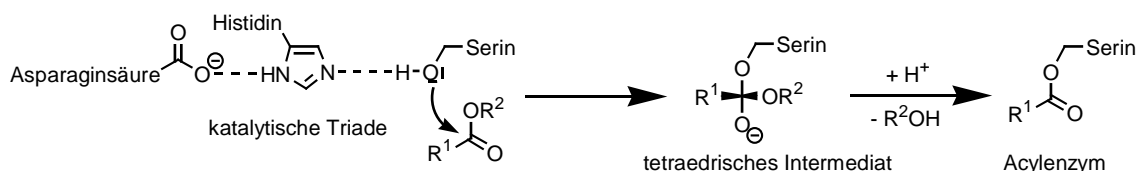
<sup>67</sup> W. Boland, C. Fröbl, M. Lorenz, *Synthesis* **1991**, 1049; S. M. Roberts, *Biocatalysts for Fine Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1998**.

der Reaktion beeinflussen. Hydrolasen können dabei sowohl zur Deacylierung als auch zur Acylierung von Substraten genutzt werden. Letzteres wird in organischen Lösungsmitteln mittels geeigneter Acyldonoren wie Vinylester oder Oximester vorgenommen. Ihre Hydrolyseprodukte sind zu wenig oder nicht mehr nukleophil, um in Gleichgewichtsreaktionen mit einem Substrat konkurrieren zu können (Schema 7)<sup>68</sup>.



**Schema 7.** Enzymatische Acetylierung mit Vinylacetat

Die verbreitetsten Untergruppen von Hydrolasen sind Proteasen und Lipasen, ihrerseits Untergruppe der Esterasen. Diese werden vorwiegend für den Waschmittelmarkt in großtechnischem Umfang produziert und dienen dort als Zusatzstoffe (0.5 – 1%) für die vollständige Entfernung von fett- und proteinhaltigen Verschmutzungen schon bei niedrigen Waschttemperaturen<sup>69</sup>. Die aktiven Zentren von Lipasen und Serinproteasen, die katalytische Triade, sind sehr ähnlich aufgebaut. Sie enthalten Asparaginsäure oder Glutaminsäure, Histidin und Serin in proximaler Anordnung. Serin dient dabei zur reversiblen Aufnahme von Acylresten. Durch die Nähe von Serin zu Histidin verstärkt sich dessen Nucleophilie. Bei Bildung des Acylenzym durch Acylierung von Serin kommt es zur Protonenübertragung von Serin auf Histidin und weiter von Histidin auf Asparagin- bzw. Glutaminsäure. Anschließend kann der Acylrest auf ein anderes Substrat übertragen werden oder es findet Hydrolyse statt (Schema 8).



**Schema 8.** Katalytische Triade bei Serinproteasen

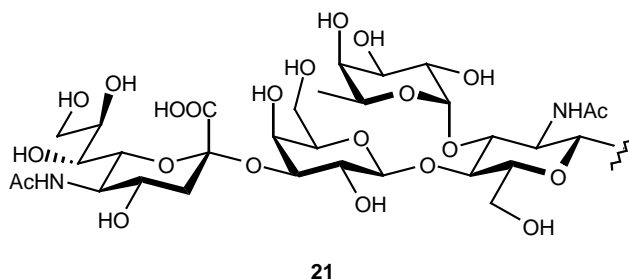
<sup>68</sup> K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895.

<sup>69</sup> H. Ruttloff, *Industrielle Enzyme*, Behr's Verlag, Hamburg, **1994**; H. Uhlig, *Industrial Enzymes and their Applications*, Wiley, New York, **1998**.

Während bei Proteasen das aktive Zentrum in Lösung relativ frei zugänglich ist, stellen Lipasen grenzflächenaktive Biokatalysatoren dar, deren aktives Zentrum durch eine bewegliche Oligopeptideinheit verschlossen ist. Diese erfährt bei Wechselwirkung mit einer hydrophoben Grenzfläche eine Konformationsänderung, so daß Substrate an das aktive Zentrum gelangen können<sup>20,21</sup>. Über eine irreversible Blockierung von Serin unter Abwesenheit einer solchen Grenzfläche kann so eine Proteaseaktivität gegenüber einer Lipaseaktivität wirksam unterdrückt werden, beispielsweise bei verunreinigten Enzympräparationen. Als irreversibler Proteaseinhibitor wird dazu Phenylmethylsulfonylfluorid verwendet.

Da Lipasen durch Konformationsänderungen in der Lage sind, ein breites Substratspektrum auch über ihre natürlichen Substrate (Triglyceride) hinaus zu akzeptieren (Induced-fit-Enzyme), finden sie in der organischen Synthese breite Anwendung. Wegen ihrer einfachen Handhabung, den milden Reaktionsbedingungen, der guten Verfügbarkeit, ihrer Unabhängigkeit von Cofaktoren, thermischen Stabilität und katalytischen Aktivität in organischem und wäßrigem Medium sowie deren Mischungen stellen sie attraktive Reagenzien dar.

Für die Synthese mit Kohlenhydraten werden Enzyme eingesetzt, um die hier auftauchenden Probleme der Regio- und Stereoselektivität zu bearbeiten, die mit klassischen chemischen Verfahren nur unter Verwendung komplexer Schutzgruppenoperationen lösbar sind<sup>70</sup>. Ein herausragendes Beispiel für den kombinierten Einsatz von Enzymen ist die enzymatische Synthese des Tetrasaccharids Sialyl-Lewis<sup>X</sup> **21**<sup>71</sup>.



**Schema 9.** Struktur des Sialyl-Lewis<sup>X</sup>-Epitops

<sup>70</sup> C.-H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 453 und 569; D. G. Drueckhammer, W. J. Hennen, R. L. Pederson, C. F. Barbas III, C. M. Gautheron, T. Drach, C.-H. Wong, *Synthesis* **1991**, 499; E. J. Toone, E. S. Simon, M. D. Bednarski, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5365.

<sup>71</sup> Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283.



Lipasen und Proteasen werden bei Synthesen mit Kohlenhydraten für regioselektive Schutzgruppenoperationen zur Acylierung und Deacylierung verwendet<sup>72,73</sup>. Die Regioselektivität ist genauso wie die schon beschriebene Enantioselektivität ein kinetischer Effekt. Die vorhandenen Acylgruppen werden mit unterschiedlicher Geschwindigkeit hydrolysiert bzw. vorhandene Hydroxylfunktionen acyliert. Ein ausreichend großer Unterschied der Hydrolyse- oder Acylierungsgeschwindigkeiten an den verschiedenen Positionen des Kohlenhydrates führt dabei zu synthetisch nutzbaren Regioselektivitäten, wobei im Idealfall eine Anreicherung eines Produkts mit definiert veresterten oder freigelegten Hydroxylfunktionen stattfindet. Am einfachsten wird dabei im allgemeinen die in Kohlenhydraten vorhandene primäre Hydroxylgruppe freigelegt oder acyliert.

Ein Recycling von Enzymen sowie eine Vereinfachung der Aufarbeitung von entsprechenden Reaktionen kann durch Immobilisieren von Enzymen in oder auf einem Träger erreicht werden. In vielen Fällen ist damit auch eine Erhöhung der Stabilität der Enzyme gegenüber Reaktionsbedingungen und Lagerung verbunden. Unter Immobilisierung wird die Fixierung auf oder in einem Träger durch chemische und/oder physikalische Methoden verstanden. Die Herausforderung hierbei ist die vollständige und dauerhafte Immobilisierung unter Beibehaltung der Aktivität und Selektivität des Enzyms. Grundsätzlich kann zwischen gebundenen und eingehüllten Enzymen unterschieden werden<sup>74</sup>. Ein interessantes Verfahren unter Verwendung eines Durchflußreaktors wurde von Vogt et al. entwickelt<sup>75,76,77</sup>. Es basiert auf dem Einschluß von Enzymen in einer Alginat-Matrix mittels mehrerer Polyelektrolyt-Schichten. Bei Verwendung eines solchen Systems gelang die chemoselektive Deblockierung einer Reihe C-terminal als MEE-Ester geschützter Peptide und Glycokonjugate, wie beispielsweise bei **22** (Schema 10)<sup>78,79</sup>.

<sup>72</sup> N. B. Bashir, S. J. Phythian, A. J. Reason, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2203.

<sup>73</sup> R. Pulido, F. L. Ortiz, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1992**, 2891.

<sup>74</sup> W. Hartmeier, *Immobilisierte Biokatalysatoren*, Springer Verlag Berlin, **1986**.

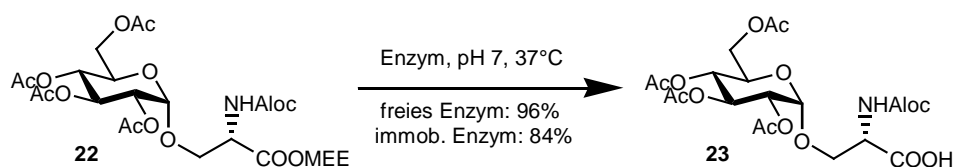
<sup>75</sup> R. Pommersheim, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz **1994**; R. Pommersheim, J. Schrezenmeir, W. Vogt, *Macromol. Chem. Phys.* **1994**, 195, 1557.

<sup>76</sup> P. Rilling, T. Walter, R. Pommersheim, W. Vogt, *J. Membr. Sci.* **1997**, 129, 283.

<sup>77</sup> M. Bachen, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1997**.

<sup>78</sup> J. Eberling, P. Braun, D. Kowalczyk, M. Schultz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2638.

<sup>79</sup> J. Eberling, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1998**.



**Schema 10.** Chemoselektive, enzymatische Hydrolyse des MEE-Esters

Ein weiterer Fortschritt wurde von Reetz et al. mit der Immobilisierung von Lipasen in einer hydrophoben Sol-Gel-Matrix auf Silicat-Basis erreicht<sup>80,81,82</sup>. Dabei wird die fluorid-katalysierte Hydrolyse einer Mischung von Tetramethoxysilan und Alkyltrimethoxysilan (als optimal erwies sich der *n*Propyl-Rest) in Gegenwart des Enzyms mit Polyethylenglycolen oder Polyvinylalkoholen als Additiv genutzt, das Enzym in der sich bildenden hydrophoben Sol-Gel-Matrix einzuschließen. Zusätzlich zur Adsorption, die in gewissem Umfang auch zur Fixierung von Enzymen auf porösen Oberflächen genutzt werden kann, spielt für die Anbindung eine Kombination aus Wasserstoffbrückenbindungen sowie ionischen und hydrophoben Wechselwirkungen eine große Rolle. Die Matrix paßt sich hierbei während ihres Aufbaus den periphären Aminosäureseitenketten des Enzyms in vollem Umfang an. Die Idee, Enzyme in derartigen Sol-Gel-Materialien einzuschließen, ist schon älter und wurde zur Immobilisierung von Trypsin in einer reinen Silicat-Matrix durch Johnson et al. sowie Glucose-Oxidase durch Mosbach et al. verwirklicht. Dabei wird die Hydrolyse von reinen Alkoxysilanen genutzt, was zu eher hydrophilen Materialien führt<sup>83</sup>. Vermutlich wegen der durch die Alkylketten in der Matrix gebildeten hydrophoben Umgebung wurde bei den Sol-Gel-immobilisierten Lipasen eine teilweise dramatische Vergrößerung der Aktivität gegenüber freien Lipasen festgestellt. Bei analoger Immobilisierung ohne Alkylreste in der Matrix ist die Aktivität gering, was auf die bei Lipasen existierende, hydrophobe Abdeckung des aktiven Zentrums (eine kurze  $\alpha$ -Helix) zurückzuführen sein kann. Die Stabilität der Enzyme in einem solchen Immobilisat sowie die dauerhafte Fixierung in den beobachteten Makroporen machen diese Methode zu einem vielversprechenden Ansatz, gerade auch für industrielle Anwendungen.

<sup>80</sup> M. T. Reetz, *Adv. Mater.* **1997**, 9, 943.

<sup>81</sup> M. T. Reetz, R. Wenkel, D. Avnir, *Synthesis* **2000**, 781.

<sup>82</sup> M. T. Reetz, A. Zonta, J. Sempelkamp, *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, 49, 527.

<sup>83</sup> F. H. Dickey, *J. Phys. Chem.* **1955**, 28, 695; P. Johnson, T. L. Whateley, *J. Colloid Interface Sci.* **1971**, 557; M. Glad, O. Norrlöv, B. Sellergren, N. Siegbahn, K. Mosbach, *J. Chromatogr.* **1985**, 347, 11.

## 1.6 Organische Chemie an fester Phase

Merrifield gelang eine entscheidende Verbesserung der Peptidsynthese dadurch, daß er Peptide an einem quellbaren Harz herstellte, wobei sie mit diesem über einen spaltbaren Linker verbunden sind<sup>84</sup>. Dies ist auf spezifische Gegebenheiten bei Reaktionen an fester Phase zurückzuführen:

- Es kann zur Vervollständigung einer Reaktion (hier: Peptidkupplung) ein hoher Überschuß an Reagentien eingesetzt werden, der auch leicht wieder entfernbar ist.
- Eine Reinigung des Produktes wird erst nach der Abspaltung vorgenommen.
- Die Pseudoverdünnung am Träger kann zur Vermeidung von intermolekularen Nebenreaktionen beitragen.
- Die vollständige Automatisierung einer Synthesesequenz ist möglich.

Gerade bei Peptidsynthesen, für die eine Sequenz von gleichartigen Reaktionen nötig ist, überwiegen die Vorteile der Festphasensynthese gegenüber ihren Nachteilen bezogen auf die Synthese in Lösung:

- Es ist ein hoher Aufwand erforderlich, um die Reaktionsbedingungen an die Gegebenheiten einer Festphasenreaktion zu adaptieren.
- Es sind zusätzliche Reaktionsschritte zum Knüpfen an und Lösen vom Träger nötig.
- Die chemische Natur von Träger und Linker schränkt das Arsenal möglicher Reaktionstypen ein.
- Die Analyse von Zwischenprodukten am Harz ist nur eingeschränkt möglich.
- Der Einfluß der festen Phase auf chemische Reaktionen ist bisher nicht vollständig geklärt<sup>85</sup>.
- Unlösliche oder makromolekulare Katalysatoren und Reagentien sind nur in Spezialfällen einsetzbar.

Speziell auf dem Gebiet der Kombinatorischen Chemie wird die Festphasensynthese breit angewandt. Die einfache Automatisierbarkeit ist hierbei für Parallelsynthesen wichtig, da nur so die Synthese einer hinreichend großen Zahl von Einzelsubstanzen erreichbar wird. Bei der Synthese von Mischungen im Sinne der kombinatorischen Chemie ist die Festphasensynthese nützlich, da sie sowohl den Syntheseablauf als auch ein Screening bei der Split-Mix-Arbeitsweise vereinfacht. Für die spätere Identifizierung einer wirksamen Verbindung werden

---

<sup>84</sup> R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

<sup>85</sup> A. R. Vaino, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 579.

verschiedene Codierungs-Verfahren benutzt.

In den letzten Jahren wurden immer mehr Reaktionstypen den Gegebenheiten einer Festphasensynthese angepaßt. Es wurden neue Harze entwickelt, und auch das Arsenal an Linkern wurde erweitert, um eine möglichst große Vielfalt an synthetischen Problemen bearbeiten zu können<sup>12,86</sup>. Die heute zur Verfügung stehenden Anker<sup>87</sup> sind gegenüber einem breiten Spektrum von Reaktionsbedingungen stabil und weisen unterschiedliche Spaltmechanismen auf.

Zur Bestimmung von Beladung und Umsatz am Harz stehen mehrere Methoden zur Verfügung<sup>12</sup>:

- Elementaranalyse;
- IR-Spektroskopie, entweder an einzelnen Harzkügelchen oder als Preßling, wenn charakteristische, diskrete Schwingungen im IR-Spektrum existieren;
- NMR-Spektroskopie mittels Magic Angle Spinning;
- Massenspektrometrie mittels MALDI und einem durch Laser-Strahlung spaltbaren Linkersystem.

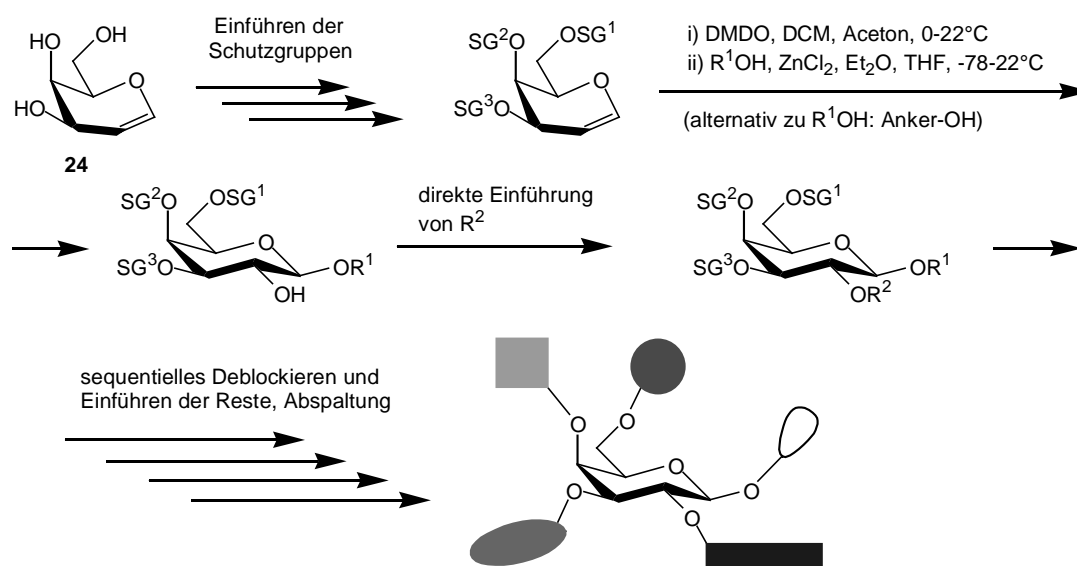
---

<sup>86</sup> F. Z. Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase – Supports, Linkers, Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; K. Burgess, *Solid-Phase Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2000**.

<sup>87</sup> F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091.

## 2 Problemstellungen und Zielsetzung

Für die Gewinnung einer Substanzbibliothek aus Galactose-Derivaten als potentiellen Peptidmimetika sollte ein Syntheseverfahren ausgearbeitet werden, welches zur Minimierung der nötigen Schutzgruppenzahl von Galactal ausgeht. Dieses sollte durch Einführen eines geeigneten Schutzgruppenmusters orthogonal stabil blockiert werden. Das Galactose-Gerüst wird durch eine anschließende Sequenz aus Epoxidierung und Epoxidöffnung wiederhergestellt. Die verbleibenden Schutzgruppen sollen sequentiell ablösbar sein und die freigelegten Hydroxylfunktionen entsprechend derivatisiert werden können (Schema 11).



**Schema 11.** Synthesestrategie für Galactose-Derivat-Bibliotheken

Die Differenzierung der Hydroxyl-Funktionen des Galactals soll über die Verwendung von Enzymen zur regioselektiven Acylierung und Deacylierung erreicht werden. Hierzu sollten geeignete Acyl-Reste gefunden werden, um die Selektivität zu optimieren. Weiterhin sollte eine Immobilisierung der verwendeten Enzyme angestrebt werden.

Die einzuführenden Schutzgruppen am Galactal müssen die nötige Epoxidierung mittels Dimethyldioxiran mit nachfolgender, durch Zn<sup>2+</sup>-Ionen katalysierter Epoxidöffnung zulassen. So sollte ein Einfluß der Schutzgruppe in 3-O-Position durch Nachbargruppeneffekte auf die Epoxidöffnung, wie er für Acylgruppen in dieser Position postuliert wird, vermieden

werden<sup>88</sup>. Außerdem sollten die verwendeten Schutzgruppen nicht durch Dimethyldioxiran oxidierbar oder epoxidierbar sein, die Lewis-sauren Bedingungen der Epoxidöffnung tolerieren und so einzuführen sein, daß das Galactal als säurelabiler, cyclischer Enoether erhalten bleibt. Eine weitere Anforderung ergibt sich aus der räumlichen Nähe, die die Hydroxylfunktionen einnehmen. Einerseits müssen Wanderungen von angehefteten Resten ausgeschlossen sein und andererseits Abspaltreagenzien einen guten Zugang insbesondere zur Schutzgruppe in der mittigen 4-*O*-Position finden können. Damit dürfen die benachbarten Schutzgruppen keine sterisch zu anspruchsvollen Reste darstellen.

Für eine geplante Festphasensynthese im Sinne eines parallelsynthetischen Ansatzes sollte darüberhinaus ein geeignetes Ankersystem gefunden werden, das die Anbindung des Galactals bzw. der Galactose an Aminomethylpolystyrol als Festphase ermöglicht. Hierzu sollte ein oxidativ spaltbarer Anker mit phenolischer Hydroxylgruppe durch Mitsunobu-Reaktion in die 6-*O*-Position eingeführt werden. Andere getestete Ankersysteme wurden bei der Epoxidöffnung als Alkohole in die 1-*O*-Position der Galactose eingeführt. Als Spaltmechanismen wurden die Metathese sowie die Photolyse vorgesehen.

---

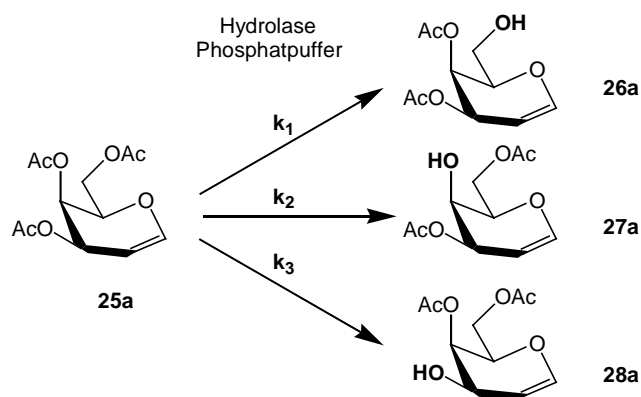
<sup>88</sup> S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Enzymatische Differenzierung der Hydroxylfunktionen an Galactal

#### 3.1.1 Enzymatische Hydrolyse von acylierten Galactal-Derivaten

Die enzymatische Hydrolyse von acylierten Galactal-Derivaten ist für die Differenzierung der acyl-blockierten Hydroxylfunktionen interessant, da milde Reaktionsbedingungen angewandt werden (wässriger Phosphatpuffer, pH 7). Unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten an den einzelnen Acyl-Gruppen machen dies möglich (Schema 12). Nur bei hinreichend großem Verhältnis der Ratekonstanten ist eine synthetische Nutzung sinnvoll, da die Trennung von Regioisomeren aufwendig ist.



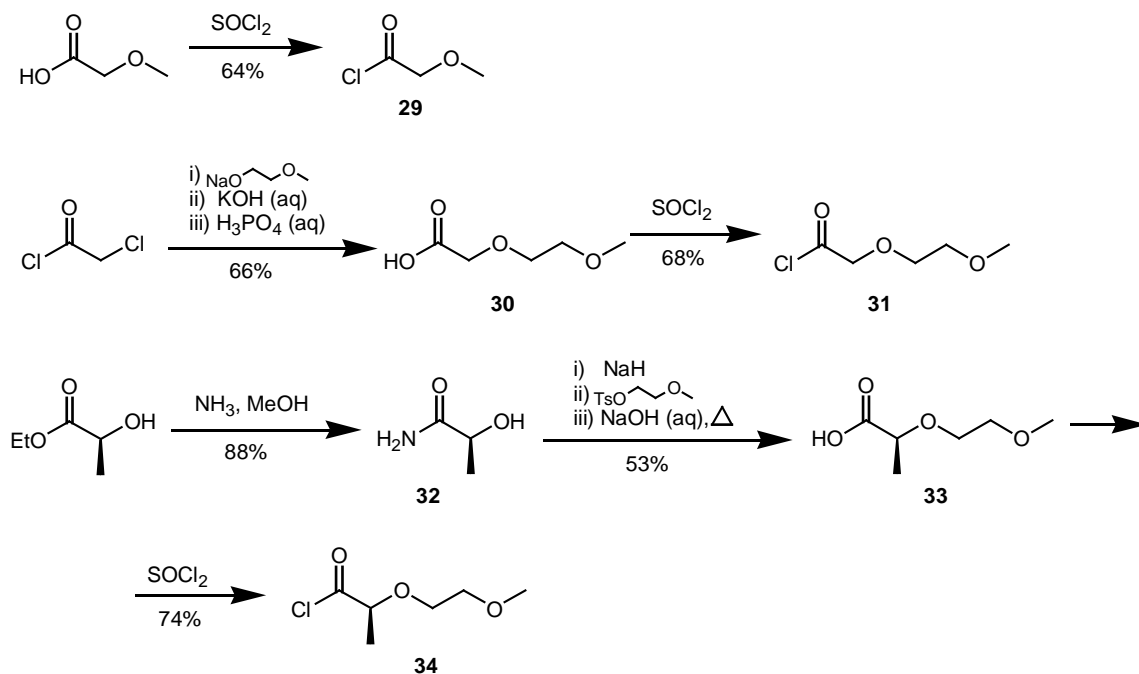
**Schema 12.** Regioselektivität der enzymatischen Hydrolyse

Insbesondere für Glucal konnte Holla<sup>89</sup> die Eignung von Enzymen zur Synthese von regioselektiv deacylierten Derivaten nutzen.

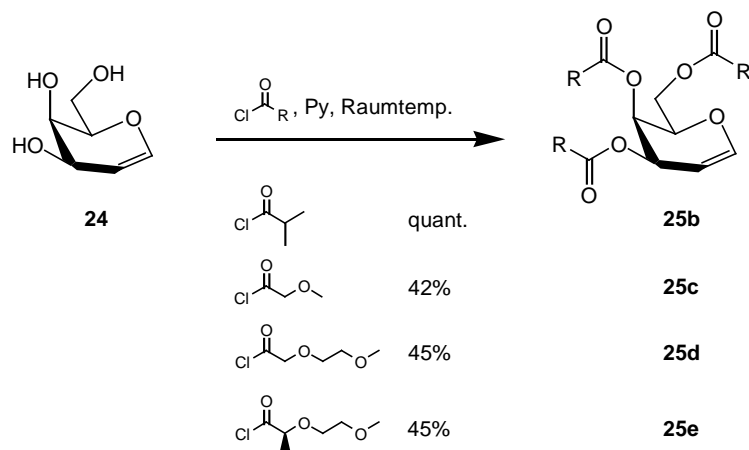
Bei feststehender Substratstruktur wie beim hier verwendeten Galactal ist eine Steuerung der Selektivität über die Auswahl geeigneter Enzyme sowie der verwendeten acylischen Schutzgruppen in einem gewissen Umfang möglich. Zur Ermittlung der Regioselektivität wurde ein Satz von 25 verschiedenen Lipasen sowie acht Proteasen, einer Esterase und einer Acylase

<sup>89</sup> E. W. Holla, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 222.

eingesetzt, um diese hinsichtlich der Deacylierung acylierter Galactal-Derivate bei verschiedenen Bedingungen (abhängig vom Enzym 30°C, 37°C und 45°C) zu untersuchen. Hierbei wurden Substrate mit Acylgruppen mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften eingesetzt (Schemata 13 und 14).



**Schema 13.** Aufbau von Säurechloriden zur Acylierung von Galactal

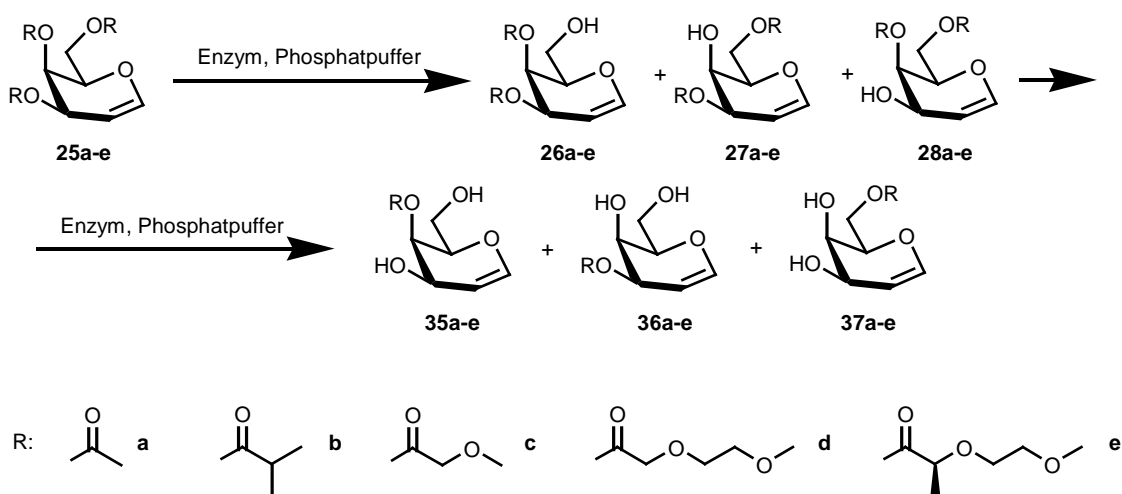


**Schema 14.** Acylierung von Galactal

Die durch das Screening mittels Dünnschichtchromatographie ermittelten aussichtsreichsten Kombinationen von Acyl-Schutzgruppe und Enzym wurden anschließend in einem präparativen Ansatz auf ihre synthetische Leistungsfähigkeit hin untersucht. Hierbei konnte eine Zuordnung der im Dünnschichtchromatogramm gefundenen Substanzen bezüglich der



erreichten Regioselektivität erfolgen. Vor allem die 6-O-acylierte Position ist offenbar für viele der katalytisch wirkenden Enzyme sehr exponiert und leicht erreichbar. Auch die 3-O-Acylgruppe ist gut zugänglich, so daß häufig Mischungen in der Fraktion der monodeblockierten Derivate erhalten werden können. Bei der sich anschließenden zweiten Deblockierung ist eine Anreicherung an 4-O-acyliertem Produkt **35** zu verzeichnen (Schema 15, Tabelle 1). Diese ist dann synthetisch nutzbar, wenn das Enzym infolge sterischer Hinderung die verbleibende Acylgruppe nicht bzw. nur noch sehr schwer angreifen kann, was für die Lipase PS von *Pseudomonas cepaciae* in Verbindung mit der Isobutyryl-Schutzgruppe gezeigt werden konnte. Eine entsprechende Wahl der Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Konzentration von Substrat und Enzym und Reaktionszeit können dabei die Anreicherung des zu erreichenden Produktes fördern.


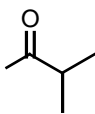
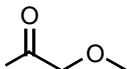
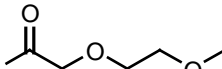
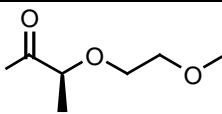


**Schema 15.** Regioselektive enzymatische Hydrolyse acylierter Galactal-Derivate

### 3.1.2 Enzymatische Acylierung von Galactal

Voraussetzung für die regioselektive Acylierung des Galactals ist, daß Reaktionsbedingungen gefunden werden können, bei denen das Enzym ausreichend stabil bleibt, um seine katalytische Aktivität zu erhalten. Weiterhin müssen die verwendeten Acyldonoren so beschaffen sein, daß sie für die entsprechenden Aminosäuren, im Regelfall Serin, im katalytischen Zentrum acylierend wirken. Die durch die Spaltung des Acyldonors erhaltenen Nebenprodukte dürfen nicht zu sehr mit dem Substrat konkurrieren oder das Enzym inhibieren.

**Tabelle 1.** Selektive enzymatische Hydrolyse von *O*-Acyl-galactalen

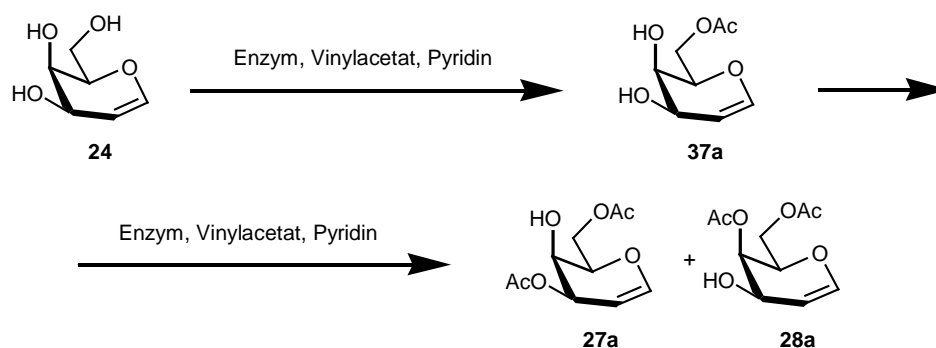
Acyl-Gruppe	Enzym	Reaktions- bedingungen	Ausbeute an Produkt
	Lipase A4	pH 7, 37°C, 4.5 h	47% <b>28a</b> , 9% <b>27a</b> , 32% <b>26a</b>
	Lipase A6	pH 7, 37°C, 3 h	13% <b>25a</b> , 28% <b>28a</b> , 36% <b>26a</b>
	Lipase WG	pH 7, 37°C, 2 h	13% <b>25a</b> , Spuren <b>28a</b> , <b>27a</b> , 39% <b>26a</b> , 34% <b>35a</b>
	Esterase PLE-A	pH 7, 37°C, 30 min	65% <b>26a</b>
pH 7, 37°C, 2.5 h		13% <b>26a</b> , 66% <b>35a</b> , 8% <b>37a</b>	
	Lipase CCL	pH 7, 37°C, 1.5 h	91% <b>26b</b>
	Lipase PS	pH 7, 37°C, 1.5 h	83% <b>35b</b>
	Esterase PLE-A	pH 7, 37°C, 30 min	31% <b>25b</b> , 4% <b>26b</b> , 62% <b>35b</b>
	verhält sich im Screening analog zur Acetyl-Gruppe		
	Lipase R	pH 7, 37°C, 20 min	36% <b>28d</b> , 12% <b>26d</b>
	Protease P	pH 7, 30°C, 45 min	55% <b>28d</b> , 19% <b>26d</b>
	Lipase CCL	pH 7, 30°C, 45 min	63% <b>28e</b>
		pH 7, 30°C, 80 min	55% <b>28e</b>
		pH 7, 30°C, 2 h	50% <b>28e</b>
		pH 7, 30°C, 2.5 h	46% <b>28e</b>
	Protease N	pH 7, 30°C, 2.5 h	64% <b>28e</b>

Als Acetylendonoren wurden Vinyl- und Isopropenylester eingesetzt. Die durch tautomere Gleichgewichte entstehenden Nebenprodukte Acetaldehyd und Aceton inhibieren das verwendete Enzym durch Reaktion mit dessen Lysinresten und die dadurch resultierende Konformationsänderung je nach Konzentration mehr oder weniger stark. Abhängig von der Art des Enzyms ist diese Inhibierung reversibel (beispielsweise für die Lipase PS) oder irreversibel (beispielsweise für die Lipase CCL), was bei der Wiederverwendung der Enzyme zu beachten ist. Da die inhibierende Wirkung konzentrationsabhängig ist, kann durch entsprechende Wahl der Konzentration des Substrats trotzdem ein brauchbarer Umsatz erzielt werden.

Sowohl zur Erhöhung der Löslichkeit eines Substrates als auch zur Stabilisierung des Enzyms können Cosolventien wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Pyridin eingesetzt werden.

Hierbei ist teilweise eine Steigerung der Aktivität zu beobachten. Durch die Wahl des Cosolvens ist auch eine Selektivitätssteuerung möglich<sup>90</sup>. Das kann auf eine konformelle Änderung des Enzyms in der Umgebung von hydrophoben Cosolventien zurückgeführt werden. Allerdings ist diese Wirkung bisher nicht verstanden und eine Vorhersage bezüglich der erreichbaren Selektivität oder optimalen Konzentration eines Cosolvens ist bisher nicht möglich. In diesem Zusammenhang wird auch der Verbleib einer hinreichenden Menge von Wassermolekülen im Enzym diskutiert, der die Struktur des Enzyms sicherstellt und für dessen Funktion essentiell ist. Insofern sind Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid als stark polare, wassermischbare Cosolventien für Acylierungsreaktionen in organischem Medium ungeeignet, da sie auf das Enzym wasserentziehend wirken. Doch gerade der schwer steuerbare Wassergehalt von Enzymen kann auf deren Aktivität und Selektivität einen großen Einfluß nehmen, so daß eingeschränkt reproduzierbare Ergebnisse hierauf zurückgeführt werden müssen. Dies ist auch mit der Vorgeschichte einer Enzymzubereitung verbunden, die als Lyophilisat erworben werden kann, um danach mit kondensierender Luftfeuchtigkeit oder bei Wiederverwendung mit unterschiedlichen Reaktionssystemen und deren Restgehalt an Wasser in Berührung zu kommen<sup>21,24</sup>.

Um Galactal für enzymatische Acylierungen in Lösung zu bringen, wird hier Pyridin als Cosolvens benutzt. In Reihenversuchen wurden diejenigen Enzyme auf ihre Acylierungseigenschaften unter Verwendung von Vinylacetat oder Propenylacetat untersucht, die schon günstige Eigenschaften bezüglich der Hydrolyse von *O*-acylierten Galactalderivaten aufgewiesen haben. Ähnlich wie bei der Hydrolyse wird die primäre Hydroxylfunktion bevorzugt acyliert. Bei den diacylierten Produkten mußte jedoch beobachtet werden, daß nur Gemische von Regioisomeren erreicht werden können, wie schon Holla berichtet hatte (Schema 16, Tabelle 2)<sup>45</sup>. Der beste Umsatz wird unter Verwendung der Lipase PS erreicht.



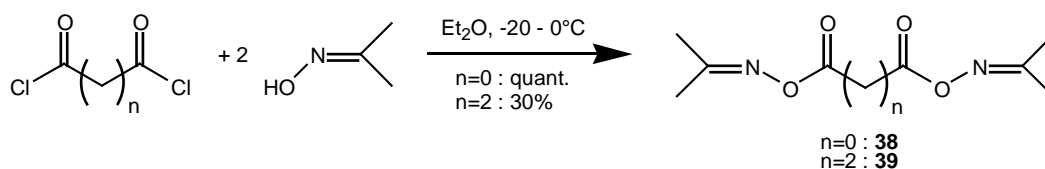
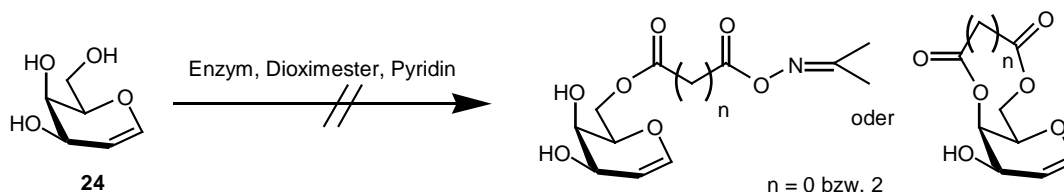
**Schema 16.** Regioselektive enzymatische Acetylierung von Galactal

<sup>90</sup> Y. Hirose, K. Kariya, L. Sasaki, Y. Kurono, H. Ebiike, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7157; G. Carrea, G. Ottolina, S. Riva, *Trends Biotechnol.* **1995**, 13, 63.

**Tabelle 2.** Selektive enzymatische Acetylierungen mit freien Lipasen

Enzym	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an Produkt
Lipase CCL	22°C, 1.5 h	73% <b>37a</b>
Lipase PS	22 °C, 2 h	78% <b>37a</b> , 5% <b>27a</b>
	22 °C, 24 h	66% <b>27a</b> , 12% <b>28a</b>

Außerdem wurde der Einsatz von Oximestern<sup>29</sup> zur enzym-katalysierten Acylierung von Galactal erprobt. Dazu wurden Oximester aus den entsprechenden Säurechloriden und Acetonoxim gewonnen (Schema 17). Es wurde die Diacylierung mit Hilfe von Dicarbonsäurederivaten angestrebt, wobei Oxalsäurediacetonoximester sowie Bernsteinsäurediacetonoximester als Diacylierungsreagentien untersucht wurden. Allerdings konnte in keinem der untersuchten Fälle eine Acylierung oder Diacylierung festgestellt werden (Schema 18).

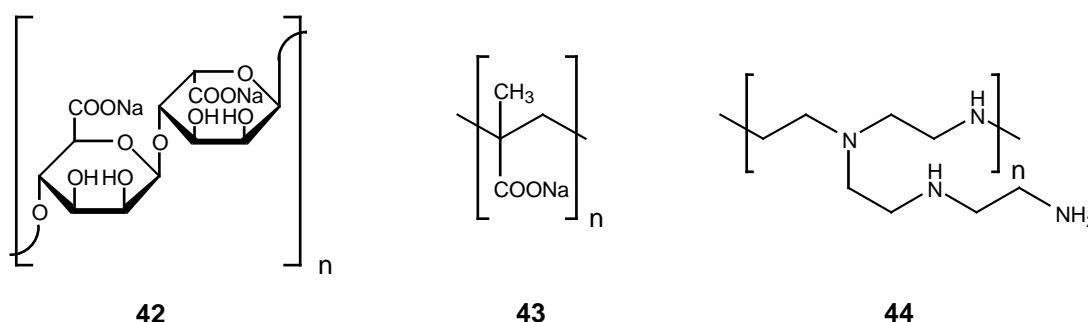
**Schema 17.** Aufbau divalenter Oximester als Acyldonoren**Schema 18.** Acylierungsversuche mit Dioximestern

### 3.1.3 Immobilisierung von Enzymen

Durch Immobilisieren wird die Abtrennung sowie die Wiederverwendung von Enzymen stark vereinfacht. Die Art der Immobilisierung sollte möglichst dauerhaft sein, so daß das Enzym sich nicht vom verwendeten Trägersystem löst. Die Regioselektivität sollte bei der Umsetzung bei ähnlicher Aktivität verglichen mit freiem Enzym erhalten bleiben, so daß eine sinnvolle präparative Anwendbarkeit sichergestellt ist.

Als ein Immobilisierungsverfahren wurde eine von Vogt et al. entwickelte Methode erprobt,

die auf der Umhüllung eines Alginat-Gels, das als Matrix das Enzym enthält, mit Polyelektrolyten beruht<sup>32,33,35,91</sup>. Dabei wird das Enzym, das zur Vermeidung von vorzeitiger Gelierung frei von Erdalkalitionen sein muß, in einer wässrigen Natriumalginat-Lösung **42** suspendiert und die Suspension in kugelförmigen Tröpfchen von ca. 1 mm Durchmesser in eine wäßrige Strontiumchlorid-Lösung eingebracht. Durch Ionenaustausch und Komplexierung entsteht ein Strontiumalginat-Gel von geordneter Struktur<sup>92</sup>, welches eine ausreichende mechanische Belastbarkeit aufweist. Durch Diffusion aus den oberflächennahen Schichten ist bei diesem Arbeitsschritt ein Verlust von bis zu 30% des Enzyms zu beobachten. Anschließend werden die Gelkugeln unter horizontalem Rühren und vertikalem Schütteln nacheinander einer Polykationenlösung (0.06% Polyethylenimin (PEI) **44**, MW 600.000-1.000.000, in bidest. Wasser) und einer Polyanionenlösung (0.06% Polymethacrylsäure Na-Salz (PMAS) **43**, MW 9.000-10.000, in bidest. Wasser) ausgesetzt. Nach jedem Beschichtungsvorgang wird durch Waschen (2 mal in bidest. Wasser und anschließend in 0.1% Emulgatorlösung, Brij<sup>®</sup> 35 (Polyoxyethylen(23)-laurylether)) ein Verkleben der Kapseln untereinander zurückgedrängt. Hierfür wurde außerdem jede verwendete Lösung mit je 1% Diethylenglycolmonomethylether versetzt. Insgesamt wurden so wechselweise drei Schichten PEI und zwei Schichten PMAS aufgebracht. Die Polyelektrolyte bilden auf der Alginat-Gel-Oberfläche eine netzartige Struktur, die die Diffusion der makromolekularen Enzyme aus der Alginat-Phase effektiv reduziert. Kleinere Moleküle können diese Barriere weiterhin durchdringen.



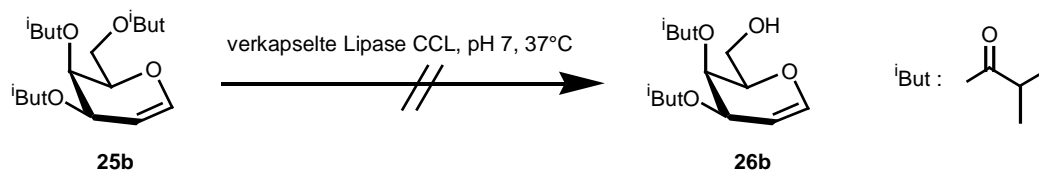
**Schema 19.** Aufbau von Na-Alginat **42**, PMAS **43** und PEI **44**

Zur Vermeidung osmotischer Effekte sollte das die Kapseln umgebende Reaktionsmedium keine hohen Salzkonzentrationen aufweisen oder gar völlig anders zusammengesetzt sein.

<sup>91</sup> P. Rilling, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1999**.

<sup>92</sup> G. T. Grnat, E. R. Morris, D. A. Riees, P. J. C. Smith, D. Thom, *FEBS-Letters* **1973**, *32*, 1; E. R. Morris; *Brit. Polymer J.* **1985**, *18*, 1; A. D. Wilson, H. J. Prosser, *Developments in Ionic Polymers-1*, Applied Science Publishers, London, New York, **1983**, 269.

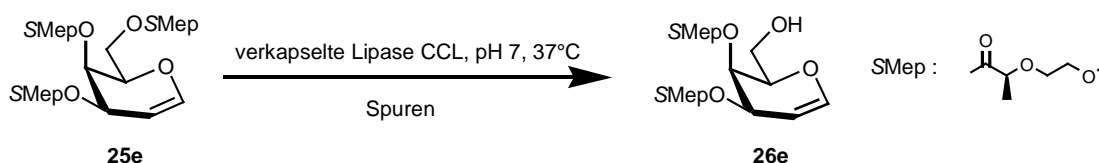
Deshalb wurde diese Immobilisierungstechnik nur zur Hydrolyse *O*-acylierter Galactalderivate in wässrigem Medium eingesetzt, wobei in einem Durchfluß-Reaktor die Einstellung von pH 7 nicht mit einem Puffersystem, sondern durch ein pH-Meter und computergesteuerte Zugabe von 0.01 M NaOH (aq) eingestellt wurde. Als Enzym kam die Lipase CCL zur Anwendung. Beim Versuch, mittels entsprechend verkapselter Lipase CCL eine Hydrolyse von 3,4,6-Tri-*O*-isobutyrylgalactal zu erreichen, trat allerdings kein Umsatz ein. Das Substrat lag im wässrigen Medium zu Tröpfchen aggregiert vor (Schema 20).



**Schema 20.** Einsatz von verkapselter Lipase als Hydrolysekatalysator

Dies wurde auf mangelnde Löslichkeit des Substrats in wässrigem Medium zurückgeführt. Auch bei Ansätzen mit freiem Enzym bildete sich nach Einbringen von Substratlösung in Aceton in die Enzymsuspension in Phosphatpuffer eine emulsionsartige Reaktionsmischung. Die Substrattröpfchen konnten dann allerdings direkt mit dem Enzym wechselwirken und mußten keine Polyelektrolyt-Barriere überwinden. Auch ist anzunehmen, daß das hydrophobe Substrat im polaren Strontium-Alginat-Gel eher schlecht löslich ist, gemäß dem Verteilungskoeffizienten nur in geringen Konzentrationen eindiffundieren wird und dadurch mit dem Enzym nur ungenügend in Kontakt kommt, was die Reaktionszeit stark verlängert.

Um das System zu vereinfachen, wurde im folgenden auf hydrophilere Substrate mit 2-(*S*)-(2'-Methoxy-ethoxy)-propionsäure-Resten (SMep) zurückgegriffen, die im wässrigen Medium eine gute Löslichkeit zeigen (Schema 21). Allerdings zeigte sich hier nur ein sehr geringer Umsatz. Selbst nach langen Reaktionszeiten konnten dünn-schichtchromatographisch lediglich Spuren des Produktes detektiert werden, was durch Referenzsubstanz gesichert wurde. Möglicherweise ist für den geringen Umsatz eine zu kleine Diffusionsgeschwindigkeit durch die Polyelektrolyt-Schichten der Alginat-Kapsel verantwortlich.

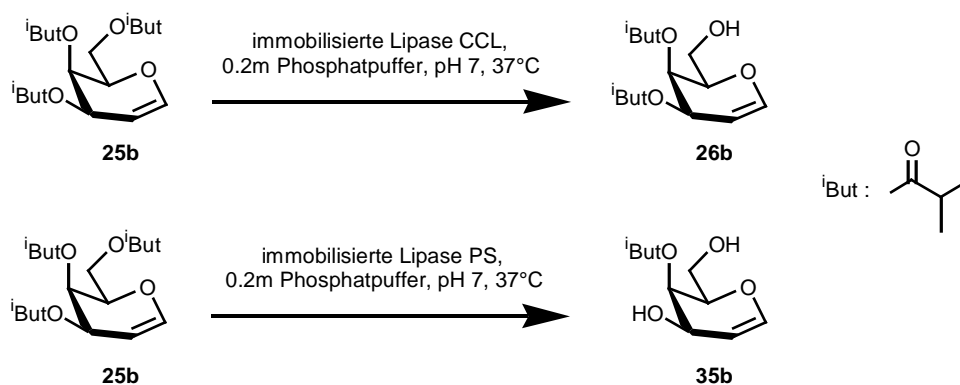


**Schema 21.** Einsatz von verkapselter Lipase mit wasserlöslichem Substrat

Als alternative Methode zur Enzym-Immobilisierung wurde das von Reetz et al. entwickelte Verfahren der Fixierung von Enzymen in einer hydrophoben Sol-Gel-Matrix angewandt. Dabei wird das in 0.2 M Phosphatpuffer bei pH 7 suspendierte Enzym während der fluoridkatalysierten Hydrolyse einer 1:5-Mischung von Tetramethoxysilan und Propyltrimethoxysilan in Gegenwart von Polyethylenglycol in dem sich formenden Sol-Gel-Material eingeschlossen<sup>36</sup>. Der Verlust an nicht immobilisiertem Enzym liegt hierbei je nach verwendeter Menge des zu immobilisierenden Enzyms bezogen auf die gebildete Matrix bei 5-15 %. Die so erhaltenen Immobilisate können sowohl in wässrigen als auch in nicht-wässrigen Medien für Umsetzungen gehandhabt werden und sind leicht durch Filtrieren oder Zentrifugieren abtrennbar.

Zunächst wurde versucht, die präparativ mit freien Enzymen erreichten Ergebnisse auf die Hydrolyse von Tri-*O*-isobutyrylgalactal **25b** unter Einsatz der in einem hydrophoben Sol-Gel immobilisierten Enzyme zu übertragen. Dies gelang hinsichtlich der erreichten Selektivität, eine verminderte Aktivität führte allerdings zu geringerem Umsatz (Schema 22, Tabelle 3). Die Reaktion mußte vorzeitig angehalten werden, um einen Verlust an Produkt durch weitere Hydrolyse zu verhindern.

Bei den beschriebenen Experimenten zur Hydrolyse konnte das Immobilisat bis zu fünf Mal ohne signifikanten Reaktivitätsverlust wiederverwendet werden, was durch entsprechende Kontrollexperimente sichergestellt wurde.



**Schema 22.** Einsatz von Sol-Gel-immobilisierten Lipasen zur Hydrolyse

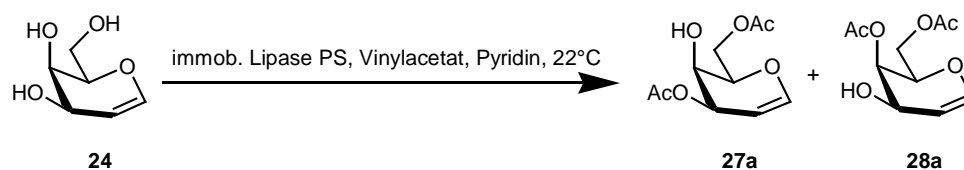
Der Einsatz von in einer Sol-Gel-Matrix immobilisierter Lipase PS führte auch bei der Acylierung von Galactal in einem Lösungsmittelgemisch aus Vinylacetat als Acetyldonor und Pyridin als Cosolvens zu präparativ nützlichen Ergebnissen. Dabei konnte wie bei der Verwendung von freier Lipase PS als Hauptprodukt ein Regioisomerengemisch von 3,6- und 4,6-Di-*O*-acetylgalactal (**27a** und **28a**) im Mengenverhältnis von ca. 6:1 bis 3:1 mit höheren

**Tabelle 3.** *Selektive Hydrolyse mit immobilisierten Lipasen*

m(Immobilisat, g) : m(Substrat, g) (Lipase)	V(Puffer, ml) : m(Immobilisat, g), (Konz. Puffer)	V(Aceton, ml) : m(Substrat)	Rk.-Zeit in h,		Ausbeute
			Temp. in °C		
2 (Lipase CCL)	100 (0.1m)	5	3.75	37	52% <b>25b</b> , 34% <b>26b</b>
2 (Lipase CCL)	100 (0.1m)	5	8	37	40% <b>25b</b> , 41% <b>26b</b>
2 (Lipase CCL)	100 (0.1m)	5	17.5	37	28% <b>25b</b> , 23% <b>26b</b>
2 (Lipase PS)	500 (0.2m)	10	15	37	15% <b>35b</b>
3 (Lipase PS)	333 (0.2m)	10	21	37	10% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	10	3	37	45% <b>25b</b> , 14% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	10	5	37	35% <b>25b</b> , 7% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	4.5	37	27% <b>25b</b> , 26% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	8	37	15% <b>25b</b> , 29% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	20	37	4% <b>25b</b> , 30% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	15.5	30	40% <b>25b</b> , 46% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	20	22	35% <b>25b</b> , 42% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	15	22	40% <b>25b</b> , 41% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.2m)	6	32	22	30% <b>25b</b> , 39% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.3m)	6	20	22	28% <b>25b</b> , 20% <b>35b</b>
10 (Lipase PS)	10 (0.3m)	6	50	22	10% <b>25b</b> , 35% <b>35b</b>

Ausbeuten als bei Verwendung freier Lipase erhalten werden (Schema 23, Tabelle 4). Die Verwendung von Pyridin als Cosolvens zeigte sich hierbei gegenüber der Zugabe von Galactal in dest. Wasser oder Methanol deutlich überlegen, da höhere Umsätze bei gleichbleibender Selektivität erzielt werden konnten. Bei Wiederverwendung des Immobilisates trat eine stete Abnahme der Aktivität und Selektivität ein, was wahrscheinlich auf die inhibierende Wirkung von Acetaldehyd zurückzuführen ist. Ein Verlust an Aktivität durch Lösen von der Sol-Gel-Matrix konnte ausgeschlossen werden. Optimiert wurde die Umsetzung bezüglich des Enzymgehaltes des Immobilisates sowie des Mischungsverhältnisses von Vinylacetat zu Pyridin.





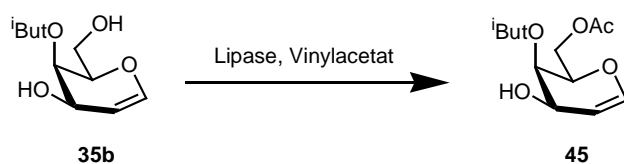
**Schema 23.** Einsatz von Sol-Gel-immobilisierter Lipase zur Acylierung

**Tabelle 4.** Selektive Acetylierungen mit immobilisierter Lipase PS

Lipase PS (g) : Immobilisat (g)	Immobilisat (g) : Substrat (g)	Pyridin (ml) : Substrat (g)	Vinylacetat (ml) : Substrat (g)	Rk.-Zeit (h)	Ausbeute (%) ( <b>27a:28a</b> )
1/25	10	22	65	48	58 (6:1)
1/25	10	12.5	65	60	50 (5:1)
1/15	10	12.5	25	4.5	91 (6:1)
1/15 (1. Recycl.)	10	12.5	25	8	90 (5:1)
1/15 (2. Recycl.)	10	12.5	25	15	86 (4:1)
1/15 (3. Recycl.)	10	12.5	25	40	77 (4:1)
1/15	5	6	12	18	68
1/15	2	6	15	16	65

### 3.2 Erste Wege zu orthogonal stabilen Schutzgruppenmustern

Am durch enzymatische Hydrolyse erhaltenen 4-*O*-Isobutyrylgalactal **35b** können eine primäre und eine sekundäre Hydroxylfunktion differenziert werden. Das kann durch enzymatische Acylierung geschehen<sup>45,93,94</sup>, wobei die schon bei Galactal beobachtete Präferenz zur Acetylierung der 6-*O*-Position ausgenutzt wird (Schema 24, Tabelle 5).



**Schema 24.** Regioselektive enzymatische Acetylierung

**Tabelle 5.** Selektive Acetylierung von Galactal-Derivat **35b**

Lipase	Rk.-Bedingungen	Ausbeute
CCL	2% 0.2 M Phosphatpuffer, 37°C, 18h	47%
PS	2% dest. Wasser, 2% Molsieb 4Å, 45°C, 23h	57%

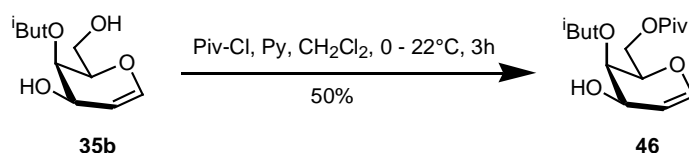
Eine Acetylierung der 3-*O*-Position, wie sie mit der Lipase PS bei Galactal auftritt, wird hier nicht beobachtet. Offenbar ist der sterische Anspruch des Isobutyryl-Restes zu groß. Eine spätere Hydrolyse der Acetylgruppe neben der Isobutyrylgruppe ist lipase-katalysiert möglich.

Der durch den Einfluß der Isobutyrylgruppe verstärkte Differenzierung der verbleibenden Hydroxylfunktionen kann bei **35b** auch chemisch mittels sterisch anspruchsvoller Acylierungsreagentien genutzt werden<sup>95</sup>. So erfolgt die Umsetzung mit Pivaloylchlorid selektiv in der 6-*O*-Position (Schema 25). Allerdings ist eine nachfolgende Differenzierung zwischen diesen Acyl-Schutzgruppen nur ungenügend möglich.

<sup>93</sup> R. Pfau, *Diplomarbeit*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1997.

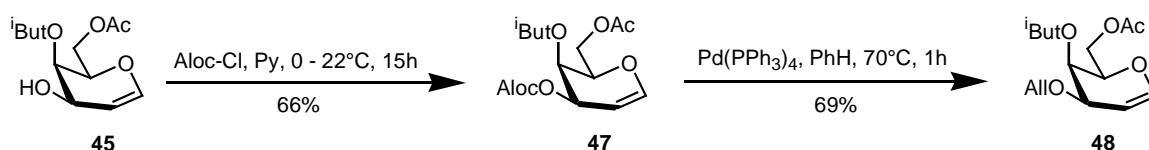
<sup>94</sup> R. Pfau, H. Kunz, *Synlett* 1999, 1817.

<sup>95</sup> K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* 1986, 453.



**Schema 25.** Selektive Pivaloylierung

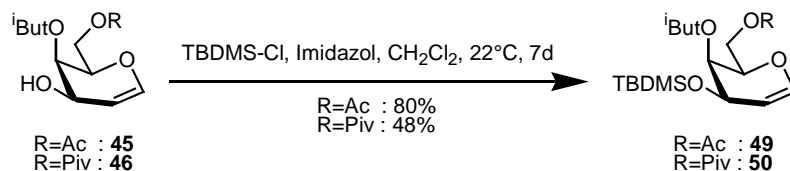
Die verbleibende Hydroxylfunktion von **45** wurde mit der Aloc-Schutzgruppe blockiert, die über eine durch Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) katalysierte Decarboxylierung in einen Allylether umgewandelt werden kann (Schema 26)<sup>49,96</sup>. Dieser Allylether lässt sich übergangsmetallkatalysiert selektiv ablösen<sup>19</sup>.



**Schema 26.** Synthese erster orthogonal blockierter Galactal-Bausteine

Prinzipiell stehen mit den Bausteinen **47** und **48** zwei orthogonal blockierte Galactalderivate zur Verfügung. Jedoch liegt in der Allylgruppe eine Doppelbindung vor, die bei der geplanten Epoxidierung des Galactals mit Dimethyldioxiran in Mitleidenschaft gezogen werden könnte. Außerdem ist eine durch Hydrolyse mit Lipase zu differenzierende Schutzgruppe generell für Reaktionen an einem Polystyrolharz ungeeignet, da hierfür einerseits wässrige Lösungsmittelgemische erforderlich sind, in denen Polystyrolharze nicht quellen, und andererseits Enzyme in ein solches Harz kaum eindringen können.

Ebenso können die verbleibende Hydroxylfunktion der Bausteine **45** und **46** als fluorid-labile Silylether blockiert werden. Hierfür wird die *tert.*-Butyldimethylsilyl-Gruppe gewählt (Schema 27)<sup>97</sup>.



**Schema 27.** Einführen eines Silyl-Ethers

<sup>96</sup> R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244.

<sup>97</sup> W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1981.

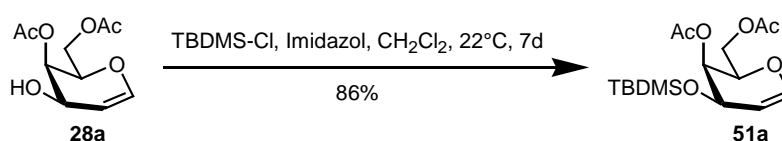
Bemerkenswert ist, daß bei der Reaktion mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid trotz langer Reaktionszeit nur moderate Ausbeuten zu erhalten sind. Zur Vermeidung von Isomerisierungen, die in Dimethylformamid zu beobachten sind<sup>49</sup>, ist aber eine kurze Reaktionszeit anzustreben. Der sterische Anspruch ist erwartungsgemäß beim pivaloyliertem Baustein **46** erheblich größer.

Mit dem Silylether wurde eine Schutzgruppe eingeführt, die in Nachbarschaft zur Doppelbindung für eine anschließende Epoxidierung mit Galactal-Bausteinen schon erfolgreich eingesetzt wurde<sup>44</sup>. Trotzdem bleibt wieder der Nachteil der nötigen Differenzierung über lipase-katalysierte Hydrolyse bei **49**, was im Widerspruch zu den Anforderungen in einer Festphasensynthese an Polystyrolharzen steht, ebenso wie die mangelhafte Differenzierbarkeit bei **50**.

### 3.3 Entwicklung alternativer orthogonal stabiler Schutzgruppenmuster

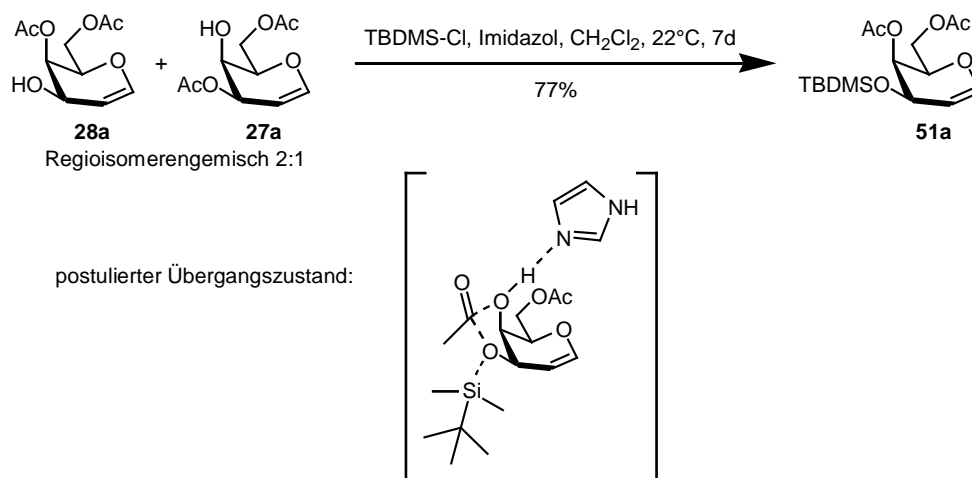
#### 3.3.1 Selektives Einführen von Silylethern

Wie die Verbindungen **49** und **50** kann auch das entsprechende 4,6-Di-*O*-acetylgalactal **28a** in 3-*O*-Position silyliert werden (Schema 28).



**Schema 28.** Einführen eines Silylethers in die 3-*O*-Position

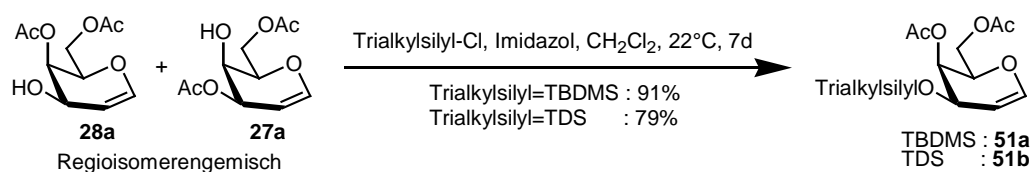
Bei diesen Umsetzungen fiel jedoch auf, daß bei Silylierung von Gemischen von **28a** mit dem regioisomeren 3,6-Di-*O*-acetylgalactal **27a** nur in geringem Umfang eine Silylierung in 4-*O*-Position eintrat. Es wurde dafür eine höhere Ausbeute an 3-*O*-silyliertem Produkt erhalten, als gemessen am Anteil an 4,6-Di-*O*-acetylgalactal im Ausgangsgemisch erwartet werden konnte. Dies kann nur auf eine intramolekulare Acylwanderung des Acetylrestes zurückgeführt werden, unter Mitwirkung des als Base zugesetzten Imidazols (Schema 29). Nicht umgelagertes **27a** wird zurückgewonnen.



**Schema 29.** Einführen des Silylethers unter Acylwanderung

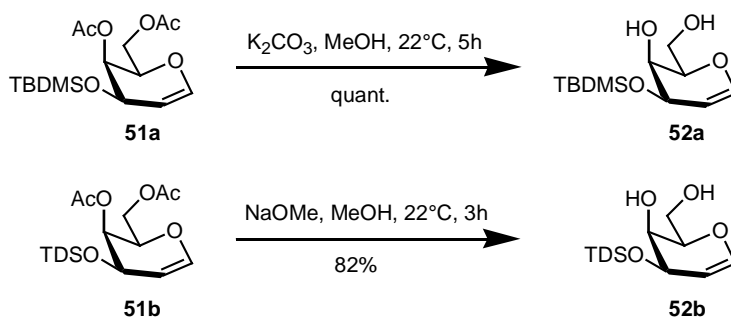
Beim Versuch, Imidazol durch Hünig-Base zu ersetzen, wurde das Ausmaß der Acetylwanderung stark zurückgedrängt. Offenbar ist der sterische Anspruch der Hünig-Base zu groß, um an der Hydroxyl-Gruppe von **27a** angreifen zu können.

Damit ist eine Möglichkeit gefunden, die bei der enzymatisch katalysierten Diacetylierung von Galactal erreichten Regioisomerengemische synthetisch zu nutzen. Die erzielten Ergebnisse konnten auf die Silylierung verschiedener Regioisomerengemische in der 3-*O*-Position als *tert.*-Butyldimethylsilyl-Ether oder Thexyldimethylsilyl-Ether übertragen werden. Die in Spuren zu beobachtende Silylierung an der 4-*O*-Position wurde durch Einsatz der sterisch anspruchsvolleren Thexyldimethylsilyl-Gruppe zurückgedrängt (Schema 30), wobei sich die Reaktionszeit verlängerte.



**Schema 30.** *Selektives Einführen von Silylethern*

Aus den erhaltenen Bausteinen können die Acetylgruppen für weitere Umsetzungen mittels Zemplén-Verseifung entfernt werden (Schema 31).

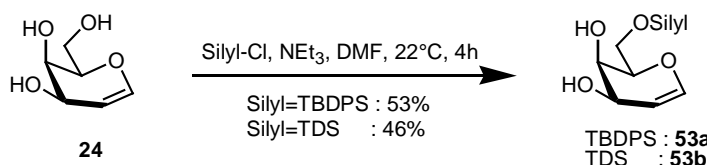


**Schema 31.** *Methanolyse der Acetylgruppen*

Bei den Verbindungen **52** müssen nur noch zwei Hydroxylfunktionen differenziert werden. Als primäre und sekundäre Alkohole liegen diese in ihrer Reaktivität weiter auseinander als bei **35b**.

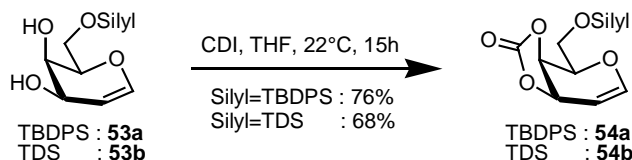
### 3.3.2 Weitere Einsatzmöglichkeiten von Silylethern

Ein Differenzieren von Hydroxylfunktionen am Galactal kann durch Verwendung von sterisch anspruchsvollen Silylierungsreagenzien erreicht werden, die vornehmlich die primäre Hydroxyl-Gruppe angreifen, allerdings in teilweise nur mäßigen Ausbeuten (Schema 32).



**Schema 32.** Selektives Einführen von sterisch anspruchsvollen Silylethern

Auf eine weitere Differenzierung der verbleibenden beiden sekundären Hydroxylfunktionen wurde verzichtet. Stattdessen wurde eine später als Modellsubstrat genutzte Verbindung als cyclisches Carbonat aufgebaut (Schema 33). Ausgehend von **53a** ist diese von Danishefsky et al. schon für den Aufbau von Oligosacchariden herangezogen worden, wobei deren Stabilität gegenüber Epoxidierung und Epoxidöffnung belegt wurde<sup>98</sup>.



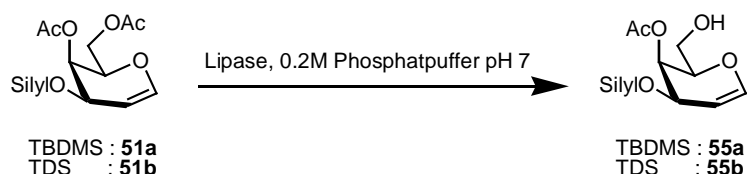
**Schema 33.** Bildung des cyclischen Carbonats

### 3.3.3 Einsatz enzymatischer Methoden

Die nach Einführung eines Silylethers in der 3-*O*-Position erhaltenen Bausteine tragen zwei Acetylgruppen, die sich enzymatisch differenzieren lassen (Schema 34). Im Screening erwiesen sich hierbei die schon bei 3,4,6-Tri-*O*-acylgalactal-Derivaten bewährten Lipasen CCL und PS als wirksame Katalysatoren für die Hydrolyse unter neutralen Bedingungen, wobei die Lipase CCL eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit bei gleicher Selektivität

<sup>98</sup> J. Gervay, J. M. Peterson, T. Oriyama, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5465.

aufweist. Es wird selektiv die Acetylgruppe in 6-*O*-Position angegriffen (Schema 34). Bei Verwendung immobilisierter Lipase CCL bleibt die Regioselektivität erhalten, allerdings ist auch hier die Aktivität geringer als bei freiem Enzym und damit die erreichte Ausbeute vermindert (Tabelle 6). Die Hydrolyse des mit der sterisch anspruchsvolleren Thexyldimethylsilyl-Gruppe blockierten Derivates **51b** verläuft langsamer als beim *tert.*-Butyldimethylsilyl-geschützten Edukt **51a**.

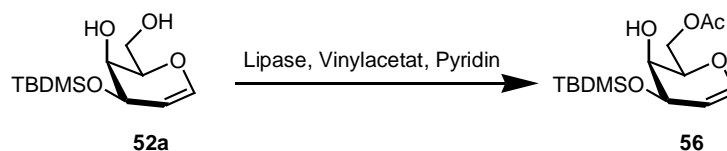


**Schema 34.** Regioselektive enzymatische Hydrolyse

**Tabelle 6.** Selektive Hydrolyse silylierter Galactal-Derivate

Silylether	Lipase	Rk.-Bedingungen	Ausbeute
TBDMS	CCL	37°C, 22h	6% <b>51a</b> , 68% <b>55a</b>
TBDMS	immob. CCL	37°C, 7d	15% <b>51a</b> , 33% <b>55a</b>
TDS	CCL	45°C, 24h	10% <b>51b</b> , 58% <b>55b</b>
TDS	immob. CCL	45°C, 12d	4% <b>51b</b> , 33% <b>55b</b>

Bei enzymatischer Acetylierung von **52a** (Schema 35) werden mit Lipase PS die in 6-*O*-Position regioselektiv acetylierten Bausteine erhalten. Lipase CCL zeigte sich im Screening als weniger regioselektiv und erforderte längere Reaktionszeiten. Die gewonnenen Ergebnisse mit freien Lipasen ließen sich auf die Verwendung von Immobilisaten übertragen, wobei gegenüber der Verwendung freier Lipasen höhere Ausbeuten erzielt werden konnten (Tabelle 7).



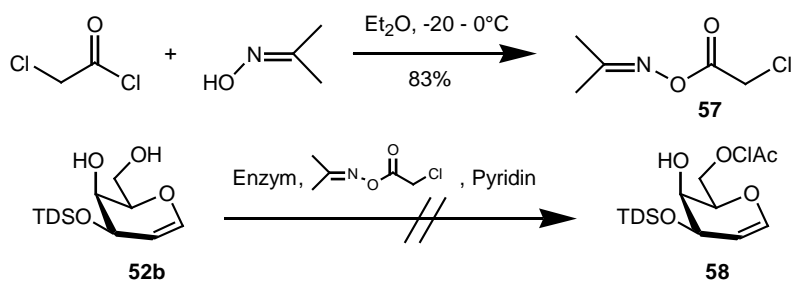
**Schema 35.** Regioselektive enzymatische Acylierung



**Tabelle 7.** Selektive Acetylierung silylierter Galactal-Derivate

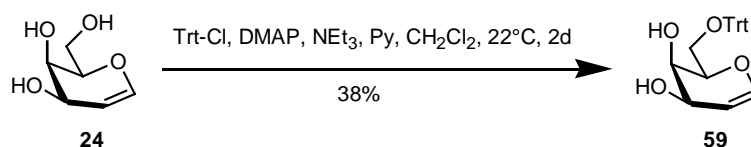
Lipase	Rk.-Bedingungen	Ausbeute
PS	37°C, 6h	69%
immob. PS	37°C, 6h	73%

Der Versuch der Chloracetylierung mittels Chloressigsäure-acetonoximester blieb erfolglos, da keines der getesteten Enzyme diese Umsetzung in Pyridin katalysierte (Schema 36).

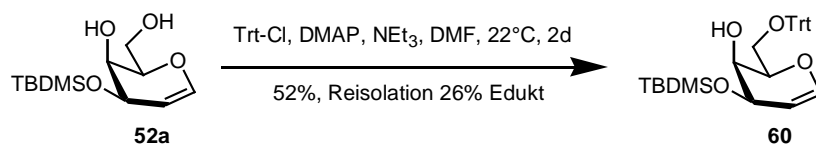
**Schema 36.** Oximester als Acyldonor für enzymatische Acylierung

### 3.3.4 Einsatz der Trityl-Gruppe

Ähnlich wie bei den sterisch anspruchsvollen Silylethern findet eine Tritylierung<sup>99</sup> am Galactal an der primären Hydroxylfunktion statt, wiederum jedoch nur mit mäßiger Ausbeute bei langer Reaktionszeit (Schema 37). Die gleiche Selektivität ist bei Tritylierung von **52a** zu erreichen, wobei selbst bei langer Reaktionszeit ein nur unvollständiger Umsatz erreichbar ist (Schema 38). Die dünnschichtchromatographisch beobachtete Entstehung eines komplexen Gemisches an Nebenprodukten ist möglicherweise auf den elektrophilen Angriff des Triphenylmethyl-Carbokations auf die elektronenreiche Doppelbindung des Galactals zurückzuführen.

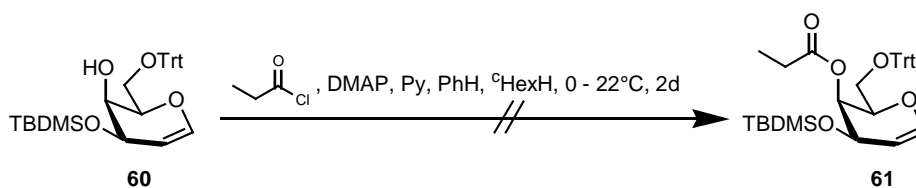
**Schema 37.** Selektive Tritylierung von Galactal

<sup>99</sup> S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 95.



**Schema 38.** *Selektive Tritylierung bei Galactal-Derivaten*

Beim Versuch, die verbleibende Hydroxylfunktion des Galactals mit einer Acylschutzgruppe zu blockieren, stellte sich heraus, daß das Derivat **60** offenbar sterisch so überfrachtet ist, daß die 4-*O*-Position kaum noch zugänglich ist. Ein Derivatisierungsversuch mit Propionylchlorid schlug fehl (Schema 39).



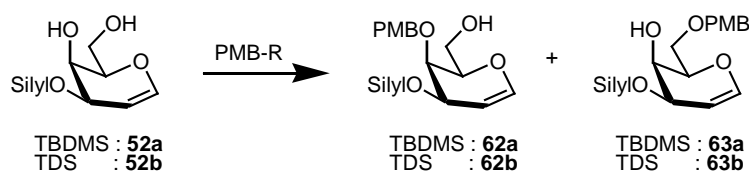
**Schema 39.** *Derivatisierungsversuch der verbliebenen freien 4-*O*-Position*

### 3.3.5 Einsatz der *p*-Methoxybenzyl-Gruppe

Mit den in 3-*O*-Position silylierten Galactalderivaten **52** wurde versucht, eine *p*-Methoxybenzyl-Gruppe einzuführen. Dazu wurden mehrere Methoden<sup>100,101</sup> verwendet, die stets unter Bildung eines komplexen Gemisches von Nebenprodukten zu nur geringen Ausbeuten von Regioisomerengemischen führten (Schema 40, Tabelle 8). Die Bildung von Nebenprodukten könnte auf den elektrophilen Angriff von intermediär gebildeten *p*-Methoxybenzyl-Carbokationen an der nucleophilen Doppelbindung des Galactals zurückzuführen sein. Der Mangel an Differenzierbarkeit der 4-*O*- gegenüber der 6-*O*-Position könnte auf der unmittelbaren Proximität der beiden Hydroxylfunktionen basieren. Es zeigt sich weiterhin, daß insbesondere bei Verwendung des reaktiveren *p*-Methoxybenzylbromid in Verbindung mit Silberionen als Reagenz zur Vermeidung von zu alkalischen Bedingungen der Angriff kaum an den nucleophilen Hydroxylfunktionen stattfindet.

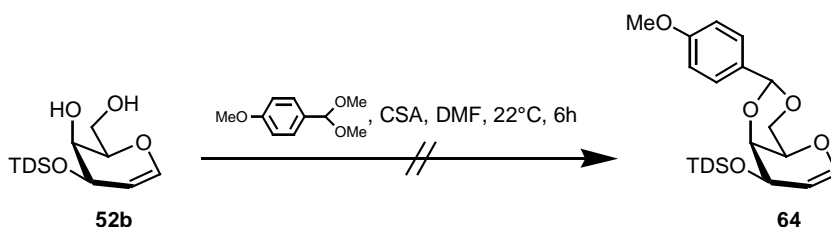
<sup>100</sup> J. L. Marco, J. A. Hueso-Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2459.

<sup>101</sup> H. Takaku, K. Kamaike, *Chem. Lett.* **1982**, 189; H. Takaku, K. Kamaike, H. Tsuchiya, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 51; D. R. Mootoo, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1990**, 46, 185; L. van Hijfte, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3940.



**Schema 40.** Einführung der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe an Galactal-Derivate

Um eine *p*-Methoxybenzylisierung zu erreichen, wurde außerdem versucht, das 4,6-*O*-*p*-Methoxybenzylidengalactal **64** zu synthetisieren, um dieses nachfolgend regioselektiv zu öffnen. Als erste Variante wurde eine durch Campfersulfonsäure katalysierte Umacetalisierung von Anisaldehyddimethylacetal mit **52b** geprüft<sup>102</sup>, was über Protonierung der nucleophilen Doppelbindung im Galactalgerüst zum Abbau des Eduktes unter Bildung eines komplexen Produktgemisches führte (Schema 41).



**Schema 41.** Einführungsversuch mit der *p*-Methoxybenzyliden-Schutzgruppe

Um die sauren Reaktionsbedingungen zu umgehen, wurde eine Variante der Acetalisierung mittels Anisaldehyd und Trimethylsilyl-geschützten Hydroxylfunktionen am Galactal gewählt<sup>103</sup>, die mit ähnlichem Ergebnis fehlschlug (Schema 42). Offenbar ist das Trimethylsilyl-Kation schon nucleophil genug, um die Doppelbindung im Galactalgerüst zu attackieren.

Ausgehend von 6-*O*-Acetyl-3-*O*-TBDMS-galactal **56** wurde die Einführung des *p*-Methoxybenzylrestes in die 4-*O*-Position des Galactals ins Auge gefaßt (Schema 43, Tabelle 9). Dabei trat nach Deprotonierung der Hydroxylfunktion eine Isomerisierung sowie Deacetylierung des Eduktes auf, so daß nur komplexe Produktgemische auftraten<sup>56</sup>. Selbst der Einsatz von Silberoxid<sup>104</sup> reichte aus, um dies hervorzurufen. Zwar kann unter Verwendung von Silbertriflat die Acylwanderung und -abspaltung vermieden werden, es tritt aber weiterhin

<sup>102</sup> D. A. Evans, H. P. Ng, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2229.

<sup>103</sup> P. Brenilles, G. Odon, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6607.

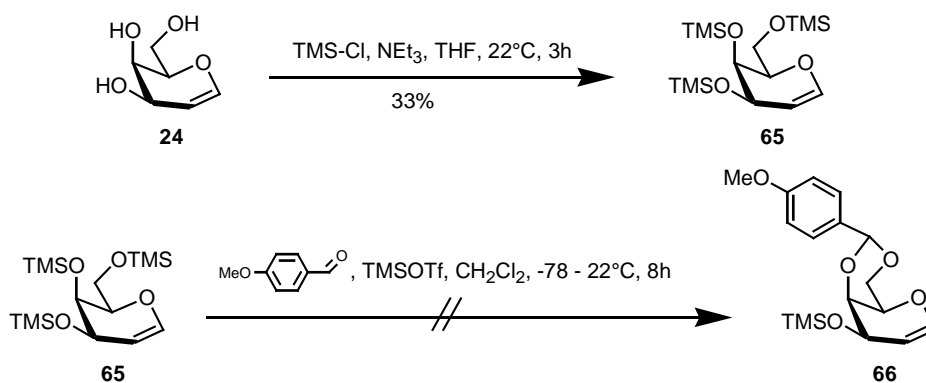
<sup>104</sup> B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4076; G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4076; T. Bieg, W. Szeja, *Synthesis* **1985**, 76.

**Tabelle 8.** Versuche zur Einführung der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe in **52**

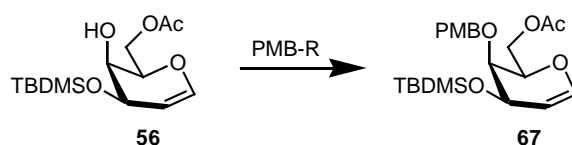
Silyl	Rk.-Bedingungen	Ausbeute	Anmerkungen
TDS	i) NaH, THF, 0°C, 20min; ii) PMBCl, 0 – 22°C, 4d	Spuren im DC	kein Umsatz
TBDMS	i) NaH, THF, 0°C, 20min; ii) PMBCl, 0 – 22°C, 20h	0%	kein Umsatz
TBDMS	i) NaH, THF, 0°C, 20min; ii) PMBBBr, 0 – 22°C, 20h	19% <b>63a</b>	komplexes Gemisch von Nebenprodukten
TBDMS	i) NaH, DMF, 0°C, 30min; ii) PMBBBr, 0°C, 30min	8% <b>62a</b> 19% <b>63a</b>	Umsatz 57%
TBDMS	i) PMBBBr, THF, 22°C; ii) portionsweise NaH eintragen, 2h	5% <b>62a</b> 37% <b>63a</b>	Umsatz 66%
TBDMS	i) NaH, DMF, 0°C, 1h; ii) PMBBBr, TBAI, 0 - 22°C, 4h	18% <b>62a</b> 12% <b>63a</b>	Umsatz 51%
TBDMS	i) NaH, THF, 0°C, 1h; ii) PMBBBr, TBAI, 15-Krone-5, 0 - 22°C, 12h	19% <b>62a</b> 23% <b>63a</b>	Umsatz 74%, komplexes Gemisch von Nebenprodukten
TBDMS	i) PMBBBr, THF, 22°C; ii) portionsweise CaH <sub>2</sub> eintragen, 3d	Spuren im DC	Umsatz 5%
TBDMS	PMBBBr, TBAI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 22°C, 4d	Spuren im DC	Umsatz 5%
TBDMS	i) Ag <sub>2</sub> O, DMF, 0°C; ii) PMBBBr, 0 – 22 °C, 27h	Spuren im DC	Umsatz <b>52a</b> 7%, Umsatz PMBBBr quant.
TBDMS	i) AgOTf, DIPEA, DMF, 0°C; ii) PMBBBr, 0 – 22°C, 18h	Spuren <b>62a</b> 6% <b>63a</b>	Umsatz <b>52a</b> 42%, Umsatz PMBBBr quant.

eine Zersetzung des Galactals ein. Auch die Verwendung von *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat<sup>105</sup> scheiterte an der Zersetzung des Edukts, wahrscheinlich aufgrund der Einwirkung der benötigten Katalysatoren Bortriflourid-Etherat und Trimethylsilyltriflat auf die Enoletherstruktur.

<sup>105</sup> J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738; H. Takaku, S. Ueda, T. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5363; E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, P. Welzel, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5975; N. Hébert, A. Beck, R. B. Lennox, G. Just, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1777.



**Schema 42.** Einführung der *p*-Methoxybenzyliden-Schutzgruppe über TMS-Derivate



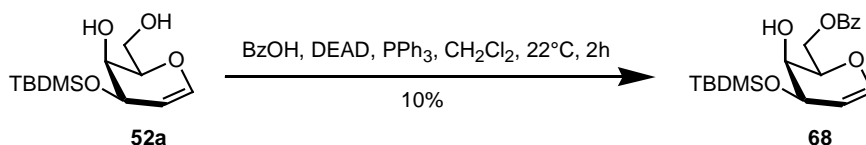
**Schema 43.** Einführung der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe in Galactal-Derivate

**Tabelle 9.** Versuche, eine *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe in **56** einzuführen

Rk.-Bedingungen	Ausbeute	Anmerkungen
i) NaH, THF, 0°C, 20min; ii) PMBCl, 0 – 22°C, 20h	kein Produkt detektierbar	Isomerisierung, Deacetylierung und Zers., 3% <b>56</b> , 4% <b>55a</b> , 21% <b>52a</b>
i) NaH, PhCH <sub>3</sub> , °HexH, 0°C, 20min; ii) PMBCl, TBAI, 0 – 22°C, 20h	kein Produkt detektierbar	Isomerisierung, Deacetylierung und Zers., 6% <b>56</b> , 6% <b>55a</b> , 26% <b>52a</b>
i) Ag <sub>2</sub> O, DMF, 0°C; ii) PMBCl, 0 – 22 °C, 60h	kein Produkt detektierbar	Isomerisierung, wenig Deacetylierung, 37% <b>56</b> , 19% <b>55a</b>
i) Ag <sub>2</sub> O, DMF, 0°C; ii) PMBBBr, 0 – 22 °C, 5h	kein Produkt detektierbar	wenig Isomerisierung 75% <b>56</b> , 12% <b>55a</b>
i) AgOTf, Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Collidin, DMF, 0°C; ii) PMBBBr, 0 – 22°C, 16h	kein Produkt detektierbar	<b>56</b> : kein Umsatz; PMBBBr: quant. Umsatz
i) PMBOC(NH)CCl <sub>3</sub> , °HexH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; ii) cat. BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O, 0 – 22°C, 24h	5%	25% Umsatz, teilweise Zers., bei höherer c(BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O) quant. Zers.
i) PMBOC(NH)CCl <sub>3</sub> , °HexH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; ii) cat. TMSOTf, 0 – 22°C, 60h	kein Produkt detektierbar	kein Umsatz

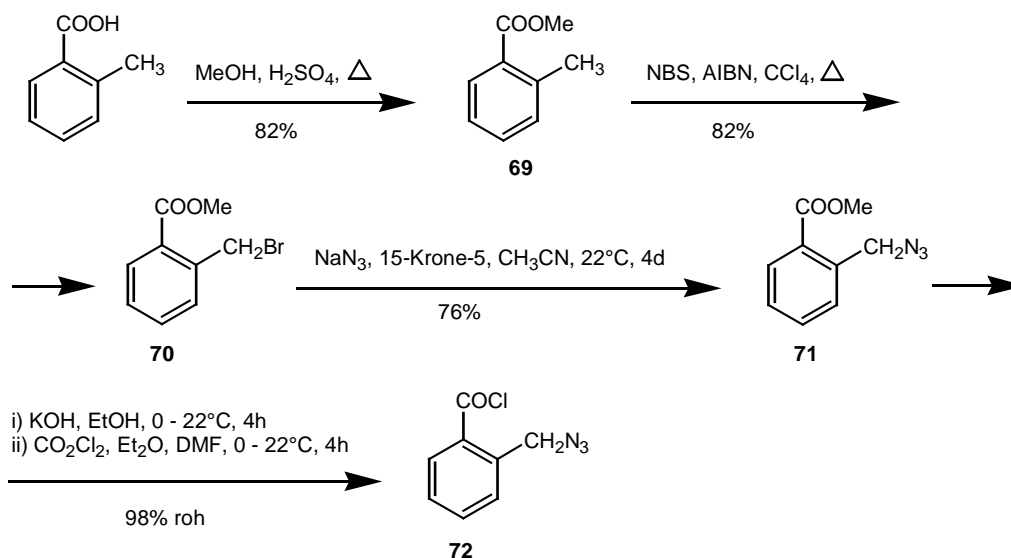
## 3.3.6 Einsatz weiterer Schutzgruppen

Zur Blockierung der primären Hydroxylfunktion in **52a** wurde eine Mitsunobu-Reaktion durchgeführt<sup>106</sup> (Schema 44). Dabei sollte die bessere Zugänglichkeit der Hydroxylgruppe in 6-O-Position die Selektivität sicherstellen. Allerdings führte die Reaktion zu einem komplexen Produktgemisch, wobei das benzylierte Galactal nur in geringen Mengen entsteht. Dies kann mit zu sauren Reaktionsbedingungen für den cyclischen Vinylether erklärt werden, die durch Anwesenheit von Benzoesäure zustandekommen.



**Schema 44.** Benzoylierung über Mitsunobu-Reaktion

Um die bei **60** frei gebliebene 4-Hydroxylfunktion mit einer Schutzgruppe zu blockieren, wurde eine 2-Azidomethylbenzoyl-Gruppe gewählt. Hier muß das Abspaltreagenz nicht mehr in unmittelbare Nähe der Bindungsstelle gebracht werden. In Anlehnung an die 4-Azidobuttersäureester<sup>107</sup> findet die Abspaltung nach Reduktion der Azidogruppe mittels Triphenylphosphin durch Erwärmen über Cyclisierung statt.

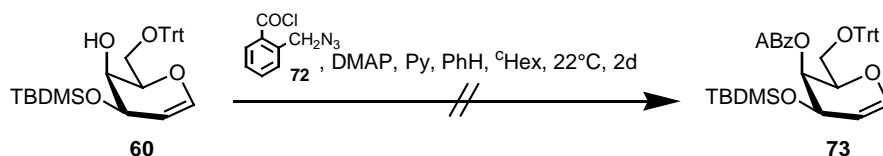


**Schema 45.** Synthese von 2-Azidomethylbenzoesäurechlorid

<sup>106</sup> O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

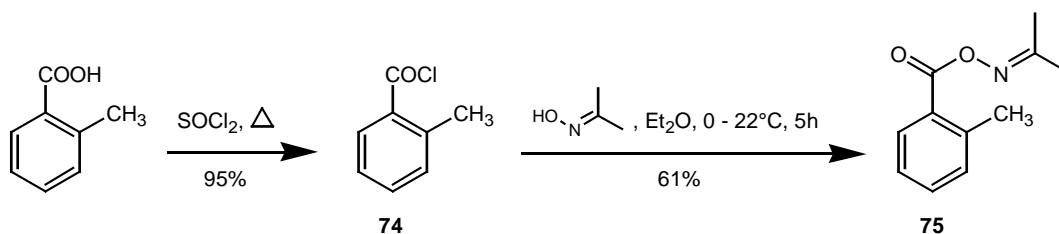
<sup>107</sup> S. Kusumoto, K. Sakai, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1296; S. Velarde, J. Urbina, M. R. Peña, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9541.

Der Versuch, **72** mit dem Galactalderivat **60** umzusetzen, schlug allerdings aus sterischen Gründen fehl (Schema 46).



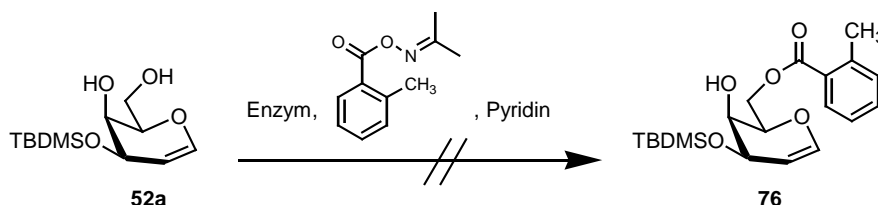
**Schema 46.** Acylierungsversuch mit sterisch überfrachtetem Galactal-Derivat

Um das Konzept der assistierten Schutzgruppenabspaltung mit 2-Azidomethylbenzoesäure-Derivaten auf andere Galactal-Derivate anzuwenden, wurde eine enzymatische Einführung erwogen. Dazu wurde als Modellsubstrat der *o*-Tolylsäureacetonoximester **75** hergestellt (Schema 47), um die generelle Eignung solcher Arylsäure-acetonoximester als Acylierungsreagenzien bei enzymatischen Reaktionen zu untersuchen.



**Schema 47.** Synthese von *o*-Tolylsäureoximester als Modellacyldonor

Allerdings konnte mit keinem Enzym eine Umsetzung mit **52a** als Substrat erreicht werden (Schema 48).

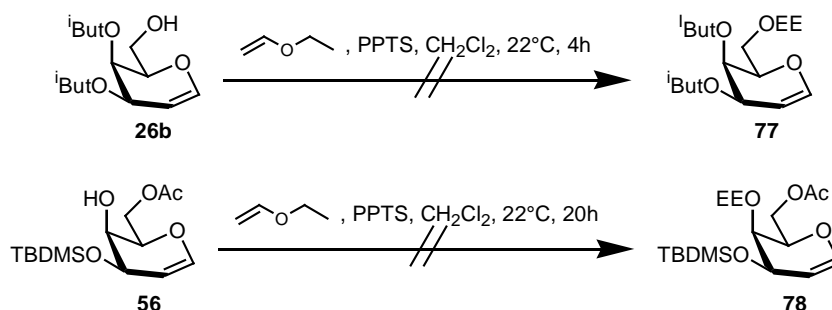


**Schema 48.** Enzymatischer Acylierungsversuch mit arylischem Oximester als Acyldonor

Außerdem wurde der Einsatz der Ethoxyethyl-Schutzgruppe geprüft. Dabei schlug die Einführung über eine Pyridinium-*p*-toluolsulfonat-katalysierte Umsetzung von Ethylvinylether mit **26b** und **56** unter Entstehung komplexer Produktgemische fehl (Schema 49)<sup>108</sup>.

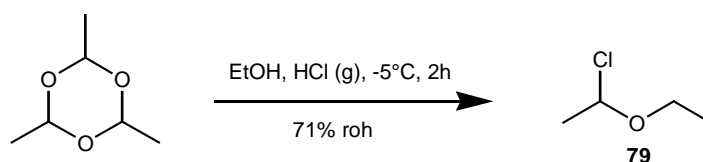
<sup>108</sup> A. Fukuzawa, H. Sato, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4303.

Offensichtlich wird unter den sauren Bedingungen dieser Variante auch der cyclische Vinylether protoniert und damit aktiviert, obwohl Ethylvinylether im großen Überschuß als Lösungsmittelbestandteil der Reaktion vorliegt.



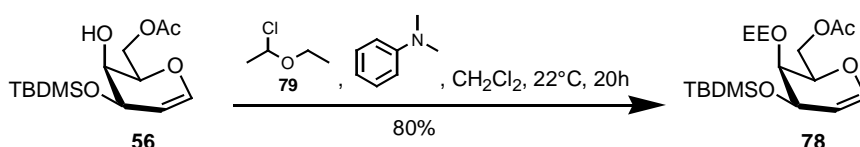
**Schema 49.** Versuche zur Einführung der Ethoxyethyl-Schutzgruppe über Ethylvinylether

Um saure Bedingungen während der Einführung der Ethoxyethyl-Schutzgruppe zu vermeiden, wurde  $\alpha$ -Chlorethyl-ethylether **79** eingesetzt, der sich in Gegenwart von *N,N*-Dimethylanilin nucleophil mit Alkoholen umsetzen läßt<sup>109</sup>. Das Reagenz ist durch Einleiten von HCl in eine ethanolische Lösung von Paraldehyd zu erhalten (Schema 50). Das Produkt kann direkt roh verwendet werden, eine Destillation geht mit Zersetzung einher.



**Schema 50.** Synthese des  $\alpha$ -Chlorethyl-ethylethers

Die Umsetzung unter den durch *N,N*-Dimethylanilin alkalischen Bedingungen erfolgt mit **56** unter Bildung des vollständig geschützten Galactals **78** (Schema 51).



**Schema 51.** Synthese des orthogonal stabil blockierten Galactal-Derivates

<sup>109</sup> M. F. Semmelhack, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2427.



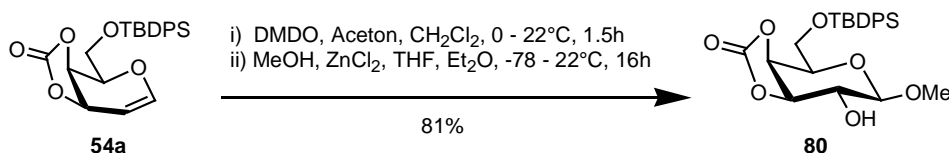
Mit Baustein **78** steht nun ein Galactal-Derivat zur Verfügung, das orthogonal stabil blockiert ist. Die Ethoxyethyl-Schutzgruppe kann erst nach Wiederherstellung des Galactose-Gerüsts unter Mitwirkung von Pyridin-*p*-toluolsulfonat abgelöst werden, da sonst wieder die Gefahr der Aktivierung des cyclischen Vinylethers im Galactal-Gerüst besteht<sup>110</sup>.

---

<sup>110</sup> Diese Eigenschaft von Glycalen wurde inzwischen auch mit dem Einsatz als Anker ausgenutzt: R. S. Dahl, N. S. Finney, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 329.

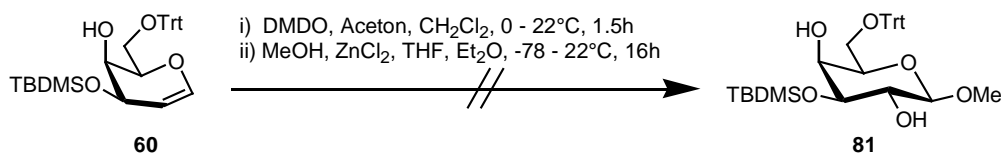
### 3.4 Stabilität der verwendeten Schutzgruppen gegenüber Epoxidierung und Epoxidöffnung

Für den Gebrauch der erhaltenen Galactalderivate zum Aufbau von Galactosederivat-Bibliotheken ist es entscheidend, daß die Schutzgruppen den Bedingungen der Epoxidierung sowie der nachfolgenden Epoxidöffnung standhalten. Deshalb wurde als Test auf Stabilität die Umsetzung mit Dimethyldioxiran mit direkt angeschlossener  $\text{Zn}^{2+}$ -katalysierter Epoxidöffnung mit Methanol als Nucleophil durchgeführt, die die entsprechenden  $\beta$ -Methylgalactoside ergeben sollte<sup>111,112</sup>. Als Modellsubstrat dient Verbindung **54a** (Schema 52), wobei in guten Ausbeuten unter den literaturbekannten Reaktionsbedingungen das  $\beta$ -Methylgalactosid **80** erhalten wird.



**Schema 52.** Synthese des Modell-Methylgalactosids

Bei Durchführung der analogen Reaktionssequenz mit dem Trityl-geschützten Derivat **60** war die Spaltung des Trityl-Ethers unter Bildung von Methyl-trityl-ether zu beobachten, wobei ein komplexes, stark polares Produktgemisch erhalten wurde (Schema 53). Die Spaltung beruht wahrscheinlich auf durch Zink-Ionen verursachte, für den Trityl-Ether zu saure Bedingungen.



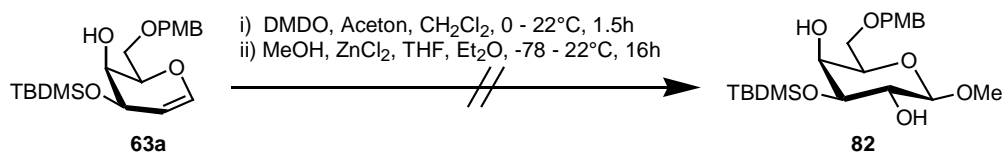
**Schema 53.** Instabilität der Trityl-Gruppe

Bei Anwendung der Epoxidierungs-Epoxidöffnungs-Sequenz auf das in der 6-O-Position als *p*-Methoxybenzylether blockierte Derivat **63a** fand Spaltung des *p*-Methoxybenzylethers

<sup>111</sup> S. J. Danishefsky, R. L. Halcomb, *J. Am Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.

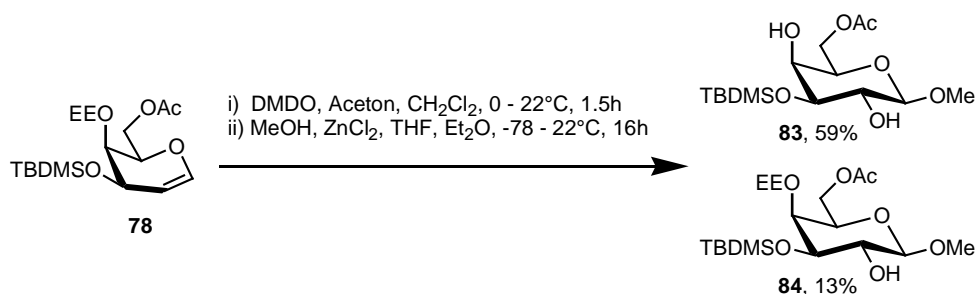
<sup>112</sup> J. Gervay, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5448.

wieder unter Entstehung eines komplexen, stark polaren Produktgemisches statt (Schema 54). Hier ist zu vermuten, daß schon unter den Bedingungen der Epoxidierung mittels Dimethyldioxiran die *p*-Methoxybenzyl-Gruppe durch Oxidation vom Galactal gelöst wird.



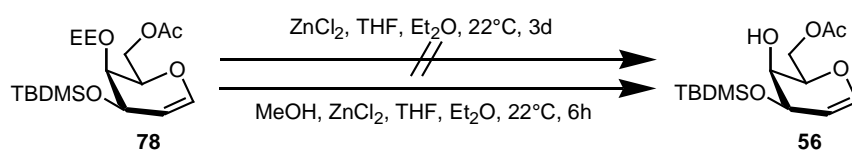
**Schema 54.** Instabilität des *p*-Methoxybenzyl-Ethers

Ebenso wie bei **60** wurde auch die Ethoxyethyl-Schutzgruppe von **78** durch die Lewis-sauren Bedingungen der Epoxidöffnung bei der Reaktionssequenz in Mitleidenschaft gezogen. Es wurde das in 4-*O*-Position deblockierte Methylgalactosid **83** als Hauptprodukt erhalten (Schema 55).



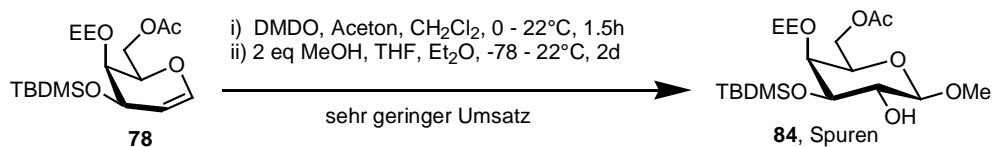
**Schema 55.** Abspaltung der Ethoxyethyl-Gruppe

Die Labilität der Ethoxyethyl-Schutzgruppe gegenüber den Bedingungen der Epoxidöffnung konnte in Kontrollexperimenten gezeigt werden. Hierbei wurde das Galactal-Derivat **78** in einer den üblichen Reaktionsbedingungen entsprechenden Mischung von Tetrahydrofuran und Ether mit Zinkchlorid sowie Methanol behandelt. Hierbei zeigte sich, daß die Ethoxyethyl-Schutzgruppe gegenüber Zinkchlorid allein stabil ist, während bei Zusatz von Methanol eine Ablösung stattfindet (Schema 56). Entsprechend diesen Beobachtungen wurde eine Variation der Reaktionsbedingungen der Epoxidöffnung angestrebt, um die Ethoxyethyl-Schutzgruppe zu erhalten.



**Schema 56.** Ursache für die Spaltung der Ethoxyethyl-Gruppe

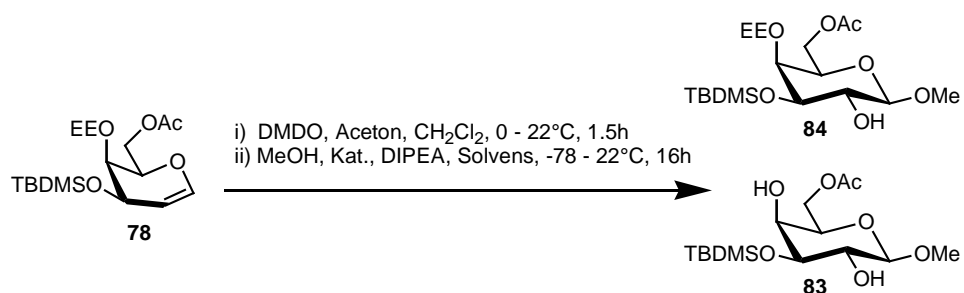
Die Epoxidöffnung durch Methanolyse mit einem leichten Überschuß an Methanol findet in Abwesenheit eines Katalysators wie Zinkchlorid, der über eine Komplexierung des Epoxid-Sauerstoffs das Epoxid aktiviert, nur mit minimaler Reaktionsgeschwindigkeit statt. Dies wurde ebenfalls durch Kontrollexperimente belegt (Schema 57). Das Epoxid bleibt nahezu vollständig erhalten.



**Schema 57.** Unzureichende Reaktivität bei Abwesenheit eines Katalysators

Durch Zusatz der nicht-nucleophilen Hünig-Base (Diisopropylethylamin) bei der Epoxidöffnung unter  $Zn^{2+}$ -Katalyse erreicht man Reaktionsbedingungen, unter denen die Ethoxyethyl-Schutzgruppe erhalten bleibt, aber trotzdem ein präparativ nutzbarer Umsatz erzielt werden kann. Die Hünig-Base wirkt während der Reaktion als Protonenfänger. Dabei ist eine Komplexierung der Zinkionen durch das tertiäre Amin nicht ausgeschlossen, was die Reaktion jedoch nicht unterbindet (Schema 58, Tabelle 10).

Weiterhin wurde versucht, unter den gefundenen Reaktionsbedingungen mit Hünig-Base als Additiv Katalysatoren zu finden, die im Idealfall den Einsatz von Hünig-Base als Hilfsreagenz überflüssig machen könnten. Es stellte sich dabei die Überlegenheit von Zinkchlorid als Katalysator gegenüber den anderen untersuchten Systemen heraus (Schema 58, Tabelle 10).

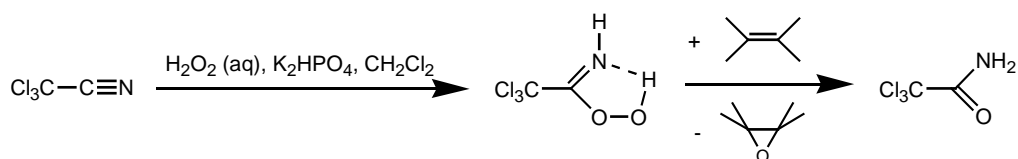


**Schema 58.** Modifizieren der Reaktionsbedingungen und Suche nach geeigneten Katalysatoren

**Tabelle 10.** Modifizieren der Reaktionsbedingungen und Suche nach geeigneten Katalysatoren

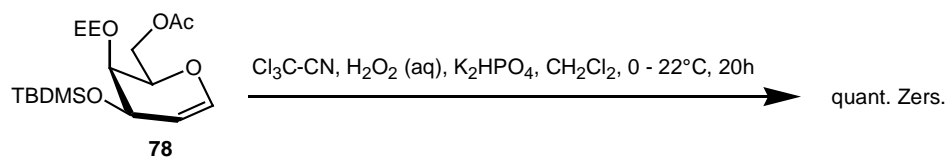
Katalysator	Solvens	Ausbeute	Anmerkungen
ZnCl <sub>2</sub>	THF, Et <sub>2</sub> O	78% <b>84</b> , Spuren <b>83</b>	
ZnBr <sub>2</sub>	THF, Et <sub>2</sub> O	65% <b>84</b> , Spuren <b>83</b>	
Zn(OTf) <sub>2</sub>	THF, Et <sub>2</sub> O, DMF	30% <b>84</b> , 8% <b>83</b>	mehrere Nebenprodukte
	THF, DMF	22% <b>84</b> , 25% <b>83</b>	mehrere Nebenprodukte
	THF, CH <sub>3</sub> CN	Spuren <b>84</b> , 60% <b>83</b>	
	THF, Py	Spuren <b>84</b> und <b>83</b>	starke Zersetzung
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	THF, Et <sub>2</sub> O	22% <b>84</b> , 18% <b>83</b>	leichte Zersetzung
LiClO <sub>4</sub>	THF	Spuren <b>84</b>	sehr geringer Umsatz

Zur Epoxidierung von Glycal-Derivaten wurde von Danishefsky et al. Dimethyldioxiran als geeignetes Reagens gefunden, das unter milden, nicht-sauren Reaktionsbedingungen quantitativ zu den entsprechenden Glycal-Epoxiden führt<sup>69</sup>. Das Dimethyldioxiran ist typischerweise nur in 0.07-molarer Lösung in Aceton zu erhalten. Die Gewinnung ist recht aufwendig, und die erhaltenen Lösungen sind bei -40°C nur wenige Wochen haltbar<sup>113</sup>. Deshalb wurde hier ein anderes Epoxidierungsverfahren von Bach et al. erprobt, das in einer der Priljeschajew-Reaktion analogen Weise mittels Trichlorimidoperessigsäure unter annähernd neutralen Bedingungen zu Epoxiden führt (Schema 59)<sup>114</sup>. Die Imidopersäure wird dabei in Gegenwart der zu epoxidierenden Doppelbindung aus Wasserstoffperoxid und Trichloracetonitril hergestellt und *in situ* umgesetzt. Neutrale bis leicht alkalische Bedingungen werden durch Zugabe von K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> als Puffer sichergestellt.

**Schema 59.** Der Priljeschajew-Reaktion analoges, neutrales Epoxidierungsverfahren

In Gegenwart des orthogonal blockierten Galactal-Derivates **78** zeigte sich jedoch, daß nur ein geringer Umsatz erfolgt und keine Epoxidierung, sondern Nebenreaktionen zu einem komplexen, stark polaren Produktgemisch führen (Schema 60). Damit ist diese Variante zur Epoxidierung für das untersuchte System unbrauchbar.

<sup>113</sup> nach I. Shinkai (Ed.) *Org. Synth.* 74, Wiley, New York, Weinheim, 1997, 91.<sup>114</sup> L. A. Arias, S. Adkins, C. J. Nagel, R. D. Bach, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 888.

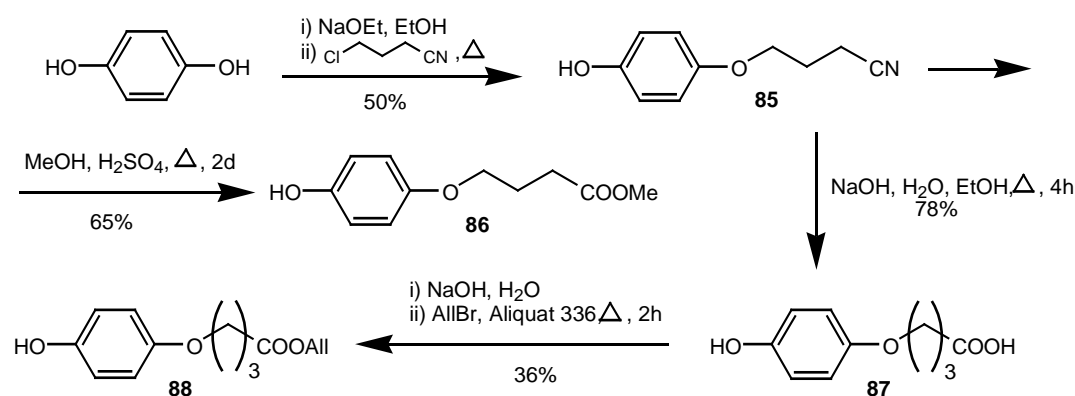


**Schema 60.** Epoxidierungsversuch mit dem der Priljeschajew-Reaktion analogen Verfahren

### 3.5 Verankerungsstrategien

#### 3.5.1 Ein oxidativ spaltbarer Anker

Basierend auf *p*-Methoxyphenolethern als oxidativ spaltbaren Schutzgruppen, die über eine Mitsunobu-Reaktion an primäre Hydroxylfunktionen einzuführen sind<sup>115</sup>, ist ein Ankersystem entwickelt worden, das sich an Galactose einführen läßt. Das hierbei verwendete 4-(*p*-Hydroxyphenyl)-oxybuttersäure-Derivat läßt sich über die Säurefunktion an ein Aminomethylpolystyrolharz anheften<sup>18</sup>. Es wird über Monoveretherung von Hydrochinon synthetisiert (Schema 61).

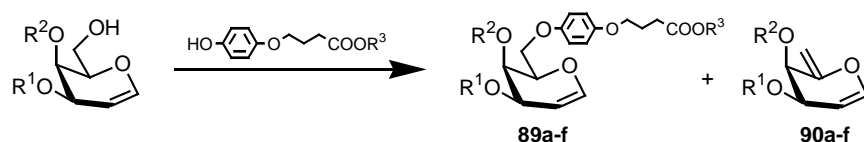


**Schema 61.** Synthese von Hydrochinon-monoethern als oxidativ spaltbare Anker

Die Hydrochinonmonoether sollten über eine Mitsunobu-Reaktion durch Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe an die freie primäre Hydroxylfunktion von Galactal-Bausteinen angebracht werden. Die phenolische Hydroxylfunktion sollte hierfür eine ausreichende Acidität aufweisen. Offenbar reicht diese aber schon zur Aktivierung des cyclischen Vinylothers aus, so daß die Einführung des Ankers nur mit geringen Ausbeuten gelingt und mit Zersetzung der verwendeten Galactal-Derivate einhergeht. Generell ist der Umsatz unvollständig, und es entsteht ein komplexes Produktgemisch. Auch eine für den Gebrauch mit weniger aciden Säurekomponenten geeignete Reagenzienkombination als Variante der Mitsunobu-Reaktion führte nicht zur Verbesserung (Schema 62, Tabelle 11)<sup>116</sup>.

<sup>115</sup> T. Fukuyama, A. A. Laud, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291.

<sup>116</sup> T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639; J.-Y. Lai, J. Yu, R. D. Hawkins, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5691; J. R. Falck, J.-Y. Lai, S. D. Cho, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2903.

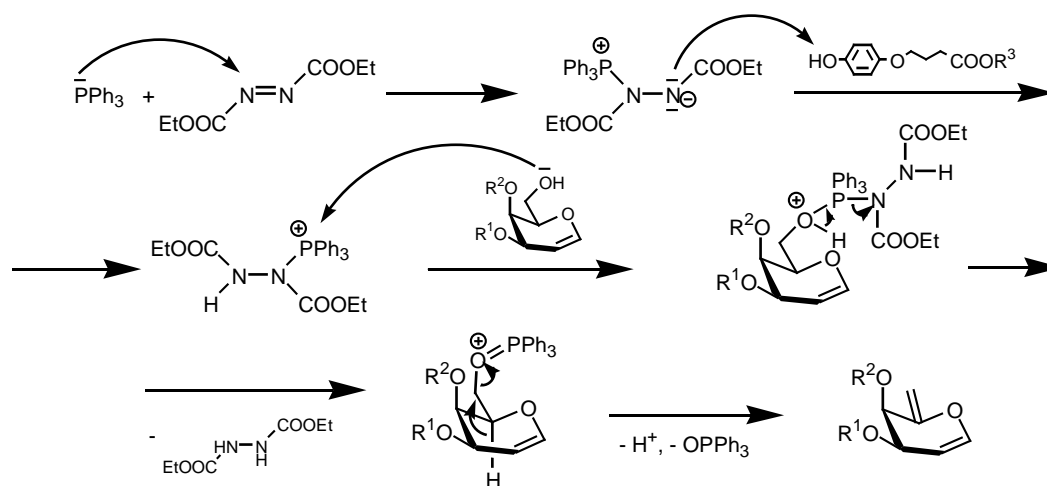


**Schema 62.** Einführungsversuche von Hydrochinonmonoethern über Mitsunobu-Reaktionen

**Tabelle 11.** Einführungsversuche von Hydrochinonmonoethern über Mitsunobu-Reaktionen

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rk.-Bedingungen	Ausbeute
<b>a</b>	H	H	All	DEAD, PPh <sub>3</sub> , DCM 22°C, 4h	quant. Zers.
<b>b</b>	H	<sup>i</sup> But	Me	DEAD, PPh <sub>3</sub> , DCM 22°C, 20h, 40°C, 0.5h	Spuren <b>89b</b> , 5% <b>90b</b>
<b>c</b>	<sup>i</sup> But	<sup>i</sup> But	All	DEAD, PPh <sub>3</sub> , DCM 22°C, 5h	3% <b>89c</b> , 18% <b>90c</b>
<b>d</b>	TBDMS	H	Me	DEAD, PPh <sub>3</sub> , DCM 22°C, 5h	Spuren <b>89d</b> und <b>90d</b>
<b>e</b>	TDS	H	Me	DEAD, PPh <sub>3</sub> , DCM 22°C, 24h	Zers.
<b>f</b>	TDS	Ac	Me	ADDP, PBu <sub>3</sub> , DCM, 22°C, 4h	Spuren im DC

Die niedrigen Ausbeuten sind eventuell auf mangelnde Nucleophilie der phenolischen Hydroxylfunktion zurückzuführen, die zusammen mit der sterischen Hinderung am Substrat auch die Bildung des Eliminierungsproduktes in Konkurrenz zur Substitutionsreaktion nach Mitsunobu erklären könnte.

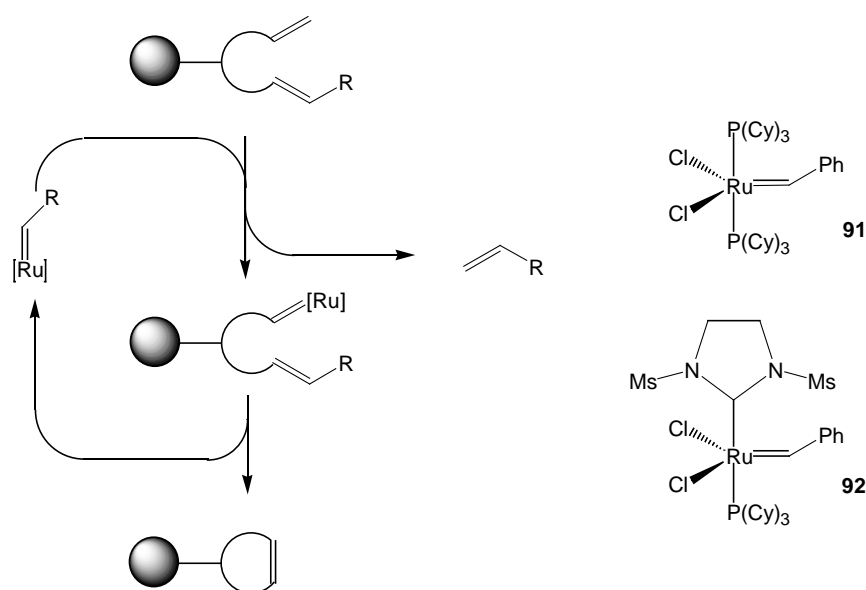


**Schema 63.** Vermutlicher Eliminierungsmechanismus



### 3.5.2 Ein durch Metathese spaltbarer Anker

Blechert et al. stellten das Konzept vor, Metathese zur Spaltung von Substraten von einem Harz zu nutzen. Sie bewiesen die Leistungsfähigkeit dieses Ansatzes bei der Synthese von substituierten Styrol-Derivaten, wobei die Doppelbindung des Styrols bei Abspaltung unter Rutheniumkatalyse erhalten wurde<sup>117</sup>. Schmidt et al. konnten dieses Konzept auf Oligosaccharid-Synthesen übertragen<sup>118</sup>.



**Schema 64.** Metathese als Spaltungskonzept und geeignete Grubbs-Katalysatoren

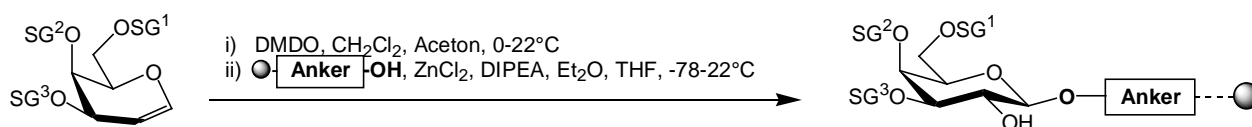
Die Vorteile der Metathese zur Abspaltung von einer festen Phase bestehen in der häufig hohen Reinheit der Produkte bei Abspaltung unter Ringbildung, in der Einführung der Doppelbindung als zusätzlicher Funktionalität, in den milden Spaltbedingungen und in der Toleranz des Grubbs-Katalysators gegenüber einem weiten Spektrum von funktionellen Gruppen. Nachteilig sind neben der hohen Oxidationsempfindlichkeit der Grubbs-Katalysatoren **91** und **92** in Lösung der zusätzliche Aufwand, der zur Entfernung von Katalysatorresten nach Abspaltung erforderlich wird, da diese gerade bei pharmakologischer Testung störend sind. Die verfügbaren Methoden hierfür beruhen auf Oxidation des Rutheniumkomplexes und nachfolgender Filtration der entstandenen Oxide<sup>119</sup>.

<sup>117</sup> J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348.

<sup>118</sup> L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 1802.

<sup>119</sup> H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4137; L. A. Paquette, J. D. Schloss, I. Efremov, F. Fabris, F. Gallou, J. Mendez-Andino, J. Yang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1259; Y. M. Ahn, K. L. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411.

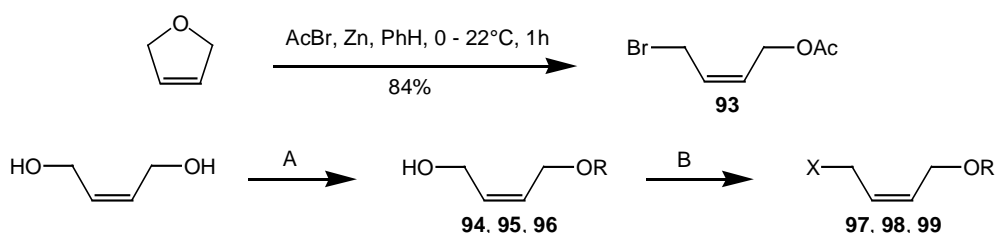
Die für die spätere Abspaltung durch Metathese nötigen Doppelbindungen eines Ankers sind unvereinbar mit einer Epoxidierung des angehenden Substrats durch Dimethyldioxiran, da die Doppelbindungen im Anker dabei wahrscheinlich in Mitleidenschaft gezogen würden. Allerdings bietet sich bei Galactalen die Möglichkeit, sie als Substrat im Zuge der Epoxidöffnung nach der Epoxidierung an eine Hydroxylfunktion eines Ankers an einer festen Phase anzubinden (Schema 65).



**Schema 65.** Verankerung der Galactose über anomere Position bei Epoxidöffnung

Entsprechend muß der durch Metathese zu spaltende Anker eine Hydroxylfunktion aufweisen. Bei Verwendung von Aminomethylpolystyrol als feste Phase ist die Anbindung des Ankers über eine Carboxylfunktion zu realisieren. In dem aufzubauenden Anker müssen beide Doppelbindungen in einem für eine Metathese möglichst günstigen Abstand vorhanden sein, damit eine Cyclisierung unter Freisetzen des Substrates ungehindert verlaufen kann, beispielsweise unter Bildung eines thermodynamisch favorisierten Cyclopentenrings.

Entsprechend diesen Anforderungen wurde der Anker über Malonester- bzw. Acetessigester-Synthese konstruiert. Die Anbindung des Galactals ist hierbei über einen 1-Hydroxyl-2-butenyl-Rest geplant. Benötigte Butenylhalogenide wurden ausgehend von 2,5-Dihydrofuran oder 2-*cis*-Buten-1,4-diol hergestellt (Schema 66, Tabellen 12 und 13)<sup>120</sup>.



**Schema 66.** Synthese von substituierten 2-Butenylhalogeniden

<sup>120</sup> W. Reppe, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1966**, 596, 1;

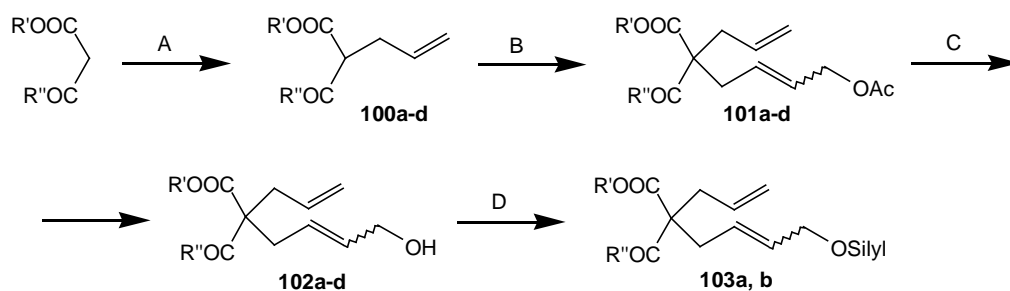
**Tabelle 12.** Monoblockieren des Butendiols

R	Rk.-Bedingungen A	Ausbeute
Ac	Ac <sub>2</sub> O, Py, 0°C-22°C, 16h	60% <b>94</b>
TDS	TDS-Cl, NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 22°C, 20h	98% <b>95</b>
TBDPS	TBDPS-Cl, NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 22°C, 22h	96% <b>96</b>

**Tabelle 13.** Blockieren der verbliebenen Hydroxylfunktion

R	X	Rk.-Bedingungen B	Ausbeute
Ac	Cl	TsCl, Py, CHCl <sub>3</sub> , 0 – 22°C, 18h	18% <b>97</b>
Ac	Br	PBr <sub>3</sub> , Py, 0 – 22°C, 18h	Zers.
TDS	Br	SOBr <sub>2</sub> , Py, Et <sub>2</sub> O, 0 – 22°C, 3h	Zers.
TBDPS	Cl	SOCl <sub>2</sub> , Py, Et <sub>2</sub> O, 0 – 22°C, 3h	83% <b>98</b>
TBDPS	Cl	TsCl, Py, CHCl <sub>3</sub> , 0 – 22°C, 18h	31% <b>98</b>
TBDPS	Br	PBr <sub>3</sub> , Py, 0 – 22°C, 5h	Zers.
TBDPS	Br	SOBr <sub>2</sub> , Py, Et <sub>2</sub> O, 0 – 22°C, 3h	80% <b>99</b>

Mit den so hergestellten Bausteinen wurden Malonester- bzw. Acetessigester-Synthesen durchgeführt (Schema 67, Tabellen 14 bis 17).

**Schema 67.** Synthesen mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen**Tabelle 14.** Erste Alkylierung der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

R'	R''	Rk.-Bedingungen A	Ausbeute
Et	OEt	i) NaOEt, EtOH, ii) AllBr, reflux, 2h	57% <b>100a</b>
Me	OMe	i) NaOMe, MeOH, ii) AllBr, reflux, 2h	79% <b>100b</b>
Et	Me	i) NaOEt, EtOH, ii) AllBr, reflux, 1h	83% <b>100c</b>
Me	Me	i) NaOEt, EtOH, ii) AllBr, reflux, 1h	82% <b>100d</b>

**Tabelle 15.** Zweite Alkylierung der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

R'	R''	Rk.-Bedingungen B	Ausbeute
Et	OEt	i) NaH, Et <sub>2</sub> O, ii) <b>93</b> , 0 - 22°C, 2h	85% <b>101a</b>
Me	OMe	i) NaH, Et <sub>2</sub> O, ii) <b>93</b> , 0 - 22°C, 2h	41% <b>101b</b>
Et	Me	i) NaH, Et <sub>2</sub> O, ii) <b>93</b> , 0 - 22°C, 2h	76% <b>101c</b>
Me	Me	i) NaH, Et <sub>2</sub> O, ii) <b>93</b> , 0 - 22°C, 2h	77% <b>101d</b>
Et	OEt	i) NaOEt, EtOH, ii) <b>93</b> , reflux, 3h	40% <b>102a</b>
Me	OMe	i) NaOEt, EtOH, ii) <b>93</b> , reflux, 3h	Zers.
Et	Me	i) NaOEt, EtOH, ii) <b>93</b> , reflux, 3h	33% <b>102c</b>

**Tabelle 16.** Deblockieren der eingeführten Seitenkette

R'	R''	Rk.-Bedingungen C	Ausbeute
Et	OEt	cat. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, 22°C, 2h	90% <b>102a</b>
Me	OMe	cat. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, 22°C, 2h	92% <b>102b</b>
Et	Me	cat. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, 22°C, 2h	95% <b>102c</b>
Et	Me	cat. NaOMe, MeOH, 22°C, 3h	76% <b>102c</b>
Me	Me	cat. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, 22°C, 2h	87% <b>102d</b>

**Tabelle 17.** Silylieren der freigelegten Hydroxylfunktion

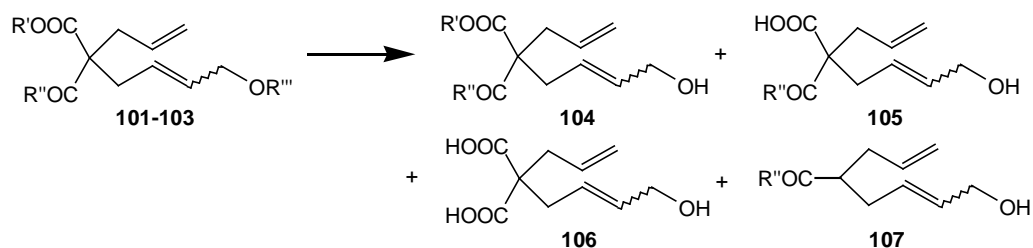
R'	R''	Silyl	Rk.-Bedingungen D	Ausbeute
Et	OEt	TDS	TDSCl, Imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 22°C, 2h	87% <b>103a</b>
Et	Me	TDS	TDSCl, Imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 22°C, 2h	89% <b>103b</b>

Anschließend sollten über eine Verseifung der Ester mit nachfolgender Decarboxylierung eine sekundäre Carbonsäure bzw. ein verzweigtes Keton erhalten werden. Auch die Synthese einer nur noch einfach veresterten Malonsäure wurde angestrebt<sup>121,122</sup> (Schema 68, Tabelle 18). Allerdings erwies sich die Hydrolyse der doppelt alkylierten Malonsäureester bzw. Acetessigester als problematisch. Die Stabilität des Silylethers war nicht sicherzustellen, was den für eine effektive Extraktion der Carbonsäure nötigen sauren Bedingungen zuzuschreiben ist. Dies führt zu stark hydrophilen, voll deblockierten Bausteinen. Als weitere mögliche

<sup>121</sup> *Organikum*, 20. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

<sup>122</sup> D. S. Breslow, E. Baumgarten, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1286; Elsinger, Schreiber, Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 116.

Nebenreaktion sind hier auch Cyclisierungen sowie Lactonisierung zu vermuten, wobei entsprechende Produkte nicht isoliert werden konnten.



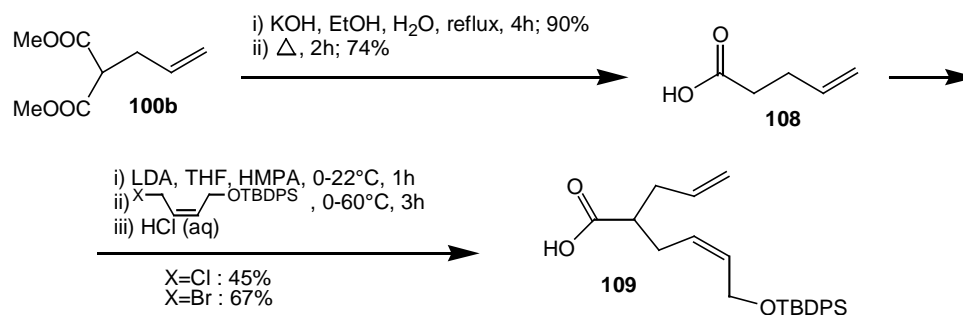
**Schema 68.** Verseifungsversuche

**Tabelle 18.** Verseifungsversuche

R'	R''	R'''	Rk.-Bedingungen	Ausbeute	Anmerkungen
Et	OEt	TDS	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , EtOH, H <sub>2</sub> O, reflux, 4h		kein Umsatz
Et	OEt	TDS	1M NaOH, Aceton, H <sub>2</sub> O, 22°C, 1d		kein Umsatz
Et	OEt	TDS	0.5M KOH, EtOH, H <sub>2</sub> O, reflux, 2h	stark polares Produktgemisch	
Et	OEt	TDS	0.75M KOH, EtOH, reflux, 2h	13% <b>104a</b> , 7.5% <b>105a</b>	48% Umsatz
Et	Me	TDS	LiI, DMF, 100°C, 6h		kein Umsatz
Et	Me	H	1.25M NaOH, H <sub>2</sub> O, reflux, 3.5h	Spuren D im DC	kaum Umsatz
Et	Me	Ac	1.25M NaOH, MeOH, H <sub>2</sub> O, reflux, 6h	45% <b>107c</b>	
Et	Me	Ac	3.3M KOH, EtOH, H <sub>2</sub> O, reflux, 6h	komplexes Produktgemisch	

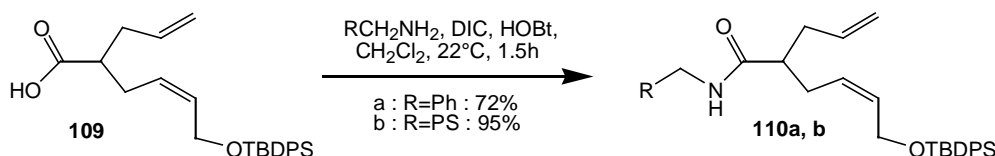
Aufgrund der unerwarteten Schwierigkeiten in Verbindung mit der Hydrolyse der Malonester- und Acetessigester-Derivate wurde eine andere Strategie zur Synthese des Ankers als  $\alpha$ -verzweigte Carbonsäure verfolgt, wobei 4-Pentensäure mit Lithiumdiisopropylamid als Base deprotoniert und nachfolgend alkyliert wird<sup>123</sup>. 4-Pentensäure **108** ist leicht und in hohen Ausbeuten ausgehend von Allylmalonsäureestern darstellbar (Schema 69).

<sup>123</sup> N. Petragani, M. Yonashiro, *Synthesis* **1982**, 521; P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, J. M. Chirinka, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 451.



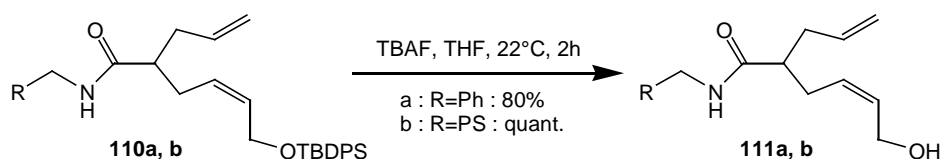
**Schema 69.** Synthese eines durch Metathese spaltbaren Ankers

Der so synthetisierte Anker lässt sich mit seiner Carboxylfunktion mit benzylicchen Aminen wie im Benzylamin oder im Aminomethylpolystyrol unter Mitwirkung von Dicyclohexylcarbodiimid bzw. Diisopropylcarbodiimid sowie *N*-Hydroxybenzotriazol zum Amid umsetzen. Das Benzylamid **110a** kann für Modellexperimente in Lösung herangezogen werden (Schema 70).



**Schema 70.** Synthese des Amids des Ankers

Anschließend lässt sich der Silylether fluorid-katalysiert ablösen, und die freigelegte Hydroxylfunktion steht für weitere Umsetzungen zur Verfügung (Schema 71).

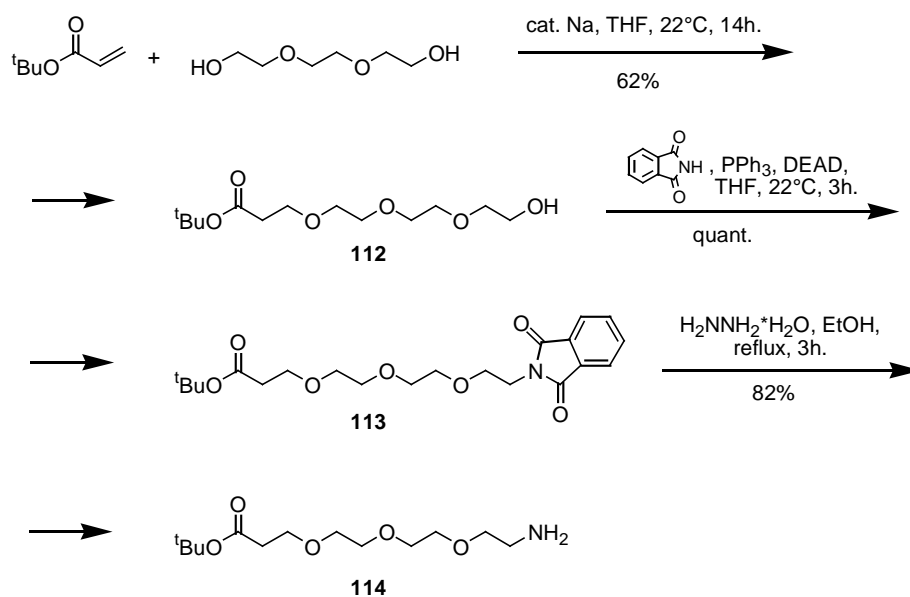


**Schema 71.** Freilegen der Hydroxylfunktion des Ankers

Um unerwünschte sterische Effekte und sonstige Wechselwirkungen des Ankers oder des Metathesekatalysators durch die Nähe des Polystyrolgerüsts der festen Phase zu minimieren, wurde ein Spacer konstruiert. Eine Carboxylfunktion dient dabei zur Anbindung an Aminomethylpolystyrol, und über eine Amino-Funktion wird der oben beschriebenen Anker als Amid angeknüpft.

Ausgehend von Acrylsäure-*tert.*-butylester erfolgt mit einfach deprotoniertem Triethylen-

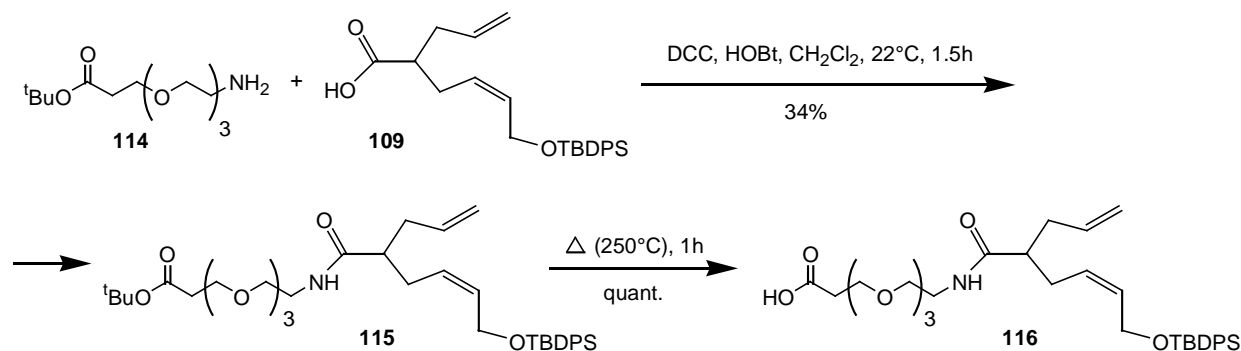
glycol eine Michaeladdition<sup>124,125</sup>. Durch eine Mitsunobu-Reaktion wird die Hydroxylfunktion in einen Phthalimid-Rest umgewandelt<sup>126</sup>, der analog der Gabriel-Synthese nach Hydrazinolyse eine Amino-Funktion hinterläßt<sup>77</sup> (Schema 72).



**Schema 72.** Synthese eines Spacers mit Triethylglycol

Die Anbindung von **114** an den als *tert.*-Butyldimethylsilylether geschützten Anker **109** erfolgt mit Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenzotriazol als Kupplungsreagenzien. Abschließend wird der *tert.*-Butylester durch Erhitzen gespalten (Schema 73).

Analog den Operationen zur Einführung des Ankers ohne Spacer läßt sich die Anbindung von **116** an Aminomethylpolystyrol mit anschließender Freilegung der Hydroxylfunktion realisieren (Schema 74).

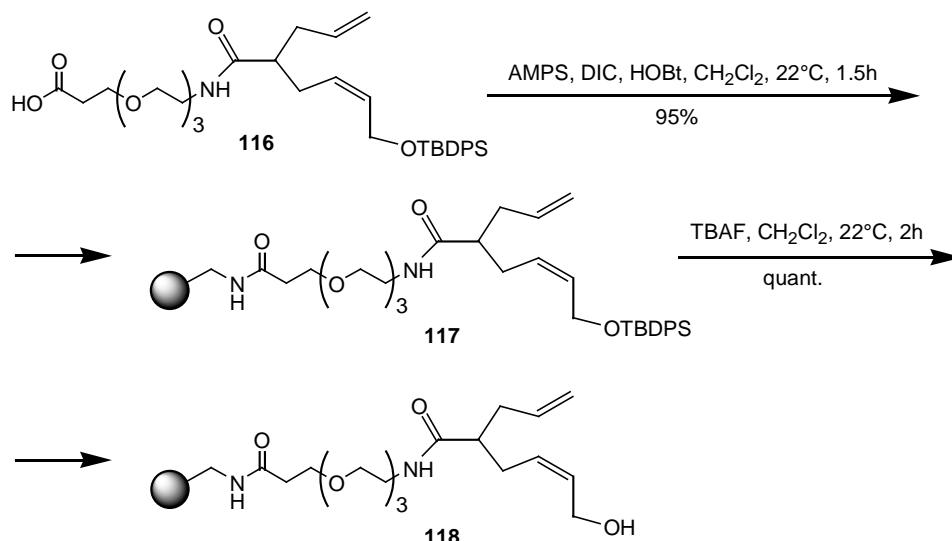


**Schema 73.** Synthese eines Anker-Spacer-Konjugats

<sup>124</sup> O. Seitz, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1995.

<sup>125</sup> M. Gewehr, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1996.

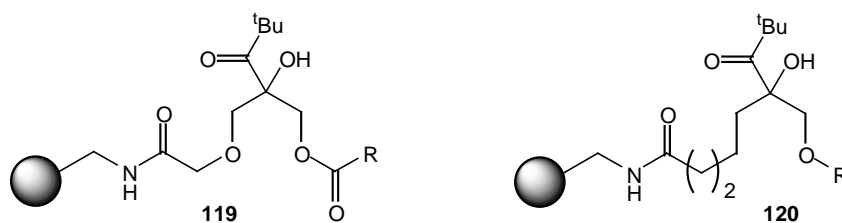
<sup>126</sup> W. R. Roush, J. A. Straub, R. J. Brown, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5127.



**Schema 74.** Einführen des Anker-Spacer-Konjugats an AMPS

### 3.5.3 Ein photolytisch spaltbarer Anker

Giese et al. entwickelten auf Basis des 2-Pivaloylglycerin-Gerüsts einen photolabilen Anker **119**, der über eine Amidbindung an das Harz gebunden ist und über eine weitere Hydroxylfunktion die Anbindung von Carbonsäuren als Ester ermöglicht<sup>127</sup>. Das analoge Ankersystem **120** gestattet auch die reversible Anknüpfung von Alkoholen als Ether<sup>128</sup> (Schema 75).



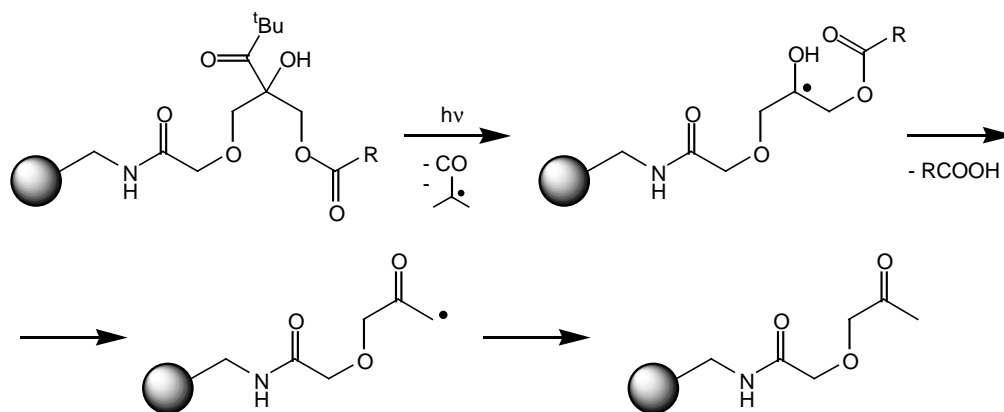
**Schema 75.** Photolabile Anker-Systeme nach Giese

Die Photolyse unter Freisetzung des Substrates folgt einem Norrish-Typ I-Mechanismus und startet mit der homolytischen Spaltung der Pivaloyl-Gruppe am quartären Kohlenstoffatom des Ankers. Das entstandene Radikal stabilisiert sich unter Homolyse des angebundenen Substrates und Formierung eines Ketons (Schema 76).

<sup>127</sup> S. Peukert, B. Giese, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9045.

<sup>128</sup> R. Glatthar, B. Giese, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2315.



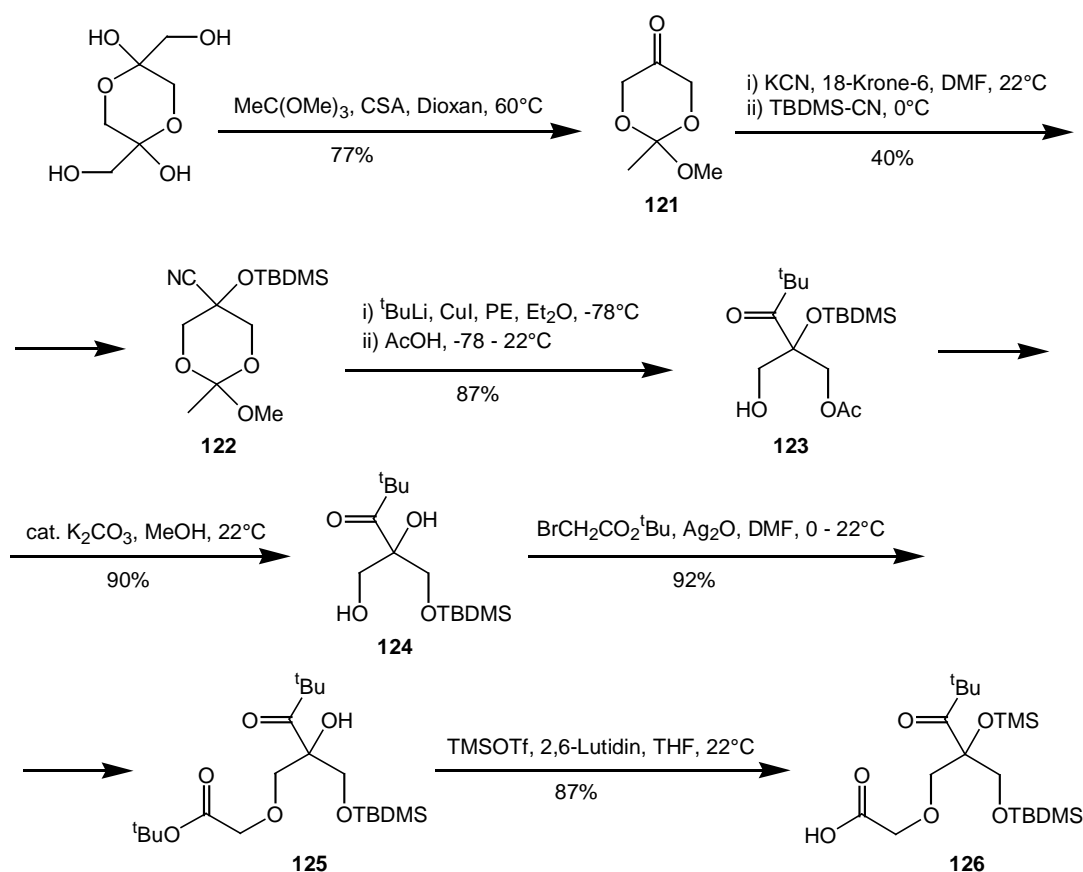


**Schema 76.** Spaltprinzip des photolabilen Linker-Systems

Der Anker ist für eine kombinatorische Synthese vielseitig verwendbar, da er einem breiten Spektrum von Reaktionsbedingungen standhält, unter anderem Epoxidierungsbedingungen unter Einsatz von Dimethyldioxiran. Insofern wäre auch die Epoxidierung von angebondenem Galactal an der festen Phase möglich. Eine Anbindung könnte beispielsweise als Carbonat erfolgen, das sich elektronisch gesehen ähnlich einer Esterbindung verhalten sollte. Nach Abspaltung vom Harz als Kohlensäurehalbester würde ein spontaner Zerfall zu Kohlendioxid und dem entsprechenden Alkohol erfolgen.

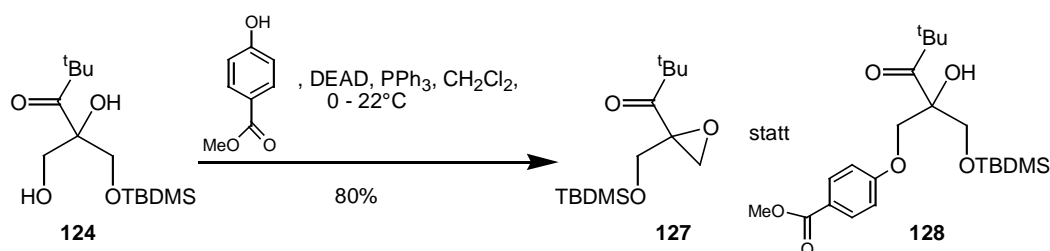
Die Synthese des Ankers geht von Dihydroxyaceton-Dimer aus, das nach Umestern und nachfolgender Bildung eines *tert.*-Butyldimethylsilyl-geschützten Cyanhydrins durch Behandeln mit *tert.*-Butyllithium und Spaltung des Orthoesters in ein 2-Pivaloyl-Glycerin-Derivat mit einer freien Hydroxylfunktion umgewandelt wird. Die Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe geht einher mit einer Silylgruppenwanderung, und in die freie primäre Alkoholfunktion läßt sich ein Essigsäure-*tert.*-butylester einführen. Der sterisch anspruchsvolle *tert.*-Butyl-Rest verhindert die intramolekulare Lactonisierung mit der tertiären Hydroxylfunktion. Nach Blockieren letzterer als Trimethylsilyl-Ether ist eine Esterspaltung möglich, um nachfolgend die freigelegte Carboxylfunktion als Amid an Aminomethylpolystyrol zu knüpfen (Schema 77).

Ausgehend von **124** wurde versucht, den Einsatz von Bromessigsäure-*tert.*-butylester durch eine Veretherung mit einem *p*-Hydroxybenzoesäureester zu umgehen, wodurch eine Lactonisierung durch die starre Phenyleneinheit ausgeschlossen wäre.



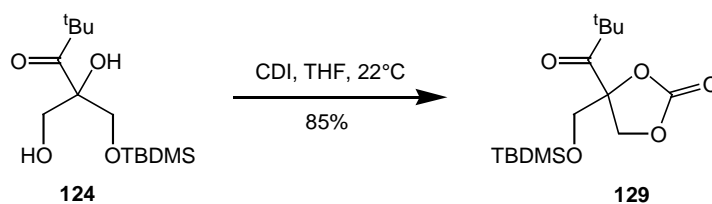
**Schema 77.** Synthese des photolabilen Linkers nach Giese

Der Alkylarylether sollte aufgrund der sauren Eigenschaften der phenolischen Hydroxylfunktion mittels Mitsunobu-Reaktion eingeführt werden. Allerdings wurde unter den typischen Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion kein entsprechendes Produkt erhalten (Schema 78). Dies könnte auf die hohe Raumerfüllung der Pivaloyl-Gruppe verbunden mit der *tert.*-Butyldimethylsilyl-Gruppe zusammenhängen, die insgesamt zu einem sterisch sehr anspruchsvollen System führen, so daß eine strenge  $S_N2$ -Reaktion mit dem Phenolat nicht mehr ablaufen kann. Das bei diesen Versuchen isolierte Produkt läßt sich am ehesten mit der Struktur eines Oxirans in Einklang bringen, wobei hier der Rückseitenangriff intramolekular  $S_N2$ -artig verlaufen könnte.



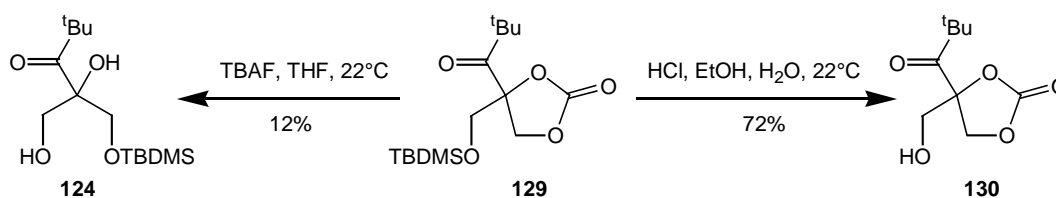
**Schema 78.** Versuch der Modifizierung der Anker-Synthese

Der Versuch der Einführung eines *N*-Imidazolyl-carbonyl-Restes an die primäre Hydroxylfunktion von **124** schlug fehl, da sich trotz sterischer Hinderung bevorzugt das fünfgliedrige, cyclische Carbonat unter Einbeziehen der tertiären Hydroxylfunktion bildet (Schema 79).



**Schema 79.** *Synthese eines cyclischen Carbonats*

Behandelt man die so entstandene Verbindung **129** mit Tetrabutylammoniumfluorid, so wird unter Rückbildung von **124** das cyclische Carbonat gespalten. Der Silylether ist durch Einwirken von salzsaurem Ethanol ablösbar<sup>129</sup> (Schema 80).



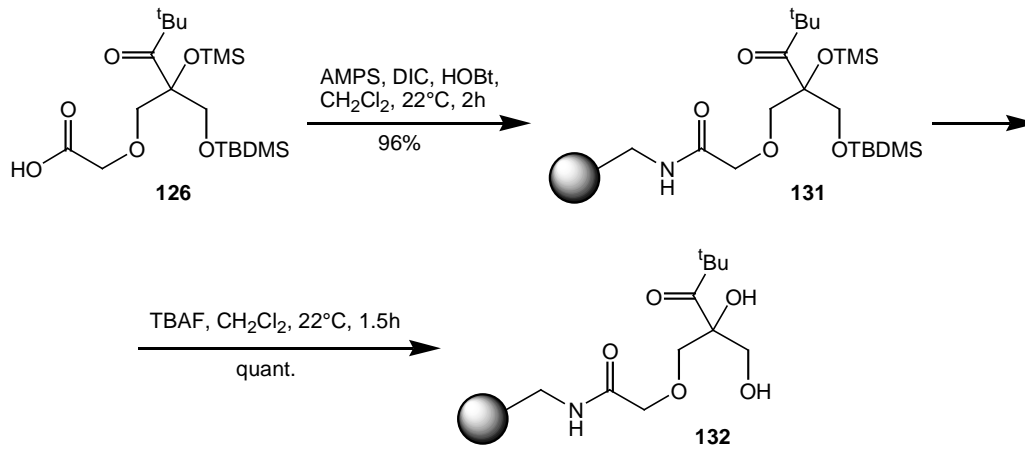
**Schema 80.** *Stabilität der eingeführten Schutzgruppen*

Eine Mitsunobu-Reaktion mit **130** analog der oben beschriebenen mit *p*-Hydroxybenzoesäuremethylester schlug ebenso fehl.

Da keine Abwandlung des Ankers von Giese et al. gelang, wurde der Anker unverändert übernommen und an Aminomethylpolystyrol eingeführt. Nachfolgend können die silylgeschützten Hydroxylfunktionen freigelegt werden (Schema 81).

Ein Carbonat könnte wahrscheinlich dann eingeführt werden, wenn der entsprechende anzubindende Alkohol vorher beispielsweise in einen Chlorameisensäureester überführt wird. Eine Reaktion ist dann nur an der primären Hydroxylfunktion zu erwarten. Dies wurde hier nicht versucht. Auch die Einführung der Galactose mit Epoxidöffnung des Galactalepoxids ist durch das Vorhandensein entsprechender Hydroxyl-Funktionen denkbar, und gemäß dem von Giese et al. inzwischen auch für Alkohole gezeigte Konzept mit Anker **120** müsste eine Abspaltung des entsprechenden Galactose-Derivates möglich sein.

<sup>129</sup> R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797.



**Schema 81.** Einführung des photolabilen Ankers an AMPS und Deblockieren

### 3.6 Analytik am Harz

Die quantitative Bestimmung von Umsätzen bei Reaktionen an fester Phase ist sowohl für die Sicherung der Reinheit von Produkten bei mehrstufigen Reaktionen als auch zur nötigen Optimierung der Reaktionsbedingungen wichtig. In der vorliegenden Arbeit wurden als Analysemethoden die Gravimetrie und die IR-Spektroskopie verwendet, um quantitative Aussagen innerhalb gewisser Fehlergrenzen machen zu können. Zur qualitativen Kontrolle, ob nach einem Beladungsversuch an Aminomethylpolystyrol noch freie Aminfunktionen verblieben sind, wurde der Kaiser-Test durchgeführt.

Die Gravimetrie stellt ein empfindliches Werkzeug der quantitativen Analytik dar, das an verschiedene Voraussetzungen geknüpft ist. So ist sicherzustellen, daß die Gesamtmenge des zu einer Reaktion gebrauchten Harzes, das von Reagenzien und Lösungsmittelresten vollständig befreit sein muß, ohne weitere Verluste einem Wägevorgang unterzogen werden kann. Das Entfernen von Reagenzienresten wird durch mehrfache Waschvorgänge sichergestellt. Durch abschließende mehrfache Behandlung des gequollenen Polystyrolharzes mit Methanol wird ein Großteil des im Harz befindlichen Lösungsmittels entfernt, wobei das gequollene Harz schrumpft. Mehrstündiges Evakuieren der so erhaltenen festen Phase im Hochvakuum sollte eine ausreichende Trocknung sicherstellen. Allerdings ist das quantitative Überführen des Harzes aus dem Reaktionsgefäß in einen tarierten Wägekolben mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, da aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen des Harzes mit den Glasoberflächen der Festphasenreaktoren ein teilweise sichtbarer Verlust zu verzeichnen ist. Eine so ausgeführte Beladungsbestimmung ist somit je nach Gesamtmenge des untersuchten Harzes mit einer negativen Abweichung verbunden, wobei der Verlust an Harz die Gewichtszunahme durch die Umsetzung im Einzelfall sogar übertreffen kann. Die Gesamtmenge des auszuwiegenden Harzes spielt eine Rolle, da der absolute Verlust an Harz bei Verwendung eines Reaktionsgefäßes als ungefähr konstant angesehen werden kann. Dies geht bezogen auf die Gesamtmenge des Harzes bei der Auswaage als relative Größe in den Fehler ein. Gegenüber diesen Verlusten ist der Wägefehler durch Ungenauigkeiten der verwendeten Analysenwaage vernachlässigbar.

Eine weitere Methode für eine Umsatzbestimmung stellt die IR-Spektroskopie dar. Hier können die Harzkügelchen homogenisiert in einen KBr-Preßling eingebettet werden, um ein Gesamtspektrum von Harz und angebondenen Bestandteilen zu erhalten. Mit Hilfe

mikroskopischer Methoden können einzelne Harzkügelchen direkt untersucht werden, indem sie zwischen KBr-Plättchen gepreßt werden<sup>130</sup>. Voraussetzung für die Verwendung von IR-spektroskopischen Methoden zur Umsatzkontrolle und deren quantitativen Abschätzung ist die Existenz von diskreten, charakteristischen Absorptionsbanden, die einem angebondenen Bestandteil eindeutig zugeordnet werden können. Dabei ist ein hoher Absorptionskoeffizient wünschenswert, um Meßfehler zu minimieren<sup>131</sup>. Insgesamt ist der Einsatz von Preßlingen zur quantitativen Analyse dadurch limitiert, daß an den Kristalloberflächen des Preßlings eine nicht reproduzierbare Streuung der IR-Strahlen auftritt. Eine unregelmäßige Kristallgröße und mögliche Konzentrationsinhomogenitäten stellen weitere Faktoren dar, die eine Quantifizierung erschweren. Bei reproduzierbarer Präparation des Preßlings ist durch Zugabe eines inneren Standards eine genauere quantitative Aussage möglich, Verwendung finden hierbei beispielsweise  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $875\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  ( $2100\text{ cm}^{-1}$ ) und  $\text{KSCN}$  ( $2100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>132</sup>. Hier wurde eine quantitative Untersuchung mittels des Einsatzes von KBr-Preßlingen durchgeführt, wobei die Harzkügelchen durch Vermahlen mit KBr in einer Kugelmühle vor dem Pressen homogenisiert wurden. Durch Einwaage der verwendeten Mengen wurden unter Annahme des konstanten Durchmessers des Preßlings und einer konstanten Dichte Unterschiede in der Schichtdicke des Preßlings berücksichtigt. Eine Beladungsbestimmung des Harzes mit dem Anker erfolgte durch Vergleich mit einer Meßreihe, die mit dem entsprechenden Benzylamid erhalten wurde. Die Präparation von KBr-Preßlingen der Harz-Proben (Vermahlzeit, Preßbedingungen) erfolgte nach gleicher Verfahrensweise, um mögliche systematische Fehler gegenseitig zu eliminieren. Als innerer Standard bezüglich weiterer Substrate oder angehefteter Gruppen bietet sich im Fall der Anbindung des Ankers an das Harz als Amid die entsprechende intensive Amid-Carbonyl-Schwingung an. Diese ist gegenüber den übrigen, im Substrat befindlichen Carbonyl-Schwingungen (Ester, Carbonat) ausreichend abgegrenzt, wobei ein Vergleich der im System vorhandenen Carbonyl-Schwingungen durch die Ähnlichkeit der Extinktionskoeffizienten gut möglich ist. Die Drift der Basislinie ist im Bereich der Carbonylschwingungen gut abschätzbar. Zu hohe Konzentrationen des Harzes im Preßling sind zu vermeiden, um eine zu hohe Absorption zu umgehen, die zu Schwierigkeiten bei der Integration der Banden führt. Eine Bestimmung des Umsatzes bei der Bildung von Carbamaten wird ebenso durch Nutzung der Carbonyl-Bande

---

<sup>130</sup> B. Yan, L. Wenbao, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4092; S. S. Rahman, D. J. Busby, D. C. Lee, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6196; B. Yan, Q. Sun, J. R. Wareing, C. F. Jewell, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8765.

<sup>131</sup> H. Weitkamp, R. Barth, *Einführung in die quantitative Infrarot-Spektrophotometrie*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.

<sup>132</sup> I. Kössler, *Methoden der Infrarot-Spektroskopie in der chemischen Analyse*, Akad. Verlagsges. Geest u. Protig KG, Leipzig, 1961.

möglich, wobei hier erste Überlappungen auftreten, die eine quantitative Aussage unsicherer machen. Insgesamt kann bei der IR-Spektroskopie mit einer relativen Standardabweichung von ca. 10% gerechnet werden, wobei die Ergebnisse durch Nutzung von inneren Standards vertrauenswürdiger sein dürften<sup>133</sup>, beispielsweise bei Vergleich von Carbonyl-Banden eines Substrats mit der Amid-Bande des am Aminomethylpolystyrols gebundenen Ankers.

**Tabelle 19.** IR-Banden für die semi-quantitative Analyse

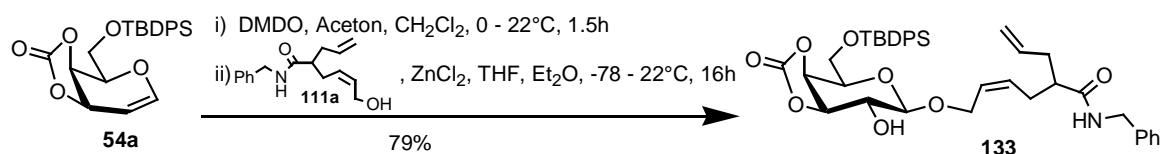
Carbonyl-Schwingung	Wellenzahl Maximum (cm <sup>-1</sup> )	Wellenzahlbereich (cm <sup>-1</sup> )
Benzyl-Amid	1660	1700-1610
Carbamat	1740	1780-1700
cyclisches Carbonat	1810	1860-1770
Essigsäure-Ester	1745	1765-1725

<sup>133</sup> H. Günzler, H. M. Heise, *IR-Spektroskopie*, 3. Aufl., VCH Weinheim 1996.

### 3.7 Modellsynthesen

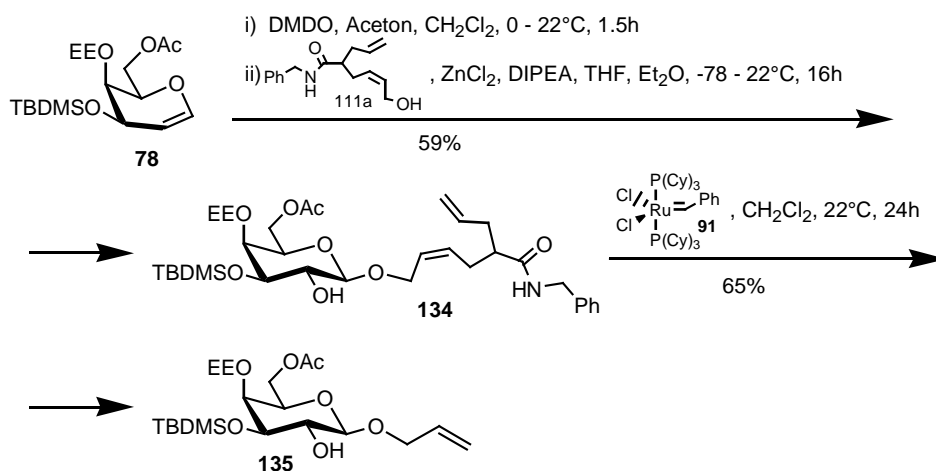
#### 3.7.1 Modellsynthesen in Lösung

Mit dem als *N*-Benzylamid vorliegenden, durch Metathese spaltbaren Anker **111a** ist es möglich, erste Experimente in flüssiger Phase analog den späteren Reaktionen an fester Phase zu unternehmen. Damit kann die generelle Umsetzbarkeit des zugrundeliegenden Konzeptes der Einführung des Substrates an einen Anker mit der Epoxidöffnung in die 1-*O*-Position gezeigt werden. Dies erfolgte zunächst mit dem literaturbekannten Galactal-Baustein **54a** als Modellsystem in guten Ausbeuten (Schema 82).



**Schema 82.** Einführen des durch Metathese spaltbaren Ankers in flüssiger Phase

Unter Zusatz von Hünig-Base bei der  $\text{Zn}^{2+}$ -katalysierten Epoxidöffnung gelingt diese Einführung analog dem Modell-Substrat **54a** auch mit dem orthogonal blockierten Galactal-Derivat **78**, wenn auch mit niedrigerer Ausbeute. Eine nachfolgende Spaltung des Ankers durch Behandlung mit Grubbs-Katalysator erfolgt in flüssiger Phase bei quantitativem Umsatz, wobei hier keine weitere Derivatisierung an der freien 2-*O*-Position vorgenommen wurde.



**Schema 83.** Einführen und Abspalten des durch Metathese spaltbaren Ankers

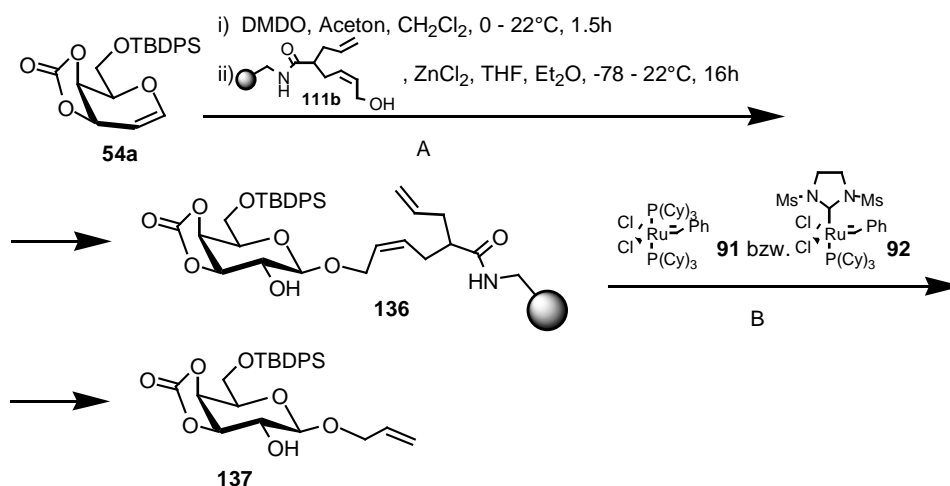


Es resultiert das entsprechende  $\beta$ -*O*-Allylgalactosid **135**, wobei die mäßige Ausbeute auf ein Aufarbeitungsproblem bei der Abtrennung des Grubbs-Katalysators hindeutet<sup>75</sup>, da auch keine weiteren Nebenprodukte detektiert oder isoliert werden konnten.

### 3.7.2 Modellsynthesen an fester Phase

Nachdem die Methode zur Einführung der Galactose an dem durch Metathese spaltbaren Anker im Rahmen der Epoxidöffnung in Lösung erfolgreich angewandt werden konnte, wurde die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die Verhältnisse der festen Phase untersucht (Schema 84). Dabei mußte festgestellt werden, daß die Epoxidöffnung mit Anbindung an die feste Phase empfindlicher bezüglich der gewählten Reaktionsbedingungen ist, insbesondere der Temperaturgradient ist hier von Bedeutung (Tabelle 20). Dies könnte durch unzureichende Diffusion des Epoxids und der als Katalysator nötigen  $\text{Zn}^{2+}$ -Ionen in das Harz bei zu tiefer Temperatur bedingt sein. Auch Löslichkeitsprobleme des Zinkchlorids, das als etherische Lösung der Reaktionslösung mit THF als Lösungsmittel zugesetzt wird, können bei den niedrigen Temperaturen nicht ausgeschlossen werden. Dabei ist auch ein hemmender Einfluß durch Anwesenheit von Hünig-Base bemerkbar, der eine Wechselwirkung mit  $\text{Zn}^{2+}$ -Ionen vermuten läßt. Der Einsatz von 2,6-Di-*tert.*-butylpyridin könnte hierbei Abhilfe schaffen. Bei einem steileren Temperaturgradienten verläuft die Anbindung der Galactose mit höheren Ausbeuten. Nachfolgende Anwendung des Grubbs-Katalysators **91** führt über den Ringschluß des Ankersystems zur Freisetzung des entsprechenden *O*-Allylgalactosids, wobei die Abspaltung unvollständig ist. Wiederholte Anwendung des Grubbs-Katalysators **91** führt nur zu geringer Verbesserung, wobei zunehmend Probleme beim Entfernen von Katalysatorresten aus der Produktlösung auftreten<sup>75</sup>. Dies steht im Einklang mit literaturbekannten Ergebnissen ähnlicher Ankergruppen<sup>74</sup>. Auch die Behandlung des Harzes mit dem Grubbs-Katalysator **92**, der eine höhere Aktivität im Vergleich zu **91** in literaturbekannten Beispielen aufweist<sup>134</sup>, führte nicht zu einer wesentlichen Verbesserung. Bei Einsatz von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ist keine Spaltung von der festen Phase zu beobachten (Tabelle 21).

<sup>134</sup> M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.



**Schema 84.** Einführen und Abspalten des Modellgalactosids von fester Phase

**Tabelle 20.** Einführen des Modellsubstrats an die feste Phase

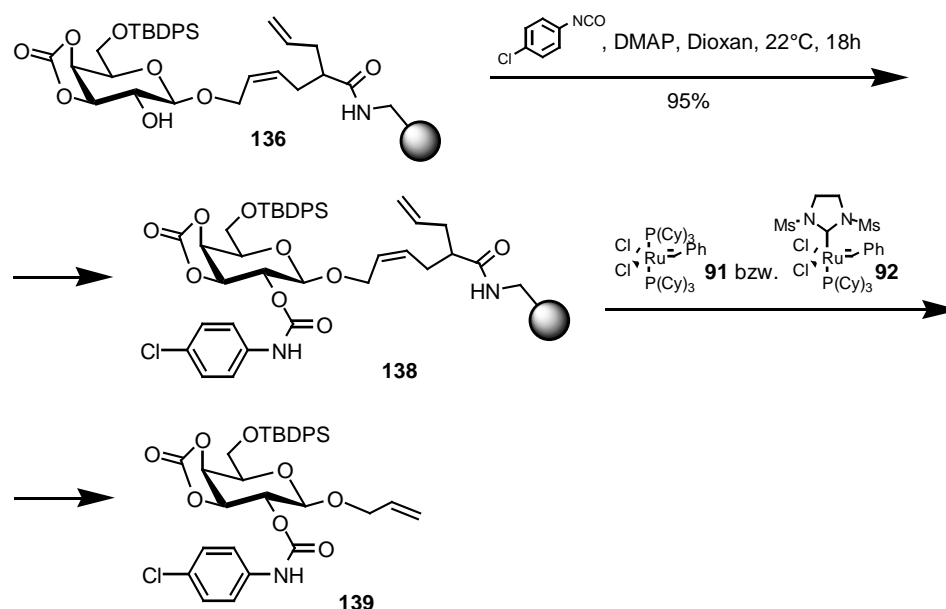
Temp.-Gradient A	zus. Rk.-Bedingungen	Ausbeute A
100°C/2h, dann 16h 22°C	DMF, N <sub>2</sub> -Strom	90%
100°C/16h	DMF, N <sub>2</sub> -Strom	0%
4h -78°C, dann 100°C/2h und 12h 22°C	Ar-Atmosphäre	95%
100°C/16h	Ar-Atmosphäre	85%
100°C/2h, dann 16h 22°C	Ar-Atmosphäre, DIPEA	55%
100°C/16h	Ar-Atmosphäre, DIPEA	20%

**Tabelle 20.** Abspalten des Modellsubstrats von der festen Phase

Rk.-Bedingungen B	Abspaltung B
5 Mol% <b>91</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 22°C, 18h	5%
nochmals 5 Mol% <b>91</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 22°C, 24h	zus. 5%
5 Mol% <b>92</b> , Toluol, 22°C, 18h	10%
5 Mol% <b>92</b> , Toluol, 60°C, 18h	65%
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Morpholin, DMF, DMSO, 22°C, 18h	0%

An fester Phase ist auch eine Derivatisierung der nach Epoxidöffnung freien 2-Hydroxylfunktion der Galactose realisierbar. Hierzu wird mit *p*-Chlorphenylisocyanat direkt ein *N*-Aryl-Carbamat **138** gebildet (Schema 85). Sequentiell läßt sich durch Reaktion mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol und 3-Methoxy-propylamin ein aliphatisches Carbamat **141** in guten Ausbeuten einführen (Schema 86). Anschließend wurde die Abspaltung durch Behandeln mit

Grubbs-Katalysatoren versucht, die allerdings mit Schwierigkeiten verbunden ist (Schema 85 und 86, Tabelle 22). Dies könnte auf die Wechselwirkung der elektronenreichen Carbamatgruppe mit dem jeweiligen Grubbs-Katalysator zurückzuführen sein, wobei auch sterische Probleme nicht völlig auszuschließen sind. Eine wiederholte Behandlung mit Grubbs-Katalysatoren führt wiederum nur zu geringer Verbesserung des Abspaltergebnisses.

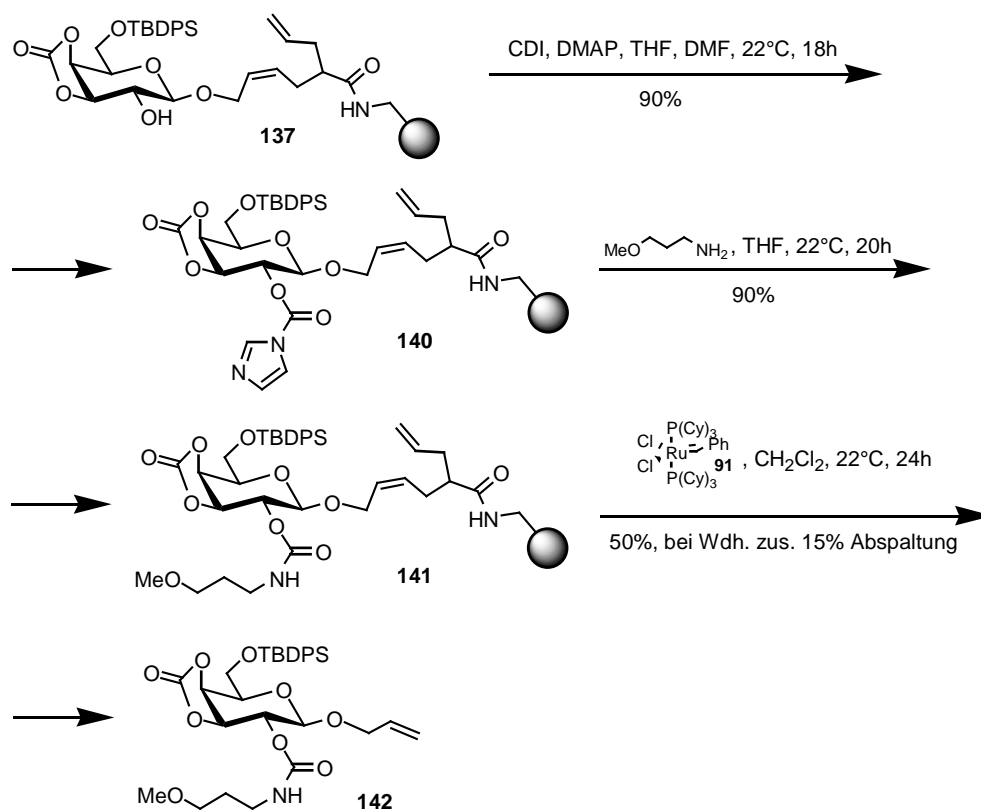


**Schema 85.** Derivatisieren der 2-O-Position als N-Aryl-Carbamat und Abspaltung

**Tabelle 22.** Erprobte Spaltbedingungen für den durch Metathese spaltbaren Anker (Schema 85)

Rk.-Bedingungen	Abspaltung
5 Mol% <b>91</b> , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 22°C, 24h	25%, 1. Wdh.: +10%, 2. Wdh.: +5%
5 Mol% <b>91</b> , Toluol, 22°C, 24h	20%, bei Wdh.: +5%
5 Mol% <b>91</b> , Toluol, 60°C, 24h	20%
5 Mol% <b>92</b> , Toluol, 22°C, 24h	15%
5 Mol% <b>92</b> , Toluol, 60°C, 24h	20%

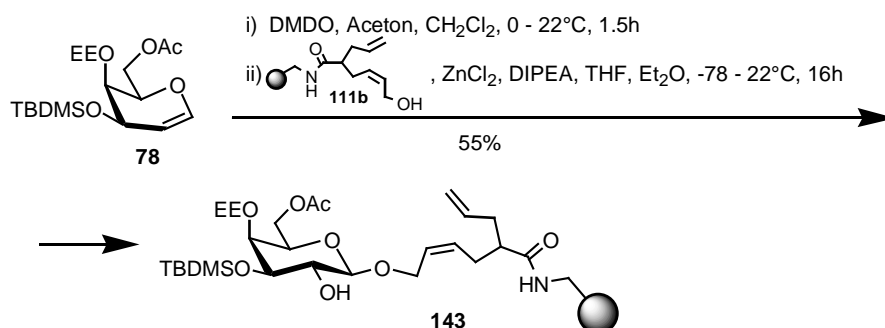
Vergleicht man die Ergebnisse der Spaltversuche bei den Carbamaten **138** und **141**, so zeigt sich, daß auch eine Wechselwirkung des Grubbs-Katalysators **91** mit dem aromatischen System bei **138** hinderlich sein könnte. Beim aliphatischen Carbamat **141** wird ein ähnlich hohes Ausmaß an Abspaltung erreicht wie beim nicht derivatisierten System **136**, wobei das erzielte Ergebnis unbefriedigend bleibt.



**Schema 86.** Derivatisieren der 2-O-Position als aliphatisches Carbamat und Abspaltung

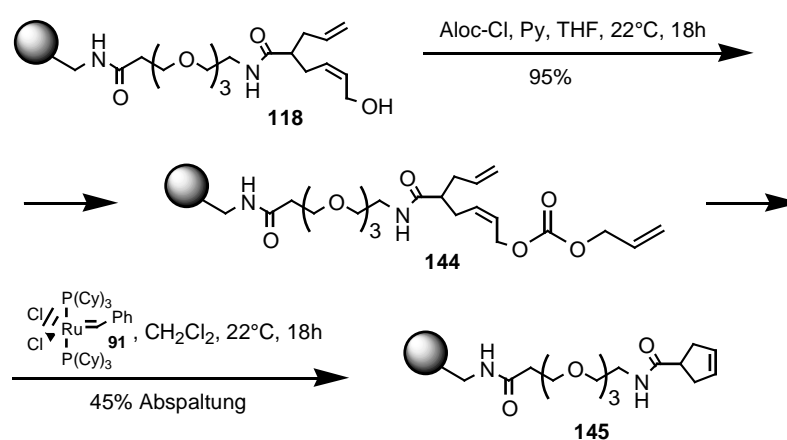
Ein charakterisierbares Produkt konnte aus den obigen Ansätzen in beiden Fällen nicht erhalten werden, was mit Problemen bei der Abtrennung des Grubbs-Katalysators zusammenhängt<sup>74,75</sup>.

Die Anbindung des orthogonal blockierten Galactals über die Öffnung des entsprechenden Epoxids als Galactosederivat an die feste Phase gelang nur in niedrigen Ausbeuten. Eine weitere Derivatisierung oder Abspaltung wurde hier nicht versucht.



**Schema 88.** Einführen des orthogonal stabil blockierten Bausteins an die Festphase

Bei Verwendung des durch einen Spacer verlängerten Ankers **118** wurde zunächst als Modellreaktion die Umsetzung mit Chlorameisensäure-allylester gewählt, um das Konzept der Spaltung durch Ringschlußmetathese zu überprüfen (Schema 88). Auch bei diesem sterisch wenig anspruchsvollen System erfolgt nur eine unvollständige Ablösung des Substrates, wobei hier eine Metathese zwischen den beiden Allylresten im Anker und im Carbonat erfolgen könnte. Auch ist nicht auszuschließen, daß die Unvollständigkeit der Abspaltung mit Metathesereaktionen zwischen den Allylresten zweier Ankersysteme in Zusammenhang steht. In diesem Fall wäre das Problem einer effektiveren Spaltung durch eine niedrigere Beladungsdichte am Harz zu lösen.

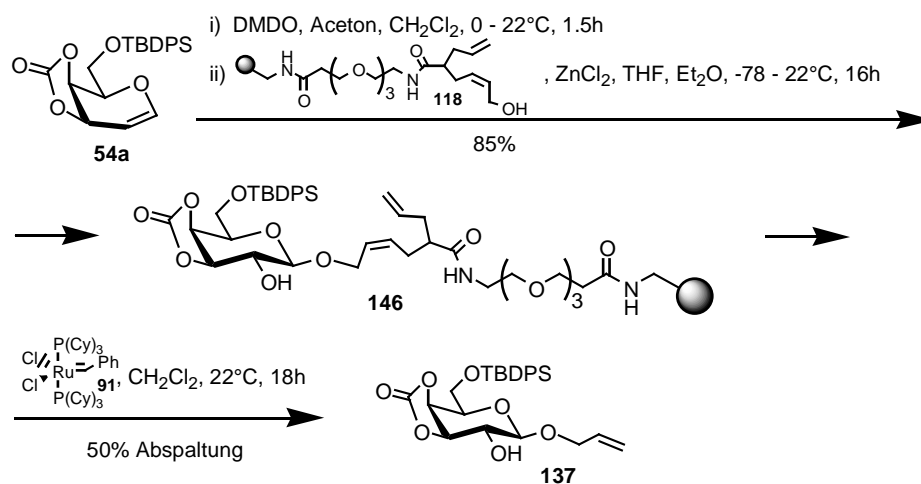


**Schema 88.** Modellreaktion zur Prüfung des Anker-Konzepts

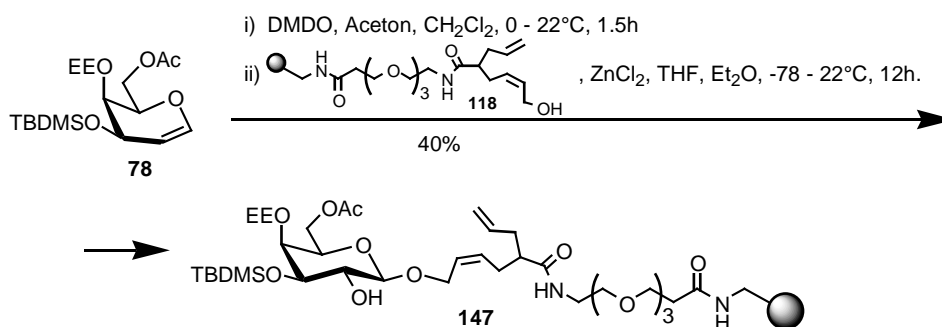
Um einen direkten Vergleich anstellen zu können, wurde das für Modellsynthesen schon herangezogene Galactal-Derivat **54a** an diesen Anker gebunden und eine Abspaltung versucht (Schema 89). Die Einführung gelingt dabei ähnlich gut wie im Fall des Ankers ohne zusätzlichen Spacer, jedoch erfolgt eine Abspaltung hier unter vergleichbaren Bedingungen mit besseren Ausbeuten, was eine besseren Zugänglichkeit durch den Oligoethylenglycolspacer vermuten läßt.

Analog wurde mit dem durch den Spacer verlängerten Anker die Einführung des orthogonal blockierten Bausteins **78** nach Epoxidierung im Rahmen der Epoxidöffnung versucht (Schema 90). Die mit dem System ohne Spacer durchaus vergleichbaren Ergebnisse deuten darauf hin, daß hier durch eine etwaige bessere Zugänglichkeit keine Verbesserung gegenüber einem System ohne Spacer erreicht werden kann. Somit muß die für nachfolgende Syntheseschritte, beispielsweise für einen kombinatorischen Ansatz, unzureichende Beladung mit dem Substrat selbst bzw. den für das Substrat nötigen Reaktionsbedingungen (Anwesenheit von Hünig-Base) zusammenhängen. Eventuell ist durch Wahl eines größeren

Überschusses des entsprechenden Galactalepoxids das erreichte Ergebnis so weit zu verbessern, daß eine weitere Nutzung möglich wird.

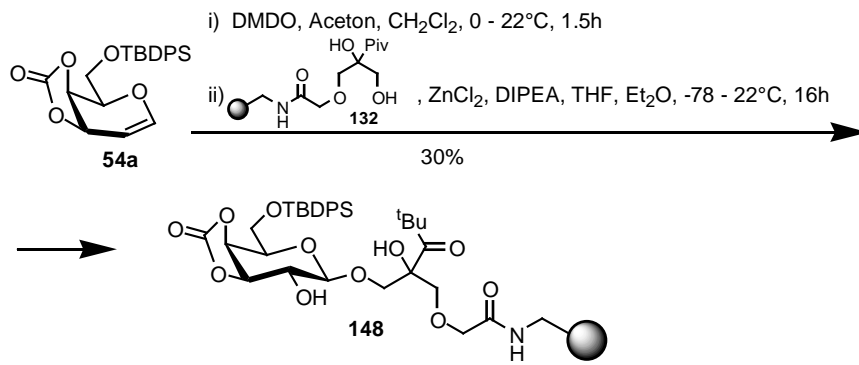


**Schema 89.** Einführen und Abspalten mit Modellsubstrat und Anker-Spacer-Konjugat

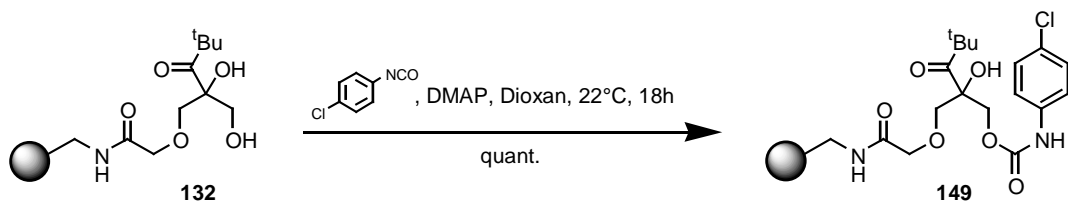


**Schema 90.** Einführen des orthogonal stabil blockierten Substrats an das Anker-Spacer-Konjugat

Die Einführung des Galactal-Derivates **54a** wurde auch bei mit dem photolabilen Anker versehenen Aminomethylpolystyrol **132** unter den für den durch Metathese spaltbaren Linker optimierten Bedingungen versucht (Schema 91). Die erzielte Beladung mit dem Substrat war sehr niedrig. Hierfür könnte mangelnde Nucleophilie der Hydroxylgruppe in Nachbarschaft zur Pivaloyl-Gruppe neben sterischen Effekten des photolabilen Anker und des Galactalepoxids verantwortlich sein. Durch Reaktion mit *p*-Chlorphenylisocyanat konnte quantitativ ein Carbamat gebildet werden (Schema 92). Dies spricht dafür, daß der bei Epoxidöffnung zu durchlaufende Übergangszustand recht anspruchsvoll ist, wohingegen die Isocyanato-Gruppe des sterisch weniger anspruchsvollen *p*-Chlorphenylisocyanats problemlos reagieren kann.



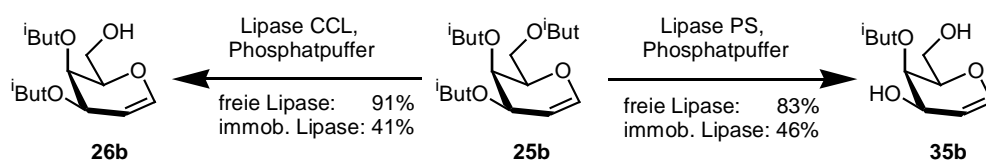
**Schema 91.** Einführen des Modellsubstrats an den photolabilen Linker



**Schema 92.** Prüfen der Zugänglichkeit und Nucleophilie der Hydroxylfunktion des Ankers

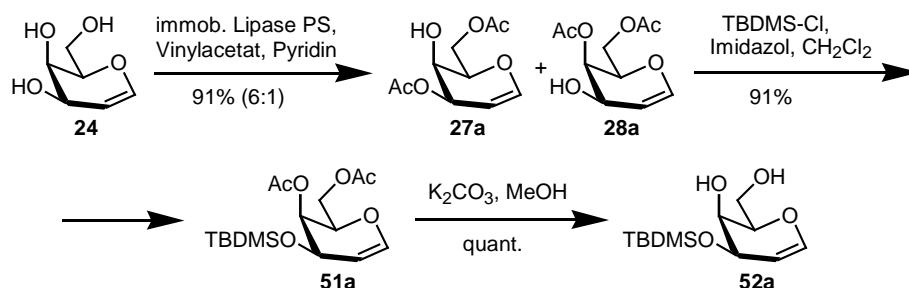
## 4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, ein neues Synthese-Konzept zum Aufbau von Substanzbibliotheken aus Galactose-Derivaten zu entwickeln, wobei zur Minimierung der Anzahl nötiger Schutzgruppenmanipulationen von Galactal als Vorläufer des Galactosegerüsts ausgegangen wurde. In der Differenzierung der Hydroxylfunktionen am Galactal konnte die Leistungsfähigkeit enzymatisch katalysierter Hydrolyse von Tri-*O*-acylgalactalen mit verschiedenartigen Acylresten gezeigt werden. Dabei wurden auch nach unterschiedlichen Verfahren immobilisierte Enzyme eingesetzt. Insbesondere bei Einsatz der Isobutyryl-Gruppe wurden präparativ interessante Ergebnisse erreicht (Schema 93).



**Schema 93.** Enzymatische Schutzgruppenoperationen an Galactal-Derivaten

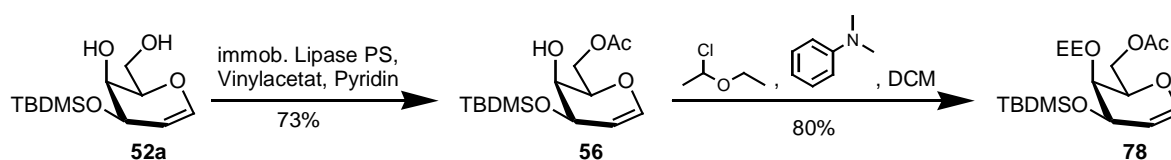
Auch enzymatisch katalysierte Acylierungsreaktionen konnten zur regioselektiven Blockierung von Galactal erfolgreich eingesetzt werden. Bei Immobilisierung der verwendeten Lipasen in hydrophoben Sol-Gel-Materialien ließen sich hinsichtlich der Selektivität und der Ausbeute gute Ergebnisse erreichen. Während der Einführung von Silylethern trat eine gerichtete Acetylgruppenwanderung auf. Sie eröffnete den Zugang zu in 3-*O*-Position silylierten Galactal-Derivaten und machte gleichzeitig die bei enzymatisch katalysierten Acetylierungen erhaltenen Regioisomergemische nutzbar (Schema 94).



**Schema 94.** Synthese des in 3-*O*-Position silylierten Galactal-Bausteins

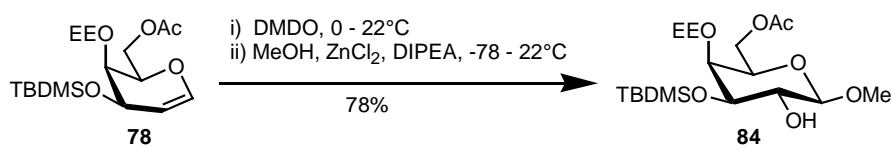


Zum Aufbau eines orthogonal stabilen Schutzgruppenmusters wurden verschiedene Verfahren zur selektiven Blockierung der verbliebenen Hydroxylfunktionen erprobt, wobei die Stabilität der Schutzfunktionen gegenüber den Reaktionsbedingungen der Epoxidierung und Epoxidöffnung des Galactals zu beachten war. *p*-Methoxybenzyl- und Trityl-Schutzgruppen erwiesen sich als schwierig bei der Einführung und als instabil gegenüber Dimethyldioxiran als Epoxidierungsreagenz und Zinksalzen als Lewisäuren, die als Katalysator für die Epoxidöffnung nötig sind. Mit hohen Ausbeuten läßt sich hingegen eine selektive Acetylierung in 6-*O*-Position enzymatisch katalysiert durchführen, wobei die verbleibende Hydroxylfunktion in 4-Position unter Einsatz der Ethoxyethyl-Gruppe als gemischtes Acetal blockiert werden kann (Schema 95). Damit steht der für die weitere Synthese nötige orthogonal stabil blockierte Galactal-Baustein zur Verfügung.



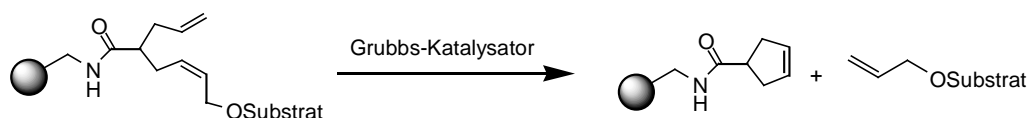
**Schema 95.** Aufbau eines orthogonal stabil blockierten Galactal-Bausteins

Die sich durch Einsatz der säurelabilen Ethoxyethyl-Gruppe ergebenden Schwierigkeiten bei der  $\text{Zn}^{2+}$ -katalysierten Epoxidöffnung durch Lewis-saure Reaktionsbedingungen konnten durch Zugabe von Hünig-Base gelöst werden, so daß ein Einsatz dieses Bausteins für weiterführende Umsetzungen ermöglicht wurde (Schema 96).



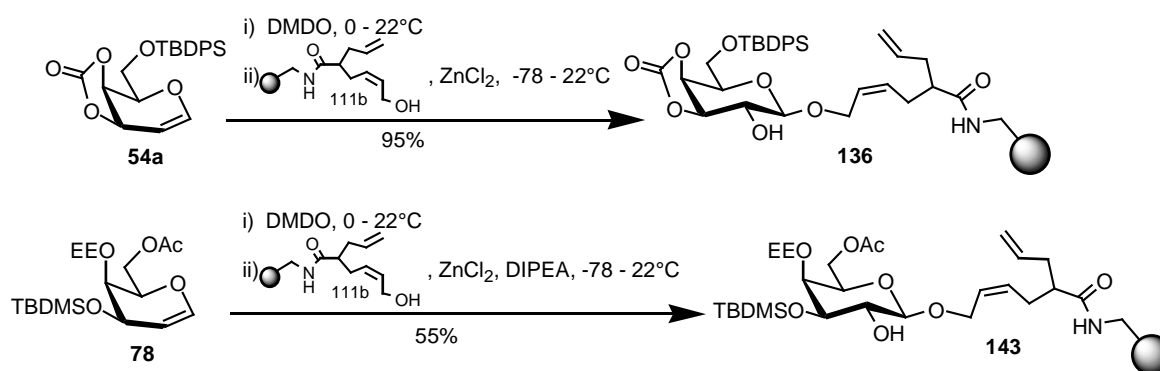
**Schema 96.** Synthese eines Methylgalactosids unter Erhalt des orthogonalen Schutzgruppenmusters

Für Reaktionen an der festen Phase wurde ein geeignetes, durch Metathese spaltbares Ankersystem entwickelt, das als Amid an Aminomethylpolystyrol angebunden werden kann. Mittels Grubbs-Katalysatoren findet unter Ringschluß die Abspaltung des Substrates statt (Schema 97).



**Schema 97.** Spaltprinzip des durch Metathese spaltbaren Ankers

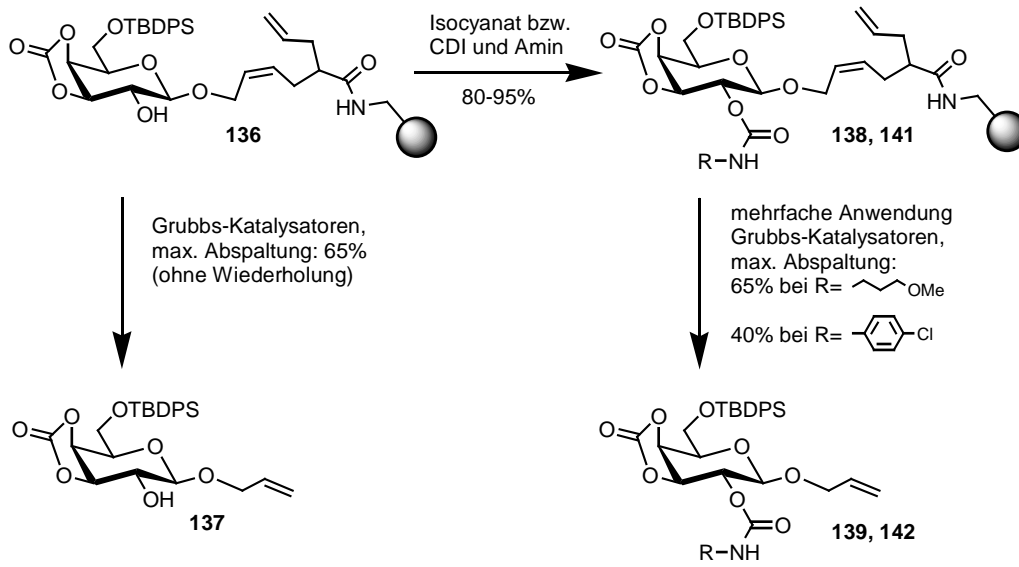
Die Anbindung von differenzierend blockierter Galactose an die feste Phase findet im Zuge der Epoxidöffnung des Galactalepoxids statt. In Modellsynthesen konnte dies für ein Modellsubstrat **54a** in guten Ausbeuten erreicht werden. Hierfür wurden geeignete Reaktionsbedingungen gefunden. Bei Verwendung des orthogonal stabil blockierten Galactalderivats **78** verlief die Anbindung an die feste Phase mit nur mäßigen Ausbeuten (Schema 98).



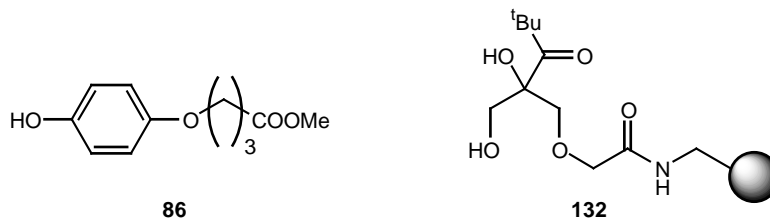
**Schema 98.** Einführen von Galactose-Derivaten an die Festphase

Bei dem Versuch der Abspaltung durch Metathese Reaktion mit Grubbs-Katalysatoren wurde im Fall der untersuchten Modellsubstrate eine unzureichende Ablösbarkeit der entsprechenden *O*-Allylgalactoside festgestellt. Nach Derivatisierung der Hydroxyfunktion in 2-Position als Carbamate verlief die Abspaltung noch schlechter (Schema 99). Ursachen hierfür können in elektronischen wie sterischen Gründen liegen. Durch Einführung eines Oligo-ethylenglycolspacers zwischen Anker und fester Phase ließ sich die Abspaltreaktion etwas verbessern. Hier müssen weitere Untersuchungen ansetzen, um eine effizienten Nutzung für eine kombinatorische Anwendung möglich zu machen.

Als Alternativen zu den durch Metathese lösbaren Ankern wurde ein oxidativ sowie ein photolytisch spaltbarer Anker (Schema 100) mit verschiedenen Galactal-Derivaten beladen. Hierbei traten in diesen Fällen schon bei der Einführung des Galactals bzw. der Galactose erhebliche Probleme auf, die einer Nutzung entgegenstehen.



**Schema 99.** Derivatisieren und Abspalten der Galactal-Derivate von der festen Phase



**Schema 100.** Oxidativ und photolytisch spaltbare Anker



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Analytik

#### 5.1.1 Allgemeines

##### *Geräte für Enzymreaktionen*

Reihenversuche mit je ca. 10 mg Enzym bzw. entsprechenden Mengen immobilisiertem Enzym und 10 mg Substrat in ca. 1.2 ml Reaktionslösung wurden mit einem temperierbaren Eppendorf-Thermomixer 5437 bei einer Schüttelfrequenz von 1200-1300 min<sup>-1</sup> bei den angegebenen Temperaturen in Reaktionsgefäßen aus Polyethylen mit einem Volumen von 2 ml durchgeführt.

Für Ansätze in größerem Maßstab wurde teilweise ein Schüttelinkubator 1083 (Schüttelwasserbad) der Firma GFL oder ein 500 ml Ölbad mit Magnetrührer mit Heizplatte und Kontaktthermometer verwendet.

##### *Geräte für Reaktionen an der festen Phase*

Für Reaktionen an der festen Phase bei Raumtemperatur wurden bei Mengen unter 100 mg Harz Plastikspritzen mit Fritte bzw. Glasrundkolben genutzt.

Bei größeren Mengen wurden spezielle Festphasenreaktoren mit Frittenboden verwendet. Letztere wurden zum Erhöhen der Temperatur über einen umgebenden Glasmantel und dessen Anschluß an einen Thermostaten geheizt.

Bei Reaktionen unterhalb Raumtemperatur wurde ein Frittenbodenreaktor genutzt, der in ein Dewar-Gefäß eingetaucht werden konnte.

Eine Durchmischung wurde auf einem Orbit-Schüttler bzw. Durchleiten von Stickstoff durch den Frittenboden sichergestellt, bei letzterem diente Stickstoff auch als Inertgas.

Reaktionen unter Orbit-Schütteln wurden unter Argon-Atmosphäre durchgeführt.

Für Synthesen mit photolabilen Materialien wurde ein Braunglasreaktor verwendet und mittels Aluminiumfolie auf Lichtausschluß geachtet.

Umsätze wurden gravimetrisch und durch quantitative IR-Spektroskopie abgeschätzt.

### Handhabung der Harze

Vor Beladung/Reaktion mit Harzen erfolgte ein 1-stündiges Vorquellen der Harze in absol. DMF bei Raumtemperatur.

Zur Kontrolle des Umsatzes bei Beladung von Aminomethylpolystyrol wurde der Kaiser-Test durchgeführt (s. Kap. 5.1.4).

### Sonstiges

Tieftemperaturreaktionen bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurden in einem Trockeneis/Aceton-Kältebad durchgeführt, das in einem Dewargefäß bereitet wurde.

Temperaturen von  $-20^{\circ}\text{C}$  wurden durch eine Eis-Viehsalz-Mischung, eine Temperatur von  $0^{\circ}\text{C}$  wurde in einem Wasserbad durch eingeworfenes Eis erzeugt.

Molsieb ( $4 \text{ \AA}$ ) wurde in gepulverter sowie gekörnter Form vor Benutzung bei  $750^{\circ}\text{C}$  i. Hochvak. ausgeheizt.

### 5.1.2 Lösungsmittel und Reagentien

Soweit nicht anders beschrieben wurden für alle Reaktionen ausschließlich unter Argon absolutierte Lösungsmittel eingesetzt, die von der käuflichen Qualität „*pro analysi*“ erhalten wurden. Dabei wurden folgende Reagentien genutzt:

**Tabelle 23.** *Absolutieren der Lösungsmittel*

Lösungsmittel	absolutiert über
THF, Benzol, Toluol	Kalium/Benzophenon
Dichlormethan	Calciumhydrid
Diethylether, Cyclohexan	Lithiumaluminiumhydrid
Triethylamin, Pyridin, DIPEA	Bariumoxid
Vinylacetat	Calciumchlorid

Zur Durchführung von Metathese-Reaktionen wurden die verwendeten Lösungsmittel zusätzlich unter Ultraschall entgast und mit trockenem Argon mittels Durchleiten gesättigt. DMF (über Molsieb) wurde mit der Qualität „*pro analysi*“ von Fluka in einer mit Septum verschlossenen Flasche bezogen, mittels Kanüle unter Argon-Druckausgleich entnommen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Aceton und Methanol wurden mit der Qualität „*pro analysi*“ von Riedel de Haën bezogen und

ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Zur Säulenchromatographie (MPLC, Flash, Normaldruck, Unterdruck), zur Kieselgel- und Hyflo-Filtration sowie zur Extraktion wurden Lösungsmittel verwendet, die von der käuflichen Qualität „*purum*“ oder „*technisch*“ durch folgende Aufarbeitung erhalten wurden:

**Tabelle 24.** *Behandeln der Lösungsmittel zur Chromatographie und Extraktion*

Lösungsmittel	destilliert von
Petrolether (Sdp. 40-70°C)	Phosphorpentoxid
Ethylacetat	Kaliumcarbonat
Dichlormethan	Phosphorpentoxid
Diethylether	KOH/CuCl
Methanol	Mg/Mg(OMe) <sub>2</sub>

Zur Säulenchromatographie mittels HPLC wurden für diesen Zweck käufliches Acetonitril sowie hochgereinigtes Wasser mittels Ultraschall entgast und direkt eingesetzt.

*n*-Butyllithium und *tert.*-Butyllithium wurden als jeweils 1.6 M Lösung in Hexanfraktion von der Firma Acros<sup>®</sup> bezogen. Das verwendete Natriumhydrid (95%) stammte von der Firma Fluka.

2,5-Dihydrofuran wurde mit technischer Qualität von Aldrich<sup>®</sup> bezogen und durch Behandeln mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> für 2 h bei Raumtemp., Abfiltrieren, Behandeln mit KOH/CuCl für 1 h bei Raumtemp., Dest. unter Argon-Atmosphäre, Behandeln mit Natrium (kleine Stückchen) über Nacht, Zugabe von Benzophenon, Erhitzen zum Rückfluß und schließlich Dest. unter Argon-Atmosphäre gereinigt.

Thionylchlorid wurde direkt vor weiteren Umsetzungen frisch destilliert.

Phosphatpuffer (0.2 M, pH 7) wurde vor Umsetzungen frisch durch Auflösen von 17.8 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>\*2H<sub>2</sub>O in 500 ml dest. Wasser und nachfolgende Titration mit konz. Phosphorsäure erhalten.

Aminomethylpolystyrol (Beladung 1.10 mmol/g) wurde von der Firma Fluka bezogen.

Deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden von der Deutero GmbH bezogen. Deuteriochloroform wurde zur Entfernung von Säurespuren vor Gebrauch zum Lösen säurelabiler Substanzen über eine Kartusche mit neutralem Aluminiumoxid (Merck: Aluminiumoxid 90 aktiv, neutral) filtriert und sofort eingesetzt.

Kaliumbromid zum Anfertigen von Preßlingen wurde in entsprechender Qualität (für IR-Spektroskopie) von Merck bezogen und vor Gebrauch bei ca. 400°C i. Hochvak. getrocknet.

### 5.1.3 Chromatographische Methoden und Filtration

Präparative chromatographische Trennungen wurden nach folgenden Verfahren durchgeführt:

#### *Chromatographie / Kieselgelfiltration im Unterdruck*

Das Eluens wird durch Vakuum durch die Säule gezogen, auf die in einer Sandschicht das Substanzgemisch aufgebracht ist. Die Säule endet in einem Glasfrittenboden. Hier wurde Kieselgel der Firma Baker (Partikelgröße 0.063-0.2 mm) verwendet.

#### *Chromatographie unter Normaldruck (Schwerkraft-Chromatographie)*

Das Eluens wird durch den hydrostatischen Eigendruck durch die Säule gepreßt. Hier wurde Kieselgel der Firma Baker (Partikelgröße 0.063-0.2 mm) verwendet.

#### *Chromatographie unter leichtem Überdruck (Flash-Chromatographie)*

Das Eluens wird durch anliegenden Überdruck (Luft oder Stickstoff, 0.5 bar) durch die Säule gepreßt. Hier wurde Kieselgel der Firmen Baker (Partikelgröße 30-60 µm) und Merck (Kieselgel 60, Partikelgröße 40-63 µm) verwendet, die sich in ihren Trenneigenschaften praktisch nicht unterscheiden. Das Lösungsmittel zur Konditionierung wurde unter anliegendem Vakuum auf das Kieselgel aufgebracht, um Lufteinschlüsse und Säulenbrüche zu vermeiden.

#### *Chromatographie unter mittlerem Überdruck (MPLC)*

Es wurde eine Anlage der Firma Büchi mit entsprechender Lösungsmittelpumpe (bis 10 bar) verwendet, der anliegende Druck wurde gemäß den Säuleneigenschaften gewählt. Als Detektionsmethode wurde die Brechungsindexdifferenz gemessen. Es wurde Kieselgel der Firma Baker (Partikelgröße 10-15 µm) verwendet.

Zum Auftragen von Substanzen auf die Säulen wurden folgende Verfahren genutzt:

- direktes Auftragen von Ölen auf eine Sandschicht auf der Kieselgelphase bzw. über eine Probenschlaufe bei der MPLC;
- Aufziehen auf ein Kieselgel ohne Trenneigenschaften und Aufbringen auf die Kieselgelphase bzw. Einfüllen in eine Probenkammer bei der MPLC.

Analytische chromatographische Trennungen wurden an einer HPLC-Anlage der Firma Knauer durchgeführt.

Die Eluenszusammensetzungen bzw. Gradienten sind stets in Volumenverhältnissen angegeben und sind zusammen mit den Säulendimensionen bei den jeweiligen Versuchsvorschriften aufgeführt.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten der Firma Merck (Kieselgel 60



F<sub>254</sub>) benutzt.

Folgende Detektionsmethoden kamen zur Anwendung:

- UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) (für Chromophore, Aromaten);
- Iodkammer (Sensibilisator);
- 1:1-Mischung aus 2 N Schwefelsäure (27 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 500 ml MeOH) und 0.2 % 3-Methoxyphenol (1 ml 3-Methoxyphenol in 500 ml MeOH), als Tauch- und Sprühlösung, Entwicklung durch starke Wärmeeinwirkung (Heißluftfön) (für Saccharide);
- Kaliumpermanganat-Lösung (1.25 g KMnO<sub>4</sub> und 6.25 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 250 ml dest. Wasser) als Tauchlösung, Entwicklung durch vorsichtige Wärmeeinwirkung (für oxidable Substanzen);
- Seebach-Reagenz (1.0 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 2.5 g Molybdato-phosphorsäure und 4 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 96 ml dest. Wasser), als Tauch- und Sprühlösung, Entwicklung durch Wärmeeinwirkung (für oxidable Substanzen);
- Ninhydrin-Reagenz (0.3 g Ninhydrin in 100 ml *n*BuOH), als Tauchreagenz, Entwicklung durch starke Wärmeeinwirkung (für Amine);
- Aldehyd-Reagenz (1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 25 ml EtOH, 8 ml dest. Wasser und 5 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), als Tauchreagenz, Entwicklung durch vorsichtige Wärmeeinwirkung (für Aldehyde und Ketone).

Zur Entfernung von Enzym-Resten, Schwebstoffen, Metallstäuben, feinkristallinen Niederschlägen oder Aktivkohle wurden entsprechende Suspensionen i. Vak. über Hyflo Super Cel<sup>®</sup> (Fluka) filtriert.

#### 5.1.4 Analytische Methoden

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma Büchi nach Dr. Tottoli gemessen und sind unkorrigiert.

Spezifische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 bei den Wellenlängen 578 nm und 546 nm (Quecksilberhochdrucklampe) gemessen und sind auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie extrapoliert.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-FT-IR-Spektrometer 1760X aufgenommen. Zur Probenbereitung wurden NaCl-Plättchen (Film) sowie KBr und NaCl (Preßling) genutzt.

Quantitative Abschätzungen wurden mit KBr-Preßlingen durchgeführt.

Gaschromatogramme wurden mit einem Gaschromatographen SiChromat 1-4 der Firma Siemens aufgenommen.

Kernresonanzspektren wurden bei Raumtemp. mit folgenden Geräten aufgenommen:

- Bruker AC-200 (200 MHz-<sup>1</sup>H- und 50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR);
- Bruker AM-400 (400 MHz-<sup>1</sup>H- und 100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR).

Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$  in ppm relativ zum Protonen-Restsignal des deuterierten Lösungsmittels als internem Standard angegeben.

**Tabelle 25.** Lösungsmittel zur Kernresonanzspektrometrie

Lösungsmittel	$\delta$ ( <sup>1</sup> H) [Multiplizität]	$\delta$ ( <sup>13</sup> C) [Multiplizität]
CDCl <sub>3</sub>	7.24 [1]	77.0 [3]
CD <sub>3</sub> OD	4.78 [1]	49.3 [7]
DMSO-d <sub>6</sub>	2.49 [5]	39.7 [7]
Pyridin-d <sub>5</sub>	8.71 [1]	149.5 [3], 135.5 [3], 123.5 [3]

Die Bestimmung der Multiplizität der C-Atome erfolgte über das *J*-modulierte Spin-Echo-Experiment sowie durch DEPT-Experimente.

Die Zuordnung von Protonen wurde im Einzelfall durch homonukleare Entkopplungsexperimente (SFD) gesichert.

EI-Massenspektren wurden mit den Geräten Varian CH 7A und MAT 311A aufgenommen, FD-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 95 gemessen.

Elementaranalysen führte das Mikrochemische Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durch.

Der Kaiser-Test wird zur Prüfung auf freie Aminogruppen bei der Festphasensynthese mit Aminomethylpolystyrol eingesetzt<sup>135</sup>.

Die Lösung A für den Kaiser-Test wird durch Mischen von 20  $\mu$ l 0.65%-iger wäßriger KCN-Lösung mit 980  $\mu$ l Pyridin und 100  $\mu$ l einer Lösung von 8 g Phenol in 2 ml absol. Ethanol erhalten. Die Lösung B für den Kaiser-Test erhält man durch Auflösen von 1 g Ninhydrin in 20 ml absol. Ethanol. Für den Kaiser-Test gibt man wenige Harzkügelchen in ein kleines Reagenzglas, fügt je zwei Tropfen der Lösungen A und B zu und erwärmt für 2 min auf 100°C. Eine Blaufärbung zeigt die Anwesenheit freier Aminogruppen an, eine Gelbfärbung ist der Hinweis darauf, daß keine freien Aminogruppen mehr vorhanden sind.

<sup>135</sup> E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Analyt. Biochem.* **1970**, *34*, 595; V. K. Sarin, S. B. H. Kent, J. P. Tam, R. B. Merrifield, *Analyt. Biochem.* **1981**, *117*, 147.

## 5.2 Versuche zu Kapitel 3.1

### 5.2.1 Versuche zu Kapitel 3.1.1

#### **3,4,6-Tri-*O*-acetyl-galactal 25a**<sup>81,136</sup>

100 g (0.54 mol) D-Galactose werden unter Kühlen im Eisbad langsam unter Rühren mit einem KPG-Rührer in eine Mischung von 360 ml Acetanhydrid und 2.4 ml 70%iger Perchlorsäure so eingetragen, daß sich die Lösung nicht dunkel verfärbt. Die Lösung wird auf Raumtemp. aufwärmen gelassen und dann 1 h auf 40-50°C erwärmt. Anschließend wird die Lösung mit einem Eisbad abgekühlt und 27 g (0.44 mol) roter Phosphor eingetragen. Unter Turbinieren und Kühlen im Eisbad werden langsam 53 ml (2.08 mol) Brom gefolgt von 27.6 ml (1.52 mol) dest. Wasser zugetropft. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wird dann 3 h gerührt und anschließend die Reaktionsmischung über Hyflo filtriert.

Eine Lösung von 360 g (2.6 mol) Natriumacetat-trihydrat in 300 ml dest. Wasser und 360 ml (6.2 mol) Essigsäure wird durch Zufügen von Trockeneis unter Rühren mit einem KPG-Rührer in einem ausreichend großem Gefäß (10-15 l) zwischen -5 und 0°C gehalten, eine Lösung von 20 g (80 mmol) Kupfer(II)sulfat-pentahydrat in 40 ml dest. Wasser zugegeben und portionsweise 200 g (3.06 mol) Zinkpulver eingetragen. Ein Einfrieren des Ansatzes ist dabei und im folgenden genauso zu vermeiden wie übermäßiges Schäumen. Anschließend wird die oben erhaltene Lösung von Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid unter weiterer Temperaturkontrolle und Kühlung durch eingeworfenes Trockeneis zugegeben und weitere 3 h bei 0°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung über Hyflo auf Eis in 2-3 Portionen filtriert und der Rückstand zweimal mit je 30 ml kalter, 50%iger Essigsäure gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden fünfmal mit je 200 ml kaltem Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit 200 ml kaltem dest. Wasser, viermal je 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und zweimal je 200 ml dest. Wasser gründlich gewaschen und anschließend über CaCl<sub>2</sub> getrocknet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene, orange-bräunliche Sirup wird i. Hochvak. destilliert.

Ausb.: 111.73 g (0.45 mol, 83% (Lit.<sup>92</sup>: 68%)) leicht gelbliches, hochviskoses Öl.

---

<sup>136</sup> S. Birnbach, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1985.

Sdp. (0.05 mbar): 130-135°C (Lit.<sup>92,137</sup>: 129-130°C (0.2 mbar), 114-115°C (0.01 mbar));  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -1.6 (c=1.0, MeOH) (Lit.<sup>138</sup>: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -16.9 (c=1.1, CHCl<sub>3</sub>)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (PE/EE = 1:2).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>(249.25) Ber.: C 52.94 H 5.92  
Gef.: C 52.56 H 5.75

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3078, 2968 (C-H); 1747 (C=O Ester); 1652 (C=C Enolether);  
1373 (C-H); 1300-1200, 1224 (C-O Acetyl).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.43 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-1); 5.52 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-3); 5.40 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 4.70 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz 1 H, H-2); 4.30 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 3.91 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.88 Hz, 1 H, H-5); 4.23, 4.19 (je dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 9.77 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 2.10, 2.06, 2.00 (je s, 3x 3 H, 3x CH<sub>3</sub> von Ac).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 170.5, 170.2, 170.1 (je C=O von Ac);  
145.3 (C-1); 98.8 (C-2); 72.7, 63.8, 63.7 (C-3, C-4, C-5); 61.9 (C-6); 20.7, 20.7, 20.6 (je CH<sub>3</sub> von Ac).

### Galactal 24<sup>81</sup>

10 g Amberlyst A26 (stark basischer Ionentauscher) werden mit 300 ml 1 M NaOH (aq) versetzt und 30 min gerührt. Danach wird die wäßrige Phase abfiltriert und der beladene Ionentauscher mit dest. Wasser, dann mit Methanol gespült. Anschließend wird der Ionentauscher 10 min in 100 ml absol. Methanol gerührt und direkt vor dem Einsetzen abfiltriert. 12.47 g (50.0 mmol) **25a** werden in 100 ml absol. MeOH gelöst und unter Rühren der frisch beladene Ionentauscher zugesetzt. Es erfolgt Umsatzkontrolle mittels DC (EE). Nach Rühren über Nacht ist das Edukt nicht mehr nachweisbar, der Ionentauscher wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt kann direkt weiter eingesetzt werden, es ist ausreichend rein.

Ausb.: 7.09 g (48.5 mmol, 97% (Lit.<sup>81</sup>: quant.)) farbloser, amorpher Feststoff.

Schmp. 89°C (Lit.<sup>81</sup>: 89-91°C); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -21.3 (c=1.0, MeOH) (Lit.<sup>139</sup>: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -23.0 (c=1.0, MeOH)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.12 (EE).

<sup>137</sup> W. Roth, W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 457.

<sup>138</sup> B. K. Shull, Z. Wu, M. Koreeda, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 955.

<sup>139</sup> J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1990**, 199, 153.

**2-Methoxy-ethoxy-essigsäure** 30<sup>140</sup>

In 50 ml absol. Diethylether werden 25.9 ml (25 g, 0.329 mol, 1.3 eq) Ethylenglycol-monomethylether gelöst und unter Rühren und Kühlen im Eisbad 5.75 g (0.25 mol) zerkleinertes Natrium eingetragen. Nach Auflösen des Natriums wird unter weiterem Kühlen im Eisbad langsam eine Lösung von 9.7 ml (11.81 g, 0.25 mol) Chloressigsäurechlorid in 30 ml absol. Diethylether zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und nach Ende der sichtbaren Reaktion 5 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel vollständig entfernt, der Rückstand in einer Lösung von 10.55 g (0.188 mol) KOH in 45 ml eines EtOH/dest. Wasser-Gemisches (2:1) aufgenommen und 3 h zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Hauptmenge EtOH i. Vak entfernt und die zurückbleibende Mischung zum Entfernen überschüssigen Ethylenglycol-momomethylethers einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Anschließend werden 20 ml 85%ige Phosphorsäure zugesetzt und die wäßrige Phase 24 h im Perforator mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak entfernt und der Rückstand einer Dest. i. Hochvak. unterzogen.

Ausb.: 11.13 g (83 mmol, 66% (Lit.<sup>96</sup>: 80%)) farbloses Öl, Sdp. (0.06 mbar): 85-90°C (Lit.<sup>96</sup>: 121-122°C (5 mbar)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.25-0.4 (EE/EtOH = 10:1).

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (134.13) Ber.: C 44.77 H 7.51

Gef.: C 44.48 H 7.54

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3400 (O-H); 3000-2800 (CH<sub>2</sub>); 2700-2500 (C-O-C); 1739 (C=O); 1457, 1433 (C-H, O-H); 1373, 1351, 1332 (C-H); 1250-1200, 1150-1100 (C-O-C); 890-840 (O-H Wasserstoffbrücken).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 10.05 (s<sub>b</sub>, 1 H, COOH); 4.15 (s<sub>b</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>C=O); 3.71 (t<sub>b</sub>, J<sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub></sub> = 3.90 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.56 (t<sub>b</sub>, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.37 (s<sub>b</sub>, 3 H, OMe).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 174.4 (C=O); 71.6, 71.0, 68.4 (3 CH<sub>2</sub>); 59.0 (OCH<sub>3</sub>).

<sup>140</sup> nach M. H. Palomaa, T. A. Siitonen, *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 3117.

**S-(-)-Milchsäureamid 32<sup>141</sup>**

21.4 ml (22.31 g, 189 mmol) S-(-)-Milchsäureethylester werden zu 50 ml einer gesättigten Lösung von NH<sub>3</sub> in MeOH gegeben. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemp. gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und unumgesetztes Edukt i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausb.: 14.84 g (167 mmol, 88%) farbloser Feststoff, Schmp.: 53°C (Lit.<sup>142</sup>: 54°C).

$[\alpha]_D^{22} = -21.0$  (c=1.0, MeOH) (Lit.<sup>98</sup>:  $[\alpha]_D^{18} = -21.3$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)).

C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (89.09) Ber.: C 40.44 H 7.92 N: 15.72

Gef.: C 40.52 H 7.99 N: 15.68

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 4.15 (t,  $J_{\text{CH,CH}_3} = 6.84$  Hz, 1 H, CH); 1.38 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**Toluol-4-sulfonsäure-2'-methoxy-ethylester<sup>77</sup>**

47.66 g (0.25 mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 100 ml Chloroform gelöst und unter Rühren und Kühlen im Eisbad nacheinander 23.7 ml (22.83 g, 0.3 mol) Methoxyethanol sowie 40.5 ml (39.6 g, 0.5 mol) Pyridin zugetropft. Über Nacht läßt man langsam auf Raumtemp. aufwärmen und gießt die Lösung anschließend in eine Mischung von 35 ml konz. HCl (aq) und 100 g Eis. Die abgetrennte organische Phase wird zweimal mit je 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. kann das Produkt direkt für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

Ausb.: 49.5 g (0.215 mol, 86%) farblose, viskose Flüssigkeit; R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (PE/EE = 1:2).

Sdp. (0.06 mbar): 94-96°C (Lit.<sup>143</sup>: 96°C (0.05 mbar)).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S (230.28) Ber.: C 52.16 H 6.13 S 13.92

Gef.: C 51.47 H 6.12 S 14.93

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.78 (d,  $J_{\text{oH-mH}} = 8.30$  Hz, 2 H, *m*-H<sup>ar</sup>); 7.32 (d, 2 H, *o*-H<sup>ar</sup>); 4.13 (dd,  $J_{\text{CH}_2\text{a-CH}_2\text{a}'} = 4.88$  Hz,  $J_{\text{CH}_2\text{a-CH}_2\text{b}'} = 4.40$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OTs); 3.55 (dd, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.28 (s<sub>b</sub>, 3 H, OMe).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 144.9 (*i*-C); 133.0 (*p*-C); 129.8 (2 *o*-C); 128.0 (2 *m*-C); 69.9, 69.1 (2 CH<sub>2</sub>); 59.0 (OCH<sub>3</sub>); 21.6 (CH<sub>3</sub>).

<sup>141</sup> nach J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1029.

<sup>142</sup> Timmermans, van Laucker, Jaffe, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1939**, 48, 63.

<sup>143</sup> D. Klamann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 710, 59.

**S-(-)-2-(2'-Methoxyethoxy)-propionsäure 33**

14.84 g (167 mmol) **32** werden in 110 ml absol. DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren 5.05 g (200 mmol) 95%iges Natriumhydrid portionsweise eingetragen. Nach erfolgter Reaktion werden 46.06 g (200 mmol) 2-Methoxyethyltosylat zugesetzt. Man läßt langsam über Nacht auf Raumtemp. aufwärmen und erhitzt anschließend 4 h auf 100°C. Nach Entfernen des gebildeten Niederschlags durch Filtration über Hyflo wird das Lösungsmittel durch Dest. i. Vak. entfernt und der Rückstand in einer Lösung von 13.2 g (0.33 mol) NaOH in 40 ml dest. Wasser aufgenommen. Die Lösung wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt, danach mit 20%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq) angesäuert und die erhaltene Lösung im Perforator 36 h mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Dest. i. Hochvak. gereinigt.

Ausb.: 13.11 g (88.5 mmol, 53%) farblose Flüssigkeit; Sdp. (0.04 mbar): 90-92°C (Lit.<sup>144</sup>: 105-108°C (2 mbar), Racemat).

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (148.16) Ber.: C 48.64 H 8.16

Gef.: C 47.84 H 8.26

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 10.30 (s<sub>b</sub>, 1 H, COOH); 4.02 (q, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub>=6.84 Hz, 1 H, CH); 3.67 (ddd, J<sub>CH<sub>2a</sub>-CH<sub>2b</sub></sub>= 5.37 Hz, J<sub>CH<sub>2a</sub>-CH<sub>2a'</sub></sub>=4.40 Hz, J<sub>CH<sub>2a</sub>-CH<sub>2b'</sub></sub>=1.47 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.55 (ddd, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.37 (s<sub>b</sub>, 3 H, OMe); 1.42 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 176.2 (C=O); 75.2 (CH); 71.6, 69.3 (2 CH<sub>2</sub>); 58.9 (OCH<sub>3</sub>); 18.5 (CH<sub>3</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Carbonsäurechloriden<sup>77</sup>**

50 mmol der Carbonsäure werden mit 75 mmol frisch dest. Thionylchlorid versetzt und unter Rühren so lange zum Rückfluß erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 2-3 h). Das überschüssige Thionylchlorid wird erst unter Atmosphärendruck, dann i. Vak. vollständig entfernt und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert, gegebenenfalls i. Vak..

Gemäß der obigen allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

<sup>144</sup> Palomaa, Jaervenkylae, *Chem. Ber.* **1932**, 65, 925.

**Methoxy-essigsäurechlorid 29**

Edukt: 7.7 ml (9.01 g, 0.1 mol) Methoxy-essigsäure.

Ausb.: 6.94 g (64 mmol, 64% (Lit.<sup>145</sup>: 57%) farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch, Sdp.: 110°C (Lit.<sup>101</sup>: 112-113°C).

C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl (108.52) Ber.: C 33.20 H 4.64 Cl 32.67

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.32 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.45 (s, 3 H, OMe).

**2-Methoxy-ethoxy-essigsäurechlorid 31**

Edukt: 11.13 g (83 mmol) **30**.

Ausb.: 8.60 g (56 mmol, 68%) farblose Flüssigkeit, Sdp. (16 mbar): 105°C.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Cl (152.58) Ber.: C 39.36 H 5.95

Gef.: C 38.96 H 6.09

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.45 (s<sub>b</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.73 (ddd, J<sub>CH<sub>2</sub>a-CH<sub>2</sub>b</sub> = 5.37 Hz, J<sub>CH<sub>2</sub>a-CH<sub>2</sub>a'</sub> = 4.40 Hz, J<sub>CH<sub>2</sub>a-CH<sub>2</sub>b'</sub> = 1.47 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.53 (ddd, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.33 (s<sub>b</sub>, 3 H, OMe).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 172.0 (C=O); 76.6 (CH<sub>2</sub>C=O); 71.9, 71.3 (2 CH<sub>2</sub>); 59.0 (OCH<sub>3</sub>).

**S-(-)-2-(2'-Methoxyethoxy)-propionsäurechlorid 34**

Edukt: 10.00 g (83 mmol) **33**.

Ausb.: 8.32 g (50 mmol, 74%) farblose Flüssigkeit von leicht stechendem, zwiebelartigem Geruch; Sdp. (14 mbar): 73-77°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -39.2 (c=1.1, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Cl (166.60) Ber.: C 43.26 H 6.65

Gef.: C 43.08 H 6.77

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.25 (q, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, CH); 3.72 (ddd, J<sub>CH<sub>2</sub>a-CH<sub>2</sub>b</sub> = 5.86 Hz, J<sub>CH<sub>2</sub>a-CH<sub>2</sub>a'</sub> = 4.40 Hz, J<sub>CH<sub>2</sub>a-CH<sub>2</sub>b'</sub> = 1.47 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.56 (ddd, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.33 (s<sub>b</sub>, 3 H, OMe); 1.51 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 175.8 (C=O); 83.3 (CH); 71.9, 70.2 (2 CH<sub>2</sub>); 58.8 (OCH<sub>3</sub>); 18.3 (CH<sub>3</sub>).

<sup>145</sup> W. H. Miller, A. M. Dessert, G. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 502.



**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3,4,6-Tri-O-acyl-galactal<sup>49</sup>**

1.46 g (10 mmol) Galactal werden in 25 ml absol. Pyridin gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 35 mmol Carbonsäurechlorid versetzt. Man läßt die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemp. erwärmen, gießt in 75 ml Eiswasser ein und extrahiert die Mischung erschöpfend mit Chloroform oder Diethylether, gegebenenfalls im Perforator. Der Extrakt wird durch Waschen mit ges. NaHCO<sub>3</sub> (aq) bzw. Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Filtration über Kieselgel bzw. Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Gemäß der obigen allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

**3,4,6-Tri-O-isobutyryl-galactal 25b**

Edukte: 60.0 g (0.41 mol) **24**, 140 ml (142.38 g, 1.34 mol) Isobuttersäurechlorid.

Aufarbeitung: Extraktion mit 6 mal je 100 ml Chloroform, Waschen mit drei mal je 150 ml ges. NaHCO<sub>3</sub> (aq); Kieselgel-Filtration mit PE/EE = 10:1 als Eluens (Säule: Ø = 10 cm, h = 8 cm) in mehreren Portionen.

Ausb.: 144.30 g (0.405 mol, quant.) farbloses, viskoses Öl;  $[\alpha]_D^{22} = -10.8$  (c=1.00, Aceton).

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> (356.41) Ber.: C 60.66 H 7.92

Gef.: C 60.50 H 8.11

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2975, 2938, 2878 (C-H); 1742, 1735, 1732 (C=O Ester); 1652 (C=C Enolether); 1471 (C-H); 1236 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.42 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 5.52 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-3); 5.42 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-4); 4.71 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.93 Hz, 1 H, H-2); 4.34 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 7.34 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-5); 4.27, 4.18 (je dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 2.59, 2.56, 2.47 (3 sept, J<sub>CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 3 H, 3 CH von <sup>i</sup>But); 1.16, 1.14, 1.12 (3 d, 18 H, 3 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von <sup>i</sup>But).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 176.7, 176.1, 175.8 (3 C=O von <sup>i</sup>But); 145.3 (C-1); 99.0 (C-2); 72.9, 63.7, 63.6 (C-3, C-4, C-5); 61.6 (C-6); 34.0, 33.9, 33.8 (3 CH von <sup>i</sup>But); 18.9-18.8 (6 CH<sub>3</sub>).

**3,4,6-Tri-O-methoxyacetyl-galactal 25c**

Edukte: 2.63 g (18 mmol) **24**, 6.83 g (63 mmol) **29**.

Aufarbeitung: Extraktion mit Diethylether im Perforator über 48 h, Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> zur Neutralisation, Flash-Chromatographie mit PE/EE = 1:2 als Eluens (Säule: Ø = 8 cm, h = 14 cm).

Ausb.: 2.71 g (7.5 mmol, 42%) leicht gelbliches, viskoses Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (EE/MeOH = 40:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -14.5 (c=1.04, Aceton).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> (362.33) Ber.: C 49.72 H 6.12  
Gef.: C 49.65 H 6.07

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.41 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.46 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.76 Hz, 1 H, H-1); 5.63 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.70 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.88 Hz, 1 H, H-3); 5.47 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.76 Hz, 1 H, H-4); 4.69 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.64 Hz, 1 H, H-2); 4.34 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 7.04 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.82 Hz, 1 H, H-5); 4.32, 4.25 (2 dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 9.68 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.05, 4.01 (2 s<sub>b</sub>, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> an O-3 und O-6); 3.98 (d, J<sub>CH2a-CH2b</sub> = 16.43 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-a an O-4); 3.88 (d, 1 H, CH<sub>2</sub>-b an O-4); 3.40, 3.38, 3.38 (3 s, 9 H, 3 OCH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 169.8, 169.7, 169.7 (3 C=O); 145.7 (C-1); 98.4 (C-2); 72.4 (1 C von C-3, C-4, C-5); 69.5, 69.3 (3 CH<sub>2</sub>); 64.1, 64.0 (2 C von C-3, C-4, C-5); 61.7 (C-6); 59.4 (3 CH<sub>3</sub>).

**3,4,6-Tri-O-(2'-methoxyethoxyacetyl)-galactal 25d**

Edukte: 2.34 g (16 mmol) **24**, 8.60 g (56 mmol) **31**.

Aufarbeitung: Extraktion mit Diethylether im Perforator über 48 h, Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> zur Neutralisation, Flash-Chromatographie mit EE als Eluens (Säule: Ø = 4 cm, h = 18 cm).

Ausb.: 3.57 g (7.2 mmol, 45%) gelb-orangenes, viskoses Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (EE/EtOH = 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -15.9 (c=1.07, Aceton).

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub> (494.49) Ber.: C 51.01 H 6.93  
Gef.: C 50.95 H 7.01

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.40 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.16 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.76 Hz, 1 H, H-1); 5.61 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.88 Hz, 1 H, H-3); 5.45 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.46 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.76 Hz, 1 H, H-4); 4.69 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.64 Hz, 1 H, H-2); 4.31 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 7.34 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.82 Hz, 1 H, H-5); 4.31, 4.22 (2 dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 14.38 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.17, 4.14

(2 s<sub>b</sub>, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> an O-3 und O-6); 4.11 (d, J<sub>CH2a-CH2b</sub> = 17.02 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-a an O-4); 4.00 (d, 1 H, CH<sub>2</sub>-b an O-4); 3.67 (m, 6 H, 3 OCH<sub>2</sub>); 3.53 (m, 6 H, 3 OCH<sub>2</sub>); 3.33, 3.33 (3 s, 9 H, 3 OCH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 170.0, 169.8, 169.8 (3 C=O); 145.6 (C-1); 98.4 (C-2); 72.4 (1 C von C-3, C-4, C-5); 71.8 (3 OCH<sub>2</sub>C=O); 70.8 (3 CH<sub>2</sub>OMe); 68.3, 68.2, 68.0 (3 OCH<sub>2</sub>); 64.1, 64.0 (2 C von C-3, C-4, C-5); 61.7 (C-6); 58.9 (3 CH<sub>3</sub>).

### 3,4,6-Tri-O-(S-2'-(2''-methoxyethoxy)-propionyl)-galactal 25e

Edukte: 2.06 g (14.1 mmol) **24**, 8.20 g (49.2 mmol) **34**, 7.8 ml (5.69 g, 56.3 mmol) Triethylamin.

Aufarbeitung: Extraktion mit 5 mal je 30 ml Chloroform, Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> zur Neutralisation, Flash-Chromatographie mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 80:1 als Eluens (Säule: Ø = 5 cm, h = 16 cm).

Ausb.: 3.39 g (6.3 mmol, 45%) orangenes Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.74 (EE/EtOH = 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -60.3 (c=1.04, Aceton).

C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>13</sub> (537.57) Ber.: C 53.72 H 7.51  
Gef.: C 53.22 H 7.03

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.41 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-1); 5.60 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-3); 5.44 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 4.67 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, 1 H, H-2); 4.33 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 8.30 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.88 Hz, 1 H, H-5); 4.31, 4.25 (2 dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.08, 4.03, (2 q, 2 H, 2 CH an O-3 und O-6); 3.89 (q, 1 H, CH an O-4); 3.69 (m, 6 H, 3 OCH<sub>2</sub>); 3.52 (m, 6 H, 3 OCH<sub>2</sub>); 3.33 (s, 9 H, 3 OCH<sub>3</sub>); 1.41, 1.39, 1.35 (3 d, J<sub>CH-CH3</sub> = 6.84 Hz, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 172.7, 172.4, 172.4 (3 C=O); 145.5 (C-1); 98.5 (C-2); 75.0, 74.8 (3 CH); 72.5 (1 C von C-3, C-4, C-5); 71.9, 71.9, 71.8 (3 CH<sub>2</sub>OMe); 69.4 (3 OCH<sub>2</sub>); 64.3, 63.7 (2 C von C-3, C-4, C-5); 61.6 (C-6); 58.9 (3 OCH<sub>3</sub>); 18.9, 18.6, 18.6 (3 CH<sub>3</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für Reihenversuche bei enzymatischen Hydrolysen**<sup>49</sup>

10 mg (+/- 1 mg) des jeweiligen Enzyms (Tabelle 26, 28) werden in ein Polyethylen-Schnappdeckel-Testgefäß eingewogen und mit 1.2 ml 0.2 M Phosphatpuffer-Lösung (pH 7) versetzt. Anschließend wird das Testgefäß in einem Eppendorf-Thermomixer auf Reaktionstemperatur temperiert (30, 37 oder 45°C). Nach Zugabe einer Lösung von 10 mg des zu deacylierenden Substrates in 100 µl Lösungsmittel (Aceton bzw. dest. Wasser, Tabelle 27) wird das Testgefäß verschlossen und unter weiterem Temperieren durch Umschwenken geschüttelt. Der Reaktionsverlauf wird durch DC verfolgt, die Probeentnahme erfolgt aus der wäßrigen Phase (Tabelle 27).

**Tabelle 26.** Enzyme, die bei 37°C genutzt wurden

Nr. ( <sup>146</sup> )	Name	Herkunft	opt. Rk.-Bedingungen	Aktivität <sup>147</sup>
1 (Am)	Lipase M10	Mucor javanicus	pH=7.0, T=37°C	10.000 u/g
2 (F)	Lipase M	Mucor javanicus	pH=5.5-8.5, T=37°C	10.000 u/g
3 (Am)	Lipase R	Penecillium roqueforti	pH=7.0, T=40°C	
4 (Am)	Lipase PPL	Schweinepankreas	pH=7.4, T=37°C	12.000 u/g
5 (S)	Lipase PPL	Schweinepankreas	pH=7.4, T=37°C	
6 (Am)	Lipase D	Rhizopus delemar	pH=6.5, T=40°C	
7 (Am)	Lipase N conc.	Rhizopus niveus	pH=6.5, T=40°C	
8 (Am)	Lipase N	Rhizopus niveus	pH=6.5, T=40°C	
9 (Am)	Newlase F	Rhizopus niveus	pH=6.5, T=40°C	
10 (F)	Lipase RN	Rhizopus niveus	pH=6.5, T=40°C	5.000 u/g
11 (Am)	Lipase F-AP15	Rhizopus oryzae	pH=7.0, T=40°C	150.000 u/g
12 (S)	Lipase WG	Weizenkeime	pH=7.4, T=37°C	10.000 u/g
13 (Am)	Esterase PLE	Schweineleber	pH=7.4, T=37°C	

<sup>146</sup> Der Hersteller ist bei der laufenden Nummer in der Tabelle angegeben:

- Al: Aldrich
- Am: Amano (Amano Enzyme Europe Ltd.)
- F: Fluka
- S: Sigma

<sup>147</sup> soweit vom Hersteller bekannt.

**Tabelle 27.** Enzymatisch katalysierte Hydrolyse tri-*O*-acylierter Galactal-Derivate

Substrat (Lösungsmittel)	Produkt	Laufmittel	R <sub>F</sub> -Wert
3,4,6-Tri- <i>O</i> -acetylgalactal <b>25a</b> (Aceton)	3,4,6-Tri- <i>O</i> -Ac-galactal <b>25a</b>	PE/EE 1:2	0.72
	3,6-Di- <i>O</i> -Ac-galactal <b>28a</b>	PE/EE 1:2	0.53
	3,4-Di- <i>O</i> -Ac-galactal <b>26a</b>	PE/EE 1:2	0.49
	4,6-Di- <i>O</i> -Ac-galactal <b>27a</b>	PE/EE 1:2	0.44
	3- <i>O</i> -Ac-galactal <b>36a</b>	PE/EE 1:2	0.23
	4- <i>O</i> -Ac-galactal <b>35a</b>	PE/EE 1:2	0.18
3,4,6-Tri- <i>O</i> -isobutyrylgalactal <b>25b</b> (Aceton)	3,4,6-Tri- <i>O</i> - <sup>i</sup> But-galactal <b>25b</b>	PE/EE 1:2	0.94
		PE/EE 1:1	0.91
		PE/EE 2:1	0.89
	3,6-Di- <i>O</i> - <sup>i</sup> But-galactal <b>27b</b>	PE/EE 1:2	0.88
		PE/EE 1:1	0.80
		PE/EE 2:1	0.64
	4,6-Di- <i>O</i> - <sup>i</sup> But-galactal <b>28b</b>	PE/EE 1:2	0.81
		PE/EE 1:1	0.72
		PE/EE 2:1	0.50
	3,4-Di- <i>O</i> - <sup>i</sup> But-galactal <b>26b</b>	PE/EE 1:2	0.75
		PE/EE 1:1	0.69
		PE/EE 2:1	0.40
	3- <i>O</i> - <sup>i</sup> But-galactal <b>36b</b>	PE/EE 1:1	0.23
	4- <i>O</i> - <sup>i</sup> But-galactal <b>35b</b>	PE/EE 1:2	0.32
		PE/EE 1:1	0.21
PE/EE 2:1		0.09	
3,4,6-Tri- <i>O</i> -methoxyacetyl-galactal <b>25c</b> (Aceton)	3,4,6-Tri- <i>O</i> -Mac-galactal <b>25c</b>	EE/MeOH 40:1	0.75
	4,6-Di- <i>O</i> -Mac-galactal <b>28c</b>	EE/MeOH 40:1	0.69
	3,4-Di- <i>O</i> -Mac-galactal <b>26c</b>	EE/MeOH 40:1	0.63
	3,6-Di- <i>O</i> -Mac-galactal <b>27c</b>	EE/MeOH 40:1	0.59
	3- <i>O</i> -Mac-galactal <b>36c</b>	EE/MeOH 40:1	0.43
	4- <i>O</i> -Mac-galactal <b>35c</b>	EE/MeOH 40:1	0.37
3,4,6-Tri- <i>O</i> -(2'-methoxy-ethoxyacetyl)-galactal <b>25d</b> (dest. Wasser)	3,4,6-Tri- <i>O</i> -Mea-galactal <b>25d</b>	EE/EtOH 10:1	0.52
	4,6-Di- <i>O</i> -Mea-galactal <b>28d</b>	EE/EtOH 10:1	0.38
	3,4-Di- <i>O</i> -Mea-galactal <b>26d</b>	EE/EtOH 10:1	0.32
	3- <i>O</i> -Mea-galactal <b>36d</b>	EE/EtOH 10:1	0.22
	4- <i>O</i> -Mea-galactal <b>35d</b>	EE/EtOH 10:1	0.14
3,4,6-Tri- <i>O</i> -( <i>S</i> -2'- <sup>i</sup> -(2'-methoxyethoxy)-propionyl)-galactal <b>25e</b> (dest. Wasser)	3,4,6-Tri- <i>O</i> -SMep-galactal <b>25e</b>	EE/EtOH 10:1	0.74
	4,6-Di- <i>O</i> - SMep-galactal <b>28e</b>	EE/EtOH 10:1	0.67
	3,4-Di- <i>O</i> - SMep-galactal <b>26e</b>	EE/EtOH 10:1	0.64
	3- <i>O</i> - SMep-galactal <b>36e</b>	EE/EtOH 10:1	0.52
	4- <i>O</i> - SMep-galactal <b>35e</b>	EE/EtOH 10:1	0.49

**Tabelle 28.** Enzyme, die bei 45°C genutzt wurden

Nr. ( <sup>102</sup> )	Name	Herkunft	opt. Rk.-Bedingungen	Aktivität <sup>103</sup>
1 (Am)	Lipase A6	Aspergillus niger	pH=6.5, T=45°C	12.000 u/g
2 (Am)	Lipase AP6	Aspergillus niger	pH=6.5, T=45°C	12.000 u/g
3 (Am)	Lipase A4	Aspergillus niger	pH=6.5, T=45°C	12.000 u/g
4 (Am)	Lipase L	Candida lipolytica	pH=7.0, T=40°C	
5 (Am)	Lipase AY30	Candida rugosa	pH=7.0, T=45°C	30.000 u/g
6 (Al)	Lipase CCL	Candida rugosa	pH=7.0, T=45°C	30.000 u/g
7 (S)	Lipase CCL	Candida rugosa	pH=7.0, T=45°C	30.000 u/g
8 (Am)	Lipase G	Penicillium camembertii	pH=5.0, T=45°C	50.000 u/g
9 (Am)	Lipase G50	Penicillium camembertii		
10 (Am)	Lipase AH	Pseudomonas cepacia		
11 (Am)	Lipase PS	Pseudomonas cepacia	pH=7.0, T=50°C	
12 (Am)	Lipase P	Pseudomonas fluorescens	pH=8.0, T=55°C	20.000 u/g
13 (Am)	Lipase AK20	Pseudomonas fluorescens		
14 (Am)	Protease P	Aspergillus melleus		
15 (Am)	Protease A	Aspergillus oryzae	pH=7.0	
16 (Am)	Protease M	Aspergillus oryzae	pH=4.5	
17 (Am)	Protease S	Bacillus stearothermophilus	T=70°C	
18 (Am)	Protease N	Bacillus subtilis		
19 (Am)	Acylase	Aspergillus melleus		
20 (Am)	Papain W-40	Papaya latex		
21 (F)	Papain	Carica papaya		
22 (Am)	Peptidase R	Rhizopus oryzae		

### **Vorbereitung der Lipasen zur Inhibierung von Serinproteasen<sup>35,49</sup>**

1 g des entsprechenden Enzyms wird in 10 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 7) suspendiert bei 0°C mit 17.5 mg Phenylmethylsulfonylfluorid versetzt. Es wird eine Stunde bei 0°C gerührt und nach Zugabe von weiteren 90 ml 0.2 M Phosphatpuffer für 1 h auf 37°C erhitzt. Die so behandelte Enzymsuspension kann direkt für weitere Reaktionen verwendet werden.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift für enzym-katalysierte Hydrolyse von acylierten Substraten mit freiem Enzym<sup>49</sup>**

Eine entsprechend obiger Vorschrift vorbehandelte Lipasesuspension bzw. eine Suspension von 1 g Enzym in 100 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 7) wird auf die gewählte Reaktionstemperatur gebracht (im Wasserbad-Schüttler oder mittels Kontaktthermometer in einem groß gewählten Ölbad auf einem regelbaren Magnetrührer, dessen Plattentemperatur zur Vermeidung von Hysterese-Effekten nicht zu hoch gewählt sein darf). Daraufhin wird 1 g Substrat in 5 ml Aceton oder dest. Wasser (je nach Löslichkeit) zu der temperierten Suspension gegeben und bei der angegebenen Temperatur geschüttelt oder gerührt. Der Umsatz wird durch DC aus wäßriger Suspension verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion wird die Suspension in einem geeigneten Gefäß in flüssigem Stickstoff eingefroren, durch Gefriertrocknung das Lösungsmittel vollständig entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Alternativ ist bei ausreichender Lipophilie des Produktes nach Filtration der Reaktionsmischung über Hyflo auch eine erschöpfende Extraktion mit Essigester möglich, die Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels ebenfalls durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Gemäß dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden alle folgenden Verbindungen dieses Kapitels synthetisiert.

#### **4,6-Di-O-acetyl-galactal 28a**

Edukte: 200 mg (0.72 mmol) **25a**, 200 mg Lipase A4.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 1.2 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 14 cm, Ø = 3.5 cm, Eluens: PE/EE = 2:1.

Ausb.: 80 mg (0.35 mmol, 47%) farbloses Öl.

Edukte: 1 g (4.01 mmol) **25a**, 1 g Lipase A4.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 2 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 3.5 cm, Eluens: PE/EE = 5:1.

Ausb.: 340 mg (1.48 mmol, 37%) farbloses Öl (enthält Regioisomere).

$[\alpha]_D^{22} = -11.3$  (c=0.4, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.53 (PE/EE = 1:2).

$C_{10}H_{14}O_6$  (230.21) Ber.: C 52.17 H 6.13

Gef.: C 51.89 H 6.44

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.46 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.95$  Hz, 1 H, H-1); 5.41 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz,  $J_{H-3,H-4} = 5.37$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-4); 4.68 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz 1 H, H-2); 4.35 (d, 2 H,  $J_{H-5,H-6} = 6.34$  Hz, H-6a, H-6b); 4.14 (m, 2 H, H-3, H-5); 2.11 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac); 2.08 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac).

### 3,4-Di-*O*-acetyl-galactal 26a

Edukte: 300 mg (1.20 mmol) **25a**, 300 mg Lipase WG.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 2 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 20 cm,  $\varnothing = 4$  cm, Eluens: PE/EE = 1:1.

Ausb.: 80 mg (0.35 mmol, 39%) farbloses Öl (enthält Regioisomere).

Edukte: 275 mg (1.10 mmol) **25a**, 275 mg Esterase PLE-A.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 30 min.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm,  $\varnothing = 3$  cm, Eluens: PE/EE = 2:1.

Ausb.: 165 mg (0.72 mmol, 65%) farbloses Öl.

Edukte: 330 mg (1.32 mmol) **25a**, 330 mg Esterase PLE-A.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 2 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm,  $\varnothing = 4$  cm, Eluens: PE/EE = 2:1 zu 1:2.

Ausb.: 40 mg (0.17 mmol, 13%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -4.5$  (c=2.5, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.49 (PE/EE = 1:2).

$C_{10}H_{14}O_6$  (230.21) Ber.: C 52.17 H 6.13

Gef.: C 51.97 H 6.31

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.43 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.46$  Hz, 1 H, H-1); 5.53 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-3,H-4} = 4.88$  Hz,  $J_{H-3,H-5} = 0.98$  Hz, 1 H, H-3); 5.43 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-2,H-4} = 1.95$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-4); 4.69 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 1.95$  Hz 1 H, H-2); 4.15 (m,  $J_{H-5,H-6a} = 6.84$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 5.86$  Hz, 1 H, H-5); 3.78 (dd,  $J_{H-6a,H-6b} = 11.72$  Hz, 1 H, H-6a); 3.57 (dd, 1 H, H-6b); 2.12 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac); 2.01 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac).



**4-O-Acetyl-galactal 35a**

Edukte: 320 mg (1.28 mmol) **25a**, 320 mg Esterase PLE-A.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 2 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm, Ø = 4 cm, Eluens: PE/EE = 2:1 zu 1:2.

Ausb.: 160 mg (0.85 mmol, 66%) farbloses Öl (enthält Spuren von **36a**).

$[\alpha]_D^{22} = -3.6$  (c=1.0, MeOH);  $R_f$ -Wert: 0.18 (PE/EE = 1:2).

$C_8H_{12}O_5$  (188.18) Ber.: C 51.06 H 6.43

Gef.: C 51.08 H 6.14

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.34 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.95$  Hz, 1 H, H-1); 5.22 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-4,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-4); 4.53 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.95$  Hz, 1 H, H-2); 4.05 (ddd,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz,  $J_{H-3,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-3); 3.88 (m, 1 H, H-5); 3.71, 3.63 (je dd,  $J_{H-5,H-6a} = 5.86$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 6.35$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 10.25$  Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 1.96 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac).

**3,4-Di-O-isobutyryl-galactal 28b**

Edukte: 300 mg (0.84 mmol) **25b**, 300 mg Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 37°C, 1.5 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 20 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE = 2:1.

Ausb.: 220 mg (0.77 mmol, 91%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = 28.2$  (c=1.0, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.81 (PE/EE = 1:2), 0.72 (PE/EE = 1:1).

$C_8H_{12}O_5$  (286.32) Ber.: C 58.73 H 7.74

Gef.: C 58.28 H 7.72

MS(FAB): 198.9 ( $M^+ - 88.1$  (=  $^i$ But)).

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3600-3300 (O-H); 2975, 2938, 2879 (C-H); 1740 (C=O Ester); 1652 (C=C Enolether); 1471 (C-H); 1257 (C-O).

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.44 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.46$  Hz, 1 H, H-1); 5.52 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-3,H-4} = 4.88$  Hz,  $J_{H-3,H-5} = 0.98$  Hz, 1 H, H-3); 5.42 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 1.95$  Hz, 1 H, H-4); 4.69 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz 1 H, H-2); 4.16 (m,  $J_{H-5,H-6a} = 6.35$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 5.86$  Hz, 1 H, H-5); 3.75 (m,  $J_{H-6a,H-6b} = 11.23$  Hz, 1 H, H-6a); 3.52 (m, 1 H, H-6b); 2.61, 2.47 (2 sept,  $J_{CH-(CH_3)_2} = 6.84$  Hz, 2 H, 2 CH von  $^i$ But); 1.16, 1.11 (2 d, 12 H, 2  $(CH_3)_2$ ).

50.3-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 177.2, 176.3 (2 C=O); 145.4 (C-1); 99.2 (C-2); 75.6, 64.4, 63.7 (C-3, C-4, C-5); 60.8 (C-6); 34.1, 34.0 (2 CH  $^i$ But); 19.0, 18.8 (4  $CH_3$   $^i$ But).

#### 4-O-Isobutyryl-galactal 35b

Edukte: 2 g (5.6 mmol) **25b**, 2 g Lipase PS.  
Rk.-Bedingungen: 37°C, 1.5 h.  
Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 4 cm, Eluens: PE/EE = 1:1.  
Ausb.: 840 mg (3.9 mmol, 69%) farbloser Feststoff (Spuren von **36b**).

Edukte: 155 mg (1.32 mmol) **25b**, 155 mg Esterase PLE-A.  
Rk.-Bedingungen: 37°C, 1.5 h.  
Aufarbeitung: Säule: h = 20 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE = 1:1.  
Ausb.: 61 mg (0.27 mmol, 62%) farbloser Feststoff (Spuren von **36b**).

Schmp.: 103-104°C;  $[\alpha]_D^{22} = -26.2$  (c=2.1, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.32 (PE/EE = 1:2).

$C_{10}H_{16}O_5$  (216.23) Ber.: C 55.55 H 7.46  
Gef.: C 55.39 H 7.56

MS(FAB+LiBr): 222.9 (M+Li<sup>+</sup>); 134.8 (M+Li<sup>+</sup>-88.1(=<sup>i</sup>But)); 128.8 (M<sup>+</sup>-88.1).

IR (Preßling, KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500-3300 (3370, 3306) (O-H); 2999, 2986, 2974, 2948, 2938, 2919, 2887 (C-H); 1729 (C=O Ester); 1648 (C=C Enolether); 1460 (C-H); 1257, 1253 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 6.35 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.95$  Hz, 1 H, H-1); 5.22 (ddd,  $J_{H-4,H-5} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 4.56 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 4.05 (dddd,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz,  $J_{H-3,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-3); 3.90 (m, 1 H, H-5); 3.75, 3.67 (je dd,  $J_{H-5,H-6a} = 5.86$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 6.35$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 11.23$  Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 2.50 (sept,  $J_{CH,(CH_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 1.07 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von <sup>i</sup>But).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ (ppm) = 175.8 (C=O); 145.2 (C-1); 98.7 (C-2); 77.6, 66.8, 61.5 (C-3, C-4, C-5); 59.3 (C-6); 33.2 (CH von <sup>i</sup>But); 18.7, 18.6 (2 CH<sub>3</sub> von <sup>i</sup>But).

#### 4,6-Di-O-(2'-methoxyethoxyacetyl)-galactal 28d

Edukte: 300 mg (0.61 mmol) **25d**, 300 mg Lipase R.  
Rk.-Bedingungen: 37°C, 25 min.  
Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 4 cm, Eluens: EE.  
Ausb.: 110 mg (0.29 mmol, 48%) gelbliches Öl (enthält ca. 25% **26d**).

Edukte: 300 mg (1.32 mmol) **25d**, 300 mg Protease P.  
 Rk.-Bedingungen: 30°C, 45 min.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 12 cm, Ø = 4 cm, Eluens: EE.  
 Ausb.: 170 mg (0.45 mmol, 74%) gelbliches Öl (enthält ca. 30% **26d**).

R<sub>f</sub>-Wert: 0.38 (EE/EtOH = 10:1).

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub> (378.37) Ber.: C 50.79 H 6.93  
 Gef.: C 50.09 H 7.12

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.43 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 5.43 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-3,H-4</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-4); 4.71 (m, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, 1 H, H-2); 4.40 (m, J<sub>H-5, H-6</sub> = 6.34 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.14 (m, 6 H, H-3, H-5, 2 OCH<sub>2</sub>C=O); 3.68 (m, 4 H, 2 OCH<sub>2</sub>); 3.55 (m, 4 H, 2 OCH<sub>2</sub>); 3.35 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>).

### 3,4-Di-*O*-(*S*-2'-(2''-methoxyethoxy)-propionyl)-galactal **26e**

Edukte: je 300 mg (0.56 mmol) **25e**, je 300 mg Lipase CCL (AY30).  
 Rk.-Bedingungen: 30°C, a) 45 min, b) 80 min, c) 2 h, d) 2.5 h.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: EE.  
 Ausb.: a) 143 mg (0.35 mmol, 63%); b) 126 mg (0.31 mmol, 55%); c) 115 mg (0.28 mmol, 50%); d) 104 mg (0.26 mmol, 46%) blaßgelbes Öl.

Edukte: 300 mg (0.56 mmol) **25e**, 300 mg Protease N.  
 Rk.-Bedingungen: 30°C, 1.5 h.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 4 cm, Eluens: PE/EE = 1:1 zu 1:2.  
 Ausb.: 145 mg (0.36 mmol, 64%) farbloses Öl.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -54.80 (c=1.00, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (EE/EtOH = 10:1).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub> (406.43) Ber.: C 53.19 H 7.44  
 Gef.: C 53.07 H 7.41

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.44 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-1); 5.63 (m, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-3); 5.50 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 4.64 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz 1 H, H-2); 4.19 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 6.84 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 5.86 Hz, 1 H, H-5); 4.10 (q, J<sub>CH,CH<sub>3</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, CHC=O); 3.90 (q, J<sub>CH,CH<sub>3</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, CHC=O); 3.75 (dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 11.72 Hz, 1 H, H-6a); 3.63 (dd, 1 H, H-6b); 3.52 (m, 4 H, 2

CH<sub>2</sub>O); 3.34 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>); 1.43 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.36 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 173.1, 172.5 (2 C=O); 145.8 (C-1); 98.5 (C-2); 75.4 (1 C von C-3, C-4, C-5); 74.9, 74.8 (2 CH); 71.9, 71.8 (2 CH<sub>2</sub>OMe); 69.4, 69.3 (2 OCH<sub>2</sub>); 65.1, 64.0 (2 C von C-3, C-4, C-5); 60.8 (C-6); 59.0, 58.9 (2 OCH<sub>3</sub>); 18.8, 18.6 (2 CH<sub>3</sub>).

## 5.2.2 Versuche zu Kapitel 3.1.2

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für Reihenversuche bei enzymatischen Acylierungen

10 mg (+/- 1 mg) des jeweiligen Enzyms werden in ein Polyethylen-Schnappdeckel-Testgefäß eingewogen, mit 1 ml Vinylacetat bzw. Lösungen des Acyldonors in Pyridin versetzt und in einem Eppendorf-Thermomixer auf die Reaktionstemperatur erwärmt (30 bis 50°C). Anschließend wird eine Lösung von 10 mg des zu acylierenden Substrates in 100 µl Pyridin zugesetzt, das Testgefäß verschlossen und bei der angegebenen Temperatur durch Umschwenken geschüttelt. Der Reaktionsverlauf wird durch DC verfolgt (Tabelle 29).

**Tabelle 29.** Enzym-katalysierte Acetylierung von Galactal

Substrat (Acyldonor)	Produkt	Laufmittel	R <sub>f</sub> -Wert
Galactal <b>24</b> (Vinylacetat)	Galactal <b>24</b>	PE/EE 1:2	0.03
	6- <i>O</i> -Ac-galactal <b>37a</b>	PE/EE 1:2	0.25
	4,6-Di- <i>O</i> -Ac-galactal <b>26a</b>	PE/EE 1:2	0.46
	3,6-Di- <i>O</i> -Ac-galactal <b>27a</b>	PE/EE 1:2	0.54

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für enzymatische Acylierung mit freiem Enzym

1 g Enzym wird in 50 ml Vinylacetat suspendiert und auf die gewählte Reaktionstemperatur gebracht. Dann wird 1 g Substrat in 20 ml Pyridin zu der Suspension gegeben und bei angegebener Temperatur gerührt. Der Umsatz wird durch DC verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion wird die Reaktionsmischung über Hyflo filtriert und anschließend die Acylierungs- und Lösungsmittel i. Vak. vollständig entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

### 6-O-Acetyl-galactal 37a

Edukte: 200 mg (1.37 mmol) **24**, 200 mg Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 22°C, 1.5 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 4 cm, Eluens: PE/EE 1:1.

Ausb.: 188 mg (1.00 mmol, 73%) farbloses Öl.

Edukte: 150 mg (1.03 mmol) **24**, 150 mg Lipase PS.

Rk.-Bedingungen: 22°C, 2 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 4 cm, Eluens: PE/EE 1:1.

Ausb.: 151 mg (0.80 mmol, 78%) farbloses Öl;  
12 mg (52 µmol, 5%) gelbliches Öl (**27a**).

$[\alpha]_D^{22} = -2.8$  (c=1.00, Aceton) (Lit.<sup>148</sup>:  $[\alpha]_D^{22} = -3.0$  (c=3.1, CHCl<sub>3</sub>)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (PE/EE = 1:2).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (188.18) Ber.: C 51.06 H 6.43

Gef.: C 50.97 H 6.24

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) = 6.35 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.74 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-2); 4.49 (dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 11.23 Hz, 1 H, H-6a); 4.31 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-3,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-3); 4.15 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 3.91 Hz, 1 H, H-6b); 3.95 (m, 1 H, H-5); 3.63 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac).

### 3,6-Di-O-acetyl-galactal 27a

Edukte: 250 mg (1.71 mmol) **24**, 250 mg Lipase PS.

Rk.-Bedingungen: 22°C, 24 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 2:1.

Ausb.: 213 mg (0.93 mmol, 54%) blaßgelbes Öl, Spuren von **28a**;  
95 mg (0.41 mmol, 24%) blaßgelbes Öl, **27a/28a** = 1:1.

<sup>148</sup> G. C. Look, Y. Ichikawa, G.-J. Shen, P.-W. Cheng, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4326.

$[\alpha]_D^{22} = -18.6$  ( $c=1.02$ , Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.54 (PE/EE = 1:2).

$C_{10}H_{14}O_6$  (230.21) Ber.: C 52.17 H 6.13

Gef.: C 52.19 H 6.15

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.43 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.95$  Hz, 1 H, H-1); 5.38 (ddd,  $J_{H-3,H-4} = 5.37$  Hz,  $J_{H-3,H-5} = 1.95$  Hz, 1 H, H-3); 4.66 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.96$  Hz, 1 H, H-2); 4.34 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 5.86$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 11.23$  Hz, 1 H, H-6a); 4.33 (m, 1 H, H-4); 4.17 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 4.88$  Hz, 2 H, H-6b); 4.13 (m, 1 H, H-5); 2.08, 2.06 (2 s, 6 H, 2  $CH_3$  von Ac).

50.3-MHz- $^{13}C$ { $^1H$ }-GASPE-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 170.9, 170.7 (2 C=O von Ac); 145.6 (C-1); 98.5 (C-2); 74.5, 66.9, 63.2 (C-3, C-4, C-5); 62.8 (C-6); 21.0, 20.7 (2  $CH_3$  von Ac).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Acetonoxim-Estern<sup>149</sup>

0.1 mol Acylchlorid (0.05 mol bei Diacylchloriden) werden in 15 ml absol. Diethylether vorgelegt. Dann wird bei  $-20^\circ C$  eine Lösung von 8.04 g (0.11 mol) Acetonoxim in 35 ml absol. Diethylether langsam unter Rühren zugetropft. Danach wird noch 30 min bei  $-20^\circ C$  gerührt, die Kühlung entfernt und bei Raumtemp. eine weitere Stunde gerührt. Ein entstehender Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig kaltem absol. Diethylether gewaschen und über NaOH getrocknet. Fällt kein Niederschlag aus, wird die Lösung mit 100 ml ges.  $NaHCO_3$  (aq) gewaschen, die wäßrige Phase 3 mal mit je 35 ml Essigester oder Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand i. Vak. fraktioniert.

Gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

#### Oxalsäure-diacetonoximester 38

Edukte: 8.8 ml (12.67 g, 0.1 mol) Oxalylchlorid, 16.08 g (0.22 mol) Acetonoxim.

Aufarbeitung: Das Produkt fällt aus der Reaktionslösung aus.

Ausb.: 19.9 g (0.1 mol, quant. (Lit.<sup>105</sup>: 85%)) farbloses Kristallpulver; Schmp.:  $64^\circ C$  (Lit.<sup>105</sup>:  $66-67^\circ C$ ).

$C_8H_{12}O_4N_2$  (200.19) Ber.: C 48.00 H 6.04 N 13.99

---

<sup>149</sup> nach J. C. Jochims, S. Hehl, S. Herzberger, *Synthesis* **1990**, 1128; F. Moris, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 653.

Gef.: C 47.86      H 6.33      N 14.08

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 2.06 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>); 2.05 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

### Bernsteinsäure-diacetonoximester 39

Edukte: 10.6 ml (15.50 g, 0.1 mol) Succinylchlorid, 16.08 g (0.22 mol) Acetonoxim.

Aufarbeitung: Abkühlen der Reaktionslösung auf -20°C, Umkristallisation aus einem Petrolether-Diethylether-Gemisch.

Ausb.: 6.9 g (30 mmol, 30%) farbloses Kristallpulver, Schmp.: 63°C.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (228.25) Ber.: C 52.62      H 7.07      N 12.27

Gef.: C 52.61      H 6.91      N 12.23

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 2.79 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.01 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>); 1.97 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 169.8 (2 C=O); 164.2 (2 C=N); 27.9 (2 CH<sub>2</sub>); 21.8 (2 CH<sub>3</sub>); 16.9 (2 CH<sub>3</sub>).

### 5.2.3 Versuche zu Kapitel 3.1.3

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verkapselung von Enzymen in Alginat-Gel mit Polyelektrolyt-Schichten*<sup>33,35,47</sup>

1 ml einer Natriumalginat-Lösung, die durch Lösen von 6 g Natriumalginat in 100 ml einer 1%igen Diethylenglycolmonomethylether-Lösung in dest. Wasser unter Zusatz von 50 mg Natriumazid bei 100°C erhalten wird, wird mit 1 ml einer Enzym-Suspension aus 50 mg Enzym in 1 ml dest. Wasser gemischt. Die Mischung wird durch einen Perfusor gleichmäßig durch eine Düse gedrückt, bei der ein Druckluftstrom für den gleichmäßigen Abriß von Tröpfchen ungefähr gleicher Größe sorgt. Diese fallen in eine gerührte, 1%ige Strontiumchlorid-Lösung in dest. Wasser, die zusätzlich 1% Diethylenglycolmonomethylether und 20 mg Hepes<sup>®</sup> enthält. Nach 2 min Verweilzeit in dieser Lösung werden die gehärteten Kügelchen in ein Körbchen überführt, dessen Wandung aus Teflon besteht und das als Boden ein engmaschiges Stahlsieb besitzt. Dieses Körbchen wird in eine Vorrichtung eingespannt, die ein vertikales Schütteln ermöglicht. Unter gleichzeitigem horizontalen Rühren mittels eines eingeworfenen, teflonbeschichteten Magnetrührstäbchens sowie horizontalem Schütteln werden die Kügelchen in Lösung in der Schwebe gehalten und in dem Korb zur Beschichtung

in verschiedene Lösungen (je 25-30 ml) eingetaucht, wobei ein Verkleben der Kügelchen untereinander unbedingt zu vermeiden ist. Die Beschichtung verläuft folgendermaßen:

- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 3 min 0.06% PEI, 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 15 s 0.1% Brij 35<sup>®</sup>, 1% DemOH in dest. Wasser
- 3 min 0.06% PMAS, 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 3 min 0.06% PEI, 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 15 s 0.1% Brij 35<sup>®</sup>, 1% DemOH in dest. Wasser
- 3 min 0.06% PMAS, 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 3 min 0.06% PEI, 1% DemOH in dest. Wasser
- 2-3 s 1% DemOH in dest. Wasser
- 15 s 0.1% Brij 35<sup>®</sup>, 1% DemOH in dest. Wasser
- 18 min 0.06 % Natriumalginat, 1% DemOH in dest. Wasser

Sollte ein Verkleben dennoch stattfinden, ist diesem durch Bad in 0.1% Brij 35<sup>®</sup>, 1% DemOH in dest. Wasser für 10 s, nötigenfalls mehrfach, abzuhelpfen.

Abschließend werden die Kapseln in ein größeres Becherglas mit ca. 100 ml dest. Wasser gegeben, dekantiert und mit einer Lösung 1% DemOH, 0.05% NaN<sub>3</sub> in dest. Wasser gespült, dekantiert, und wiederum mit solcher Lösung versetzt in ein Gefäß zur Lagerung gespült. Das zugesetzte NaN<sub>3</sub> beugt dabei einem Befall mit Pilzen vor. In dieser Lösung können die Kapseln im Kühlschrank mehrere Wochen gelagert werden.



### *Allgemeine Vorschrift zum Immobilisieren von Enzymen in einem hydrophoben Sol-Gel*<sup>36,37</sup>

1 g Enzym in 50 ml 0.2 M Phosphatpuffer (bei Lipasen entsprechend der Vorschrift aus Kap. 5.2.1 entsprechend vorbehandelt mit PMSF) wird mit 50 mg NaF sowie 5 ml Polyethylenglycol 400 versetzt. Anschließend fügt man 6 ml (6.19 g, 41 mmol) Tetramethoxysilan (TMOS) und 33 ml (30.76 g, 187 mmol) Propyltrimethoxysilan (PTMS) zu und mischt unter heftigem Rühren mit einem Glasstab, bis Gelieren einsetzt. Das Gel wird 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen, dann die abgeschiedene, wäßrige Phase entfernt und der feste Rückstand zerkleinert. Das Immobilisat wird mit je 200 ml dest. Wasser, Aceton und Petrolether gewaschen und 6 Tage bei 37°C getrocknet. Auf diese Weise erhält man ca. 14 g Immobilisat.

#### *Hinweise zum Gebrauch der Immobilisate*

Das Arbeiten mit den erreichten Immobilisaten unterscheidet sich hinsichtlich der Durchführung von Hydrolyse- bzw. Acylierungsreaktionen nicht vom Arbeiten mit freien Enzymen (siehe allgemeine Arbeitsvorschriften in Kap. 5.2.1), lediglich die eingesetzten Mengenverhältnisse variieren, hier werden im Regelfall 5-10 g Immobilisat auf 1 g Substrat angewandt. Die Aufarbeitung der Ansätze vereinfacht sich, da das Immobilisat zum Abbruch der Reaktion einfach durch Filtration oder Zentrifugieren und Dekantieren von der Reaktionsmischung entfernt werden kann. Hierbei ist das Zentrifugieren meist das schnellere Verfahren, und der entstehende Bodensatz läßt sich vollständig wiederverwenden.

#### **3,4-Di-O-isobutyryl-galactal 28b**

Edukte: 1 g (2.81 mmol) **25b**, 2 g Immobilisat Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 200 ml 0.2 M Phosphatpuffer, 37°C, 8 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE = 3:1.

Ausb.: 327 mg (1.14 mmol, 41%) farbloses Öl;  
402 mg (1.13 mmol, 40%) farbloses Öl (**25b**).

$[\alpha]_D^{22} = 28.2$  (c=1.0, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.81 (PE/EE = 1:2), 0.72 (PE/EE = 1:1).

$C_8H_{12}O_5$  (286.32) Ber.: C 58.73 H 7.74

Gef.: C 58.58 H 7.66

weitere Charakterisierung: s. Kap. 5.2.1

### 4-*O*-Isobutyryl-galactal 35b

Edukte: 300 mg (0.84 mmol) **25b**, 3 g Immobilisat Lipase PS.  
Rk.-Bedingungen: 30 ml 0.2 M Phosphatpuffer, 30°C, 15.5 h.  
Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE = 1:2.  
Ausb.: 84 mg (0.39 mmol, 46%) farbloser Feststoff (Spuren von **36b**);  
120 mg (0.34 mmol, 40%) farbloses Öl (**25b**).  
Schmp.: 103-104°C;  $[\alpha]_D^{22} = -4.5$  (c=1.2, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (PE/EE = 1:2).  
C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (216.23) Ber.: C 55.55 H 7.46  
Gef.: C 55.35 H 7.61  
weitere Charakterisierung: s. Kap. 5.2.1

### 3,6-Di-*O*-acetyl-galactal 27a

Edukte: 3 g (20.5 mmol) **24**, 26 g Immobilisat von Lipase PS.  
Rk.-Bedingungen: 22°C, 4.5 h.  
Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 1:1.  
Ausb.: 4.30 g (18.7 mmol, 91%) gelbes Öl, **27a/28a** = 6:1.  
C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (230.21) Ber.: C 52.17 H 6.13  
Gef.: C 52.19 H 6.15  
weitere Charakterisierung: s. Kap. 5.2.1

### 5.3 Versuche zu Kapitel 3.2

#### 6-O-Acetyl-4-O-isobutyryl-galactal 45<sup>49</sup>

##### *Variante A: Acetylierung mit Lipase CCL*

0.80 g (3.7 mmol) **35b** werden in 60 ml Vinylacetat gelöst, 1 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 7) zugesetzt und die Mischung im Wasserbad auf 37°C gebracht. Anschließend werden 0.8 g Lipase CCL zugegeben. Die Mischung wird bei 37°C 18 h geschüttelt. Zum Entfernen von Wasser werden anschließend 20 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugesetzt, filtriert und mit Aceton nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit je 70 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dest. Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 20 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 5:1).

Ausb.: 450 mg (1.74 mmol, 47%) farbloses Öl.

##### *Variante B: Acetylierung mit adsorbierter Lipase PS*

2.4 g (11.6 mmol) **35b** werden in 250 ml Vinylacetat gelöst und mit 5 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird unter Rühren auf 45°C erwärmt und 2.42 g Lipase PS sowie zur Adsorption 5 g gepulvertes Molsieb 4Å (< 50µm) zugefügt. Nach 2 h wird mit 30 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, über Hyflo filtriert, mehrmals mit Aceton und Methanol gespült und das Lösungsmittel des Filtrats i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 150 ml Chloroform aufgenommen und mit je 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 18 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1).

Ausb.: 1.7 g (6.58 mmol, 57%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -38.4$  (c=1.0, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (PE/EE = 1:2), 0.67 (PE/EE = 1:1).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (258.3) Ber.: C 55.81 H 7.02

Gef.: C 55.40 H 7.51

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.45 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-1); 5.37 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-3,H-4</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 4.67 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, 1 H, H-2); 4.35, 4.30 (je dd, J<sub>H-5, H-6a</sub> = 5.86 Hz, J<sub>H-5, H-6b</sub> = 6.34 Hz, J<sub>H-6a, H-6b</sub> =

11.72 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.14 (m, 2 H, H-3, H-5); 2.58 (sept,  $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.83$  Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 2.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.17 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von <sup>i</sup>But).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 176.8, 170.8$  (2 C=O von <sup>i</sup>But und Ac); 145.7 (C-1); 98.5 (C-2); 74.4, 66.5, 63.5 (C-3, C-4, C-5); 62.7 (C-6); 34.1 (CH von <sup>i</sup>But); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 19.0, 18.9 (2 CH<sub>3</sub> von <sup>i</sup>But).

#### 4-O-Isobutyryl-6-O-pivaloyl-galactal 46

378 mg (1.75 mmol) **35b** werden in 4 ml eines 1:1-Gemisches absol. Pyridin / absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und bei 0°C mit insgesamt 215  $\mu\text{l}$  (211 mg, 1.75 mmol) Pivaloylchlorid in 5 Portionen mit je 6 min Abstand versetzt. Man läßt den Ansatz über Nacht langsam auf Raumtemp. erwärmen und gießt anschließend in 10 ml Eiswasser ein. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 5 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit je 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm,  $\varnothing = 3$  cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 261 mg (0.87 mmol, 50%) leicht gelbliches, viskoses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -31.3$  (c=1.05, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (PE/EE = 2:1).

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub> (299.34) Ber.: C 60.19 H 7.74

Gef.: C 59.74 H 8.12

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 6.44$  (dd,  $J_{\text{H-1},\text{H-2}} = 6.35$  Hz,  $J_{\text{H-1},\text{H-3}} = 1.95$  Hz, 1 H, H-1); 5.38 (m<sub>c</sub>,  $J_{\text{H-2},\text{H-4}} = 1.47$  Hz,  $J_{\text{H-3},\text{H-4}} = 5.37$  Hz,  $J_{\text{H-4},\text{H-5}} = 1.47$  Hz, 1 H, H-4); 4.66 (ddd,  $J_{\text{H-2},\text{H-3}} = 2.44$  Hz, 1 H, H-2); 4.35, 4.30 (je dd,  $J_{\text{H-5},\text{H-6a}} = 5.86$  Hz,  $J_{\text{H-5},\text{H-6b}} = 6.34$  Hz,  $J_{\text{H-6a},\text{H-6b}} = 11.72$  Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.15 (m, 2 H, H-3, H-5); 2.59 (sept,  $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.83$  Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 1.19 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von Piv); 1.17 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von <sup>i</sup>But).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 178.3, 176.8$  (2 C=O von Piv und <sup>i</sup>But); 145.8 (C-1); 98.4 (C-2); 74.5, 66.5, 63.6 (C-3, C-4, C-5); 62.4 (C-6); 38.8 (<sup>q</sup>C von Piv); 34.0 (CH von <sup>i</sup>But); 27.1 (3 CH<sub>3</sub> von Piv); 18.9, 18.9 (2 CH<sub>3</sub> von <sup>i</sup>But).

#### 6-O-Acetyl-3-O-allyloxycarbonyl-4-O-isobutyryl-galactal 47<sup>49</sup>

1.3 g (5.0 mmol) **45** werden in 15 ml absol. Pyridin bei 0°C unter Rühren über ein Septum portionsweise mit 7 ml (7.96 g, 66 mmol) Chlorameisensäureallylester versetzt. Man läßt auf Raumtemp. aufwärmen und rührt über Nacht. Anschließend wird die Reaktionslösung in 50

ml Eiswasser gegeben und die wäßrige Phase drei mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 60 ml dest. Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 5:1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

Ausb.: 1.08 g (3.31 mmol, 66%) leicht gelbliches, viskoses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -13.4$  (c=1.0, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (PE/EE = 2:1).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (326.3) Ber.: C 56.14 H 6.48

Gef.: C 55.71 H 6.27

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2976, 2940, 2879 (C-H); 1751 (C=O); 1652 (C=C Enolether); 1471, 1457 (C-H); 1262, 1232 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.41 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 5.88 (tdd, J<sub>CH,CH(trans)</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH,CH(cis)</sub> = 10.25 Hz, J<sub>CH,CH2</sub> = 5.57 Hz, 1 H, H-2'); 5.53 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 5.45 (m, 1 H, H-3); 5.31 (m, 1 H, =CH(trans)); 5.22 (m, 1 H, =CH(cis)); 4.70 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.93 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-2); 4.59 (ddd, J<sub>H-1',H-3'</sub> = 1.47 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> Aloc); 4.31 (m, 1 H, H-5); 4.28 (dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 5.86 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 11.23 Hz, H-6a); 4.20 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 6.35 Hz, H-6b); 2.48 (sept, J<sub>CH,(CH3)2</sub> = 6.84 Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.10 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von <sup>i</sup>But).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 176.8, 170.8 (2 C=O von <sup>i</sup>But und Ac); 154.4 (C=O von Aloc); 145.4 (C-1); 131.2 (C-2' von Aloc); 119.3 (C-3' von Aloc); 98.8 (C-2); 72.6 (1 C von C-3, C-4, C-5); 69.0 (C-1' von Aloc); 67.7, 63.7 (2 C von C-3, C-4, C-5); 61.9 (C-6); 34.0 (CH von <sup>i</sup>But); 20.7 (CH<sub>3</sub> von Ac); 18.8, 18.7 (2 CH<sub>3</sub> von <sup>i</sup>But).

### 6-O-Acetyl-3-O-allyl-4-O-isobutyryl-galactal 48<sup>49</sup>

Zu 670 mg (1.96 mmol) **47** in 3 ml absol. Benzol werden bei Raumtemp. unter Argon-Atmosphäre und Rühren 50 mg (43.6 µmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) zugefügt. Die Suspension wird unter Rühren 1 h auf 70°C erhitzt und der Umsatz mit DC kontrolliert. Anschließend läßt man auf Raumtemp. abkühlen, filtriert die Suspension über Hyflo und spült mit Benzol. Das Filtrat wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 19 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 5:1).

Ausb.: 380 mg (1.35 mmol, 69%) leicht gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -67.7$  (c=1.0, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.83 (PE/EE = 2:1).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (282.3) Ber.: C 60.39 H 7.43  
 Gef.: C 60.46 H 7.89

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2975, 2937, 2877 (C-H); 1735 (C=O); 1646 (C=C Enolether); 1471, 1459, 1430 (C-H); 1399, 1388, 1370, 1332 (C-H<sup>i</sup>Pr); 1300-1200 (1230) (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.37 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 5.84 (tdd, J<sub>CH,CH(trans)</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH,CH(cis)</sub> = 10.25 Hz, J<sub>CH,CH2</sub> = 5.57 Hz, 1 H, H-2'); 5.43 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 2.93 Hz, 1 H, H-4); 5.23 (ddd, 1 H, =CH(*trans*)); 5.16 (ddd, 1 H, =CH(*cis*)); 4.79 (dd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-2); 4.50 (ddd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 6.35 Hz, 1 H, H-5); 4.32 (m, J<sub>H-1',H-3'</sub> = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Aloc); 4.16 (dd, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 12.70 Hz, H-6a); 3.97 (dd, 1 H, H-6b); 3.93 (dd, 1 H, H-3); 2.57 (sept, J<sub>CH,(CH3)2</sub> = 6.84 Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 2.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.16 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von <sup>i</sup>But).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 176.5, 170.7 (2 C=O von <sup>i</sup>But und Ac); 145.3 (C-1); 134.1 (C-2' von All); 117.6 (C-3' von All); 98.5 (C-2); 73.9, 71.7, 71.4, 62.9 (C-1' von All, C-3, C-4, C-5); 61.9 (C-6); 34.2 (CH von <sup>i</sup>But); 20.8 (CH<sub>3</sub> von Ac); 18.9, 18.9 (2 CH<sub>3</sub> von <sup>i</sup>But).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung eines Silylethers in Galactal-Derivate

Zu 1 mmol Substrat wird in 1.5 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 1.8 mmol Imidazol zugefügt. Unter Rühren bei Raumtemp. werden 1.2 mmol des Silylchlorids in 1 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam zugetropft. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC kontrolliert. Zum Abbruch der Reaktion gießt man das Reaktionsgemisch in 10 ml dest. Wasser ein und extrahiert die wäßrige Phase 3 mal mit je 15 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 30 ml ges. NaCl-Lösung und dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

### 6-O-Acetyl-4-O-isobutyryl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-galactal 49

Edukte: 300 mg (1.16 mmol) **45**, 230 mg (1.5 mmol) TBDMS-Cl.

Rk.-Bedingungen: 22°C, 7 d.

Aufarbeitung: Säule: h = 19 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1.

Ausb.: 346 mg (0.93 mmol, 80%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -22.9$  ( $c=1.05$ , Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.69 (PE/EE = 5:1).

$C_{18}H_{31}O_6Si$  (371.52) Ber.: C 58.19 H 8.41

Gef.: C 57.95 H 8.61

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2956, 2931, 2885, 2858 (C-H); 1742, 1733 (C=O); 1649 (C=C Enolether); 1472, 1464 (C-H); 1227 (C-O).

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.30 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 5.86$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 5.20 (mc,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 4.68 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.93$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 4.45 (m, 1 H, H-3); 4.25 (m,  $J_{H-5,H-6a} = 5.37$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 6.35$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 9.28$  Hz, 3 H, H-6a, H-6b, H-5); 2.60 (sept,  $J_{CH,(CH_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von  $^i$ But); 2.07 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac); 1.18, 1.16 (d, 6 H,  $(CH_3)_2$  von  $^i$ But); 0.85 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von TBDMS); 0.06, 0.02 (2 s, 6 H, 2  $CH_3$  von TBDMS).

50.3-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 176.2, 170.9 (2 C=O von  $^i$ But und Ac); 143.1 (C-1); 103.4 (C-2); 73.2, 66.6, 62.8 (C-3, C-4, C-5); 62.7 (C-6); 34.0 (CH von  $^i$ But); 25.7 (3  $CH_3$  von TBDMS); 20.8 ( $CH_3$  von Ac); 19.1, 18.9 (2  $CH_3$  von  $^i$ But); 18.1 ( $^{13}C$  von TBDMS); -4.9, -5.0 (2  $CH_3$  von TBDMS).

#### 4-O-Isobutyryl-6-O-pivaloyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-galactal 50

Edukte: 241 mg (0.81 mmol) **46**, 146 mg (0.97 mmol) TBDMS-Cl.

Rk.-Bedingungen: 22°C, 7 d.

Aufarbeitung: Säule: h = 20 cm,  $\varnothing = 3$  cm, Eluens: PE/Ether 20:1.

Ausb.: 162 mg (0.39 mmol, 48%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -19.3$  ( $c=1.00$ , Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.54 (PE/EE = 10:1).

$C_{21}H_{38}O_6Si$  (414.61) Ber.: C 60.84 H 9.24

Gef.: C 60.83 H 9.22

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.30 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 5.86$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 5.21 (mc,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 4.66 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.93$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 4.46 (m, 1 H, H-3); 4.27 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 4.88$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 9.28$  Hz, 1 H, H-6a); 4.24 (m, 1 H, H-5); 4.18 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 5.37$  Hz, 1 H, H-6b); 2.61 (sept,  $J_{CH,(CH_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von  $^i$ But); 2.07 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac); 1.18 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von Piv); 1.16 (d, 6 H,  $(CH_3)_2$  von  $^i$ But); 0.85 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von TBDMS); 0.07, 0.02 (2 s, 6 H, 2  $CH_3$  von TBDMS).

50.3-MHz- $^{13}C$ { $^1H$ }-GASPE-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 178.1, 176.2 (2 C=O von Piv und

<sup>1</sup>But); 143.2 (C-1); 103.4 (C-2); 73.1, 66.2, 63.0 (C-3, C-4, C-5); 62.1 (C-6); 38.7 (<sup>q</sup>C von Piv); 34.0 (CH von <sup>1</sup>But); 27.1 (3 CH<sub>3</sub> von Piv); 25.7 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 19.1, 18.9 (2 CH<sub>3</sub> von <sup>1</sup>But); 18.1 (<sup>q</sup>C von TBDMS); -4.9, -5.0 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).



## 5.4 Versuche zu Kapitel 3.3

### 5.4.1 Versuche zu Kapitel 3.3.1

#### 4,6-Di-*O*-acetyl-3-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-galactal 51a

Es wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Einführung eines Silylethers in Galactal-Derivate (Kap. 5.3) verfahren.

Edukte: 285 mg (1.24 mmol) **28a:29a** (10:1), 224 mg (1.49 mmol) TBDMS-Cl.  
 Rk.-Bedingungen: 22°C, 7 d.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1.  
 Ausb.: 369 mg (1.07 mmol, 86%) farbloses Öl.

Edukte: 58 mg (0.25 mmol) **28a:29a** (2:1), 46 mg (0.30 mmol) TBDMS-Cl.  
 Rk.-Bedingungen: 22°C, 7 d.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1.  
 Ausb.: 66 mg (0.19 mmol, 77%) farbloses Öl.

Edukte: 6.41 g (27.8 mmol) **28a:29a** (ca. 1:4), 5.04 g (33.4 mmol) TBDMS-Cl.  
 Rk.-Bedingungen: 22°C, 3 d.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 10:1.  
 Ausb.: 8.69 g (25.2 mmol, 91%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -29.4$  (c=1.00, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.51 (PE/EE = 3:1).

$C_{16}H_{28}O_6Si$  (344.48) Ber.: C 55.79 H 8.19  
 Gef.: C 55.81 H 7.97

400-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.31 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.16$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 5.21 (m,  $J_{H-3,H-4} = 4.10$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 0.95$  Hz, 1 H, H-4); 4.69 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 3.23$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.17$  Hz, 1 H, H-2); 4.44 (m, 1 H, H-3); 4.26 (m,  $J_{H-5,H-6a} = 2.05$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 3.82$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 10.86$  Hz, 3 H, H-5, H-6a, H-6b); 2.10, 2.07 (je s, 2 3 H, 2  $CH_3$  von Ac); 0.86 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von TBDMS); 0.06 (s, 3 H,  $CH_3$  von TBDMS); 0.03 (s, 3 H,  $CH_3$  von TBDMS).

Zuordnung und Kopplungskonstanten wurden durch SFD-Experimente gesichert.

50.3-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 170.6, 170.2$  (2 C=O von Ac); 143.2 (C-1); 103.3 (C-2); 73.0, 67.1 (2 C von C-3, C-4, C-5); 62.6 (C-6); 62.4 (1 C von C-3, C-4, C-5); 25.6 (3  $\text{CH}_3$  von TBDMS); 20.8, 20.8 (2  $\text{CH}_3$  von Ac); 18.0 ( $^{13}\text{C}$  von TBDMS); -4.9, -5.6 (2  $\text{CH}_3$  von TBDMS).

#### 4,6-Di-*O*-acetyl-3-*O*-thexyldimethylsilyl-galactal 51b

Es wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Einführung eines Silylethers in Galactal-Derivate (Kap. 5.3) verfahren.

Edukte: 1.18 g (5.14 mmol) **28a:29a** (1:4), 1.2 ml (1.10 g, 6.17 mmol) TDS-Cl.

Rk.-Bedingungen: 22°C, 3 d.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm,  $\varnothing = 5$  cm, Eluens: PE/EE 10:1.

Ausb.: 1.51 g (4.06 mmol, 79%) farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -26.5$  (c=1.02, Aceton);  $R_{\text{f}}$ -Wert: 0.53 (PE/EE = 2.5:1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Si}$  (371.52) Ber.: C 58.03 H 8.66

Gef.: C 58.20 H 8.64

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 6.29$  (dd,  $J_{\text{H-1,H-2}} = 6.35$  Hz,  $J_{\text{H-1,H-3}} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 5.20 ( $m_c$ ,  $J_{\text{H-3,H-4}} = 4.40$  Hz,  $J_{\text{H-4,H-5}} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 4.70 (ddd,  $J_{\text{H-2,H-3}} = 3.42$  Hz,  $J_{\text{H-2,H-4}} = 0.98$  Hz, 1 H, H-2); 4.42 (m, 1 H, H-3); 4.27 (m,  $J_{\text{H-5,H-6a}} = 1.95$  Hz,  $J_{\text{H-5,H-6b}} = 3.90$  Hz,  $J_{\text{H-6a,H-6b}} = 11.23$  Hz, 3 H, H-5, H-6a, H-6b); 2.09, 2.06 (2 s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  von Ac); 1.59 (sept,  $J_{\text{CH,}(\text{CH}_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von TDS); 0.85 (d, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.81 (s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.06 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS).

50.3-MHz- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -GASPE-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 170.7, 170.2$  (2 C=O von Ac); 143.1 (C-1); 103.3 (C-2); 73.0, 67.3, 62.3 (C-3, C-4, C-5); 62.7 (C-6); 34.0 (CH von TDS); 24.9 ( $^{13}\text{C}$  von TDS); 20.9, 20.8 (2  $\text{CH}_3$  von Ac); 20.1, 20.0 (2  $\text{CH}_3$  von TDS); 18.5, 18.5 (2  $\text{CH}_3$  von TDS); -2.8, -3.1 (2  $\text{CH}_3$  von TDS).

#### 3-*O*-tert.-Butyldimethylsilyl-galactal 52a

7.58 g (22.0 mmol) **51a** werden in 330 ml absol. Methanol vorgelegt und bei Raumtemp. unter Rühren 264 mg (1.9 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugefügt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion nach 4 h werden 5 g frisch beladener, schwach saurer Ionentauscher zugefügt und 30 min gerührt. Nach Abfiltrieren des Ionentauschers, Waschen mit Methanol und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-

Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 18 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 3:1), wobei auch das Rohprodukt für weitere Umsetzungen schon ausreichende Reinheit aufweist.

Ausb.: 5.60 g (21.5 mmol, quant.) gelbstichiges Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -41.8$  (c=1.00, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.48 (PE/EE = 1:1).

$C_{12}H_{24}O_4Si$  (260.40) Ber.: C 55.35 H 9.29  
Gef.: C 54.90 H 9.20

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.36 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 4.60 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 1.95$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.95$  Hz, 1 H, H-2); 4.54 (m, 1 H, H-3); 3.97 (ddd,  $J_{H-4,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-5); 3.90 (ddd,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz, 1 H, H-4); 3.88 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 3.91$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 10.74$  Hz, 1 H, H-6a); 3.78 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 5.37$  Hz, 1 H, H-6b); 0.97 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von TBDMS); 0.17 (s, 6 H, 2  $CH_3$  von TBDMS).

50.3-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 145.2 (C-1); 104.1 (C-2); 78.8, 67.0, 66.9 (C-3, C-4, C-5); 62.4 (C-6); 26.6 (3  $CH_3$  von TBDMS); 19.3 ( $^{13}C$  von TBDMS); -4.3, -4.3 (2  $CH_3$  von TBDMS).

### 3-O-*Thexyldimethylsilyl-galactal* 52b

3.76 g (10.1 mmol) **51b** werden in 100 ml absol. Methanol vorgelegt und bei Raumtemp. unter Rühren 10 ml einer 1%igen Lösung von NaOMe in Methanol zugefügt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion nach 2-3 h werden 5 g frisch beladener, schwach saurer Ionentauscher zugefügt und 30 min gerührt. Nach Abfiltrieren des Ionentauschers, Waschen mit Methanol und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 3:1), wobei auch das Rohprodukt für weitere Umsetzungen schon ausreichende Reinheit aufweist.

Ausb.: 2.40 g (8.32 mmol, 82%) gelbstichiges Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -39.4$  (c=1.00, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.33 (PE/EE = 2:1).

$C_{14}H_{28}O_4Si$  (260.40) Ber.: C 58.29 H 9.78  
Gef.: C 58.26 H 9.81

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.37 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 4.52 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 1.95$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.95$  Hz, 1 H, H-2); 4.44 (m,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz, 1 H, H-3); 4.14 (dd, 1 H,  $J_{H-5,H-6a} = 3.91$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 10.25$  Hz, H-6a); 4.01 (dd, 1 H, H-6b); 3.94 (m, 1 H, H-4); 3.86 (m,  $J_{H-4,H-5} = 1.47$  Hz,  $J_{H-5,H-6b} = 5.37$  Hz, 1 H, H-5); 1.61 (sept,  $J_{CH,(CH_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von TDS); 0.85 (d, 6 H, 2  $CH_3$  von TDS); 0.81 (s, 6 H, 2  $CH_3$  von TDS);

0.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TDS); 0.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TDS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) = 145.1 (C-1); 104.1 (C-2); 78.8, 67.1, 66.9 (C-3, C-4, C-5); 62.5 (C-6); 35.7 (CH von TDS); 26.4 (<sup>9</sup>C von TDS); 21.1 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 19.4 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); -2.2, -2.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS).

#### 5.4.2 Versuche zu Kapitel 3.3.2

##### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Silylierung von Galactal in der 6-O-Position*<sup>54</sup>

2.92 g (20 mmol) Galactal werden in 20 ml absol. DMF vorgelegt und 8.4 ml (6.07 g, 60 mmol) NEt<sub>3</sub> zugesetzt. Bei Raumtemp. wird nun langsam eine Lösung von 22 mmol des entsprechenden Silylchlorids in 10 ml absol. DMF über einen Zeitraum von ca. 1 h zutropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemp. werden 100 ml Essigester zugesetzt, die Mischung 2 mal mit je 30 ml dest. Wasser gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

##### **6-O-tert.-Butyldiphenylsilyl-galactal 53a**<sup>54</sup>

Edukte: 2.92 g (20 mmol) **24**, 5.8 ml (6.05 g, 22 mmol) TBDPS-Cl.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 3:1 zu 3:2.

Ausb.: 4.05 g (10.5 mmol, 53% (Lit.<sup>54</sup>: 90%)) gelbes, hochviskoses Öl.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = 1.7 (c=1.15, Aceton) (Lit.<sup>54</sup>: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.6 (c=2.1, CH<sub>3</sub>Cl)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (PE/EE = 1:1).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si (384.54) Ber.: C 68.72 H 7.34

Gef.: C 68.67 H 7.45

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.67 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.40 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.36 (m, 2 H, *p*-H Ph); 6.36 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.71 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 1.95 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 4.34 (m, 1 H, H-3); 4.12 (m, 1 H, H-4); 3.95 (dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 11.23 Hz, 1 H, H-6a); 3.89 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 3.91 Hz, 1 H, H-6b); 3.89 (m, 1 H, H-5); 1.06 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 144.4 (C-1); 135.7, 135.6 (4 *o*-C Ph); 132.8,

132.6 (2 *i*-C, Ph); 130.0 (2 *p*-C Ph); 127.9 (4 *m*-C Ph); 103.4 (C-2); 76.1, 65.8, 64.5 (C-3, C-4, C-5); 63.7 (C-6); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 (<sup>9</sup>C von TBDPS).

### 6-*O*-Thexyldimethylsilyl-galactal 53b

Edukte: 2.92 g (20 mmol) **24**, 7 ml (5.06 g, 22 mmol) TDS-Cl.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1 zu 3:1.

Ausb.: 2.57 g (9.1 mmol, 46%) gelbes, hochviskoses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -19.3$  (c=1.15, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (PE/EE = 1:2).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Si (282.41) Ber.: C 59.54 H 7.85

Gef.: C 59.60 H 7.89

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.34 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.68 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 1.95 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 4.30 (m, 1 H, H-3); 4.06 (m, 1 H, H-4); 3.94 (dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 5.86 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.74 Hz, 1 H, H-6a); 3.86 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 5.37 Hz, 1 H, H-6b); 3.82 (m, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-5); 1.59 (sept, J<sub>CH,(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, CH von TDS); 0.85 (d, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.81 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TDS); 0.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TDS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) = 144.5 (C-1); 103.1 (C-2); 75.9, 65.9, 64.3 (C-3, C-4, C-5); 63.0 (C-6); 34.0 (CH von TDS); 25.1 (<sup>9</sup>C von TDS); 20.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 18.5 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); -3.5 (2 CH<sub>3</sub> von TDS).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bildung eines cyclischen Carbonats<sup>54</sup>

Zu 10 mmol eines in 6-*O*-Position blockierten Galactal-Derivates in 50 ml absol. THF wird bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 1.95 g (12 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 50 ml THF zugefügt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

**3,4-O,O-Carbonyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-galactal 54a**

Edukte: 4.05 g (10.5 mmol) **53a**, 2.21 g (13.7 mmol) CDI.

Aufarbeitung: Säule: h = 15 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 4:1.

Ausb.: 3.29 g (8.0 mmol, 76% (Lit.<sup>54</sup>: 74%)) farbloses, hochviskoses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -39.5$  (c=1.20, Aceton) (Lit.<sup>54</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.9$  (c=0.94, CHCl<sub>3</sub>)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (PE/EE = 2:1).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Si (410.54) Ber.: C 67.29 H 6.38

Gef.: C 67.58 H 6.52

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3136, 3072, 3050, 3015, 2999 (=C-H); 2959, 2932, 2858, 2712 (C-H); 1800 (C=O); 1651 (C=C Enolether); 1473, 1428, 1403, 1391, 1368 (C-H); 1245 (C-O); 703 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.64 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.42 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.37 (m, 2 H, *p*-H Ph); 6.62 (d, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, 1 H, H-1); 5.19 (dd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.93 Hz, J<sub>H-3,H-4</sub> = 7.81 Hz, 1 H, H-3); 5.02 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-4); 4.70 (ddd, 1 H, H-2); 3.95 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.88 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 3 H, H-5, H-6a, H-6b); 1.06 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 154.1 (C=O); 149.2 (C-1); 135.5, 135.5 (4 *m*-C Ph); 132.8, 132.6 (2 *i*-C Ph); 130.1, 130.0 (2 *p*-C Ph); 127.9, 127.9 (2 *o*-C Ph); 98.1 (C-2); 73.9, 72.9, 68.9 (C-3, C-4, C-5); 61.8 (C-6); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 (<sup>9</sup>C von TBDPS).

**3,4-O,O-Carbonyl-6-O-thexyldimethylsilyl-galactal 54b**

Edukte: 2.45 g (8.7 mmol) **53b**, 1.69 g (10.4 mmol) CDI.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1.

Ausb.: 1.84 g (5.9 mmol, 68%) farbloses, hochviskoses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -56.7$  (c=1.02, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.85 (PE/EE = 1:1).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Si (308.40) Ber.: C 58.42 H 6.54

Gef.: C 58.31 H 6.49

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3074 (=C-H); 2960, 2870 (C-H); 1800 (C=O); 1650 (C=C Enolether); 1466, 1404, 1391, 1369 (C-H); 1245 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.63 (d, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, 1 H, H-1); 5.16 (dd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.93 Hz, J<sub>H-3,H-4</sub> = 7.81 Hz, 1 H, H-3); 4.93 (m, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, 2 H, H-2, H-4); 3.88 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.88 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 9.77 Hz, 3 H, H-5, H-6a, H-6b); 1.60 (sept,

$J_{\text{CH},(\text{CH}_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von TDS); 0.85 (d, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.83 (s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.12, 0.11 (2 s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  von TDS).

50.3-MHz- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - und DEPT(135)-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 154.2$  (C=O); 149.2 (C-1); 98.1 (C-2); 73.9, 72.8, 68.9 (C-3, C-4, C-5); 60.8 (C-6); 34.1 (CH von TDS); 25.1 ( $^q\text{C}$  von TDS); 20.2, 20.2 (2  $\text{CH}_3$  von TDS); 18.5 (2  $\text{CH}_3$  von TDS); -3.0, -3.6 (2  $\text{CH}_3$  von TDS).

### 5.4.3 Versuche zu Kapitel 3.3.3

Reihenversuche sowie Deacetylierung und Acylierung von Galactal-Derivaten wurden analog den in Kapitel 5.2 beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften durchgeführt.

Experimente im präparativen Maßstab wurden analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für enzym-katalysierte Hydrolyse von acylierten Substraten mit freiem Enzym (Kap. 5.2.1) durchgeführt.

#### **4-O-Acetyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-galactal 55a**

Edukte: 300 mg (0.87 mmol) **51a**, 300 mg Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 30 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 7), 37°C, 22 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm,  $\varnothing = 3$  cm, Eluens: PE/EE 3:1.

Ausb.: 178 mg (0.59 mmol, 68%) farbloses Öl;  
17 mg (0.05 mmol, 6%) farbloses Öl, **51a**.

Edukte: 300 mg (0.87 mmol) **51a**, 3 g Immobilisat Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 30 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 7), 37°C, 7 d.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm,  $\varnothing = 3$  cm, Eluens: PE/EE 3:1.

Ausb.: 86 mg (0.28 mmol, 33%) farbloses Öl;  
45 mg (0.13 mmol, 15%) farbloses Öl, **51a**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -35.7$  (c=0.99, Aceton);  $R_{\text{f}}$ -Wert: 0.15 (PE/EE = 3:1).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Si}$  (302.44) Ber.: C 55.60 H 8.66

Gef.: C 55.07 H 8.95

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 6.40$  (dd,  $J_{\text{H-1,H-2}} = 6.35$  Hz,  $J_{\text{H-1,H-3}} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 5.31 (ddd,  $J_{\text{H-3,H-4}} = 4.40$  Hz,  $J_{\text{H-4,H-5}} = 1.47$  Hz, 1 H, H-4); 4.67 (ddd,  $J_{\text{H-2,H-3}} = 2.44$  Hz,  $J_{\text{H-2,H-4}} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 3.80 (dd,  $J_{\text{H-3,H-4}} = 4.40$  Hz,  $J_{\text{H-3,H-5}} = 1.47$  Hz, 1 H, H-3); 2.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS); 1.80 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS); 1.50 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS); 1.20 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS); 0.00 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  von TDS).

$_{2,H-4} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 4.64 (m, 1 H, H-3); 4.15 (dddd, 3 H, H-5, H-6a, H-6b); 3.76 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 7.32$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 11.72$  Hz, 1 H, H-6a); 3.61 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 5.37$  Hz, 1 H, H-6b); 2.11 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 0.93 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.16 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.11 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 172.4 (C=O von Ac); 144.9 (C-1); 104.8 (C-2); 77.6, 68.4, 64.9 (C-3, C-4, C-5); 62.0 (C-6); 26.5 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 21.2 (CH<sub>3</sub> von Ac); 19.2 (<sup>13</sup>C von TBDMS); -4.6 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

#### 4-O-Acetyl-3-O-thexyldimethylsilyl-galactal **51b**

Edukte: 250 mg (0.69 mmol) **51b**, 500 mg Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 20 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 7), 45°C, 24 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm,  $\varnothing$  = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1.

Ausb.: 132 mg (0.40 mmol, 58%) farbloses Öl;  
25 mg (0.07 mmol, 10%) farbloses Öl, **51b**.

Edukte: 300 mg (0.81 mmol) **51b**, 3 g Immobilisat Lipase CCL.

Rk.-Bedingungen: 30 ml 0.2 M Phosphatpuffer, 45°C, 12 d.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm,  $\varnothing$  = 3 cm, Eluens: PE/EE 3:1.

Ausb.: 88 mg (0.27 mmol, 33%) farbloses Öl;  
12 mg (0.03 mmol, 4%) farbloses Öl, **51b**.

$[\alpha]_D^{22} = -36.5$  (c=0.97, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.48 (PE/EE = 2:1).

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Si (330.49) Ber.: C 58.14 H 9.15

Gef.: C 58.03 H 9.53

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.32 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.46$  Hz, 1 H, H-1); 5.21 (ddd,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 1.95$  Hz, 1 H, H-4); 4.65 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 4.50 (ddd, 1 H, H-3); 4.10 (dddd, 1 H, H-5); 3.79 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 6.35$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 11.72$  Hz, 1 H, H-6a); 3.55 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 6.83$  Hz, 1 H, H-6b); 2.66 (s<sub>b</sub>, 1 H, OH); 2.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.58 (sept,  $J_{CH,(CH_3)_2} = 6.84$  Hz, CH von TDS); 0.84 (d, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.81, 0.80 (2 s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.11, 0.07 (2 s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 171.6 (C=O von Ac); 143.7 (C-1); 103.2 (C-2); 75.2, 67.1, 62.9 (C-3, C-4, C-5); 60.7 (C-6); 34.1 (CH von TDS); 24.9 (<sup>13</sup>C von TDS); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 20.1 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 18.5 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); -2.8, -3.0 (2 CH<sub>3</sub>



von TDS).

### 6-O-Acetyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-galactal 56

Edukte: 300 mg (1.15 mmol) **52a**, 300 mg Lipase PS.

Rk.-Bedingungen: 25 ml Vinylacetat, 5 ml Pyridin, 37°C, 6 h.

Aufarbeitung: Säule: h = 18 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 5:1.

Ausb.: 241 mg (0.80 mmol, 69%) farbloses Öl.

Edukte: 4.04 g (15.5 mmol) **52a**, 12 g Immobilisat Lipase PS.

Rk.-Bedingungen: 75 ml Vinylacetat, 15 ml Pyridin, 22°C, 2.5 d.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1.

Ausb.: 3.76 g (12.4 mmol, 80%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -41.0$  (c=1.00, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.75 (PE/EE = 2:1).

$C_{14}H_{26}O_5Si$  (302.44) Ber.: C 55.60 H 8.66

Gef.: C 55.11 H 8.78

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3400 (OH); 3071 (=C-H); 2954, 2931, 2886, 2858 (C-H); 1745 (C=O); 1647 (C=C Enolether); 1473, 1463, 1369 (C-H); 1245, 1229 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.34 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 4.55 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 2.44$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.47$  Hz, 1 H, H-2); 4.41 (m, 1 H, H-3); 4.37 (m,  $J_{H-5,H-6} = 6.35$  Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.06 (m, 1 H, H-5); 3.81 (ddd,  $J_{H-3,H-4} = 4.40$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 1.47$  Hz, 1 H, H-4); 2.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 0.89 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.11, 0.10 (2 s, 6 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 170.8 (C=O von Ac); 144.0 (C-1); 102.2 (C-2); 74.2, 65.5, 64.4 (C-3, C-4, C-5); 63.6 (C-6); 25.7 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 18.0 (<sup>13</sup>C von TBDMS); -4.6, -4.9 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

### O-Chloracetyl-acetonoxim 57

Es wurde analog der allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Acetonoxim-Estern (Kap. 5.2.2) verfahren.

Edukt: 8 ml (11.29 g, 0.1 mol) Chloressigsäurechlorid.

Aufarbeitung: Waschen der Reaktionslösung mit 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung,

Extraktion mit Essigester, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Dest. i. Vak..

Ausb.: 12.35 g (83 mmol, 83%) farblose Flüssigkeit.

Sdp. (16 mbar) = 119-120°C.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NCl (149.58) Ber.: C 40.15 H 5.39 N 9.36

Gef.: C 39.99 H 4.84 N 9.93

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.15 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.02, 2.00 (2 s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 165.4, 165.1 (C=O, C=N); 40.0 (CH<sub>2</sub>); 21.8 (CH<sub>3</sub>); 17.0 (CH<sub>3</sub>).

#### 5.4.4 Versuche zu Kapitel 3.3.4

### 6-O-Trytyl-galactal 59

731 mg (5 mmol) **24** werden in 2.5 ml absol. Pyridin gelöst und 5 ml (3.63 g, 36 mmol) NEt<sub>3</sub> zugefügt. Unter Rühren wird bei Raumtemp. eine Lösung von 1.67 g (6 mmol) Triphenylmethylchlorid (Trytylchlorid) gefolgt von einer Spatelspitze DMAP zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemp. für 2 d verdünnt man mit 80 ml Diethylether, wäscht mit 20 ml dest. Wasser und trocknet die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 18 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 2:1 zu 3:2).

Ausb.: 0.75 g (1.92 mmol, 38%) elfenbeinfarbener Feststoff, Schmp.: 100.5°C.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -24.7 (c=1.02, Methanol); R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (PE/EE = 1:2).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (388.46) Ber.: C 77.30 H 6.23

Gef.: C 77.17 H 6.78

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.45 (m, 6 H, *m*-H Ph); 7.31 (m, 6 H, *o*-H Ph); 7.23 (m, 3 H, *p*-H Ph); 6.40 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.71 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 1.95 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 4.31 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-3); 3.99 (ddd, J<sub>H-4,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-4); 3.95 (m, 1 H, H-5); 3.50 (dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 1 H, H-6a); 3.37 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.88 Hz, 1 H, H-6b); 2.81 (s<sub>b</sub>, 2 H, 2 OH).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 144.5 (C-1); 143.5 (3 *i*-C, Ph); 128.7 (6 *m*-C Ph); 128.0 (6 *o*-C Ph); 127.3 (3 *p*-C Ph); 103.3 (C-2); 87.3 (<sup>13</sup>C von Tr); 75.6, 65.9, 64.3 (C-3, C-4, C-5); 63.3 (C-6).

**3-O-tert.-Butyldimethylsilyl-6-O-trityl-galactal 60**

781 mg (3.0 mmol) **52a** werden in 10 ml absol. DMF vorgelegt. Unter Rühren bei Raumtemp. unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden nacheinander 4.6 ml (3.31 g, 30 mmol) NEt<sub>3</sub>, 1.26 g (4.5 mmol) Triphenylmethylchlorid (Tritylchlorid) sowie 18.3 mg (0.15 mmol) DMAP zugesetzt. Nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemp. unter DC-Kontrolle wird der Ansatz mit 50 ml Diethylether verdünnt, mit 10 ml dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 786 mg (1.56 mmol, 52%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -22.5$  (c=1.26, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.86 (PE/EE = 2:1).

C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si (502.72) Ber.: C 74.06 H 7.62

Gef.: C 73.23 H 7.57

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3400 (OH); 3161, 3086, 3061, 3033 (=C-H); 2928, 2857, 2740, 2711 (C-H); 1959, 1901, 1819 (Oberschwingungen Aromaten); 1646 (C=C Enolether); 1491, 1471, 1463, 1449, 1402, 1362, 1316 (C-H); 1254, 1231 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.48 (m, 6 H, *m*-H Ph); 7.30 (m, 6 H, *o*-H Ph); 7.21 (m, 3 H, *p*-H Ph); 6.38 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.52 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 1.95 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 4.42 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-2,H-4</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-3); 4.01 (m, 1 H, H-5); 3.83 (ddd, J<sub>H-4,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-4); 3.57 (dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 1 H, H-6a); 3.35 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 4.88 Hz, 1 H, H-6b); 2.67 (s<sub>b</sub>, 1 H, 1 OH); 0.89 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.10 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 144.4 (C-1); 144.0 (3 *i*-C, Ph); 128.8 (6 *m*-C Ph); 127.9 (6 *o*-C Ph); 127.1 (3 *p*-C Ph); 102.1 (C-2); 86.9 (<sup>13</sup>C von Tr); 76.0, 65.8, 65.0 (C-3, C-4, C-5); 63.3 (C-6); 25.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 18.1 (<sup>13</sup>C von TBDMS); -4.5, -4.8 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

**5.4.5 Versuche zu Kapitel 3.3.5*****p*-Methoxybenzylchlorid**

Bei 0°C werden 27 ml (51.3 mmol) 20%ige Phosgen-Lösung in Toluol vorgelegt und unter Rühren 6.4 ml (7.09 g, 51.3 mmol) *p*-Anisalkohol zugesetzt. Nach 30 min Rühren bei 0°C läßt man auf Raumtemp. aufwärmen und rührt weitere 2 h. Anschließend leitet man einen

scharfen Stickstoff-Strom durch die Lösung, wobei zum Entfernen von Phosgen-Resten das Abgas in eine NaOH-Lösung eingeleitet wird, und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. bei 50°C. Das Produkt läßt sich ohne weitere Reinigung einsetzen.

Ausb.: 8.03 g (51.3 mmol, quant.) hellgelbes Öl.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>OCl (156.61) Ber.: C 61.35 H 5.79 Cl 22.64

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3036 (=C-H); 3005, 2960, 2936, 2910 (C-H); 2837 (OMe); 1611, 1515 (C=C); 1249 (C-Cl).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.30 (m, J<sub>H-A,H-B</sub> = 8.79 Hz, 2 H, 2 *o*-H); 6.86 (m, 2 H, 2 *m*-H); 4.56 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}- und <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 159.8 (*p*-C); 130.1 (2 *o*-C); 129.8 (*i*-C); 114.2 (2 *m*-C); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 46.3 (CH<sub>2</sub>Cl).

### ***p*-Methoxybenzylbromid**

10.3 ml (29.78 g, 0.11 mol) PBr<sub>3</sub> werden mit 1.2 ml (1.17 g, 14.8 mmol) Pyridin in 10 ml Benzol bei 0°C vorgelegt und 12.5 ml (13.82 g, 0.1 mol) *p*-Anisalkohol mit 0.4 ml (0.39 g, 4.9 mmol) Pyridin langsam unter Rühren und Kühlen zugetropft. Danach läßt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt noch 2 h. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und langsam in 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung in einem großen Becherglas unter Rühren eingegossen. Die organische Phase wird nochmals mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit je 25 ml dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Kugelrohr-Dest. i. Vak. gereinigt. Das Produkt kann über Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> im Kühlschrank über wenige Wochen gelagert werden. Kontakt mit Metallkanülen sollte unbedingt vermieden werden.

Ausb.: 18.45 g (91.8 mmol, 92%) farbloses Öl (wird mit der Zeit rötlich), Schmp.: 6-7°C (Lit.<sup>150</sup>: 9°C), Sdp. (0.05 mbar): 135°C (Lit.<sup>106</sup>: 145-148°C (42 mbar)), R<sub>F</sub>-Wert: 0.89 (PE/EE = 2:1).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>OBr (201.06) Ber.: C 47.79 H 4.51 Br 39.74

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3033 (=C-H); 3004, 2958, 2934, 2908 (C-H); 2836 (OMe); 1609, 1584, 1514 (C=C); 1251, 1230 (C-Br); 831 (*p*-substituierter Aromat).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.31 (m, J<sub>H-A,H-B</sub> = 8.79 Hz, 2 H, 2 *o*-H); 6.85 (m, 2 H, 2 *m*-H); 4.49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.79 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

---

<sup>150</sup> Spinner, *Spectrochim Acta* **1961**, *17*, 545.

***p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat<sup>151</sup>**

30 mg (0.6 mmol) NaH werden in 5 ml absol. Diethylether suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 749  $\mu$ l (830 mg, 6 mmol) *p*-Anisalkohol in 5 ml absol. Diethylether zugefügt. Anschließend werden bei 0°C 602  $\mu$ l (867 mg, 6 mmol) Trichloracetonitril zugesetzt und über 4 h auf Raumtemp. kommen gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bei niedriger Temp. wird der Rückstand in 5 ml Petrolether (50-70°C) gelöst und nach Zugabe von 25  $\mu$ l absol. MeOH 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Die entstandene Mischung wird über Hyflo filtriert, mit Petrolether nachgespült und das Lösungsmittel i. Vak. bei niedriger Temp. entfernt. Der Rückstand ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein und wurde direkt anschließend eingesetzt.

Ausb.: 1.55 g (5.49 mmol, 91%) schwach gelbliches Öl.

**6-*O*-*p*-Methoxybenzyl-3-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-galactal 63a***Variante A:*

521 mg (2 mmol) **52a** werden mit 603 mg (3 mmol) *p*-Methoxybenzylbromid bei Raumtemp. unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 10 ml THF vorgelegt und im Abstand von je 15 – 20 min in 7 Portionen 100 mg (2.5 mmol) 60%iges NaH unter Rühren eingetragen. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt. 30 min. nach der letzten Zugabe wird der Ansatz mit 40 ml Diethylether verdünnt und mit 10 ml dest. Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 12:1 zu 7:1).

Ausb.: 281 mg (0.74 mmol, 37%) farbloses Öl;  
109 mg (0.29 mmol, 14%) gelbliches Öl (**62a**);  
125 mg (0.48 mmol, 24%) gelbliches Öl (**52a**).

*Variante B:*

521 mg (2 mmol) **52a** werden bei 0°C in 5 ml absol. THF vorgelegt und 100 mg (2.5 mmol) 60%iges NaH zugefügt. Nach 1 h Rühren bei 0°C werden 40  $\mu$ l (44 mg, 0.2 mmol) 15-Krone-5 in 2 ml absol. THF zugefügt. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei 0°C werden 603 mg (3 mmol) *p*-Methoxybenzylbromid in 3 ml absol. THF gefolgt von 185 mg (0.5 mmol)

<sup>151</sup> nach T. Eisele, R. Windmüller, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 81.

Tetrabutylammoniumiodid suspendiert in 2 ml absol. THF zugegeben und der Ansatz auf Raumtemp. erwärmen gelassen. Es erfolgt Kontrolle des Reaktionsumsatzes mittels DC. Nach Rühren über Nacht wird die Mischung mit 40 ml Ether verdünnt und mit 10 ml dest. Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 137 mg (0.36 mmol, 18%) farbloses Öl;  
91 mg (0.24 mmol, 12%) gelbliches Öl (**62a**);  
122 mg (0.32 mmol, 16%) gelbliches Öl (**52a**).

$[\alpha]_D^{22} = 20.4$  (c=1.05, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (PE/EE = 2:1); R<sub>f</sub>-Wert von **62a**: 0.55 (PE/EE = 2:1).

C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Si (380.55) Ber.: C 63.12 H 8.48

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.26 (d, J<sub>o-H,m-H</sub> = 6.84 Hz, 2 H, 2 o-H); 6.86 (m, 2 H, 2 m-H); 6.36 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.52 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 4.50 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 4.42 (m, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.88 Hz, 1 H, H-3); 4.01 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 6.35 Hz, 1 H, H-5); 3.90 (m, 1 H, H-6a); 3.80 (ddd, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3.75 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 11.23 Hz, 1 H, H-6b); 2.74 (s, 1 H, OH); 0.88 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.09, 0.08 (2 s, 6 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 159.3 (p-C); 144.3 (C-1); 130.0 (i-C); 129.5 (2 o-C); 113.8 (2 m-C); 102.2 (C-2); 75.4 (C-4); 73.3 (C-6); 69.0 (CH<sub>2</sub>O); 65.6, 64.8 (C-3, C-5); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 25.7 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 18.1 (<sup>9</sup>C von TBDMS); -4.6, -4.9 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

*Nebenprodukt: 62a*

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.28 (m, J<sub>o-H,m-H</sub> = 6.84 Hz, 2 H, 2 o-H); 6.85 (m, 2 H, 2 m-H); 6.31 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.76 (m<sub>c</sub>, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.88 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-4); 4.53 (d, J<sub>H-a,H-b</sub> = 11.23 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O-a); 4.42 (d, 1 H, CH<sub>2</sub>O-b); 4.14 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 4.10 (m, 1 H, H-3); 4.05 (m, 1 H, H-5); 3.84 (m, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-6a); 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3.59 (dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 3.42 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 1 H, H-6b); 2.74 (s, 1 H, OH); 0.87 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.10, 0.08 (2 s, 6 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

**3,4,6-Tri-*O*-trimethylsilyl-galactal 65**

1.44 g (9.8 mmol) **24** werden in 50 ml absol. THF bei Raumtemp. mit 5.5 ml (3.99 g, 39.4 mmol) NEt<sub>3</sub> vorgelegt und langsam 4.4 ml (3.75 g, 34.5 mmol) TMS-Cl zugefügt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird die Mischung in 50 ml dest. Wasser eingegossen und die wäßrige Phase 3 mal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/Ether 25:1 + 0.5% NEt<sub>3</sub>).

Ausb.: 1.18 g (3.25 mmol, 33%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -32.5$  (c=0.99, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (PE/Ether = 5:1).

C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> (362.69) Ber.: C 49.67 H 9.45

Gef.: C 49.61 H 9.53

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.25 (dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 4.53 (ddd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 2.44 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-2); 4.30 (m, 1 H, H-3); 3.92 (m, 1 H, H-5); 3.88 (ddd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.40 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-4); 3.72 (m, J<sub>H-5,H-6</sub> = 5.37 Hz, 2 H, 2 H-6); 0.13, 0.12, 0.11 (3 s, 27 H, 9 CH<sub>3</sub> von 3 TMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 143.0 (C-1); 103.4 (C-2); 78.0, 67.0, 65.3 (C-3, C-4, C-5); 60.9 (C-6); 0.6, 0.2, -0.5 (9 CH<sub>3</sub> von 3 TMS).

**6-*O*-Acetyl-4-*O*-*p*-methoxybenzyl-3-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-galactal 67**

1.55 g (5.49 mmol) *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat werden in 6 ml absol. Cyclohexan aufgenommen und eine Lösung von 605 mg (2 mmol) **56** in 2 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben. Die Mischung wird bei 0°C mit 75 µl (8.46 mg, 60 µmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in 2 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und langsam auf Raumtemp. aufwärmen gelassen. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Nach Rühren bei Raumtemp. über Nacht wird der Ansatz über Hyflo filtriert, mit je 4 ml einer Mischung CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan 1:2 nachgewaschen und das Filtrat mit 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels i. Vak. bei niedriger Temp. wird die verbleibende, konzentrierte Lösung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 15:1).

Ausb.: 40 mg (0.1 mmol, 5%) farbloses Öl;

456 mg (1.51 mmol, 75%) gelbliches Öl (**52a**).

$[\alpha]_D^{22} = 34.2$  (c=1.01, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.47 (PE/EE = 5:1).

$C_{22}H_{34}O_5Si$  (406.59) Ber.: C 64.99 H 8.43

Gef.: C 64.17 H 9.02

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.26 (m,  $J_{o-H,m-H} = 6.84$  Hz, 2 H, 2 *o*-H); 6.86 (m, 2 H, 2 *m*-H); 6.25 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 4.77 (d,  $J_{H-a,H-b} = 11.23$  Hz, 1 H,  $CH_2O$ -a); 4.72 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-3,H-4} = 5.37$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 4.54 (d, 1 H,  $CH_2O$ -b); 4.39 (m, 1 H, H-3); 4.37 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 1.46$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.46$  Hz, 1 H, H-2); 4.22 (m, 1 H, H-5); 4.17 (m, 1 H, H-4); 3.79 (s, 3 H,  $OCH_3$ ); 3.73 (m,  $J_{H-5,H-6} = 3.91$  Hz, 1 H, H-6a); 3.71 (m,  $J_{H-6a,H-6b} = 7.32$  Hz, 1 H, H-6b); 2.01 (s, 3 H,  $CH_3$  von Ac); 0.92 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von TBDMS); 0.10, 0.10 (2 s, 2x 3 H,  $CH_3$  von TBDMS).

#### 5.4.6 Versuche zu Kapitel 3.3.6

#### 6-*O*-Benzoyl-3-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-galactal 68

In eine Lösung von 236  $\mu$ l (261 mg, 1.5 ml) DEAD in 3 ml absol.  $CH_2Cl_2$  wird eine Lösung von 292 mg (1.5 mmol)  $PPh_3$  und 260 mg (1 mmol) **52a** in 2 ml absol.  $CH_2Cl_2$  unter Temperieren bei Raumtemp.,  $N_2$ -Atmosphäre und Rühren langsam eingetropft. Nach Rühren über Nacht werden 5 ml Petrolether zugegeben, die Mischung über Hyflo filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm,  $\varnothing$  = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 37 mg (0.1 mmol, 10%) gelbliches Öl.

$R_f$ -Wert: 0.66 (PE/EE = 2:1).

$C_{19}H_{28}O_5Si$  (364.51) Ber.: C 62.61 H 7.74

Gef.: C 62.12 H 8.31

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 8.05 (m,  $J_{o-H,m-H} = 6.84$  Hz,  $J_{o-H,p-H} = 1.47$  Hz, 2 H, 2 *o*-H); 7.53 (m,  $J_{m-H,p-H} = 7.32$  Hz, 1 H, *p*-H); 7.42 (m, 2 H, *m*-H); 6.37 (dd,  $J_{H-1,H-2} = 6.35$  Hz,  $J_{H-1,H-3} = 1.47$  Hz, 1 H, H-1); 4.63 (m, 1 H,  $J_{H-5,H-6a} = 6.35$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 5.37$  Hz, 2 H, 2 H-6); 4.58 (ddd,  $J_{H-2,H-3} = 1.95$  Hz,  $J_{H-2,H-4} = 1.95$  Hz, 1 H, H-2); 4.45 (m, 1 H, H-3); 4.22 (m, 1 H, H-5); 3.90 (m<sub>c</sub>,  $J_{H-3,H-4} = 4.88$  Hz,  $J_{H-4,H-5} = 1.95$  Hz, 1 H, H-4); 0.90 (s, 9 H, 3  $CH_3$  von TBDMS); 0.12, 0.11 (2 s, 6 H,  $CH_3$  von TBDMS).



***o*-Tolylsäuremethylester 69<sup>77</sup>**

68.08 g (0.5 mol) *o*-Tolylsäure werden in 100 ml (80 g, 2.5 mol) absol. MeOH vorgelegt und unter Rühren 5.3 ml (9.81 g, 0.1 mol) konz. Schwefelsäure zugefügt. Die Mischung wird 5 h bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gehalten. Anschließend wird überschüssiges MeOH über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert und der Rückstand in 350 ml Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit je 100 ml ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 2 mal dest. Wasser gewaschen und über CaCl<sub>2</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand i. Vak. fraktioniert.

Ausb.: 61.43 g (0.414 mol, 82% (Lit.<sup>77</sup>: 80%)) farbl. Flüssigkeit; Sdp. (15 mbar): 106-107°C (Lit.<sup>77</sup>: 108°C (20 mbar)).

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> (150.18)	Ber.:	C 71.98	H 6.71
	Gef.:	C 72.06	H 6.83

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.89 (dd, J<sub>H-5,H-6</sub> = 7.81 Hz, J<sub>H-4,H-6</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-6); 7.38 (ddd, J<sub>H-3,H-4</sub> = J<sub>H-4,H-5</sub> = 7.32 Hz, 1 H, H-4); 7.21 (m, 2 H, H-3, H-5); 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2.58 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**2-Brommethyl-benzoesäuremethylester 70**

30.04 g (0.2 mol) **69** werden in 200 ml absol. CCl<sub>4</sub> gelöst und 35.60 g (0.2 mol) NBS sowie 0.4 g (2.44 mmol) AIBN unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre und Rühren bei Raumtemp. zugefügt. Die Mischung wird zum Rückfluß erhitzt und bei Beginn der sichtbaren Reaktion das Ölbad entfernt. Um den Ansatz am Sieden zu halten, wird nötigenfalls wieder erwärmt, bis kein NBS mehr sichtbar vorhanden ist. Die Reaktionsmischung wird über Hyflo filtriert, mit CCl<sub>4</sub> gespült und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird 2 mal aus Petrolether/Ether durch Kühlen auf –78°C umkristallisiert und i. Vak. getrocknet.

Ausb.: 37.62 g (0.164 mol) hellbeiges Kristallpulver.

Schmp.: 29.5-30.5°C (Lit.<sup>152</sup>: 32-32.5°C).

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Br (229.07)	Ber.:	C 47.19	H 3.96
	Gef.:	C 47.33	H 4.23

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.95 (m, J<sub>H-5,H-6</sub> = 7.32 Hz, J<sub>H-4,H-6</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-6); 7.48 (ddd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 7.81 Hz, 1 H, H-4); 7.43 (m, 1 H, H-5); 7.34 (m, 1 H, H-3); 4.94 (s, 2

H, CH<sub>2</sub>Br); 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 166.9 (C=O); 139.2 (C-2); 132.5 (C-4); 131.7 (C-6); 131.3 (C-3); 129.0 (C-1); 128.5 (C-5); 52.3 (OCH<sub>3</sub>); 31.6 (CH<sub>2</sub>Br).

## 2-Azidomethyl-benzoesäuremethylester 71

22.91 g (0.1 mol) **70** werden in 50 ml absol. Acetonitril unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemp. vorgelegt und 6.50 g (0.1 mol) NaN<sub>3</sub> sowie 0.5 ml (0.55 g, 2.5 mol) 15-Krone-5 zugefügt. Die Mischung wird 5 d bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 150 ml Essigester verdünnt und mit 150 ml dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird 4 mal mit je 50 ml dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand 2 mal aus einem Petrolether/Ether-Gemisch 1:4 durch Kühlen auf -78°C umkristallisiert.

Ausb.: 14.53 g (76 mmol) hellgelbe Flüssigkeit.

Schmp.: <-5°C.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (191.19) Ber.: C 56.54 H 4.74 N 21.98

Gef.: C 56.42 H 4.81 N 22.04

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953 (C-H); 2104 (N<sub>3</sub>); 1723 (C=O); 1602, 1579, 1489 (C=C); 1451, 1435 (C-H); 1294, 1267, 1084 (C-O); 741 (*o*-substituierter Aromat).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 8.01 (dd, J<sub>H-5,H-6</sub> = 7.81 Hz, J<sub>H-4,H-6</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-6); 7.54 (ddd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 7.32 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 6.84 Hz, 1 H, H-4); 7.47 (m, 1 H, H-5); 7.38 (m, J<sub>H-3,H-5</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-3); 4.80 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}- und DEPT(135)-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 167.1 (C=O); 137.3 (C-2); 132.7 (C-4); 131.2 (C-6); 129.8 (C-3); 128.8 (C-1); 128.5 (C-5); 53.1 (OCH<sub>3</sub>); 52.2 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

## 2-Azidomethyl-benzoesäurechlorid 72

9.56 g (50 mmol) **71** werden in 90 ml absol. EtOH bei 0°C vorgelegt und nach Zugabe von 13.37 ml (50 mmol) 3.74 M KOH in EtOH 1.5 h bei 0°C, dann 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak bei niedriger Temp. entfernt und der Rückstand i. Hochvak. getrocknet. Der Rückstand wird bei 0°C in 18 ml absol. Diethylether aufgenommen und 0.1 ml absol. DMF gefolgt von 6.6 ml (9.52 g, 75 mmol) Oxalylchlorid in 2 ml absol. Diethylether langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C wird noch 5 h bei

---

<sup>152</sup> Eliel, Rivard, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1252.

Raumtemp. gerührt, die Mischung über Hyflo filtriert und i. Vak. flüchtige Bestandteile bei niedriger Temp. abgetrennt. Der Rückstand ist für Folgeumsetzungen ausreichend rein (ca. 90%), von einer weiteren Reinigung wurde abgesehen.

Ausb.: 9.58 g (49 mmol, 98%) orangenes Öl.

$C_8H_6ON_3Cl$  (195.61) Ber.: C 49.12 H 3.09 N 21.48 Cl 18.12

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2981 (C-H); 2107 ( $N_3$ ); 1757 (C=O); 1601, 1575, 1469 (C=C); 1346, 1206 (C-Cl); 748 (*o*-substituierter Aromat).

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 8.31 (dd,  $J_{H-5,H-6}$  = 7.81 Hz,  $J_{H-4,H-6}$  = 1.47 Hz, 1 H, H-6); 7.68 (ddd,  $J_{H-3,H-4}$  = 7.32 Hz,  $J_{H-4,H-5}$  = 6.84 Hz, 1 H, H-4); 7.62 (m, 1 H, H-5); 7.51 (m,  $J_{H-3,H-5}$  = 1.95 Hz, 1 H, H-3); 4.73 (s, 2 H,  $CH_2N_3$ ).

### ***o*-Tolylsäurechlorid 74<sup>77</sup>**

Es wurde analog der allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Carbonsäurechloriden (Kap. 5.2.1) verfahren.

Edukt: 136.15 g (1 mol) *o*-Tolylsäure.

Ausb.: 147.01 g (0.95 mol, 95% (Lit.<sup>77</sup>: 80%)) farblose Flüssigkeit.

Sdp. (16 mbar) = 115-116°C (Lit.<sup>77</sup>: 95°C (13 mbar)).

$C_8H_7OCl$  (154.60) Ber.: C 62.15 H 4.56 Cl 22.93

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2969, 2931 (C-H); 1774 (C=O); 1602, 1569, 1479, 1459 (C=C); 1206, 1188 (C-Cl); 867 (C=C-H); 770 (*o*-substituierter Aromat); 718, 668, 650 (C-Cl).

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 8.21 (dd,  $J_{H-5,H-6}$  = 7.81 Hz,  $J_{H-4,H-6}$  = 1.47 Hz, 1 H, H-6); 7.50 (ddd,  $J_{H-3,H-4}$  = 7.81 Hz,  $J_{H-4,H-5}$  = 7.32 Hz, 1 H, H-4); 7.33 (ddd,  $J_{H-3,H-5}$  = 1.46 Hz, 1 H, H-5); 7.27 (dd, 1 H, H-3); 2.56 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

50.3-MHz- $^{13}C\{^1H\}$ -GASPE-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 167.5 (C=O); 141.4 (C-2); 134.2 (C-4); 134.0 (C-6); 132.4 (C-1); 132.0 (C-3); 126.4 (C-5); 22.0 ( $CH_3$ ).

### ***o*-Tolylsäure-acetonoximester 75**

Es wurde analog der allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Acetonoxim-Estern (Kap. 5.2.2) verfahren.

Edukt: 28.34 g (0.183 mol) **74**.

Aufarbeitung: Waschen der Reaktionslösung mit 100 ml ges.  $NaHCO_3$ -Lösung, Extraktion 3 mal 30 ml Ether, Trocknen mit  $Na_2SO_4$ , Dest. i. Hochvak..

Ausb.: 21.40 g (112 mmol, 61%) gelbes Öl.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N (191.23) Ber.: C 69.09 H 6.85 N 7.32

Gef.: C 69.04 H 7.10 N 7.19

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2966, 2927 (C-H); 1746 (C=O); 1603, 1577 (C=C); 1458, 1437, 1373 (CH<sub>3</sub>) 1238, 1046 (C-O); 868 (C=C-H); 738 (*o*-substituierter Aromat).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.84 (dd, J<sub>H-5,H-6</sub> = 7.81 Hz, J<sub>H-4,H-6</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-6); 7.39 (ddd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 7.32 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 6.35 Hz, 1 H, H-4); 7.24 (m, 1 H, H-5); 7.22 (m, 1 H, H-3); 2.59 (s, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 165.1 (C=O); 164.3 (C=N); 140.1 (C-2); 132.1 (C-4); 131.7 (C-6); 130.1 (C-3); 128.8 (C-1); 125.7 (C-5); 22.0 (*o*-CH<sub>3</sub>); 21.5 (CH<sub>3</sub>); 17.3 (CH<sub>3</sub>).

### **$\alpha$ -Chlorethyl-ethylether 79<sup>153</sup>**

20.2 ml (20 g, 454 mmol) frisch dest. Paraldehyd werden zusammen mit 25.3 ml (20 g, 434 mmol) absol. Ethanol in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Gaseinleitungsrohr zum Kolbenboden vorgelegt. Unter Kühlen auf -5°C mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades und magnetischem Rühren wird 2 h ein mäßiger HCl-Strom eingeleitet. Anschließend trennt man die untere Phase ab und verwirft diese. Aus der oberen Phase wird mittels eines N<sub>2</sub>-Stromes HCl-Gas sowie unumgesetztes Edukt über 30 min ausgetrieben. Das Rohprodukt wird über 10-15 g CaSO<sub>4</sub> getrocknet und ist im Kühlschrank über CaSO<sub>4</sub> mehrere Wochen lagerfähig. Eine weitere Reinigung ist aufgrund der Zersetzungsgefahr nicht möglich, das Rohprodukt weist aber für weitere Umsetzungen eine ausreichende Reinheit auf.

Ausb.: 33.40 g (308 mmol, 71% (Lit.<sup>109</sup>: 87-92 %)) farblose Flüssigkeit von süßlichem Geruch.

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OCl (108.57) Ber.: C 44.25 H 8.36 Cl 32.65

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 2935 (C-H); 1445, 1381, 1342 (C-H); 1142 (C-O); 1087, 1062 (C-Cl).

<sup>153</sup> nach O. Grummitt, E. P. Budewitz, C. C. Chudo, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, Wiley, New York, 1963, 748.

**6-O-Acetyl-4-O-(R/S)-ethoxyethyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-galactal 78**

2.58 g (8.51 mmol) **56** in 30 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden unter Stickstoff-Atmosphäre mit 2.13 ml (2.03 g, 16.8 mmol) *N,N*-Dimethylanilin versetzt. Bei 0°C werden 1.48 g (13.62 mmol) **79** in 4 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam unter Rühren zugetropft und nach 30 min auf Raumtemp. kommen gelassen. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung zweimal mit je 50 ml eiskalter 0.5 M Salzsäure-Lösung gefolgt von je 50 ml dest. Wasser und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Zusatz von 2 ml NEt<sub>3</sub> wird die Lösung i. Vak. bei niedriger Temp. konzentriert und anschließend das Konzentrat durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

Ausb.: 2.45 g (6.78 mmol, 80%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -42.9$  (c=1.09, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.74 (PE/EE = 2:1); 0.47 (PE/EE = 5:1).

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Si (374.55) Ber.: C 57.72 H 9.15

Gef.: C 57.75 H 9.01

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.24, 6.20 (je dd, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.16 Hz, J<sub>H-1,H-3</sub> = 1.17/0.88 Hz, 1 H, H-1); 4.92, 4.88 (je q, J<sub>CH,CH3</sub> = 5.28 Hz, 1 H, CH von EE); 4.76, 4.68 (je dd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 4.99/3.52 Hz, J<sub>H-2,H-4</sub> = 0.59 Hz, 1 H, H-2); 4.56, 4.49 (je dd, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 9.39/8.80 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 12.91/12.32 Hz, 1 H, H-6a); 4.36, 4.34 (je dd, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 2.34/2.64 Hz, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 12.91/12.32 Hz, 1 H, H-6b); 4.30-4.12 (m, 2 H, H-3, H-5); 4.01, 3.96 (dd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 4.10/3.52 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 4.10/3.52 Hz, 1 H, H-4); 3.67, 3.65, 3.52, 3.51, 3.50, 3.48 (je q, J<sub>CH2,CH3</sub> = 7.04 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> von EE); 2.06, 2.05 (je s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.23, 1.31 (je d, 3 H, CH<sub>3</sub> von EE); 1.17, 1.16 (je t, CH<sub>3</sub> von OEt von EE); 0.88, 0.87 (je s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.06, 0.05, 0.05, 0.05 (je s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 171.0, 170.9 (C=O von Ac); 142.8, 142.3 (C-1); 103.1, 103.0 (C-2); 99.7, 99.8 (CH von EE); 74.8, 74.0, 70.9, 69.9, 63.4 (C-3, C-4, C-5); 63.5, 62.6 (C-6); 61.1, 59.5 (CH<sub>2</sub> von EE); 25.7, 25.7 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 21.0, 21.0 (CH<sub>3</sub> von Ac); 20.2, 19.9 (CH<sub>3</sub> von EE); 18.1, 18.0 (<sup>q</sup>C von TBDMS); 15.3, 15.3 (CH<sub>3</sub> von OEt von EE); -4.5, -4.7, -4.8, -5.0 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

## 5.5 Versuche zu Kapitel 3.4

### Dimethyldioxiran<sup>69</sup>

In einem 2l-Dreihalskolben mit 250 ml-Tropftrichter und Stickstoff-Einleitungsrohr bis zum Kolbenboden über ein Y-Stück, einer mit Glaswolle gefüllten Kolonne sowie einem über einen PVC-Schlauch angebrachten 250 ml-Einhalskolben zur Zugabe von Feststoff werden unter magnetischem Rühren 96 g  $\text{NaHCO}_3$  in einem Gemisch aus 80 ml dest. Wasser und 50 ml Aceton vorgelegt. Hinter der Kolonne befinden sich mit möglichst kurzen Wegstrecken zwei Kühlfallen mit Aceton-Trockeneis-Kühlung, wobei auch der 100 ml Vorlagekolben der ersten Kühlfalle, in dem sich ca. 3 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  befinden, durch ein Aceton-Trockeneis-Bad gekühlt wird, sowie eine Sicherheitswaschflasche und eine Waschflasche mit konz. KI-Lösung in dest. Wasser, gefolgt von einer Trockenmaus mit Sicacide<sup>®</sup>-Füllung.

Bei einem nicht zu starken Durchstrom von Stickstoff werden über 30 min 180 g (0.29 mol) Oxone<sup>®</sup> (Kaliumperoxomonosulfat) in Portionen von ca. 12 g pro 2 min über die angebrachte Feststoffzufuhr zu der im 2l-Kolben vorgelegten Lösung unter starkem Rühren gegeben. Während dieser Zeit wird eine Lösung von 60 ml Aceton in 60 ml dest. Wasser kontinuierlich der Reaktionslösung über den Tropftrichter zugefügt. Nach der erfolgten Zugabe wird für ca. 15 min ein leichtes Vakuum (ca. 50 mbar) am Ende der Apparatur angelegt, wobei auf heftiges Rühren zu achten ist. Die erhaltene Produktlösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ist im Kühlschrank bei  $-40^\circ\text{C}$  mehrere Wochen haltbar, wobei langsame Zersetzung zu beobachten ist. Zur Entnahme der Lösung sind verwendete Gerätschaften (Spritze, Kanüle) unbedingt vorher auf  $-40^\circ\text{C}$  zu kühlen.

Ausb.: ca. 60 ml blaßgelbe Lösung, Konz.: ca. 0.07 M.

Analyse der DMDO-Lösung erfolgt mittels Gaschromatographie:

Zu 100  $\mu\text{l}$  einer Lösung von 1 M Thiophenol und 1 M Campher als innerem Standard in Aceton werden nacheinander 1 ml Aceton und 0.5 ml der erhaltenen DMDO-Lösung gegeben. Die Lösung wird auf 25 ml verdünnt und 2  $\mu\text{l}$  zur Analyse in den Gaschromatographen eingespritzt. Es wird die Abnahme des Integrals von Thiophenol gegenüber dem inneren Standard ausgewertet.

Temp.-Programm:  $60^\circ\text{C}$ , 5 min, dann  $20^\circ\text{C}/\text{min}$ ,  $200^\circ\text{C}$ , 5 min.

Säule:	RT-BDEXM, l: 30 m, ID: 0.32 mm, DF: 0.25.
R <sub>t</sub> (Thiophenol):	8.5 min.
R <sub>t</sub> (Campher)	9.6 min.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Epoxidierung und Epoxidöffnung von Galactal-Derivaten**

0.4 mmol des entsprechenden Galactal-Derivates werden in 14 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C unter Argon-Atmosphäre und Rühren vorgelegt und 5.7 ml (0.04 mmol) 0.07 M DMDO-Lösung in Aceton über ein Septum schnell zugegeben. Nach Rühren für 15 min bei 0°C läßt man den Ansatz sich auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 30 min. Dann wird das Lösungsmittel bei Raumtemp. i. Vak. entfernt, der Rückstand in einer Lösung des entsprechenden Alkohols zur Epoxidöffnung in 2 ml absol. THF aufgenommen und die Lösung auf -78°C gekühlt. Gegebenenfalls werden 35 µl (25.8 mg, 0.2 mmol) Hünig-Base zugesetzt (bei säureempfindlichen Substraten) und unter Rühren 0.5 ml (0.5 mmol) einer 1-molaren Lösung des Katalysators in Ether zugegeben. Man entfernt das Kältebad, läßt auf Raumtemp. aufwärmen und rührt über Nacht. Anschließend werden gegebenenfalls 0.5 ml NEt<sub>3</sub> zugegeben (bei säureempfindlichen Substraten) und das Lösungsmittel bei Raumtemp. i. Vak. fast vollständig entfernt. Das entstehende Konzentrat wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen hergestellt:

### **6-O-tert.-Butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl-1-O-methyl-β-D-galactosid 80**

Edukt:	170 mg (0.4 mmol) <b>54a</b> .
Alkohol:	33 µl (25.6 mg, 0.8 mmol) MeOH.
DIPEA-Zugabe:	nein.
Katalysator:	0.5 ml (0.5 mmol) 1 M ZnCl <sub>2</sub> in Diethylether.
Aufarbeitung:	Säule: h = 16 cm, Ø = 1 cm, Eluens: PE/EE 3:1 zu 3:2.
Ausb.:	148 mg (0.32 mmol, 81%) farbloses Öl.
[α] <sub>D</sub> <sup>22</sup> = 8.32 (c=1.01, Aceton); R <sub>f</sub> -Wert: 0.59 (PE/EE = 2:1).	
C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>7</sub> Si (458.58) Ber.:	C 62.86      H 6.59
	Gef.: C 63.04      H 6.81

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3650-3300 (OH); 3072, 3051, 3015, 2999 (=C-H); 2932, 2892,

2858, 2743, 2712 (C-H); 1961 (Ph); 1790 (C=O); 1472, 1428, 1373 (C-H); 1265, 1245, 1183, 1112 (C-O); 701 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.65 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.41 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.37 (m, 2 H, *p*-H Ph); 4.86 (m, 1 H, H-4); 4.67 (dd, 6.36 J<sub>H-2,H-3</sub> = 5.86 Hz, 1 H, H-3); 4.26 (d, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.83 Hz, 1 H, H-1); 3.90 (m, 3 H, H-5, H-6a, H-6b); 3.72 (ddd, J<sub>H-2,H-4</sub> = 2.44 Hz, 1 H, H-2); 3.45 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2.70 (s, 1 H, OH); 1.04 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 154.5 (C=O); 135.6, 135.5 (4 *o*-C Ph); 133.0, 132.8 (2 *i*-C, Ph); 130.0, 129.9 (2 *p*-C Ph); 127.9 (4 *m*-C Ph); 101.6 (C-1); 77.7, 74.5, 71.7, 70.9 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.2 (C-6); 56.5 (OCH<sub>3</sub>); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 (<sup>13</sup>C von TBDPS).

### 6-*O*-Acetyl-3-*O*-*tert*.-butyldimethylsilyl-1-*O*-methyl-β-D-galactosid 83

Edukt: 150 mg (0.4 mmol) **78**.

Alkohol: 33 μl (25.6 mg, 0.8 mmol) MeOH.

DIPEA-Zugabe: nein.

Katalysator: 0.5 ml (0.5 mmol) 1 M ZnCl<sub>2</sub> in Diethylether.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 1 cm, Eluens: PE/EE 2:1.

Ausb.: 83 mg (0.24 mmol, 59%) farbloses Öl;

23 mg (0.05 mmol, 13%) farbloses Öl (**84**).

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -33.2 (c=1.00, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (PE/EE = 1:1).

C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>Si (350.48) Ber.: C 51.41 H 8.63

Gef.: C 51.32 H 8.87

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.31 (2 d, J<sub>H-5,H-6a</sub> = 6.83 Hz, J<sub>H-5,H-6b</sub> = 5.86 Hz, 2 H, H-6a, H-6b); 4.07 (d, J<sub>H-1,H-2</sub> = 7.32 Hz, 1 H, H-1); 3.69 (dd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 3.42 Hz, H<sub>H-4,H-5</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-4); 3.62 (ddd, 1 H, H-5); 3.57 (d, 1 H, H-3); 3.52 (d, 1 H, H-2); 3.49 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2.50 (s, 1 H, OH); 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 0.86 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 170.9 (C=O); 103.9 (C-1); 74.3, 71.9, 71.7, 69.4 (C-2, C-3, C-4, C-5); 63.3 (C-6); 57.0 (OCH<sub>3</sub>); 25.7 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 18.1 (<sup>13</sup>C von TBDMS); -4.4, -5.0 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).



**6-O-Acetyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-4-O-(R/S)-ethoxyethyl-1-O-methyl-β-D-galactosid 84**

Edukt: 375 mg (1.0 mmol) **78**.  
Alkohol: 2 ml (1.60 g, 50 mmol) MeOH.  
DIPEA-Zugabe: 87 µl (64.6 mg, 0.5 mmol).  
Katalysator: 1.2 ml (1.2 mmol) 1 M ZnCl<sub>2</sub> in Diethylether.  
Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/Ether 2:1 + 1% NEt<sub>3</sub>.  
Ausb.: 328 mg (0.78 mmol, 78%) farbloses Öl.

Edukt: 50.6 mg (0.14 mmol) **78**.  
Alkohol: 11 µl (8.7 mg, 0.27 mmol) MeOH.  
DIPEA-Zugabe: 11.5 µl (8.72 mg, 67.5 µmol).  
Katalysator: 162 µl (0.162 mmol) 1 M ZnBr<sub>2</sub> in Diethylether.  
Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 1 cm, Eluens: PE/Ether 2:1 + 1% NEt<sub>3</sub>.  
Ausb.: 38.5 mg (91 µmol, 65%) farbloses Öl.

Edukt: 187 mg (0.5 mmol) **78**.  
Alkohol: 26 µl (21 mg, 0.64 mmol) MeOH.  
DIPEA-Zugabe: 87 µl (64.6 mg, 0.5 mmol).  
Katalysator: 10 ml (1 mmol) 0.1 M Zn(OTf)<sub>2</sub> in Diethylether/DMF 2:3.  
Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 1 cm, Eluens: PE/Ether 2:1 + 1% NEt<sub>3</sub>.  
Ausb.: 63 mg (0.15 mmol, 30%) farbloses Öl.

Edukt: 187 mg (0.5 mmol) **78**.  
Alkohol: 26 µl (21 mg, 0.64 mmol) MeOH.  
DIPEA-Zugabe: 522 µl (388 mg, 6.0 mmol).  
Katalysator: 1 ml (1 mmol) 1 M Zn(OTf)<sub>2</sub> in DMF.  
Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 1 cm, Eluens: PE/Ether 2:1 + 1% NEt<sub>3</sub>.  
Ausb.: 46.5 mg (0.11 mmol, 22%) farbloses Öl;  
43.8 mg (0.13 mmol, 25%) farbloses Öl (**83**).

Edukt: 50.6 mg (0.135 mmol) **78**.  
 Alkohol: 26  $\mu$ l (21 mg, 0.64 mmol) MeOH.  
 DIPEA-Zugabe: 27.5  $\mu$ l (20.9 mg, 0.162 mmol).  
 Katalysator: 135  $\mu$ l (0.135 mmol) 1 M BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O in Diethylether.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm,  $\varnothing$  = 1 cm, Eluens: PE/Ether 1:1 + 1% NEt<sub>3</sub>.  
 Ausb.: 12.6 mg (30  $\mu$ mol, 22%) farbloses Öl;  
 8.5 mg (24  $\mu$ mol, 18%) farbloses Öl (**83**).

$[\alpha]_D^{22} = -20.5$  (c=1.00, Aceton);  $R_f$ -Wert: 0.52, 0.59 (PE/Ether = 1:2).

C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>Si (422.59) Ber.: C 54.00 H 9.06

Gef.: C 53.86 H 9.09

$R_f$ -Wert: 0.59: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.03, 4.98 (je q,  $J_{CH,CH_3} = 5.37$  Hz, 1 H, CH von EE); 4.30 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 6.84$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 10.74$  Hz, 1 H, H-6a); 4.26 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 5.86$  Hz, 1 H, H-6b); 4.08 (d,  $J_{H-1,H-2} = 7.32$  Hz, 1 H, H-1); 3.80 (m,  $J_{H-2,H-3} = 9.78$  Hz, 1 H, H-2); 3.65-3.53 (m, 3 H, H-3, H-4, H-5); 3.51 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3.47 (je q,  $J_{CH_2,CH_3} = 6.84$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von EE); 2.60 (s, 1 H, OH); 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.33, 1.29 (je d, 3 H, CH<sub>3</sub> von EE); 1.22, 1.15 (je t, 3 H, CH<sub>3</sub> von OEt von EE); 0.88 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

$R_f$ -Wert: 0.52: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.07, 4.99 (je q,  $J_{CH,CH_3} = 5.37$  Hz, 1 H, CH von EE); 4.29 (dd,  $J_{H-5,H-6a} = 6.84$  Hz,  $J_{H-6a,H-6b} = 10.74$  Hz, 1 H, H-6a); 4.18 (dd,  $J_{H-5,H-6b} = 5.86$  Hz, 1 H, H-6b); 4.11 (d,  $J_{H-1,H-2} = 7.32$  Hz, 1 H, H-1); 3.95, 3.90, 3.85, 3.83 (je q,  $J_{CH_2,CH_3} = 6.84$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von EE); 3.73 (dd,  $J_{H-2,H-3} = 9.78$  Hz, 1 H, H-2); 3.65-3.53 (m, 3 H, H-3, H-4, H-5); 3.51 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2.60 (s, 1 H, OH); 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.34, 1.21 (je d, 3 H, CH<sub>3</sub> von EE); 1.22, 1.15 (je t, 3 H, CH<sub>3</sub> von OEt von EE); 0.89 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.11 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 170.8 (C=O); 104.2 (C-1); 101.3 (CH von EE); 75.5, 74.5, 72.6, 71.8 (C-2, C-3, C-4, C-5); 64.1 (C-6); 59.7 (OCH<sub>2</sub> von EE); 57.1 (OCH<sub>3</sub>); 25.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 19.9 (CH<sub>3</sub> von EE); 18.2 (<sup>13</sup>C von TBDMS); 15.4 (CH<sub>3</sub> von OEt); -4.4, -5.0 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

## 5.6 Versuche zu Kapitel 3.5

### 5.6.1 Versuche zu Kapitel 3.5.1

#### 4-(3'-Nitrilpropoxy)-phenol <sup>85</sup><sup>77,154</sup>

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler und 2 Tropftrichtern werden 33.03 g (0.3 mol) Hydrochinon und 1 g (3.94 mmol) Iod in 150 ml absol. EtOH unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vorgelegt. Die Tropftrichter werden jeweils mit einer Lösung von 8.05 g (0.35 mol) Natrium in 150 ml EtOH und 39 ml (40.97 g, 0.3 mol) 4-Chlorbutyronitril beschickt. Unter Rühren wird jeweils je ein Viertel der NaOEt-Lösung sowie tropfenweise das 4-Chlorbutyronitril zur Reaktionslösung gegeben, 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 2 h zum Rückfluß erhitzt. Dies wird 3 mal wiederholt. Daraufhin wird die Hauptmenge des EtOH i. Vak. entfernt, die Mischung in 600 ml 4%ige NaOH-Lösung eingegossen und mit 150 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert und 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen der sauren Extraktion werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform aufgenommen, mit 1 g gepulverter Aktivkohle versetzt und 1 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Filtration über Hyflo wird das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt weist für Folgeumsetzungen ausreichende Reinheit auf.

Ausb.: 26.6 g (0.15 mol, 50%) leicht bräunliches Öl.

Sdp.: 151-153°C (5·10<sup>-3</sup> mbar) (Lit.<sup>110</sup>: 163-166°C (1 mbar)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (PE/EE = 2:1).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N (177.20) Ber.: C 67.78 H 6.26 N 7.90

Gef.: C 67.07 H 6.26 N 7.99

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.74 (m, 4 H, Ph); 5.34 (s, 1 H, OH); 3.98 (t, J<sub>H-1,H-2</sub> = 5.86 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 2.57 (t, J<sub>H-2,H-3</sub> = 6.84 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN); 2.07 (tt, 2 H, CH<sub>2</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 152.4 (*p*-C); 150.1 (*i*-C); 119.4 (CN); 116.2 (*o*-C); 115.7 (*m*-C); 66.0 (OCH<sub>2</sub>); 25.5 (CH<sub>2</sub>CN); 14.2 (CH<sub>2</sub>).

<sup>154</sup> V. Rosnati, H. Angelini-Kothny, D. Bovet, *Gaz. Chim. Ital.* **1958**, 88, 1293.

***p*-Hydroxyphenoxybuttersäuremethylester 86<sup>18</sup>**

26.6 g (0.15 mol) **85** werden in 115 ml absol. MeOH gelöst und 38 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt. Die Mischung wird 48 h unter Rückfluß gehalten und das Lösungsmittel anschließend i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 400 ml Ether aufgenommen und 3 mal mit je 150 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand i. Hochvak. destilliert.

Ausb.: 14.55 g (69 mmol, 46% (Lit.<sup>18</sup>: 80%)) leicht gelbl. Feststoff.

Sdp. (5\*10<sup>-3</sup> mbar): 134-136°C; Schmp.: 88-89°C (Lit.<sup>18</sup>: 91°C); R<sub>f</sub>-Wert: 0.46 (PE/EE = 2:1).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (210.23) Ber.: C 62.85 H 6.71

Gef.: C 62.77 H 6.90

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.75 (m, 4 H, Ph); 4.91 (s, 1 H, OH); 3.90 (t, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.35 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2.50 (t, J<sub>H-2,H-3</sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO); 2.02 (tt, 2 H, CH<sub>2</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 174.4 (C=O); 152.7 (*p*-C); 149.9 (*i*-C); 116.1 (*o*-C); 115.7 (*m*-C); 67.4 (OCH<sub>2</sub>); 51.9 (OCH<sub>3</sub>); 30.7 (CH<sub>2</sub>CO); 24.7 (CH<sub>2</sub>).

***p*-Hydroxyphenoxybuttersäure 87**

12 g (67.7 mmol) **85** werden in eine Lösung von 5.4 g (135 mmol) NaOH in 30 ml dest. Wasser mit 6 ml EtOH eingetragen und die Mischung unter Rühren und N<sub>2</sub>-Atmosphäre für 5 h am Rückfluß gehalten. Anschließend wird das EtOH i. Vak. entfernt und unter Kühlen im Eisbad mit 20%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem dest. Wasser gewaschen, aus 200 ml dest. Wasser umkristallisiert und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

Ausb.: 10.30 g (52.5 mmol, 78 %) leicht bräunlicher Feststoff.

Schmp.: 117°C (Lit.<sup>155</sup>: 119°C); R<sub>f</sub>-Wert: 0.14 (PE/EE = 1:2).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (196.20) Ber.: C 61.22 H 6.16

Gef.: C 61.27 H 6.15

IR (Preßling, KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3650-3000 (COOH, OH); 3065, 2969 (=C-H); 2910, 2878, 2769, 2697 (C-H); 1908 (Ph); 1718 (C=O); 1512 (Ph); 1465, 1418, 1396, 1383 (C-H); 1274, 1233, 1193, 1170, 1111 (C-O); 770 (*p*-substituierter Aromat).

<sup>155</sup> H. Sobota, J. Austin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3813.

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 6.72 (m, 4 H, Ph); 3.92 (t,  $J_{H-1,H-2}$  = 6.35 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 2.48 (t,  $J_{H-2,H-3}$  = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO); 2.02 (tt, 2 H, CH<sub>2</sub>).

### ***p*-Hydroxyphenoxybuttersäureallylester 88**

9.81 g (50 mmol) **87** werden in einer Lösung von 2.00 g (50 mmol) NaOH in 25 ml dest. Wasser vorgelegt und 5 ml (7.26 g, 60 ml) Allylbromid sowie 1.1 ml (1.01 g, 2.5 mmol) Aliquat<sup>®</sup> 336 zugefügt. Die Mischung wird 2 h unter Rückfluß gehalten, danach im Eisbad gekühlt und 3 mal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (alternativ: Kieselgel-Filtration) gereinigt (Säule: h = 18 cm,  $\varnothing$  = 5 cm, Eluens: PE/EE 2:1).

Ausb.: 4.13 g (17.5 mmol, 35%) hellbraunes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (PE/EE = 1:2).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (236.27) Ber.: C 66.09 H 6.83

Gef.: C 66.13 H 6.76

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.73 (m, 4 H, Ph); 5.89 (tdd,  $J_{transCH,CH_2}$  = 17.09 Hz,  $J_{cisCH,CH_2}$  = 10.25 Hz,  $J_{CH,CH_2}$  = 5.86, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>); 5.25 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(*trans*)); 5.21 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(*cis*)); 4.58 (ddd,  $J_{cisCH,CH_2}$  = 0.98 Hz,  $J_{transCH,CH_2}$  = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.92 (t,  $J_{H-1,H-2}$  = 5.86 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 2.54 (t,  $J_{H-2,H-3}$  = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO); 2.07 (tt, 2 H, CH<sub>2</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 173.5 (C=O); 152.8 (*p*-C); 149.9 (*i*-C); 132.0 (=CHCH<sub>2</sub>); 118.5 (=CH<sub>2</sub>); 116.1 (*o*-C); 115.7 (*m*-C); 67.4 (OCH<sub>2</sub>); 65.4 (CH<sub>2</sub> von All); 30.9 (CH<sub>2</sub>CO); 24.7 (CH<sub>2</sub>).

### **6-*O*-[4'-(3'-Allyloxycarbonyl-propoxy)-phenyl]-4-*O*-isobutyryl-galactal 89b und 5-Dehydro-6-desoxy-4-*O*-isobutyryl-galactal 90b<sup>62</sup>**

120 mg (0.55 mmol) **35b** werden zusammen mit 350 mg (1.66 mmol) **88** und 189 mg (0.72 mmol) PPh<sub>3</sub> in 3.4 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vorgelegt. Eine Lösung von 114  $\mu$ l (126 mg, 0.72 mmol) DEAD in 1 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend für 30 min auf 40°C erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm,  $\varnothing$  = 3 cm, Eluens: PE/EE 5:1 zu 2:1).

Ausb.: 4.5 mg farbloses Öl, **89b:90b** = 1:10;

9.0 mg farbloses Öl, **89b:90b** = 1:1;

(entspricht insgesamt: 5 mg (11.5  $\mu\text{mol}$ , 2%) **89b** und 9.5 mg (21  $\mu\text{mol}$ , 5%) **90b**).

R<sub>f</sub>-Werte: **89b** 0.73; **90b** 0.80 (PE/EE = 5:1).

**89b**: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.80 (m, 4 H, Ph); 6.26 (dd, J<sub>H-1, H-2</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-1, H-3</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-1); 5.40 (m, 1 H, H-4); 5.01 (dd, J<sub>H-2, H-3</sub> = 6.35 Hz, 1 H, H-2); 4.49 (m, J<sub>H-3, H-4</sub> = 4.90 Hz, 1 H, H-3); 4.29 (m, J<sub>H-5, H-6a</sub> = 2.44 Hz, 2 H, H-3, H-6a); 4.13 (dd, J<sub>H-5, H-6b</sub> = 3.90 Hz, J<sub>H-6a, H-6b</sub> = 10.25 Hz, 1 H, H-6b); 3.93 (t, J<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub></sub> = 5.86 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.57 (sept, J<sub>H-2, H-3</sub> = 7.32 Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 2.50 (t, J<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO); 1.33 (tt, 2 H, CH<sub>2</sub>); 1.16 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**90b**: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.97 (ddd, J<sub>H-6a, H-6b</sub> = 9.77 Hz, J<sub>H-6a, H-4</sub> = 2.93 Hz, J<sub>H-6a, H-3</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-6a); 5.72 (m, J<sub>H-1, H-2</sub> = 5.86 Hz, 1 H, H-1); 5.66 (ddd, J<sub>H-6b, H-4</sub> = 1.95 Hz, J<sub>H-6b, H-3</sub> = 0.98 Hz, 1 H, H-6b); 4.65 (ddd, J<sub>H-3, H-4</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-4); 4.14 (dd, J<sub>H-2, H-3</sub> = 1.95 Hz, 1 H, H-2); 3.90 (m, 1 H, H-3); 2.56 (sept, J<sub>H-2, H-3</sub> = 7.32 Hz, 1 H, CH von <sup>i</sup>But); 1.16 (d, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[4'-(3''-Allyloxycarbonyl-propoxy)-phenyl]-3,4-di-O-isobutyryl-galactal** **89c** und  
**5-Dehydro-6-desoxy-3,4-di-O-isobutyryl-galactal** **90c**<sup>18,62</sup>

500 mg (1.75 mmol) **26b** werden zusammen mit 990 mg (4.20 mmol) **88** und 1.10 g (4.20 mmol) PPh<sub>3</sub> in 12.5 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vorgelegt. Eine Lösung von 660  $\mu\text{l}$  (730 mg, 4.20 mmol) DEAD in 1.5 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm,  $\varnothing$  = 5 cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 186 mg farbloses Öl, **89c:90c** = 1:6 (entspricht 3% **89c** und 18% **90c**).

R<sub>f</sub>-Werte: **89c** 0.39; **90c** 0.46 (PE/EE = 10:1).

**89c**: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.80 (m, 4 H, Ph); 6.45 (m, J<sub>H-1, H-2</sub> = 6.35 Hz, J<sub>H-1, H-3</sub> = 1.47 Hz, 1 H, H-1); 5.89 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>); 5.52 (m, 1 H, H-4); 5.35 (m, 1 H, H-3); 5.25 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(*trans*)); 5.21 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(*cis*)); 4.72 (ddd, J<sub>H-2, H-3</sub> = 2.44 Hz, 1 H, H-2); 4.27 (m, 1 H, H-5); 3.93 (t, J<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub></sub> = 5.86 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.69 (dd, J<sub>H-5, H-6a</sub> = 7.81 Hz, 1 H, H-6a); 3.55 (dd, J<sub>H-5, H-6b</sub> = 5.37 Hz, J<sub>H-6a, H-6b</sub> = 11.72 Hz, 1 H, H-6b); 2.57, 2.52 (2 sept, J<sub>CH, CH<sub>3</sub></sub> = 6.83 Hz, 2 H, 2 CH von <sup>i</sup>But); 2.50 (t, J<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO); 1.33 (tt, 2 H, CH<sub>2</sub>); 1.17, 1.15 (2 d, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**90c**: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 6.48 (d, 1 H, H-1); 5.97 (ddd, J<sub>H-6a, H-6b</sub> = 9.77 Hz,

$J_{\text{H-6a, H-4}} = 2.93$  Hz,  $J_{\text{H-6a, H-3}} = 0.98$  Hz, 1 H, H-6a); 5.65 (ddd,  $J_{\text{H-6b, H-4}} = 1.95$  Hz,  $J_{\text{H-6b, H-3}} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 5.47 (dd, 1 H, H-3); 4.98 (dd,  $J_{\text{H-3, H-4}} = 4.40$  Hz, 1 H, H-2); 4.77 (m,  $J_{\text{H-2, H-3}} = 1.95$  Hz, 1 H, H-6a); 4.56 (m, 1 H, H-6b); 2.57, 2.52 (2 sept,  $J_{\text{H-2, H-3}} = 7.32$  Hz, 2 H, 2 CH von <sup>i</sup>But); 1.17, 1.13 (2 d, 12 H, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**90c:** 50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 176.6, 175.3$  (2 C=O); 150.4 (C-5); 145.3 (C-1); 98.5 (C-2); 93.4 (C-6); 66.7, 63.2 (C-3, C-4); 34.0 (2 CH von <sup>i</sup>But); 19.1, 18.8, 18.7, 18.7 (4 CH<sub>3</sub> von <sup>i</sup>But).

## 5.6.2 Versuche zu Kapitel 3.5.2

### *cis/trans*-1-Acetoxy-4-brom-2-buten 93<sup>76</sup>

21.03 g (0.3 mol) absol. 2,5-Dihydrofuran werden in 24 ml absol. Benzol mit 0.86 g (13 mmol) granuliertem Zink bei 0°C vorgelegt. Unter Rühren werden langsam 23 ml (36.89 g, 0.3 mol) Acetylbromid zugetropft. Man läßt auf Raumtemp. aufwärmen und rührt bei Raumtemp. noch 30 min. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Hyflo filtriert und mit Benzol nachgespült. Das Filtrat wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert.

Ausb.: 48.50 g (0.25 mol, 84%) farblose Flüssigkeit, *cis/trans* = 5:4 (nach NMR).

Sdp. (18 mbar): 101-102°C (Lit.<sup>156</sup>: 49°C (0.4 mbar)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.36 (PE/EE = 10:1).

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Br (193.04) Ber.: C 37.33 H 4.70

Gef.: C 37.00 H 4.66

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 6.03\text{-}5.78$  (m, 1.5 H, 2 =C-H(*trans*), 1 =C-H(*cis*)); 5.66 (dtd, 0.5 H,  $J_{\text{CH,CH}} = 10.74$  Hz,  $^3J_{\text{CH,CH}_2\text{Br}} = 6.84$  Hz,  $^4J_{\text{CH,CH}_2\text{OAc}} = 0.98$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>Br(*cis*)); 4.66 (dd,  $^3J_{\text{CH,CH}_2\text{OAc}} = 6.84$  Hz,  $^4J_{\text{CH,CH}_2\text{OAc}} = 1.47$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc(*trans*)); 4.55 (dd,  $^3J_{\text{CH,CH}_2\text{OAc}} = 5.37$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc(*cis*)); 3.99 (d,  $^3J_{\text{CH,CH}_2\text{Br}} = 8.30$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Br(*trans*)); 3.92 (dd,  $^4J_{\text{CH,CH}_2\text{Br}} = 0.98$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Br(*cis*)); 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 170.6, 170.5$  (C=O); 130.0, 129.8 (=CHCH<sub>2</sub>O); 128.9, 128.2 (=CHCH<sub>2</sub>Br); 63.5 (CH<sub>2</sub>O(*trans*)); 59.1 (CH<sub>2</sub>O(*cis*)); 31.3 (CH<sub>2</sub>Br(*trans*)); 25.7 (CH<sub>2</sub>Br(*cis*)); 20.0 (CH<sub>3</sub> von Ac).

<sup>156</sup> V. L. Heasley, G. E. Heasley, R. A. Loghry, M. R. McConnell, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2228.

**4-Acetoxy-2-cis-buten-1-ol 94**

Zu 82.3 ml (88.11 g, 1.0 mol) 2-*cis*-Buten-1,4-diol werden in 300 ml absol. Pyridin bei 0°C werden langsam 19 ml (20.42 g, 0.2 mol) Acetanhydrid zugetropft. Man läßt über Nacht langsam auf Raumtemp. erwärmen und gießt die Reaktionsmischung in 300 ml Eiswasser ein. Die wäßrige Lösung wird 4 mal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit je 25 ml dest. Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Filtration über Kieselgel gereinigt (Säule: h = 10 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 4:1).

Ausb.: 15.62 g (0.12 mol, 60%) farbloses Öl.

(Lit.<sup>157</sup>: Sdp. (14 mbar): 111-112°C); R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (PE/EE = 1:2).

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (130.14) Ber.: C 54.53 H 9.15

Gef.: C 54.19 H 9.23

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.83 (ttd, J<sub>CH,CH</sub> = 11.23 Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>OH); 5.59 (ttd, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>OAc); 4.63 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OAc</sub> = 5.86 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OAc</sub> = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OAc); 4.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OH</sub> = 6.35 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OH</sub> = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH); 2.22 (s<sub>b</sub>, 1 H, OH); 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 171.1 (C=O); 133.4 (=CHCH<sub>2</sub>OAc); 125.3 (=CHCH<sub>2</sub>OH); 60.2 (CH<sub>2</sub>OAc); 58.2 (CH<sub>2</sub>OH); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac).

**4-Thexyldimethylsilyl-oxy-2-cis-buten-1-ol 95<sup>158</sup>**

12.4 ml (13.22 g, 150 mmol) 2-*cis*-Buten-1,4-diol mit 25 ml absol. NET<sub>3</sub> in 30 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemp. werden tropfenweise mit 10 ml (8.94 g, 50 mmol) TDS-Cl versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak entfernt und der Rückstand durch Kieselgel-Filtration gereinigt (Säule: h = 8 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 5:1).

Ausb.: 11.21 g (49 mmol, 98%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (PE/EE = 2:1).

C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si (230.42) Ber.: C 62.55 H 11.37

Gef.: C 62.01 H 11.76

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.66 (m, 2 H, =CH); 4.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OTDS</sub> = 4.40 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OTDS</sub> = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OTDS); 4.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OH</sub> = 4.88 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OH</sub> = 0.98 Hz,

<sup>157</sup> J. P. Genet, M. Balabane, Y. Legras, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 331.

<sup>158</sup> nach: F. Freeman, D. S. H. L. Kim, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1722.



2 H, CH<sub>2</sub>OH); 1.61 (sept,  $J_{\text{CH},(\text{CH}_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von TDS); 0.86 (d, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.83 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TDS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 131.4$  (=CHCH<sub>2</sub>OTDS); 129.9 (=CHCH<sub>2</sub>OH); 59.3 (CH<sub>2</sub>OTDS); 58.7 (CH<sub>2</sub>OH); 34.1 (CH von TDS); 25.2 (<sup>4</sup>C von TDS); 20.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 18.5 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); -3.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS).

#### 4-tert.-Butyldiphenylsilyl-oxy-2-cis-buten-1-ol 96<sup>114</sup>

12.4 ml (13.22 g, 150 mmol) 2-cis-Buten-1,4-diol werden zusammen mit 25 ml absol. NEt<sub>3</sub> in 30 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemp. vorgelegt und langsam 13 ml (13.74 g, 50 mmol) TBDPS-Cl zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak entfernt und der Rückstand durch Kieselgel-Filtration gereinigt (Säule: h = 5 cm,  $\varnothing = 10$  cm, Eluens: PE/EE 5:1).

Ausb.: 15.60 g (47.8 mmol, 96% (Lit.<sup>159</sup>: 30%)) leicht gelbliches Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.57 (PE/EE = 2:1).

C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> Si (326.51)	Ber.:	C 73.57	H 8.03
	Gef.:	C 73.31	H 8.52

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3600-3200$  (OH); 3071, 3049, 3025, 2999 (=C-H); 2931, 2891, 2857, 2710, 2697 (C-H); 1961, 1891, 1824, 1777 (Ph); 1589 (Ph); 1472, 1428, 1391, 1362, 1330 (C-H); 1263, 1189, 1112, 1078, 1029 (C-O); 702 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 7.68$  (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.40 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.36 (m, 2 H, *p*-H Ph); 5.67 (m, 2 H, =CH); 4.25 (dd,  $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{OSi}} = 4.88$  Hz,  $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{OSi}} = 0.49$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OTBDPS); 4.00 (dd,  $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{OH}} = 5.86$  Hz,  $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{OH}} = 0.98$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH); 1.84 (s, 1 H, OH); 1.05 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter Allylchloride aus Allylalkoholen mit Tosylchlorid

4.77 g (25 mmol) Tosylchlorid werden in 10 ml Chloroform bei 0°C vorgelegt und nacheinander 30 mmol substituierter Allylalkohol sowie 4.1 ml (3.96 g, 50 mmol) Pyridin unter Rühren zugetropft. Man läßt die Mischung über Nacht langsam auf Raumtemp. erwärmen und gießt anschließend in eine Mischung aus 1.5 ml konz. Salzsäure mit 6 g Eis

<sup>159</sup> C. Bonini, R. D. Fabio, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 815.

ein. Die organische Phase wird abgetrennt und mit je 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man den Rückstand durch Filtration über Kieselgel.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

### 1-Acetoxy-4-chlor-2-cis-buten 97

Edukt: 10.0 g (77 mmol) **94**.

Aufarbeitung: Säule: h = 8 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 20:1.

Ausb.: 2.04 g (13.7 mmol, 18%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.36 (PE/EE = 10:1).

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Cl (148.59) Ber.: C 48.50 H 6.10

Gef.: C 48.32 H 6.56

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.81 (ttd, J<sub>CH,CH=</sub> 10.74 Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>Cl); 5.70 (ttd, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>OAc); 4.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OAc</sub> = 5.86 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OAc); 4.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>OH</sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 170.6 (C=O); 129.7 (=CHCH<sub>2</sub>OAc); 127.9 (=CHCH<sub>2</sub>Cl); 59.3 (CH<sub>2</sub>OAc); 38.6 (CH<sub>2</sub>Cl); 20.8 (CH<sub>3</sub> von Ac).

### 4-tert.-Butyldiphenylsilyl-oxy-1-chlor-2-cis-buten 98

Edukt: 13.32 g (40.8 mmol) **96**.

Aufarbeitung: Säule: h = 8 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 20:1.

Ausb.: 4.30 g (12.5 mmol, 31%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.85 (PE/EE = 5:1).

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>OSiCl (344.96) Ber.: C 69.64 H 7.30

Gef.: C 70.02 H 6.97

analytische Daten: nachfolgend

**Thionylbromid**<sup>160</sup>

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr zum Kolbenboden werden 44 ml (69 g, 0.5 mol) Phosphortrichlorid mit 26 ml (80 g, 0.5 mol) Brom vorgelegt und bei 0°C unter Rühren insgesamt 32 g (0.50 mol) Schwefeldioxid über 1 h im mäßigen Strom eingeleitet (Absorption mit NaOH-Lösung hinter dem Rückflußkühler). Danach vertreibt man verbliebenes Schwefeldioxid durch Anlegen eines N<sub>2</sub>-Stromes und destilliert die im Kolben befindliche Mischung erst im Schnüffelvakuum (ca. 100 mbar), dann i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Das Produkt ist im Kühlschrank bei 4°C mehrere Wochen lagerfähig.

Ausb.: 83.2 g (0.40 mol, 80% (Lit.<sup>116</sup>: 95%)) orangerote Flüssigkeit.

Sdp. (15 mbar) 46-48°C (Lit.<sup>116</sup>: 48°C (25 mbar)).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Halogenierung von substituierten Allylalkoholen mit Thionyl-halogeniden**

50 mmol substituierter Allylalkohol werden zusammen mit 3.2 ml (3.16 g, 40 mmol) absol. Pyridin bei 0°C vorgelegt und langsam eine Lösung von 60 mmol frisch dest. Thionyl-halogenid in 40 ml absol. Diethylether unter Rühren zugetropft. Man läßt auf Raumtemp. aufwärmen und rührt anschließend 2 h. Dann gießt man in 10 g Eiswasser ein und extrahiert die wäßrige Phase 2 mal mit je 25 ml Ether. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man den Rückstand durch Kieselgel-Filtration.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

**4-tert.-Butyldiphenylsilyl-oxy-1-chlor-2-cis-buten 98**

Edukte: 16.2 g (50 mmol) **96**; 4.3 ml (7.08 g, 60 mmol) Thionylchlorid.

Aufarbeitung: Säule: h = 8 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 30:1.

Ausb.: 14.23 g (41.3 mmol, 83%) gelbstichiges Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.85 (PE/EE = 5:1).

---

<sup>160</sup> G. Brauer, *Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie*, 3. Auflage, Enke, Stuttgart, 1981, 1. Bd., 390.

$C_{20}H_{25}OClSi$  (344.96) Ber.: C 69.64 H 7.30  
Gef.: C 69.52 H 7.45

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3071, 3051, 3033, 2999 (=C-H); 2959, 2930, 2894, 2858 (C-H); 1961, 1892, 1823 (Ph); 1589 (Ph); 1486, 1472, 1463, 1428, 1406, 1391, 1361 (C-H); 1255, 1188, 1174, 1112, 1073, 1029 (C-O); 739 (C-Cl); 702 (Ph).

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.67 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.40 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.37 (m, 2 H, *p*-H Ph); 5.76 (ttd,  $J_{CH,CH=}$  10.74 Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>Cl); 5.64 (ttd, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>OSi); 4.28 (dd,  $^3J_{CH,CH_2OSi}$  = 5.86 Hz,  $^4J_{CH,CH_2OSi}$  = 1.47 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OTBDPS); 3.94 (dd,  $^3J_{CH,CH_2Cl}$  = 6.83 Hz,  $^4J_{CH,CH_2Cl}$  = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 2.17 (s, 1 H, OH); 1.04 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz- $^{13}C\{^1H\}$ -GASPE-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 135.7, 135.6 (4 *o*-C Ph); 133.4 (2 *i*-C, Ph); 133.3 (=CHCH<sub>2</sub>O); 129.8 (2 *p*-C Ph); 127.8 (4 *m*-C Ph); 126.2 (=CHCH<sub>2</sub>Cl); 59.9 (CH<sub>2</sub>O); 39.4 (CH<sub>2</sub>Cl); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 ( $^{13}C$  von TBDPS).

### 1-Brom-4-*tert.*-butyldiphenylsilyl-oxy-2-*cis*-buten 99

Edukte: 7.80 g (23.9 mmol) **96**; 3.6 ml (5.96 g, 28.7 mmol) Thionylbromid.

Aufarbeitung: Säule: h = 7 cm,  $\varnothing$  = 10 cm, Eluens: PE/EE 20:1.

Ausb.: 7.45 g (19.1 mmol, 80%) hellgelbes Öl.

$R_f$ -Wert: 0.81 (PE/EE = 5:1).

$C_{20}H_{25}OBrSi$  (344.96) Ber.: C 61.69 H 6.47  
Gef.: C 61.47 H 6.68

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3071, 3050, 2999 (=C-H); 2959, 2931, 2892, 2857 (C-H); 1961, 1893, 1824 (Ph); 1590 (Ph); 1487, 1472, 1463, 1428, 1404, 1391, 1362 (C-H); 1263, 1206, 1156, 1112, 1063, 1030 (C-O); 702 (Ph); 612(C-Br).

200-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.67 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.40 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.37 (m, 2 H, *p*-H Ph); 5.72 (m, 2 H, =CH); 4.31 (dd,  $^3J_{CH,CH_2OSi}$  = 4.40 Hz,  $^4J_{CH,CH_2OSi}$  = 0.98 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OTBDPS); 3.83 (dd,  $^3J_{CH,CH_2Br}$  = 7.81 Hz,  $^4J_{CH,CH_2Br}$  = 2.44 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Br); 1.04 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz- $^{13}C\{^1H\}$ -GASPE-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 135.6 (4 *o*-C Ph); 133.7 (=CHCH<sub>2</sub>O); 133.4 (2 *i*-C, Ph); 129.8 (2 *p*-C Ph); 127.8 (4 *m*-C Ph); 126.3 (=CHCH<sub>2</sub>Cl); 59.8 (CH<sub>2</sub>O); 26.8 (CH<sub>2</sub>Br); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 ( $^{13}C$  von TBDPS).

MS (FD): 390.5, 388.5 ( $M^+$ ).

**Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Alkylierung von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen***Variante A: mit Alkoholat als Base*<sup>77</sup>

11.50 g (0.5 mol) Natrium werden in 250 ml des absol. Alkohols gelöst und in die noch warme Lösung 0.5 mol der entsprechenden  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen gefolgt von 0.53 mol Alkylierungsmittel derart zugefügt, daß die Lösung mäßig siedet. Unter Rühren erhitzt man so lange zum Rückfluß, bis die Mischung neutrale Reaktion zeigt (bei Allylhalogeniden: ca. 2 h). Danach entfernt man die Hauptmenge Alkohol i. Vak. und fügt so viel Eiswasser zu, daß das ausgefallene Salz sich gerade löst. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. entweder durch fraktionierte Dest. i. Vak. über eine lange Vigreux-Kolonnen oder durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

*Variante B: mit NaH als Base*

2.88 g (120 mmol) NaH (95%) werden bei 0°C langsam unter Argon-Atmosphäre und Rühren in 150 ml absol. Diethylether suspendiert. Anschließend tropft man langsam 100 mmol der entsprechenden Dicarbonylverbindung bei 0°C zu und rührt noch 30 min bei 0°C. Danach tropft man langsam 110 mmol des entsprechenden Alkylierungsmittels zu und läßt auf Raumtemp. erwärmen. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. gibt man 5 ml absol. MeOH zu und gießt den Ansatz nach beendeter Gasentwicklung in 50 ml 0.2 M Salzsäure ein. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. entweder durch fraktionierte Dest. i. Vak. über eine lange Vigreux-Kolonnen oder durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach obigen allgemeinen Arbeitsvorschriften wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

**Allylmalonsäure-diethylester 100a**

(Variante A)

Edukte: 30.4 ml (32.03 g, 0.2 mol) Malonsäurediethylester;  
18.2 ml (25.41 g, 0.21 mol) Allylbromid;  
100 ml absol. Ethanol.

Aufarbeitung: Dest. i. Vak..

Ausb.: 22.84 g (0.114 mol, 57% (Lit.<sup>77</sup>: 85%)) farblose Flüssigkeit.

Sdp. (15 mbar): 108-109°C (Lit.<sup>77</sup>: 102°C (10 mbar)) ; R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (PE/EE = 10:1).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (200.23) Ber.: C 59.98 H 8.05

Gef.: C 60.07 H 8.32

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.75 (tdd, J<sub>CH,=CH<sub>2</sub>trans</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH,=CH<sub>2</sub>cis</sub> = 10.25 Hz, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, =CH-); 5.05 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.02 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 4.17 (q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> von Et); 3.39 (t, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.81 Hz, 1 H, CH); 2.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 1.24 (t, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von Et).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 168.8 (2 C=O); 134.0 (CH von All); 117.4 (=CH<sub>2</sub>); 61.3 (2 CH<sub>2</sub> von Et); 51.6 (CH); 32.8 (CH<sub>2</sub> von All); 14.0 (2 CH<sub>3</sub> von Et).

### Allylmalonsäure-dimethylester 100b

(Variante A)

Edukte: 57.1 ml (66.06 g, 0.5 mol) Malonsäuredimethylester;  
43.2 ml (63.51 g, 0.53 mol) Allylbromid;  
250 ml absol. Methanol.

Aufarbeitung: Dest. i. Vak..

Ausb.: 67.99 g (0.39 mol, 79%) farblose Flüssigkeit.

Sdp. (15 mbar): 90-91°C (Lit.<sup>161</sup>: 206.5-207.5°C); R<sub>f</sub>-Wert: 0.39 (PE/EE = 10:1).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (172.18) Ber.: C 55.81 H 7.02

Gef.: C 54.89 H 7.32

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.74 (tdd, J<sub>CH,=CH<sub>2</sub>trans</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH,=CH<sub>2</sub>cis</sub> = 9.77 Hz, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, =CH-); 5.08 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.02 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 3.71 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von 2 OMe); 3.44 (t, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.81 Hz, 1 H, CH); 2.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 169.2 (2 C=O); 133.9 (CH von All); 117.6 (=CH<sub>2</sub>); 52.4 (CH); 51.3 (2 CH<sub>3</sub> von OMe); 32.8 (CH<sub>2</sub> von All).

### 2-Acetyl-pent-4-ensäure-ethylester 100c

(Variante A)

Edukte: 25.5 ml (26.03 g, 0.2 mol) Acetessigsäureethylester;  
18.2 ml (25.41 g, 0.21 mol) Allylbromid;  
100 ml absol. Ethanol.

Aufarbeitung: Dest. i. Vak..

---

<sup>161</sup> Jeffrey, Vogel, *J. Chem. Soc.* **1948**, 663.

Ausb.: 28.27 g (0.17 mol, 83% (Lit.<sup>77</sup>: 85%)) gelbstichige Flüssigkeit.

Sdp. (15 mbar): 99-100°C (Lit.<sup>77</sup>: 102°C (16 mbar)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.26 (PE/EE = 10:1).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (170.21) Ber.: C 63.51 H 8.29

Gef.: C 63.01 H 8.47

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.71 (tdd, J<sub>CH=CH<sub>2</sub>trans</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH=CH<sub>2</sub>cis</sub> = 10.25 Hz, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, =CH-); 5.07 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.00 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 4.16 (q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et); 3.49 (t, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.81 Hz, 1 H, CH); 2.56 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.24 (t, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 202.4 (C=O); 169.2 (C=O von Ester); 134.2 (CH von All); 117.4 (=CH<sub>2</sub>); 61.3 (CH<sub>2</sub> von Et); 59.2 (CH); 32.1 (CH<sub>2</sub> von All); 29.0 (CH<sub>3</sub>); 14.0 (CH<sub>3</sub> von Et).

### 2-Acetyl-pent-4-ensäure-methylester 100d

(Variante A)

Edukte: 21.5 ml (23.22 g, 0.2 mol) Acetessigsäuremethylester;

18.2 ml (25.41 g, 0.21 mol) Allylbromid;

100 ml absol. Ethanol.

Aufarbeitung: Dest. i. Vak..

Ausb.: 28.27 g (0.17 mol, 83%) gelbstichige Flüssigkeit.

Sdp. (17 mbar): 101-103°C; R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (PE/EE = 10:1).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (156.18) Ber.: C 61.52 H 7.74

Gef.: C 60.88 H 7.97

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3081, 3003, 2983 (=C-H); 2955, 2847 (C-H); 1746 (C=O Ester); 1718 (C=O Keton); 1437, 1360 (C-H); 1246, 1197, 1151, 1058 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.71 (tdd, J<sub>CH=CH<sub>2</sub>trans</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH=CH<sub>2</sub>cis</sub> = 9.77 Hz, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, =CH-); 5.08 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.01 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 3.71 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von OMe); 3.52 (t, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.81 Hz, 1 H, CH); 2.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

### (4-Acetoxy-2-butenyl)-allyl-malonsäure-diethylester 101a

(Variante B)

Edukte: 4.00 g (20 mmol) **100a**; 4.25 g (22 mmol) **93**.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 20:1.

Ausb.: 5.30 g (17 mmol, 85%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (PE/EE = 10:1).

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (312.36) Ber.: C 61.52 H 7.74

Gef.: C 61.05 H 7.42

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080, 2982 (=C-H); 2939 (C-H); 1732 (C=O Ester); 1465, 1445, 1383, 1367 (C-H); 1298, 1279, 1229, 1192, 1143, 1096 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.60 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.07 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.45 (m, J<sub>CH,CH2</sub> = 4.88 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 4.15 (q, J<sub>CH2,CH3</sub> = 7.32 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> von Et); 2.59 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.01 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.21 (t, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von Et).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 170.6, 170.5 (3 C=O); 132.2 (CH von All); 129.3, 128.5 (=CH-); 119.2 (=CH<sub>2</sub>); 64.5 (CH<sub>2</sub>OAc); 61.3 (2 CH<sub>2</sub> von Et); 57.2 (<sup>4</sup>C); 36.9, 35.3 (2 CH<sub>2</sub>); 20.8 (CH<sub>3</sub> von Ac); 14.1 (2 CH<sub>3</sub> von Et).

**(4-Acetoxy-2-cis-butenyl)-allyl-malonsäure-dimethylester 101b** (Variante B)

Edukte: 17.22 g (0.1 mol) **100b**; 21.23 g (0.11 mol) **93**.

Aufarbeitung: Dest. i. Vak..

Ausb.: 11.57 g (40.7 mmol, 41%) farbloses Öl.

Sdp. (16 mbar): 151-153°C; R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (PE/EE = 10:1).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (284.31) Ber.: C 59.15 H 7.09

Gef.: C 58.69 H 7.01

analytische Daten: s. auch Lit.<sup>162</sup>

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.55 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.08 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.57, 4.46 (je m, J<sub>CH,CH2</sub> = 6.84/3.90 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O(*cis/trans*)); 3.69 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von OMe); 2.66, 2.61 (2 m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 170.9 (3 C=O); 132.1 (CH von All); 129.2, 128.6, 127.7, 127.4 (=CH- (*cis* und *trans*)); 119.3, 119.3 (=CH<sub>2</sub>); 64.4, 60.1 (CH<sub>2</sub>OAc (*cis* und *trans*)); 57.5, 57.4 (<sup>4</sup>C (*cis* und *trans*)); 52.4, 52.3 (2 CH<sub>3</sub> von 2 OMe); 37.1, 37.1, 35.4, 30.5 (2 CH<sub>2</sub> (*cis* und *trans*)); 20.8 (CH<sub>3</sub> von Ac).

---

<sup>162</sup> W. Oppolzer, J. M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1477.



**6-Acetoxy-2-acetyl-2-allyl-4-cis-hexen-1-säure-ethylester 101c** (Variante B)

Edukte: 8.58 g (50.4 mmol) **100c**; 10.68 g (55.3 mmol) **93**.

Änderungen: absol. THF statt Et<sub>2</sub>O, nach Zugabe **93** 2 h Erwärmen zum Rückfluß.

Aufarbeitung: Dest. i. Hochvak..

Ausb.: 10.71 g (37.9 mmol, 76%) farbloses Öl.

Sdp. ( $1.3 \cdot 10^{-2}$  mbar): 125-128°C; R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (PE/EE = 5:1).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (282.33) Ber.: C 63.81 H 7.85

Gef.: C 63.45 H 7.76

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080, 2982 (=C-H); 2939 (C-H); 1740 (C=O Ester); 1713 (C=O Keton); 1445, 1383, 1365 (C-H); 1234, 1139, 1096 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.56 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.05 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.43 (d, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 4.16 (q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et); 2.56 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.01 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.23 (t, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 203.7 (C=O); 171.2, 170.6 (2 C=O von Ester); 132.0, 129.1, 128.5 (3 =CH); 119.2 (=CH<sub>2</sub>); 64.4 (CH<sub>2</sub>O); 63.1 (<sup>q</sup>C); 61.4 (CH<sub>2</sub> von Et); 36.1, 34.4 (2 CH<sub>2</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub>); 20.8 (CH<sub>3</sub> von Ac); 14.0 (CH<sub>3</sub> von Et).

**6-Acetoxy-2-acetyl-2-allyl-4-cis-hexen-1-säure-methylester 101d** (Variante B)

Edukte: 8.55 g (50.2 mmol) **100d**; 10.75 g (55.7 mmol) **93**.

Änderungen: absol. THF statt Et<sub>2</sub>O, nach Zugabe **93** 2 h Erwärmen zum Rückfluß.

Aufarbeitung: Kugelrohr-Dest. i. Hochvak..

Ausb.: 10.71 g (37.9 mmol, 76%) farbloses Öl.

Sdp. ( $1.3 \cdot 10^{-2}$  mbar): 123-125°C; R<sub>F</sub>-Wert: 0.18 (PE/EE = 5:1).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (268.31) Ber.: C 62.67 H 7.51

Gef.: C 62.78 H 7.48

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.57 (m<sub>c</sub>, 3 H, 3 =CH-); 5.08 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.45 (d, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 3.70 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von OMe); 2.58 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 203.6 (C=O); 171.8, 170.6 (2 C=O von Ester); 131.9 (=Ch von All);, 129.1, 128.6 (2 =CH); 119.3 (=CH<sub>2</sub>); 64.4 (CH<sub>2</sub>O); 63.2 (<sup>q</sup>C); 52.3 (CH<sub>3</sub> von OMe); 36.1 (CH<sub>2</sub> von All); 34.5 (CH<sub>2</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub>); 20.8 (CH<sub>3</sub> von Ac).

**Allyl-(4-hydroxy-2-cis-butenyl)-malonsäure-diethylester 102a** (Variante A)Edukte: 2.97 g (20 mmol) **100a**; 4.25 g (22 mmol) **93**.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1.

Ausb.: 2.18 g (8.1 mmol, 40%) gelbliches Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (PE/EE = 2:1).C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (270.32) Ber.: C 62.20 H 8.20

Gef.: C 62.01 H 8.03

analytische Daten: s. auch Lit.<sup>163</sup>

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.77-5.43 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.08 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.16 (q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> von Et); 4.05 (m, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.60 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 1.22 (t, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von Et).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 170.8 (2 C=O); 133.9 (CH von All); 132.2, 125.5 (=CH-); 119.2 (=CH<sub>2</sub>); 63.1 (CH<sub>2</sub>O); 61.3 (2 CH<sub>2</sub> von Et); 57.2 (<sup>q</sup>C); 36.7, 35.1 (2 CH<sub>2</sub>); 14.1 (2 CH<sub>3</sub> von Et).

**2-Acetyl-2-allyl-6-hydroxy-4-hexen-1-säure-ethylester 102c** (Variante A)Edukte: 3.40 g (20 mmol) **100c**; 4.25 g (22 mmol) **93**.

Aufarbeitung: Säule: h = 15 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1.

Ausb.: 1.57 g (6.5 mmol, 33%) gelbliches Öl (*cis/trans* = 1:1 nach NMR).R<sub>f</sub>-Wert: 0.31 (PE/EE = 2:1).C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (240.30) Ber.: C 64.98 H 8.39

Gef.: C 64.96 H 8.45

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.85-5.21 (m, 3 H, 3 =CH-(*cis* und *trans*)); 5.07 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.17, 4.17 (je q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et (*cis* und *trans*)); 4.13, 4.03 (je d, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O (*cis* und *trans*)); 2.58 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> (*cis* und *trans*)); 2.10, 2.09 (je s, 3 H, CH<sub>3</sub> (*cis* und *trans*)); 1.23, 1.23 (je t, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et (*cis* und *trans*)).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 204.3, 204.3 (C=O); 171.6, 171.5 (C=O); 134.0 (=CH- von All); 132.5, 132.1, 125.2 (2 =CH-); 119.3, 119.2 (=CH<sub>2</sub>); 63.3, 62.9 (CH<sub>2</sub>O); 61.6, 61.4 (CH<sub>2</sub> von Et); 58.2 (<sup>q</sup>C); 36.3, 35.9, 34.3, 30.0 (2 CH<sub>2</sub>); 27.0, 26.9 (CH<sub>3</sub>); 14.0, 14.0 (CH<sub>3</sub> von Et).

<sup>163</sup> G. Garcia-Gomez, J. M. Moreto, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 7, 1359; M. P. Doyle, C. S. Peterson, M. N. Protopopova, A. B. Maruett, D. L. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8826.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deacetylierung von Allylalkoholen**<sup>35</sup>*Variante A: mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in MeOH*

30 mmol des acetylierten Allylalkohols werden in 150 ml absol. Methanol bei Raumtemp. vorgelegt und unter Rühren 600 mg (4.3 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemp. unter DC-Kontrolle gerührt. Nach Vervollständigung der Reaktion werden 5 g frisch regenerierter, schwach saurer Ionentauscher zugegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend filtrierte man vom Ionentauscher ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt den Rückstand durch Kieselgel-Filtration.

*Variante B. mit NaOMe in MeOH*

5 mmol des acetylierten Allylalkohols werden in 20 ml absol. MeOH vorgelegt und unter Rühren 5 ml 1%ige NaOMe in MeOH zugefügt. Anschließend erhitzt man 3 h zum Rückfluß unter DC-Kontrolle des Umsatzes. Nach abgeschlossener Reaktion werden 7 g frisch regenerierter, schwach saurer Ionentauscher zugefügt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren vom Ionentauscher, Trocknen der Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Kieselgel-Filtration oder Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach obigen allgemeinen Arbeitsvorschriften wurden folgende Substanzen synthetisiert:

**Allyl-(4-hydroxy-2-cis-butenyl)-malonsäure-diethylester 102a** (Variante A)

Edukt: 3.12 g (10 mmol) **101a**.

Aufarbeitung: Säule: h = 8 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 4:1.

Ausb.: 2.43 g (9.0 mmol, 90%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (PE/EE = 2:1).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (270.32) Ber.: C 62.20 H 8.20

Gef.: C 61.76 H 8.59

analytische Daten: siehe oben und Lit.<sup>119</sup>

**2-Acetyl-2-allyl-6-hydroxy-4-cis-hexen-1-säure-ethylester 102c**

Variante A:

Edukt: 5.22 g (16.7 mmol) **101c**.  
Aufarbeitung: Säule: h = 5 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 2:1.  
Ausb.: 4.30 g (15.9 mmol, 95%) gelbliches Öl.

Variante B:

Edukt: 2.82 g (10 mmol) **101c**.  
Aufarbeitung: Säule: h = 19 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 2:1.  
Ausb.: 1.82 g (7.6 mmol, 76%) leicht gelbstichiges Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (PE/EE = 1:1).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (270.32) Ber.: C 62.20 H 8.20  
Gef.: C 61.18 H 8.13

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.77-5.35 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.07 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.17 (q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et); 4.04 (m, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.58 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.28 (sb, 1 H, OH); 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.23 (t, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 204.1 (C=O); 171.5 (C=O); 133.9 (=CH- von All); 132.0, 125.4 (2 =CH-); 119.1 (=CH<sub>2</sub>); 62.9 (CH<sub>2</sub>O); 61.6 (CH<sub>2</sub> von Et); 58.1 (<sup>4</sup>C); 35.9, 34.3 (2 CH<sub>2</sub>); 26.6 (CH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub> von Et).

**2-Acetyl-2-allyl-6-hydroxy-4-cis-hexen-1-säure-methylester 102d** (Variante A)

Edukt: 8.05 g (30 mmol) **101d**.  
Aufarbeitung: Säule: h = 7 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 3:2.  
Ausb.: 5.93 g (26.2 mmol, 87%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (PE/EE = 1:1).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (226.27) Ber.: C 63.70 H 8.02  
Gef.: C 63.67 H 7.98

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (OH); 3079, 2981 (=C-H); 2953, 2925, 2865 (C-H); 1741 (C=O Ester); 1711 (C=O Keton); 1438, 1358, 1320 (C-H); 1276, 1214, 1140, 1091 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.75-5.36 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.11-5.04 (m, 2 H,

=CH<sub>2</sub>); 4.05 (d,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 5.37$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 3.70 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von OMe); 2.57 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 204.1$  (C=O); 172.0 (C=O); 134.0 (=CH- von All); 132.0, 125.2 (2 =CH-); 119.3 (=CH<sub>2</sub>); 63.5 (CH<sub>2</sub>O); 62.9 (CH<sub>2</sub> von Et); 58.2 (<sup>q</sup>C); 52.4 (OCH<sub>3</sub>); 36.0, 34.4 (2 CH<sub>2</sub>); 27.0 (CH<sub>3</sub>).

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Silylierung von Alkoholen**

10 mmol des entsprechenden Alkohols werden mit 1.02 g (15 mmol) Imidazol in 10 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und unter Rühren langsam 11 mmol des entsprechenden Silylchlorids (gegebenenfalls in 5 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) langsam unter Temperieren bei Raumtemp. zuge tropft. Der Umsatz wird durch DC kontrolliert. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird die Mischung in 75 ml dest. Wasser gegeben und die wäßrige Phase 3 mal mit je 25 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 25 ml ges. NaCl-Lösung und dest. Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Substanzen synthetisiert:

### **Allyl-(4-thexyldimethylsilyl-oxy-2-cis-butenyl)-malonsäure-diethylester 103a**

Edukt: 3.29 g (12.2 mmol) **102a**; 2.6 ml (2.39 g, 13.4 mmol) TDS-Cl.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm,  $\varnothing = 5$  cm, Eluens: PE/EE 20:1.

Ausb.: 4.40 g (10.7 mmol, 87%) leicht gelbstichiges Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (PE/EE = 5:1).

C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si (412.64) Ber.: C 64.04 H 9.77

Gef.: C 63.94 H 9.73

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 5.74$ -5.37 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.13-5.01 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.15 (q,  $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.32$  Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> von Et); 4.06 (m,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 4.40$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.60 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 1.60 (sept,  $J_{\text{CH},(\text{CH}_3)_2} = 6.84$  Hz, 1 H, CH von TDS); 1.22 (t, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von Et); 0.86 (d, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.82 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.06 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 170.7$  (2 C=O); 134.1 (CH von All); 132.4, 123.6 (=CH-); 119.0 (=CH<sub>2</sub>); 63.2 (CH<sub>2</sub>O); 61.1 (2 CH<sub>2</sub> von Et); 57.4 (<sup>q</sup>C); 36.7, 35.1 (2

CH<sub>2</sub>); 34.1 (CH von TDS); 25.2 (<sup>13</sup>C von TDS); 20.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 18.5 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 14.1 (2 CH<sub>3</sub> von Et); -3.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS).

### 2-Acetyl-2-allyl-6-thexyldimethylsilyloxy-4-cis-hexen-1-säure-ethylester 103b

Edukt: 4.44 g (18.5 mmol) **102c**; 4.0 ml (3.64 g, 20.3 mmol) TDS-Cl.

Aufarbeitung: Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 20:1.

Ausb.: 4.40 g (10.7 mmol, 87%) leicht gelbstichiges Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.57 (PE/EE = 5:1).

C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si (382.61) Ber.: C 65.92 H 10.01

Gef.: C 65.23 H 9.85

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.67-5.31 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.11-5.00 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.17 (je q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 6.83 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et); 4.05 (je d, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 4.88 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.57 (m, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.32 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.10 (je s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.59 (sept, J<sub>CH,(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub> = 6.84 Hz, 1 H, CH von TDS); 1.23 (je t, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et); 0.85 (d, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.81 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS); 0.05 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TDS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 204.0 (C=O); 171.4 (C=O); 134.0 (=CH- von All); 132.3, 123.5 (2 =CH-); 119.0 (=CH<sub>2</sub>); 63.1 (CH<sub>2</sub>O); 61.3 (CH<sub>2</sub> von Et); 59.1 (<sup>13</sup>C); 36.0, 34.3 (2 CH<sub>2</sub>); 34.1 (CH von TDS); 25.2 (<sup>13</sup>C von TDS); 20.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 18.5 (2 CH<sub>3</sub> von TDS); 14.1 (2 CH<sub>3</sub> von Et); -3.3 (2 CH<sub>3</sub> von TDS).

### Allyl-(4-hydroxy-2-cis-butenyl)-malonsäure-diethylester 102a und

### Allyl-(4-hydroxy-2-cis-butenyl)-malonsäure-monoethylester 105a

Zu 4.12 g (10 mmol) **103a** in 6.5 ml absol. Ethanol werden unter Rühren innerhalb von 1 h 0.56 g (10 mmol) KOH in 6.5 ml absol. Ethanol langsam bei Raumtemp. zugetropft. Man erwärmt 2 h zum Rückfluß und neutralisiert anschließend mit 10 g frisch regeneriertem, schwach saurem Ionentauscher. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 18 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 3:1).

Ausb.: 2.15 g (5.21 mmol, 52%) hell gelbliches Öl (**103a**);

357 mg (1.32 mmol, 13%) gelbliches Öl (**104a**);

182 mg (0.75 mmol, 8%) bräunliches Öl (**105a**).

R<sub>f</sub>-Werte: 0.93 (**103a**), 0.61 (**104a**), 0.04 (**105a**) (PE/EE = 1:1).

NMR-Daten zu **102a**: s. oben und Lit.<sup>119</sup>

**105a**: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.79-5.45 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.16-5.04 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.20 (q, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.32 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et); 4.06 (m, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.61 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 1.25 (t, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et).

### 5-Allyl-1-hydroxyl-2-cis-hepten-6-on **107c**

2.82 g (10 mmol) **101c** werden bei Raumtemp. in eine Lösung aus 0.6 g (15 mmol) NaOH in 12 ml 50%iger MeOH in dest. Wasser gegeben und die Mischung 6 h unter Rückfluß gehalten. Anschließend wird mit 4 mal je 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über CaCl<sub>2</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 15 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 2:1).

Ausb.: 759 mg (4.5 mmol, 45%) gelbliches Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.26 (PE/EE = 1:1).

C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> (168.23)	Ber.:	C 71.39	H 9.59
	Gef.:	C 70.92	H 9.27

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.78-5.47 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.06-4.98 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.05 (d, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 4.40 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.61 (q, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.32 Hz, 1 H, CH); 2.42-2.14 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.84 (s<sub>b</sub>, 1 H, OH).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 211.4 (C=O); 135.1 (=CH- von All); 131.7, 128.6 (2 =CH-); 117.1 (=CH<sub>2</sub>); 63.1 (CH<sub>2</sub>O); 52.2 (CH); 35.1, 33.4 (2 CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>3</sub>).

### 4-Penten-1-säure **108**<sup>77</sup>

42.38 g (246 mmol) **100b** werden in 125 ml eines Gemisches EtOH/MeOH 4:1 vorgelegt und unter Rühren eine warme Lösung von 48.33 g (861 mmol) KOH in 62 ml dest. Wasser zugesetzt. Die Mischung wird 4 h unter Rückfluß gehalten und anschließend der Alkohol i. Vak. entfernt. Ein fester Niederschlag wird durch Zugabe von dest. Wasser in Lösung gebracht. Bei 0°C wird mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dann 4 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 40 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 31.76 g (220 mmol, 90 %) Allylmalonsäure als farbloser Feststoff, der in einer

Destillations-Apparatur unter Rühren auf 160-170°C erhitzt wird. Bei nachlassender CO<sub>2</sub>-Entwicklung wird ein Schnüffelvakuum angelegt, anschließend fraktioniert man den verbleibenden Rückstand i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen.

Ausb.: 26.28 g (0.163 mol, 66 % (Lit.<sup>77</sup>: 65%)) stechend riechende, farblose Flüssigkeit.

Sdp. (15 mbar): 72-74°C (Lit.<sup>77</sup>: 91°C (21 mbar)); R<sub>f</sub>-Wert: 0.61 (PE/EE = 1:2).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (100.11) Ber.: C 59.99 H 8.05

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 10.72 (sb, 1 H, COOH); 5.82 (ddt, J<sub>CH<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>trans</sub> = 17.09 Hz, J<sub>CH<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>cis</sub> = 10.25 Hz, J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.86 Hz, 1 H, =CH-); 5.06 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.00 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 2.50-2.26 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese α-verzweigter Carbonsäuren*<sup>79</sup>

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Septum werden bei -78°C unter Stickstoff-Atmosphäre 3.2 ml (2.28 g, 22.5 mmol) Diisopropylamin vorgelegt. Über den Tropftrichter werden unter Rühren langsam 14.1 ml (22.5 mmol) 1.6 M Butyllithium-Lösung in Pentan zugefügt. Danach läßt man je 30 min bei 0°C und bei Raumtemp. rühren und kühlt anschließend auf 0°C. Man gibt 1.00 g (10 mmol) **108** gefolgt von 1.9 ml (1.97 g, 11 mmol) HMPA zu und rührt anschließend die entstehende Lösung wiederum 30 min bei Raumtemperatur. Nach Kühlen auf 0°C werden 10.5 mmol des Alkylierungsmittels schnell zugesetzt, wobei sich der Ansatz erwärmt. Dann wird für 3 h auf 60°C erwärmt. Daraufhin wird die Reaktionsmischung in 30 ml eiskalte 10%ige Salzsäure-Lösung eingegossen und die wäßrige Phase 2 mal mit je 40 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 20 ml 10%iger Salzsäure-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Synthesen durchgeführt:

#### **2-Allyl-6-tert.-butyldiphenylsilyl-oxy-4-cis-hexen-1-säure 109**

Edukte: 1.00 g (10 mmol) **108**; 3.62 g (10.5 mmol) **98**.

Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1.

Ausb.: 1.77 g (4.5 mmol, 45%) gelbes Öl.



Edukte: 1.00 g (10 mmol) **108**; 4.09 g (10.5 mmol) **99**.  
 Aufarbeitung: Säule: h = 16 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1.  
 Ausb.: 2.11 g (5.2 mmol, 52%) gelbes Öl;  
 1.06 g (2.7 mmol, 26%) **99**.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (PE/EE = 2:1).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (240.30) Ber.: C 73.49 H 7.89  
 Gef.: C 73.48 H 7.79

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (COOH); 3072, 3050, 3018 (=C-H); 2958, 2931, 2894, 2858 (C-H); 1960, 1890, 1824 (Ph); 1708 (C=O); 1473, 1463, 1444, 1428 (C-H); 1112 (C-O); 702 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.69 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.40 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.37 (m, 2 H, *p*-H Ph); 5.75-5.56 (m, 2 H, 2 =CH-); 5.42-5.30 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>O); 5.05-4.96 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 5.86 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 1.47 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.40 (tt, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH</sub> = 6.83 Hz, 1 H, CH); 2.28-2.06 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 1.03 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 181.1 (C=O); 135.6 (4 *o*-C Ph); 134.8 (=CH-); 133.8 (2 *i*-C, Ph); 131.7 (=CH-); 129.7 (2 *p*-C Ph); 127.7 (4 *m*-C Ph); 126.8 (=CH-); 117.3 (=CH<sub>2</sub>); 60.2 (CH<sub>2</sub>O); 45.0 (CH); 35.4, 29.1 (2 CH<sub>2</sub>); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 (<sup>4</sup>C von TBDPS).

## 2-Allyl-6-*tert.*-butyldiphenylsilyl-oxy-4-*cis*-hexen-1-säure-*N*-benzylamid **110a**

2.15 g (5.3 mmol) **109** werden in 26 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemp. nacheinander 688 µl (675 mg, 6.3 mmol) Benzylamin, 1.20 g (5.8 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid sowie 0.89 g (5.8 mmol) *N*-Hydroxybenzotriazol zugegeben. Der Umsatz wird mittels DC kontrolliert. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird die Mischung über Hyflo filtriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen. Das Filtrat wird mit je 25 ml 0.5 M Salzsäure-Lösung sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm, Ø = 5 cm, Eluens: PE/EE 5:1).

Ausb.: 1.90 g (3.8 mmol, 72%) blaßgelbes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.71 (PE/EE = 2:1).

C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>NSi (497.75) Ber.: C 77.22 H 7.90 N 2.81  
 Gef.: C 77.12 H 7.99 N 3.04

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3286 (NH); 3071, 3029, 3000 (=C-H); 2958, 2931, 2894, 2857 (C-H); 1960, 1889, 1824 (Ph); 1646, 1550 (C=O Amid, monosubstituiert); 1473, 1463, 1455, 1428, 1361 (C-H); 1111, 1079 (C-O); 740, 701 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.66 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.38 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.34 (m, 2 H, *p*-H Ph); 7.30-7.20 (m, 5 H, Ph von Bz); 5.75-5.55 (m, 2 H, 2 =CH-); 5.42-5.30 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>O); 5.05-4.93 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.36 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> von Bz); 4.23 (m, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH2</sub>= 5.86 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH2</sub>= 1.47 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 2.30 (m<sub>c</sub>, J<sub>CH2,CH</sub>= 6.83 Hz, 1 H, CH); 2.20-1.92 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 1.02 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 174.2 (C=O); 138.4 (*i*-C Bz); 135.7 (4 *o*-C Ph); 135.6 (=CH- All); 133.8 (2 *i*-C, Ph); 131.4 (=CH-); 129.7 (2 *p*-C Ph); 128.7 (2 *m*-C von Bz); 128.6 (2 *o*-C Bz); 127.8 (*p*-C Bz); 127.7 (4 *m*-C Ph); 127.4 (=CH-); 117.1 (=CH<sub>2</sub>); 60.2 (CH<sub>2</sub>O); 47.3 (CH); 43.5 (CH<sub>2</sub> Bz); 36.5, 30.3 (2 CH<sub>2</sub>); 26.9 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 (<sup>9</sup>C von TBDPS).

### ***Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung von Carbonsäuren an Aminomethylpolystyrol***<sup>164</sup>

In einem Festphasenreaktor mit Fritte wird 1 g Aminomethylpolystyrol (Beladung: 1.1 mmol/g) in 15 ml absol. DMF unter Schütteln über 1 h quellen gelassen. Danach wird eine Mischung aus 1.65 mmol der entsprechenden Carbonsäure mit 223 mg (1.65 mmol) *N*-Hydroxybenzotriazol in 3 ml absol. DMF zugegeben, gefolgt von 172  $\mu$ l (139 mg, 1.1 mmol) Diisopropylcarbodiimid. Die Mischung wird bei Raumtemp. 3 h auf dem Orbit-Schüttler geschüttelt. Ein negativer Kaiser-Test zeigt den vollständigen Umsatz an (siehe Kap. 5.1.4). Ansonsten kann entweder die Kupplung mit der Carbonsäure wiederholt werden, oder es wird durch Zugabe von 208  $\mu$ l (224 mg, 2.2 mmol) Ac<sub>2</sub>O und 178  $\mu$ l (174 mg, 2.2 mmol) Pyridin über 1 h bei Raumtemp. ein Capping durchgeführt. Danach wird das Harz mit jeweils 3 mal 15 ml absol. DMF, absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Eine Beladungsbestimmung kann gravimetrisch oder IR-spektrometrisch erfolgen.

---

<sup>164</sup> nach: *Advanced ChemTech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry*, Advanced ChemTech, Inc., Louisville, 1998.

**2-Allyl-6-tert.-butyldiphenylsilyl-oxy-4-cis-hexen-1-säureamid-polymergebunden 110b**

gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift

Edukte: 1.00 g (1.1 mmol) AMPS; 674 mg (1.65 mmol) **109**.

Beladung: 95% (IR-spektrometrisch in Verbindung mit Kaiser-Test ohne Capping).

Bande: Amid-Bande: 1700-1620  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Allyl-6-hydroxyl-4-cis-hexen-1-säure-N-benzylamid 111a**

1.69 g (3.4 mmol) **110a** werden in 75 ml absol. THF vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemp. unter Argon-Atmosphäre 1.9 ml (1.9 mmol) 1 M TBAF-Lösung (des Trihydrates) in THF zugegeben. Unter DC-Kontrolle des Umsatzes rührt man 2 h bei Raumtemp., verdünnt dann mit 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und wäscht die Mischung mit 25 ml dest. Wasser. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm,  $\varnothing$  = 5 cm, Eluens: PE/EE 1:7).

Ausb.: 0.70 g (2.7 mmol, 80%) schwach gelbliches Öl.

$R_f$ -Wert: 0.08 (PE/EE = 1:1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$  (259.35) Ber.: C 74.10 H 8.16 N 5.40

Gef.: C 73.89 H 8.15 N 5.38

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3500-3200 (OH, NH); 3077, 3028 (=C-H); 2977, 2926 (C-H); 1950, 1873, 1808 (Ph); 1646, 1553 (C=O Amid, monosubstituiert); 1497, 1455, 1440, 1389 (C-H); 1251, 1125, 1081 (C-O); 733, 699 (Ph).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.30-7.21 (m, 5 H, Ph von Bz); 6.13 ( $s_b$ , 1 H, NH); 5.82-5.62 (m, 2 H, 2 =CH-); 5.51-5.38 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>O); 5.10-4.99 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.38 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> von Bz); 4.24 (ddd,  $^2J_{\text{CH}_2\text{a},\text{CH}_2\text{b}} = 12.70$  Hz,  $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 7.81$  Hz,  $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 1.47$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>-a); 3.92 (ddd,  $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 6.35$  Hz,  $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 0.98$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>-b); 2.73 ( $s_b$ , 1 H, OH); 2.69-2.49 ( $m_c$ , 1 H, CH); 2.44-2.05 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

50.3-MHz- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -GASPE-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 175.0 (C=O); 138.1 (*i*-C Bz); 135.4 (=CH- All); 130.8 (=CH-); 129.4 (2 *m*-C von Bz); 128.6 (2 *o*-C Bz); 127.8 (*p*-C Bz); 127.4 (=CH-); 117.2 (=CH<sub>2</sub>); 57.7 (CH<sub>2</sub>O); 47.4 (CH); 43.4 (CH<sub>2</sub> Bz); 37.1 (CH<sub>2</sub> von All); 30.0 (CH<sub>2</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Abspalten eines Silyl-Ethers von der festen Phase**<sup>18</sup>

Man läßt in einem Festphasenreaktor ca. 1 g beladenes Harz in 15 ml absol. THF unter Schütteln mit dem Orbit-Schüttler und Argon-Atmosphäre 1 h quellen und fügt 5 ml (5 mmol) 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (des Trihydrates) in absol. THF zu. Man läßt für 4 h schütteln und trennt dann das Harz von der flüssigen Phase. Nach Waschen mit jeweils drei mal je 10 ml absol. DMF, absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH trocknet man anschließend i. Hochvak.. Es ist unter diesen Bedingungen von quant. Spaltung auszugehen, eine Überprüfung erfolgt gravimetrisch.

**2-Allyl-6-hydroxyl-4-cis-hexen-1-säureamid-polymergebunden 111b**

nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift

Edukte: 0.85 g (0.94 mmol) **110b**; 4 ml (4 mmol) 1 M TBAF in THF.

Umsatz: quant. (gravimetrisch).

**12-Hydroxy-4,7,10-trioxa-dodecansäure-tert.-butylester 112**<sup>80,81,165</sup>

100 mg (4 mmol) Natrium werden in 53.4 ml (60.06 g, 400 mmol) Triethylenglycol gelöst und mit 100 ml absol. THF verdünnt. Die entstehende Lösung wird über einen Tropftrichter zu einer Lösung von 14.4 ml (12.82 g, 100 mmol) Acrylsäure-tert.-butylester in 50 ml absol. THF gegeben, der Tropftrichter mit 50 ml absol. THF nachgespült und über Nacht bei Raumtemp. unter Argon-Atmosphäre gerührt. Anschließend wird mit 7.5 ml 0.5 M Salzsäure-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Der Rückstand wird in 400 ml Essigester aufgenommen, 3 mal mit je 150 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Filtration über Kieselgel gereinigt (Säule: h = 7 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 1:2).

Ausb.: 17.38 g (62.4 mmol, 62% (Lit.<sup>122</sup>: 86%)) gelbes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.22 (EE).

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (278.34) Ber.: C 56.10 H 9.41

Gef.: C 56.08 H 9.57

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3300 (OH); 2977, 2873 (C-H); 1729 (C=O); 13.93, 1368

<sup>165</sup> O. Seitz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 813.

(C-H); 1256, 1161, 1122, 1072 (C-O).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 3.73\text{-}3.66$  (m, 4 H, 3- $\text{CH}_2$  und 12- $\text{CH}_2$ ); 3.65-3.55 (m, 10 H, 5  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 2.48 (m, 2 H, 2- $\text{CH}_2$ ); 1.41 (s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ).

50.3-MHz- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 170.8$  (C=O); 80.4 ( $^q\text{C}$ ); 72.5 (C-11); 70.6, 70.4, 70.3 (C-5, C-6, C-8, C-9); 66.8 (C-3); 61.6 (C-12); 36.2 (C-2); 28.0 (3  $\text{CH}_3$  von  $^t\text{Bu}$ ).

### 12-Phthalimido-4,7,10-trioxa-dodecansäure-*tert.*-butylester 113

5.57 g (20 mmol) **112**, 5.51 g (21 mmol)  $\text{PPh}_3$  und 3.09 g (21 mmol) Phthalimid werden in 100 ml absol. THF gelöst und bei Raumtemp. unter Argon-Atmosphäre und Rühren 3.62 ml (4.01 g, 23 mmol) DEAD innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 ml eines 1:1-Gemisches von Petrolether/Ether aufgenommen und über Hyflo filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Kieselgel-Filtration gereinigt (Säule: h = 6 cm,  $\varnothing = 10$  cm, Eluens: PE/EE 2:1).

Ausb.: 8.15 g (20 mmol, quant.) gelbes Öl.

$R_f$ -Wert: 0.33 (PE/EE = 1:1).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{N}$ (407.46)	Ber.:	C 61.90	H 7.17	N 3.44
	Gef.:	C 62.13	H 7.49	N 3.07

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2978, 2932, 2872$  (C-H); 1718, 1713 (C=O Ester, Phthalimid); 1395, 1368 (C-H); 1255, 1160, 1116 (C-O); 723 (=CH Phthalimid).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.79$  (m, 2 H, H-3', H-6'); 7.66 (m, 2 H, H-4', H-5'); 3.85 (t,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 5.86$  Hz, 2 H, 12- $\text{CH}_2$ ); 3.68 (t,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 6.35$  Hz, 2 H, 3- $\text{CH}_2$ ); 3.62 (m, 2 H, 11- $\text{CH}_2$ ); 3.60-3.47 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 2.43 (t, 2 H, 2- $\text{CH}_2$ ); 1.38 (s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ).

50.3-MHz- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -GASPE-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 170.8$  (C=O Ester); 168.1 (2 C=O); 133.9 (C-4', C-5'); 132.1 (C-1', C-2'); 123.1 (C-3', C-6'); 80.3 ( $^q\text{C}$ ); 70.5, 70.4, 70.2, 70.0 (C-5, C-6, C-8, C-9); 67.8 (C-11); 66.7 (C-3); 37.2 (C-12); 36.2 (C-2); 28.0 (3  $\text{CH}_3$  von  $^t\text{Bu}$ ).

### 12-Amino-4,7,10-trioxa-dodecansäure-*tert.*-butylester 114

8.15 g (20 mmol) **113** in 100 ml absol. EtOH werden unter einer Stickstoff-Atmosphäre mit 1.1 ml (1.15 g, 23 mmol) Hydrazin-Monohydrat versetzt. Anschließend erhitzt man 3 h zum Rückfluß. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration über Hyflo entfernt und das Lösungsmittel des Filtrates i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Filtration über

Kieselgel gereinigt (Säule: h = 6 cm, Ø = 10 cm, Eluens: Et<sub>2</sub>O zu Et<sub>2</sub>O/MeOH 1:1 zu MeOH).

Ausb.: 4.55 g (16.4 mmol, 82%) gelbes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.11 (EE).

C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>N (277.36) Ber.: C 56.30 H 9.81 N 5.05

Gef.: C 56.33 H 9.32 N 5.09

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3300 (NH); 2977, 2873 (C-H); 1729 (C=O); 1480, 1456, 1393 (C-H); 1251, 1160, 1118 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 3.74 (t, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 6.35 Hz, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>); 3.66 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>O); 3.59 (dd, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, 11-CH<sub>2</sub>); 2.88 (dd, 2 H, 12-CH<sub>2</sub>); 2.52 (dd, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>); 1.49 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 172.9 (C=O Ester); 81.9 (<sup>q</sup>C); 72.7 (C-11); 71.8, 71.7, 71.6, 71.5 (C-5, C-6, C-8, C-9); 68.1 (C-3); 42.1 (C-12); 37.5 (C-2); 28.7 (3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu).

### 12-(2'-Allyl-6'-tert.-butyldiphenylsilyl-oxy-4'-cis-hexenoylamino)-4,7,10-trioxadodecansäure-tert.-butylester 115

5.40 g (13.2 mmol) **109** werden in 100 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und unter Rühren nacheinander 1.82 g (13.5 mmol) HOBt, 2.79 g (13.5 mmol) DCC und 3.15 g (13.5 mmol) **114** zugegeben. Nach Rühren für 1.5 h bei Raumtemp. wird die Mischung über Hyflo filtriert und das Filtrat mit je 25 ml 0.5 M Salzsäure-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der verbleibende Rückstand durch Kieselgel-Filtration gereinigt (Säule: h = 6 cm, Ø = 10 cm, Eluens: PE/EE 2:1 zu PE/EE 1:1 zu PE/EE 1:2 zu PE/EE 1:4).

Ausb.: 3.00 g (4.5 mmol, 34%) gelbliches Öl.

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500-3200 (NH); 3072, 3050, 3000 (=C-H); 2931, 2892, 2859 (C-H); 1960, 1896, 1826 (Ph); 1732 (C=O); 1651, 1542 (C=O Amid, monosubstituiert); 1473, 1462, 1428, 1392, 1367 (C-H); 1255, 1209, 1158, 1112 (C-O); 743, 705 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 7.72 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.47 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.44 (m, 2 H, *p*-H Ph); 5.82-5.61 (m, 2 H, 2 =CH-); 5.50-5.35 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>O); 5.09-4.94 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.34 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>a,CH<sub>2</sub>b</sub> = 12.70 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>a</sub> = 6.35 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>a</sub> = 1.47 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>-a); 4.25 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>b</sub> = 4.88 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub>b</sub> = 1.47 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>-b); 3.74 (t, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 6.35 Hz, 2 H, 3-OCH<sub>2</sub>); 3.65-3.56 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>O); 3.49 (dd, J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 5.37 Hz, 2 H, 11-CH<sub>2</sub>); 3.32 (m, 2 H, 12-CH<sub>2</sub>); 2.50 (t, 2 H, 2-OCH<sub>2</sub>); 2.32-2.05 (m, 5 H, 2 CH<sub>2</sub>, 1 CH); 1.48

(s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu-Ester); 1.06 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) = 177.4 (C=O); 172.9 (C=O Ester); 137.2 (=CH-All); 137.0 (4 *o*-C Ph); 135.1 (=CH-CH<sub>2</sub>O); 132.3 (2 *i*-C, Ph); 131.1 (2 *p*-C Ph); 129.1 (=CH-); 129.1 (4 *m*-C Ph); 117.4 (=CH<sub>2</sub>); 81.9 (<sup>q</sup>C von <sup>t</sup>Bu-Ester); 71.8, 71.8, 71.6, 71.5 (C-5, C-6, C-8, C-9); 70.9 (C-11); 68.2 (C-3); 61.5 (CH<sub>2</sub>O); 47.9 (C-12); 40.5 (CH); 37.9 (C-2); 37.5 (CH<sub>2</sub> von All); 31.7 (CH<sub>2</sub>); 28.7 (3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu); 27.6 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 20.2 (<sup>q</sup>C von TBDPS).

### 12-(2'-Allyl-6'-*tert.*-butyldiphenylsilyl-oxy-4'-*cis*-hexenoylamino)-4,7,10-trioxadodecansäure 116

3.00 g (4.5 mmol) **115** werden im Kugelrohr 1 h auf 250°C erhitzt. Der Rückstand stellt das Produkt dar, das ohne weitere Reinigung ausreichende Reinheit aufweist.

Ausb.: 2.77 g (4.5 mol, quant.) bräunliches Öl.

C <sub>34</sub> H <sub>55</sub> O <sub>7</sub> NSi (617.89)	Ber.: C 66.09	H 8.97	N 2.27
	Gef.: C 66.45	H 8.54	N 1.89

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500-3200 (OH, NH); 3072, 3050, 3016 (=C-H); 2931, 2860 (C-H); 1960, 1896, 1831 (Ph); 1734 (C=O); 1651, 1589 (C=O Amid, monosubstituiert); 1473, 1463, 1429, 1391, 1361 (C-H); 1247, 1189, 1112 (C-O); 743, 704 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) = 7.72 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.47 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.44 (m, 2 H, *p*-H Ph); 5.82-5.60 (m, 2 H, 2 =CH-); 5.50-5.36 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>O); 5.09-4.95 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.30 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH2a</sub> = 5.86 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CH,CH2a</sub> = 1.47 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>); 3.76 (t, J<sub>CH2,CH2</sub> = 6.35 Hz, 2 H, 3-OCH<sub>2</sub>); 3.68-3.56 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>O); 3.50 (t, J<sub>CH2,CH2</sub> = 5.37 Hz, 2 H, 11-CH<sub>2</sub>); 3.32 (m, 2 H, 12-CH<sub>2</sub>); 2.56 (t, 2 H, 2-OCH<sub>2</sub>); 2.31-2.06 (m, 5 H, 2 CH<sub>2</sub>, 1 CH); 1.06 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) = 177.4 (C=O); 176.2 (C=O Säure); 137.2 (=CH-All); 136.9 (4 *o*-C Ph); 135.1 (=CH-CH<sub>2</sub>O); 132.3 (2 *i*-C, Ph); 131.1 (2 *p*-C Ph); 129.1 (=CH-, 4 *m*-C Ph); 117.4 (=CH<sub>2</sub>); 71.8, 71.7, 71.6, 71.5 (C-5, C-6, C-8, C-9); 71.0 (C-11); 68.3 (C-3); 61.5 (CH<sub>2</sub>O); 47.9 (C-12); 40.5 (CH); 37.9 (C-2); 36.6 (CH<sub>2</sub> von All); 31.7 (CH<sub>2</sub>); 27.6 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 20.2 (<sup>q</sup>C von TBDPS).

**12-(2'-Allyl-6'-tert.-butyldiphenylsilyl-oxy-4'-cis-hexenoylamino)-4,7,10-trioxadodecansäureamid-polymergebunden 117**

gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift zur Anbindung an AMPS

Edukte: 1.00 g (1.1 mmol) AMPS; 1.01 g (1.65 mmol) **116**.

Beladung: 95% (IR-spektrometrisch in Verbindung mit Kaiser-Test ohne Capping).

Bande: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>.

**12-(2'-Allyl-6'-hydroxyl-4'-cis-hexenoylamino)-4,7,10-trioxadodecansäureamid-polymergebunden 118**

gemäß obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift zur Spaltung von Silyl-Ethern

Edukte: 1.39 g (0.80 mmol) **117**; 10 ml (10 mmol) 1 M TBAF in THF.

Umsatz: quant. (gravimetrisch).

5.6.3 Versuche zu Kapitel 3.5.3

**2-Methoxy-2-methyl-1,3-dioxan-5-on 121<sup>166</sup>**

4.04 g (22.4 mmol) Dihydroxyaceton-dimer werden in 200 ml absol. Dioxan vorgelegt und mit 52 mg (226 µmol) Campfersulfonsäure unter Stickstoff-Atmosphäre und Rühren auf 60°C erhitzt. Nach 10 min werden 60 ml (57.0 g, 0.47 mol) Trimethylorthoacetat zugefügt und über Nacht bei 60 °C gehalten. Anschließend engt man die Lösung i. Vak. auf ca. 20 ml ein und reinigt das Konzentrat durch Kugelrohr-Dest. i. Vak..

Ausb.: 5.07 g (34.7 mmol, 77% (Lit.<sup>122</sup>: 81%)) farblose Flüssigkeit.

Sdp. (26 mbar): 145-147°C (Lit.<sup>122</sup>: 140°C (20 mbar)).

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub> (147.15) Ber.: C 48.97 H 7.53

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.31 (d, J<sub>H-4a,H-4b</sub> = J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 18.06 Hz, 2 H, H-4a, H-6a); 4.14 (d, 2 H, H-4b, H-6b); 3.35 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 1.55 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

---

<sup>166</sup> S. N. Müller, R. Batra, M. Senn, B. Giese, M. Kisel, O. Shadyro, *J. Am Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2795.



**5-tert.-Butyldimethylsilyl-oxy-5-cyano-2-methoxy-2-methyl-1,3-dioxan 122<sup>83</sup>**

Zu einer Lösung von 3.35 g (23 mmol) **121**, 20 mg (0.3 mmol) KCN und 15 mg (0.06 mmol) 18-Krone-6 in 25 ml absol. DMF wird bei 0°C unter Argon-Atmosphäre langsam eine Lösung von 3.75 g (29 mmol) TBDMS-CN in 6 ml absol. DMF getropft und 45 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 400 ml Ether verdünnt und mit je 300 ml verd. NaCl-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Kugelrohr-Dest. i. Hochvak. gereinigt.

Ausb.: 2.66 g (9.3 mmol, 40% (Lit.<sup>83</sup>: 84%)) farbloses Öl.

Sdp. ( $6 \cdot 10^{-3}$  mbar): 148°C (Lit.<sup>83</sup>: 150°C ( $8 \cdot 10^{-2}$  mbar)).

C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>NSi (287.43) Ber.: C 54.32 H 8.77 N 4.87

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.83 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 3.23 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 1.50 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 0.86 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu); 0.23 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

**1-Acetoxy-2-tert.-butyldimethylsilyl-oxy-3-hydroxy-2-pivaloylpropan 123<sup>83</sup>**

Zu einer Mischung aus 2.64 g (9.2 mmol) **122** und 18 mg (0.09 mmol) CuI in 150 ml absol. Diethylether werden unter Argon-Atmosphäre bei -78°C 23 ml (36 mmol) 1.6 M *tert.*-Butyllithium-Lösung in Pentan innerhalb 10 min langsam zugefügt. Nach Rühren der Mischung für 3.5 h bei -78 °C gibt man 30 ml 50%ige Essigsäure zu und läßt auf Raumtemp. erwärmen. Anschließend gibt man 100 ml 30%ige Essigsäure zu und rührt kräftig über Nacht. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit je 50 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Coevaporation der verbliebenen Essigsäure mit Toluol i. Vak. wird der Rückstand durch Filtration über Kieselgel gereinigt (Säule: h = 4 cm, Ø = 6 cm, Eluens: PE/EE 4:1).

Ausb.: 2.53 g (8.0 mmol, 87% (Lit.<sup>83</sup>: 84%)) hellgelbes Öl, das langsam kristallisiert.

Schmp.: 61°C (Lit.<sup>83</sup>: 61-62°C); R<sub>f</sub>-Wert: 0.84 (PE/EE = 2:1).

C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Si (332.51) Ber.: C 57.80 H 9.70

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.34 (d, J<sub>H-1a,H-1b</sub> = 11.72 Hz, 1 H, H-1a); 4.17 (d, 1 H, H-1b); 3.75 (d, J<sub>H-3a,H-3b</sub> = 11.72 Hz, 1 H, H-3a); 3.61 (d, 1 H, H-3b); 2.01 (s, 3 H, Ac); 1.26 (s, 9 H, Piv); 0.94 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu); 0.19 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

**1-tert.-Butyldimethylsilyl-oxy-2,3-dihydroxy-2-pivaloylpropan 124<sup>83</sup>**

2.5 g (7.9 mmol) **123** werden in 16 ml absol. MeOH mit 0.16 g (1.2 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration der Reaktionslösung über Kieselgel, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Coevaporation mit Toluol i. Vak. wird der Rückstand durch Kieselgel-Filtration gereinigt (Säule: h = 5 cm, Ø = 6 cm, Eluens: EE).

Ausb.: 2.05 g (7.0 mmol, 90% (Lit.<sup>83</sup>: quant.)) gelbes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.10 (PE/EE = 2:1).

C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si (290.47) Ber.: C 57.89 H 10.41

Gef.: C 57.06 H 10.67

IR (Preßling, KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3200 (OH); 2966 2932, 2885, 2859 (C-H); 1694 (C=O); 1483, 1472, 1464, 1392, 1363 (C-H); 1284, 1257, 1223, 1170-1070 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.84 (d, J<sub>H-1a,H-1b</sub> = 9.76 Hz, 1 H, H-1a); 3.71 (d, 1 H, H-1b); 3.68 (d, J<sub>H-3a,H-3b</sub> = 11.23 Hz, 1 H, H-3a); 3.56 (d, 1 H, H-3b); 1.24 (s, 9 H, Piv); 0.86 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu); 0.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 217.3 (C=O); 84.4 (C-2); 66.5 (C-1); 65.7 (C-1); 44.8 (<sup>q</sup>C Piv); 26.4 (3 CH<sub>3</sub> von Piv); 25.8 (3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu von TBDMS); 18.2 (<sup>q</sup>C von TBDMS); -5.5 (CH<sub>3</sub> von TBDMS); -5.6 (CH<sub>3</sub> von TBDMS).

**6-tert.-Butyldimethylsilyl-oxy-5-hydroxy-3-oxa-5-pivaloylhexansäure-tert.-butylester 125<sup>83</sup>**

423 mg (1.5 mmol) **124** werden in 5 ml absol. DMF gelöst bei 0°C unter Argon-Atmosphäre mit 508 mg (2.2 mmol) Ag<sub>2</sub>O versetzt und 0.64 ml (0.85 g, 4.4 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird die Mischung über Nacht gerührt. Dann wird mit 100 ml Ether verdünnt, 3 mal mit je 25 ml dest. Wasser gewaschen und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 541 mg (1.33 mmol, 88% (Lit.<sup>83</sup>: 72%)) hellgelbes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (PE/EE = 5:1).

C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si (404.62) Ber.: C 59.37 H 9.96

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 4.01 (d, J<sub>H-2a,H-2b</sub> = 16.61 Hz, 1 H, H-2a); 3.89 (d, 1 H, H-2b); 3.84 (d, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 9.77 Hz, 1 H, H-6a); 3.82 (d, 1 H, H-6b); 3.59 (d, J<sub>H-4a,H-4b</sub> = 9.77

Hz, 1 H, H-4a); 3.49 (d, 1 H, H-4b); 1.44 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu-Ester); 1.24 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von Piv); 0.84 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu von TBDMS); 0.02 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

#### 6-*tert.*-Butyldimethylsilyl-oxy-3-oxa-5-pivaloyl-5-trimethylsilyl-oxy-hexansäure 126<sup>83</sup>

0.54 g (1.3 mmol) **125** werden in 5 ml absol. THF gelöst und bei 0°C unter Rühren und Argon-Atmosphäre 0.6 ml (0.73 g, 3.3 mmol) Trimethylsilyl-triflat gefolgt von 0.46 ml (0.42 g, 3.95 mmol) 2,6-Lutidin zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemp. für 1 h wird die Lösung 1 h auf 40°C erwärmt. Anschließend werden bei Raumtemp. weitere 0.36 ml (0.44 g, 2.0 mmol) Trimethylsilyl-triflat und 0.31 ml (0.38 g, 2.7 mmol) 2,6-Lutidin zugegeben und 1 h auf 40°C erwärmt. Nach Zugabe von 4.7 ml 30%iger Essigsäure bei Raumtemp. wird die Lösung mit 50 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit 12 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. durch Kieselgel-Filtration gereinigt (Säule: h = 5 cm, Ø = 6 cm, Eluens: EE).

Ausb.: 487 mg (1.16 mmol, 87% (Lit.<sup>83</sup>: 92%)) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.74 (EE).

C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (420.69) Ber.: C 54.25 H 9.58

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 8.55 (sb, 1 H, COOH); 4.07 (d, J<sub>H-2a,H-2b</sub> = 16.60 Hz, 1 H, H-2a); 3.97 (d, 1 H, H-2b); 3.80 (d, J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.25 Hz, 1 H, H-6a); 3.82 (d, J<sub>H-4a,H-4b</sub> = 9.28 Hz, 1 H, H-4a); 3.69 (d, 1 H, H-6b); 3.61 (d, 1 H, H-4b); 1.21 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von Piv); 0.85 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu von TBDMS); 0.20 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TMS); 0.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

#### 4-(*tert.*-Butyldimethylsilyl-oxy-methyl)-4-pivaloyl-1,3-dioxolan-2-on 129

580 mg (2 mmol) **124** werden in 20 ml absol. THF unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre mit 390 mg (2.4 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt und die Lösung 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 10:1).

Ausb.: 540 mg (1.7 mmol, 85%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (PE/EE = 5:1); 0.84 (PE/EE = 3:1).

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si (316.47) Ber.: C 56.93 H 8.92

Gef.: C 56.81 H 9.02

IR (Preßling, KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2959, 2932, 2884, 2859 (C-H); 1821 (C=O Carbonat); 1703

(C=O Ester); 1474, 1465, 1391, 1365 (C-H); 1256, 1211, 1143, 1117, 1072 (C-O).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.56 (d, J<sub>H-1a,H-1b</sub> = 8.79 Hz, 1 H, H-1a); 4.26 (d, 1 H, H-1b); 3.91 (d, J<sub>H-3a,H-3b</sub> = 11.23 Hz, 1 H, H-3a); 3.72 (d, 1 H, H-3b); 1.25 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von Piv); 0.86 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu von TBDMS); 0.06 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 212.3 (C=O); 153.8 (C=O Carbonat); 89.6 (<sup>q</sup>C); 69.8 (C-3); 66.2 (C-1); 45.1 (<sup>q</sup>C Piv); 25.6 (6 CH<sub>3</sub> von 2 <sup>t</sup>Bu von Piv und TBDMS); 18.1 (<sup>q</sup>C von TBDMS); -5.6 (CH<sub>3</sub> von TBDMS); -5.7 (CH<sub>3</sub> von TBDMS).

#### 4-(Hydroxymethyl)-4-pivaloyl-1,3-dioxolan-2-on 130

539 mg (1.7 mmol) **129** werden in 17 ml 1%-iger Salzsäure-Lösung in EtOH gelöst und bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Zusatz von 10 ml 0.2 M Phosphat-Puffer (pH 7) wird die Lösung i. Vak. eingeengt. Der wäßrige Rückstand wird 3 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit je 20 ml ges. NaCl-Lösung und dest. Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 17 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 5:1 zu 3:1).

Ausb.: 249 mg (1.2 mmol, 70%) farbloses Öl;

43 mg (0.14 mmol, 8%) farbloses Öl (**127**).

R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (PE/EE = 3:1).

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si (316.47) Ber.: C 56.93 H 8.92

Gef.: C 56.81 H 9.02

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.63 (d, J<sub>H-1a,H-1b</sub> = 8.79 Hz, 1 H, H-1a); 4.35 (d, 1 H, H-1b); 3.99 (d, J<sub>H-3a,H-3b</sub> = 12.69 Hz, 1 H, H-3a); 3.70 (d, 1 H, H-3b); 1.25 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von Piv).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 212.7 (C=O); 154.0 (C=O Carbonat); 89.7 (<sup>q</sup>C); 70.0 (C-3); 65.2 (C-1); 45.1 (<sup>q</sup>C Piv); 25.5 (3 CH<sub>3</sub> von <sup>t</sup>Bu von Piv).

#### 6-tert.-Butyldimethylsilyl-oxy-3-oxa-5-pivaloyl-5-trimethylsilyl-oxy-hexansäureamid-polymergebunden 131

gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift zur Anbindung an AMPS (Kap. 5.6.2)

Edukte: 1 g (1.1 mmol) AMPS; 0.72 g (1.7 mmol) **126**.

Beladung: 96% (IR-spektrometrisch in Verbindung mit Kaiser-Test ohne Capping).

Bande: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>.

**5,6-Dihydroxyl-3-oxa-5-pivaloyl-hexansäureamid-polymergebunden 132**

gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift zur Spaltung von Silyl-Ethern (Kap. 5.6.2)

Edukte: 1.6 g (1.0 mmol) **131**; 10 ml (10 mmol) 1m TBAF in THF.

Umsatz: quant. (gravimetrisch).

## 5.7 Versuche zu Kapitel 3.7

### 5.7.1 Versuche zu Kapitel 3.7.1

#### 1-*O*-(5'-Allyl-5'-*N*-benzylcarbamoyl-2'-*cis*-pentenyl)-6-*O*-*tert.*-butyldiphenylsilyl-3,4-*O,O*-carbonyl- $\beta$ -D-galactosid 133

In eine Lösung von 170 mg (0.4 mmol) **54a** in 14 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei 0°C 5.7 ml (0.4 mmol) 0.07 M DMDO-Lösung in Aceton gegeben und 15 min bei 0°C und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bei 22°C wird der Rückstand in 2 ml absol. THF mit 207 mg (0.8 mmol) **111a** aufgenommen und bei -78°C 0.5 ml (0.5 mmol) 1 M ZnCl<sub>2</sub>-Lösung in Diethylether zugesetzt. Anschließend läßt man den Ansatz auf Raumtemp. erwärmen und rührt über Nacht. Nach Filtrieren über Hyflo wird das Lösungsmittel i. Vak. bei 22°C entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/EE 2:1).

Ausb.: 216 mg (0.32 mol, 79%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -12.5$  (c=1.00, Aceton); R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (PE/EE = 1:1).

C <sub>39</sub> H <sub>47</sub> O <sub>8</sub> NSi (685.89)	Ber.: C 68.30	H 6.91	N 2.04
	Gef.: C 68.07	H 7.22	N 1.93

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3200 (OH); 3072, 2999 (=C-H); 2932, 2892, 2858, (C-H); 1960 (Ph); 1800 (C=O); 1650, 1546 (C=O Amid, monosubstituiert); 1497, 1488, 1472, 1455, 1428, 1391, 1364 (C-H); 1266, 1176, 1114, 1080 (C-O); 740, 703 (Ph).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.65 (m, 4 H, *m*-H Ph); 7.41 (m, 4 H, *o*-H Ph); 7.36 (m, 2 H, *p*-H Ph); 7.27-7.17 (m, 5 H, Ph von Bz); 6.65 (m, 1 H, NH); 5.80-5.37 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.09-4.97 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>); 4.95 (d, J<sub>H-1,H-2</sub> = 6.83 Hz, 1 H, H-1); 4.70 (dd, J<sub>H-3,H-4</sub> = 3.91 Hz, J<sub>H-4,H-5</sub> = 4.40 Hz, 1 H, H-4); 4.64 (dd, J<sub>H-2,H-3</sub> = 4.88 Hz, 1 H, H-3); 4.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> von Bz); 4.07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O); 3.87-3.72 (m, 4 H, H-2, H-5, H-6a, H-6b); 2.41-2.05 (m, 5 H, CH, 2 CH<sub>2</sub>); 1.04 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDPS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 175.1, 175.0 (C=O Amid); 154.8 (C=O Carbonat); 138.4 (*i*-C Bz); 135.6 (4 *o*-C Ph); 135.5 (=CH- All); 133.0, 132.8 (2 *i*-C, Ph); 131.4, 131.0 (=CH-); 130.0 (2 *p*-C Ph); 128.5 (2 *m*-C von Bz); 128.5 (2 *o*-C Bz); 127.9 (4 *m*-C Ph); 127.7 (*p*-C Bz); 127.5 (4 *m*-C Ph); 127.3, 127.2 (=CH-); 117.1 (=CH<sub>2</sub>); 99.1, 98.9 (C-1); 75.8, 75.5, 73.7, 70.0, 69.9, 68.6, 68.5 (C-2, C-3, C-4, C-5); 68.4 (CH<sub>2</sub>O); 62.3 (C-6);

47.2, 47.1 (CH); 43.4 (CH<sub>2</sub> Bz); 36.6, 35.3, 35.0 (3 CH<sub>2</sub>); 26.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDPS); 19.2 (<sup>13</sup>C von TBDPS).

**6-O-Acetyl-1-O-(5'-allyl-5'-N-benzylcarbamoyl-2'-cis-pentenyl)-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-4-O-(R/S)-ethoxyethyl-β-D-galactosid 134**

375 mg (1.0 mmol) **78** werden in 15 ml absol. THF bei 0°C unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und 20 ml (1 mmol) 0.05 M DMDO-Lösung zugefügt. Nach Rühren bei 0°C für 15 min und bei Raumtemp. für 1 h wird das Lösungsmittel i. Vak. bei 22°C entfernt und der Rückstand unter Argon-Atmosphäre bei -78°C in einer Lösung von 660 mg (2.54 mmol) **111a** und 87 µl (65 mg, 0.5 mmol) Hünig-Base in 10 ml absol. THF aufgenommen. Anschließend werden 1.2 ml (1.2 mmol) 1 M ZnCl<sub>2</sub>-Lösung in Diethylether zugetropft und auf Raumtemp. aufwärmen gelassen. Nach Rühren bei Raumtemp. über Nacht wird 1 ml NEt<sub>3</sub> zugefügt und die Mischung i. Vak. bei 22°C fast vollständig eingengt. Das Konzentrat wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm, Ø = 3 cm, Eluens: PE/Et<sub>2</sub>O 1:1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

Ausb.: 383 mg (0.59 mol, 59%) farbloses Öl (Gemisch aus 4 Diastereomeren).

R<sub>f</sub>-Wert: 0.27, 0.22, 0.15 (PE/EE = 2:1).

C <sub>34</sub> H <sub>55</sub> O <sub>9</sub> NSi (649.89)	Ber.:	C 62.84	H 8.53	N 2.16
	Gef.:	C 62.75	H 8.60	N 1.95

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.30-7.20 (m, 5 H, Ph von Bz); 6.10 (m, 1 H, NH); 5.80-5.50 (m, 3 H, 3 =CH-); 5.11-4.94 (m, 3 H, =CH<sub>2</sub> und CH von EE); 4.37 (m, 2 H, H-6a, H-6b); 4.35-4.05 (m, 5 H, H-1, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>O); 3.90-3.75 (m, 1 H, H-2); 3.65-3.40 (m, 5 H, H-3, H-4, H-5, OCH<sub>2</sub> von EE); 2.50-2.10 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.35-1.05 (m, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von EE); 0.87 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.09 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 174.2 (C=O Amid); 170.9, 170.7 (C=O Ac); 138.2 (*i*-C Bz); 135.5 (=CH- All); 131.8, 131.2 (=CH-); 128.6 (2 *m*-C von Bz); 127.9 (2 *o*-C Bz); 127.8, 127.7 (=CH-); 127.4 (*p*-C Bz); 127.1 (=CH-); 117.3, 117.1 (=CH<sub>2</sub>); 104.1, 102.8, 102.6 (C-1); 102.4, 101.4, 100.7 (CH von EE); 76.1, 75.7, 74.6, 72.5, 72.0, 71.7, 71.6 (C-2, C-3, C-4, C-5); 64.7, 64.5 (CH<sub>2</sub>O); 64.2, 63.8, 63.3, 63.0 (C-6); 59.9, 59.6, 58.3 (OCH<sub>2</sub> von EE); 47.6, 47.3 (CH); 43.5 (CH<sub>2</sub> Bz); 36.9, 36.7, 30.4 (2 CH<sub>2</sub>); 26.1, 25.9 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 20.9, 20.0, 19.8 (2 CH<sub>3</sub> von Ac und EE); 18.4, 18.2 (<sup>13</sup>C von TBDMS); 15.4, 15.4, 15.3 (CH<sub>3</sub> von OEt von EE); -4.4, -4.6, -4.7 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

**6-O-Acetyl-1-O-allyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-4-O-(R/S)-ethoxyethyl- $\beta$ -D-galactosid**  
**135**

351 mg (0.54 mmol) **134** werden in 50 ml absol., entgastem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und 49.4 mg (60.0  $\mu\text{mol}$ ) **91** zugefügt. Unter DC-Kontrolle des Umsatzes wird bei Raumtemp. 18 h gerührt und anschließend 15 min trockene Luft durchgeleitet. Nach Filtrieren über Hyflo wird das Lösungsmittel i. Vak. bei 22°C entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule: h = 16 cm,  $\varnothing$  = 3 cm, Eluens: PE/Et<sub>2</sub>O 3:1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

Ausb.: 120 mg (0.27 mol, 50%) farbloser Feststoff (Gemisch aus 2 Diastereomeren).

Schmp.: 62-63°C und 75-76°C; R<sub>f</sub>-Wert: 0.43, 0.29 (PE/Et<sub>2</sub>O = 2:1) (jeweils 1 Diastereomer).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -18.8$  (R<sub>f</sub>-Wert: 0.43),  $-12.2$  (R<sub>f</sub>-Wert: 0.29) (c=1.00, Aceton).

C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub>Si (448.63) Ber.: C 56.22 H 8.99 N 3.12

Gef.: C 55.89 H 9.14 N 3.09

R<sub>f</sub>-Wert: 0.43: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.91 (dddd,  $J_{\text{CH}=\text{CH}_2\text{trans}} = 17.09$  Hz,  $J_{\text{CH}=\text{CH}_2\text{cis}} = 10.25$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 6.35$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 5.37$  Hz, 1 H, =CH-); 5.26 (dddd,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 1.47$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 1.47$  Hz,  $J_{=\text{CH},=\text{CH}} = 1.47$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.17 (dddd,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 1.47$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 1.47$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 5.04 (q,  $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 5.37$  Hz, 1 H, CH von EE); 4.37 (dddd,  $J_{\text{H-2a},\text{H-2b}} = 12.70$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-a); 4.31 (dd,  $J_{\text{H-5},\text{H-6a}} = 5.37$  Hz,  $J_{\text{H-2a},\text{H-2b}} = 11.72$  Hz, 1 H, H-6a); 4.25 (dd,  $J_{\text{H-5},\text{H-6a}} = 6.35$  Hz, 1 H, H-6b); 4.20 (d,  $J_{\text{H-1},\text{H-2}} = 7.32$  Hz, 1 H, H-1); 4.07 (dddd, 1 H, CH<sub>2</sub>-b); 3.80 (m,  $J_{\text{H-3},\text{H-4}} = 2.93$  Hz,  $J_{\text{H-4},\text{H-5}} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 3.66 (dd,  $J_{\text{H-2},\text{H-3}} = 9.78$  Hz, 1 H, H-2); 3.61 (m, 1 H, H-5); 3.57 (dd, 1 H, H-3); 3.47 (q,  $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 6.84$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von EE); 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.30 (d, 3 H, CH<sub>3</sub> von EE); 1.15 (t, 3 H, CH<sub>3</sub> von OEt von EE); 0.88 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von TBDMS).

R<sub>f</sub>-Wert: 0.29: 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.91 (dddd,  $J_{\text{CH}=\text{CH}_2\text{trans}} = 17.09$  Hz,  $J_{\text{CH}=\text{CH}_2\text{cis}} = 10.25$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 6.35$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 5.37$  Hz, 1 H, =CH-); 5.27 (dddd,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 1.47$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 1.47$  Hz,  $J_{=\text{CH},=\text{CH}} = 1.47$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(trans)); 5.18 (dddd,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}} = 1.47$  Hz,  $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}} = 1.47$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(cis)); 5.08 (q,  $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 5.37$  Hz, 1 H, CH von EE); 4.37 (dddd,  $J_{\text{H-2a},\text{H-2b}} = 12.70$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-a); 4.28 (dd,  $J_{\text{H-5},\text{H-6a}} = 6.35$  Hz,  $J_{\text{H-2a},\text{H-2b}} = 11.23$  Hz, 1 H, H-6a); 4.23 (d,  $J_{\text{H-1},\text{H-2}} = 7.32$  Hz, 1 H, H-1); 4.18 (dd,  $J_{\text{H-5},\text{H-6a}} = 5.86$  Hz, 1 H, H-6b); 4.06 (dddd, 1 H, CH<sub>2</sub>-b); 3.94 (m, 1 H, H-5); 3.77 (dd,  $J_{\text{H-2},\text{H-3}} = 9.78$  Hz, 1 H, H-2); 3.61 (dd, 1 H, H-3); 3.56 (dd,  $J_{\text{H-3},\text{H-4}} = 2.93$  Hz,  $J_{\text{H-4},\text{H-5}} = 0.98$  Hz, 1 H, H-4); 3.48 (q,  $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 6.84$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> von EE); 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> von Ac); 1.19 (t, 3 H, CH<sub>3</sub> von OEt von EE); 1.14 (d, 3 H,



CH<sub>3</sub> von EE); 0.89 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 0.11 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

*R<sub>f</sub>-Wert: 0.43:* 50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 170.8 (C=O von Ac); 133.9 (=CH-); 117.8 (=CH<sub>2</sub>); 102.2 (C-1); 101.3 (CH von EE); 75.5, 74.5, 72.6, 71.8 (C-2, C-3, C-4, C-5); 70.2 (CH<sub>2</sub> von All); 64.1 (C-6); 59.7 (CH<sub>2</sub> von EE); 25.8 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 19.9 (CH<sub>3</sub> von EE); 18.2 (<sup>13</sup>C von TBDMS); 15.4 (CH<sub>3</sub> von OEt von EE); -4.5, -4.6 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

*R<sub>f</sub>-Wert: 0.29:* 50.3-MHz-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-GASPE-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 170.6 (C=O von Ac); 133.9 (=CH-); 117.9 (=CH<sub>2</sub>); 102.3 (C-1); 100.8 (CH von EE); 76.0, 72.2, 71.8 (C-2, C-3, C-4, C-5); 70.2 (CH<sub>2</sub> von All); 63.3 (C-6); 63.0 (CH<sub>2</sub> von EE); 26.0 (3 CH<sub>3</sub> von TBDMS); 20.9 (CH<sub>3</sub> von Ac); 19.9 (CH<sub>3</sub> von EE); 18.4 (<sup>13</sup>C von TBDMS); 15.4 (CH<sub>3</sub> von OEt von EE); -4.4, -4.6 (2 CH<sub>3</sub> von TBDMS).

### 5.7.2 Versuche zu Kapitel 3.7.2

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anbindung von Galactose an die feste Phase über die Epoxidöffnung eines epoxidierten Galactals*

0.65 mmol des Galactal-Derivates werden in 15 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C mit 13 ml (0.65 mmol) 0.05 M DMDO-Lösung in Aceton versetzt und 15 min bei 0°C und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bei 22°C wird der Rückstand in 2.5 ml absol. THF gelöst und zu 0.3 g (ca. 0.3 mmol) gequollenem, beladenen Harz in 2.5 ml absol. THF bei -78°C im Stickstoffstrom gegeben. Es werden gegebenenfalls 0.17 ml (129 mg, 1.0 mmol) Hünig-Base zugegeben. Anschließend fügt man 0.6 ml (0.6 mmol) 1 M ZnCl<sub>2</sub>-Lösung in Diethylether zu und läßt den Ansatz sich auf Raumtemp. erwärmen. Zwei Stunden nach Entfernen des Kältebades werden 5 ml absol. DMF zugesetzt und über Nacht bei Raumtemp. mittels N<sub>2</sub>-Strom durchmischt. Nach Entfernen der flüssigen Phase wird das Harz je drei mal mit je 5 ml absol. DMF, absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH gespült und i. Hochvak. getrocknet.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Synthesen durchgeführt:

**6-O-tert.-Butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker) **136**

Edukte: 889 mg (2.16 mmol) **54a**, 1.01 g (1.0 mmol) **111b**.

Rk.-Bedingungen: N<sub>2</sub>-Strom, DMF.

Beladung: 90% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1615 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1860-1760 cm<sup>-1</sup>.

Edukte: 82.1 mg (0.2 mmol) **54a**, 100 mg (0.1 mmol) **111b**.

Rk.-Bedingungen: Orbit-Schütteln.

Beladung: 95% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1860-1760 cm<sup>-1</sup>.

Edukte: 41.1 mg (0.1 mmol) **54a**, 50 mg (0.05 mmol) **111b**.

Rk.-Bedingungen: Orbit-Schütteln, DIPEA.

Beladung: 45% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1860-1760 cm<sup>-1</sup>.

**6-O-Acetyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-4-O-(R/S)-ethoxyethyl- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker) **143**

Edukte: 157 mg (0.42 mmol) **78**, 246 mg (0.21 mmol) **111b**.

Rk.-Bedingungen: Orbit-Schütteln, DIPEA.

Beladung: 55% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Ester-Bande: 1770-1710 cm<sup>-1</sup>.

**6-O-tert.-Butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker mit Oligo-ethylenglycol-Spacer) **146**

Edukte: 82.1 mg (0.2 mmol) **54a**, 100 mg (0.07 mmol) **118**.

Rk.-Bedingungen: Orbit-Schütteln.

Beladung: 85% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1615  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Carbonat-Bande: 1860-1710  $\text{cm}^{-1}$ .

**6-O-Acetyl-3-O-tert.-butyldimethylsilyl-4-O-(R/S)-ethoxyethyl- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker mit Oligo-ethylenglycol-Spacer) **147**

Edukte: 150 mg (0.40 mmol) **78**, 232 mg (0.18 mmol) **118**.

Rk.-Bedingungen: Orbit-Schütteln, DIPEA.

Beladung: 40% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1615  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Ester-Bande: 1770-1710  $\text{cm}^{-1}$ .

**6-O-tert.-Butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Photolyse spaltbaren Anker) **148**

Edukte: 82 mg (0.2 mmol) **54a**, 100 mg (0.08 mmol) **132**.

Rk.-Bedingungen: Orbit-Schütteln.

Beladung: 30% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1720-1610  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Carbonat-Bande: 1850-1770  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung mit Isocyanaten an der festen Phase**

Eine Lösung von 10 mmol des entsprechenden Isocyanates in 10 ml absol. Dioxan wird zu 1 g (1 mmol) gequollenem, beladenen Harz in 10 ml absol. Dioxan in einem Festphasen-Reaktor gegeben. Anschließend werden 10 mg (0.08 mmol) DMAP zugefügt und über Nacht unter Argon-Atmosphäre durch Schütteln mit dem Orbit-Schüttler durchmischt. Dann wird die flüssige Phase entfernt und die feste Phase je drei mal mit je 10 ml absol. Dioxan, absol.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH gewaschen und i. Hochvak. evakuiert.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Synthesen durchgeführt:

**6-*O*-*tert*.-Butyldiphenylsilyl-3,4-*O*,*O*-carbonyl-2-*O*-*p*-chlorphenylcarbamoyl-β-D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker) **138**

Edukte: 1.54 g (10 mmol) *p*-Chlorphenyl-isocyanat, 1.0 g (0.9 mmol) **136**.

Umsatz: 95% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1860-1770 cm<sup>-1</sup>;  
Carbamat-Bande: 1770-1700 cm<sup>-1</sup>.

**6-(*N*-*p*-Chlorphenyl-carbamato)-3-oxa-5-pivaloyl-5-hydroxy-hexansäureamid-polymergebunden** **149**

Edukte: 1.54 g (10 mmol) *p*-Chlorphenyl-isocyanat, 1.0 g (1.0 mmol) **132**.

Umsatz: quant. (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbamat-Bande: 1770-1700 cm<sup>-1</sup>.

**12-(2'-Allyl-6'-allylcarbonato-4'-*cis*-hexenoylamino)-4,7,10-trioxadodecansäureamid-polymergebunden** **144**

50 mg (0.04 mmol) **118** werden gequollen in 2 ml absol. THF unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemp. mit 32 µl (31.6 mg, 0.4 mmol) absol. Pyridin und 42.5 µl (48 mg, 0.4 mmol) Chlorameisensäureallylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht durch Orbit-Schütteln durchmischt. Anschließend wird über eine Spritze mit Polyethylen-Filterboden die flüssige Phase abfiltriert und je 3 mal mit je 5 ml absol. THF, absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

Umsatz: 95% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1710-1610 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1780-1710 cm<sup>-1</sup>.

**6-*O*-tert.-Butyldiphenylsilyl-3,4-*O,O*-carbonyl-2-*O*-(*N*-imidazolylcarbonyl)- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker) **140**

270 mg (0.12 mmol) **137** werden in 5 ml absol. THF gequollen und anschließend in einem Festphasen-Reaktor im Stickstoffstrom eine Lösung von 48.6 mg (0.3 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 5 ml absol. DMF zugefügt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemp. durch einen Stickstoffstrom durchmischt. Darauf wird die flüssige Phase entfernt und das Harz je drei mal mit je 5 ml absol. DMF, absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

Umsatz: 90% (IR-spektrometrisch).  
 Banden: Amid-Bande: 1700-1615 cm<sup>-1</sup>;  
 Carbonat-Bande: 1855-1790 cm<sup>-1</sup>;  
 Carbamat-Bande: 1790-1735 cm<sup>-1</sup>.

**6-*O*-tert.-Butyldiphenylsilyl-3,4-*O,O*-carbonyl-2-*O*-(3'-methoxypropyl-carbamoyl)- $\beta$ -D-galactosid-polymergebunden** (über durch Metathese spaltbaren Anker) **141**

241 mg (0.1 mmol) **140** werden in 5 ml absol. DMF im Stickstoffstrom gequollen und anschließend 102  $\mu$ l (89 mg, 1.0 mmol) 3-Methoxy-propylamin zugefügt. Die Mischung wird über Nacht durch den Stickstoffstrom durchmischt. Darauf wird die flüssige Phase entfernt und das Harz je 3 mal mit je 5 ml absol. DMF, absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und absol. MeOH gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

Umsatz: 90% (IR-spektrometrisch).  
 Banden: Amid-Bande: 1700-1615 cm<sup>-1</sup>;  
 Carbonat-Bande: 1855-1770 cm<sup>-1</sup>;  
 Carbamat-Bande: 1770-1700 cm<sup>-1</sup>.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von der festen Phase unter Ringschluß-Metathese des Ankersystems

In einem ausgeheizten Festphasen-Reaktor werden 0.5 g (0.4-0.5 mmol) beladenes Harz mit angebundenem Substrat in 10 ml entgastem absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. Toluol unter Argon-Atmosphäre mit 15-50  $\mu$ mol (3-10 mol%) des entsprechenden Grubbs-Katalysators (**91** bzw. **92**) versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemp. auf dem Orbit-Schüttler geschüttelt, im Fall

von Toluol kann auf 60°C erhitzt werden. Anschließend wird die flüssige Phase abfiltriert und das verbleibende Harz mit je drei mal mit je 5 ml absol. Toluol bzw. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und durch die vereinigten organischen Fraktionen für 15 min ein trockener Luft-Strom geblasen. Dann wird nach Filtration über Hyflo das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch HPLC-Methoden weiter untersucht bzw. gereinigt. Bei unzureichender Abspaltung (ermittelt durch IR-spektrometrische Untersuchung des verbliebenen Harzes) kann das Verfahren wiederholt werden.

Nach obiger allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden folgende Synthesen durchgeführt:

**1-O-Allyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl-β-D-galactosid 137**

Edukte: 40 mg (0.03 mmol) **136**, Spatelspitze **91**.

Rk.-Bedingungen: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 18 h.

Abspaltung: 5%, bei Wdh.: zus. 5% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1710-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1855-1765 cm<sup>-1</sup>.

Edukte: 70 mg (0.03 mmol) **136**, Spatelspitze **92**.

Rk.-Bedingungen: Toluol, 60°C, 18 h.

Abspaltung: 65% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1615 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1850-1760 cm<sup>-1</sup>.

Edukte: 40 mg (0.03 mmol) **146**, Spatelspitze **91**.

Rk.-Bedingungen: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 18 h.

Abspaltung: 50% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1615 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1855-1765 cm<sup>-1</sup>.

**1-O-Allyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl-2-O-p-chlorphenylcarbamoyl- $\beta$ -D-galactosid 139**

Edukte: 1 g (0.8 mmol) **138**, 82 mg (0.1 mmol) **91**.

Rk.-Bedingungen: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 24 h.

Abspaltung: 25%, bei 1. Wdh.: zus. 10%, bei 2. Wdh.: zus. 5% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1850-1775 cm<sup>-1</sup>;  
Carbamat-Bande: 1770-1700 cm<sup>-1</sup>.

Edukte: 1 g (0.8 mmol) **138**, 25 mg (0.03 mmol) **91**.

Rk.-Bedingungen: Toluol, 60°C, 24 h.

Abspaltung: 20% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1850-1775 cm<sup>-1</sup>;  
Carbamat-Bande: 1770-1700 cm<sup>-1</sup>.

Edukte: 0.5 g (0.4 mmol) **138**, 13 mg (0.03 mmol) **92**.

Rk.-Bedingungen: Toluol, 60°C, 24 h.

Abspaltung: 20% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1850-1775 cm<sup>-1</sup>;  
Carbamat-Bande: 1770-1700 cm<sup>-1</sup>.

**1-O-Allyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3,4-O,O-carbonyl-2-O-(3'-methoxypropyl-carbamoyl)- $\beta$ -D-galactosid 142**

Edukte: 235 mg (0.1 mmol) **141**, 9.2 mg (11  $\mu$ mol) **91**.

Rk.-Bedingungen: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 24 h.

Abspaltung: 50%, bei Wdh.: zus. 15% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;  
Carbonat-Bande: 1855-1770 cm<sup>-1</sup>;  
Carbamat-Bande: 1765-1700 cm<sup>-1</sup>.

**O,O'-Diallylcarbonat 145**

Edukte: 50 mg (0.1 mmol) **144**, Spatelspitze **91**.

Rk.-Bedingungen: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 18 h.

Abspaltung: 45% (IR-spektrometrisch).

Banden: Amid-Bande: 1700-1620 cm<sup>-1</sup>;

Carbonat-Bande: 1780-1710 cm<sup>-1</sup>.



## 6 Literaturverzeichnis

- [1] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- [2] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303.
- [3] D. W. Urry, R. Walter, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1971**, *68*, 956.
- [4] H. J. Roth, H. Fenner, *Pharmazeutische Chemie III: Arzneistoffe*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 1. Nachdruck der 2. Auflage, **1997**.
- [5] Theoretische Erwägungen hierzu: P. S. Farmer, *Drug Design*, E. J. Ariens, Ed., Academic Press, New York, **1980**, 119.
- [6] T. K. Sawyer in *Structure-Based Drug Design: Diseases, Targets, Techniques and Developments*, P. Veerapandian, Ed., Marcel Dekker, New York, **1997**, 559.
- [7] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy, P. G. Spoor, W. C. Shakespeare, P. A. Sprengeler, P. Hamley, A. B. Smith III, R. Reisine, K. Raynor, L. Maechler, C. Donaldson, W. Vale, R. M. Freidinger, M. A. Cascieri, M. A. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550.
- [8] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsges. mbH Stuttgart, **1997**.
- [9] R. Hirschmann, J. Hynes Jr., M. A. Cichy-Knight, R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, P. G. Spoor, W. C. Shakespeare, S. Pietranico-Cole, J. Barbosa, J. Liu, W. Yao, S. Rohrer, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1382.
- [10] R. Hirschmann, W. Yao, M. A. Cascieri, C. D. Strader, L. Maechler, M. A. Cichy-Knight, J. Hynes Jr., R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2441.
- [11] E. Lohof, E. Planker, C. Mang, F. Burkhart, M. A. Dechantsreiter, R. Haubner, H.-J. Wester, M. Schwaiger, G. Hölzemann, S. L. Goodman, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2868.
- [12] G. Jung, *Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [13] J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132.
- [14] C.-H. Wong, X.-S. Ye, Z. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7137.
- [15] M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chen, A. Vaughn, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2802.
- [16] T. Wunberg, C. Kallus, T. Opatz, S. Henke, W. Schmidt, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2503; C. Kallus, T. Opatz, T. Wunberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7783.
- [17] T. Wunberg, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **1997**.
- [18] C. Kallus, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **1998**.
- [19] T. Opatz, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2000**.
- [20] F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1997**.
- [21] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2000**.
- [22] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292; M. T. Reetz, K.-E. Jaeger, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 407.
- [23] W. Boland, C. Fröbl, M. Lorenz, *Synthesis* **1991**, 1049; S. M. Roberts, *Biocatalysts for Fine Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1998**.
- [24] K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895.

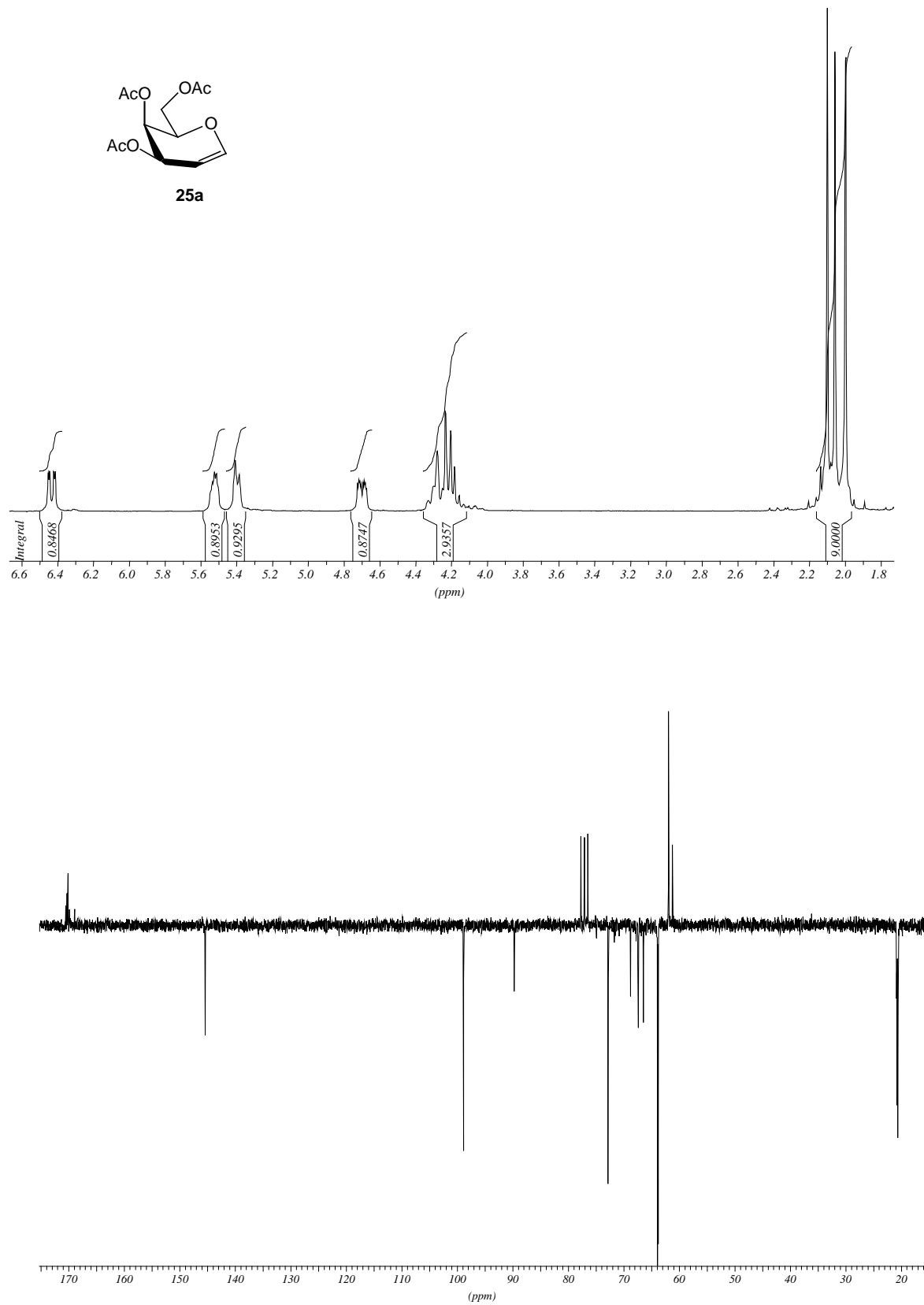
- [25] H. Ruttloff, *Industrielle Enzyme*, Behr's Verlag, Hamburg, **1994**; H. Uhlig, *Industrial Enzymes and their Applications*, Wiley, New York, **1998**.
- [26] C.-H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 453 und 569; D. G. Drueckhammer, W. J. Hennen, R. L. Pederson, C. F. Barbas III, C. M. Gautheron, T. Drach, C.-H. Wong, *Synthesis* **1991**, 499; E. J. Toone, E. S. Simon, M. D. Bednarski, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5365.
- [27] Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283.
- [28] N. B. Bashir, S. J. Phythian, A. J. Reason, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2203.
- [29] R. Pulido, F. L. Ortiz, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1992**, 2891.
- [30] W. Hartmeier, *Immobilisierte Biokatalysatoren*, Springer Verlag Berlin, **1986**.
- [31] R. Pommersheim, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz **1994**; R. Pommersheim, J. Schrezenmeir, W. Vogt, *Macromol. Chem. Phys.* **1994**, *195*, 1557.
- [32] P. Rilling, T. Walter, R. Pommersheim, W. Vogt, *J. Membr. Sci.* **1997**, *129*, 283.
- [33] M. Bachen, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1997**.
- [34] J. Eberling, P. Braun, D. Kowalczyk, M. Schultz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2638.
- [35] J. Eberling, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1998**.
- [36] M. T. Reetz, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 943.
- [37] M. T. Reetz, R. Wenkel, D. Avnir, *Synthesis* **2000**, 781.
- [38] M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, *49*, 527.
- [39] F. H. Dickey, *J. Phys. Chem.* **1955**, *28*, 695; P. Johnson, T. L. Whateley, *J. Colloided Interface Sci.* **1971**, 557; M. Glad, O. Norrlöw, B. Sellergren, N. Siegbahn, K. Mosbach, *J. Chromatogr.* **1985**, *347*, 11.
- [40] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- [41] A. R. Vaino, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579.
- [42] F. Z. Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase – Supports, Linkers, Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; K. Burgess, *Solid-Phase Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2000**.
- [43] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091.
- [44] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482.
- [45] E. W. Holla, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 222.
- [46] Y. Hirose, K. Kariya, L. Sasaki, Y. Kurono, H. Ebiike, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7157; G. Carrea, G. Ottolina, S. Riva, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 63.
- [47] P. Rilling, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1999**.
- [48] G. T. Grnat, E. R. Morris, D. A. Riees, P. J. C. Smith, D. Thom, *FEBS-Letters* **1973**, *32*, 1; E. R. Morris; *Brit. Polymer J.* **1985**, *18*, 1; A. D. Wilson, H. J. Prosser, *Developments in Ionic Polymers-1*, Applied Science Publishers, London, New York, **1983**, 269.
- [49] R. Pfau, *Diplomarbeit*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, **1997**.
- [50] R. Pfau, H. Kunz, *Synlett* **1999**, 1817.
- [51] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453.
- [52] R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244.
- [53] W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1981.
- [54] J. Gervay, J. M. Peterson, T. Oriyama, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5465.
- [55] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 95.
- [56] J. L. Marco, J. A. Hueso-Rodriquez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2459.
- [57] H. Takaku, K. Kamaike, *Chem. Lett.* **1982**, 189; H. Takaku, K. Kamaike, H. Tsuchiya,

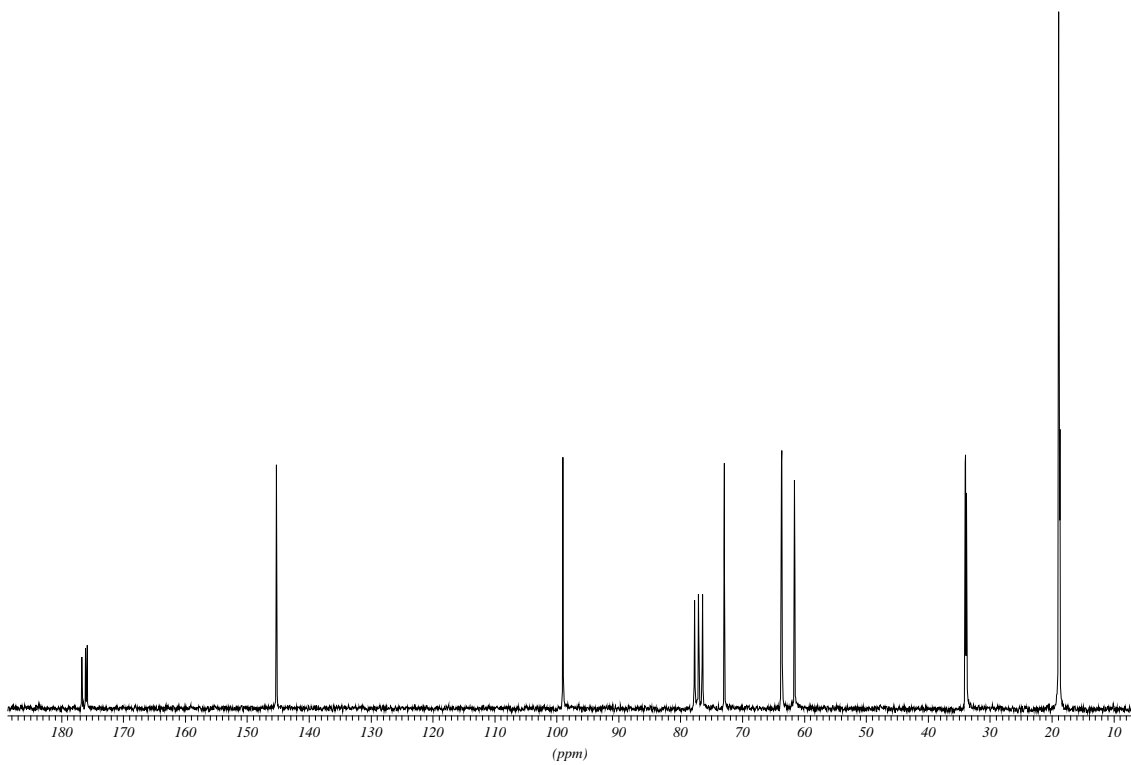
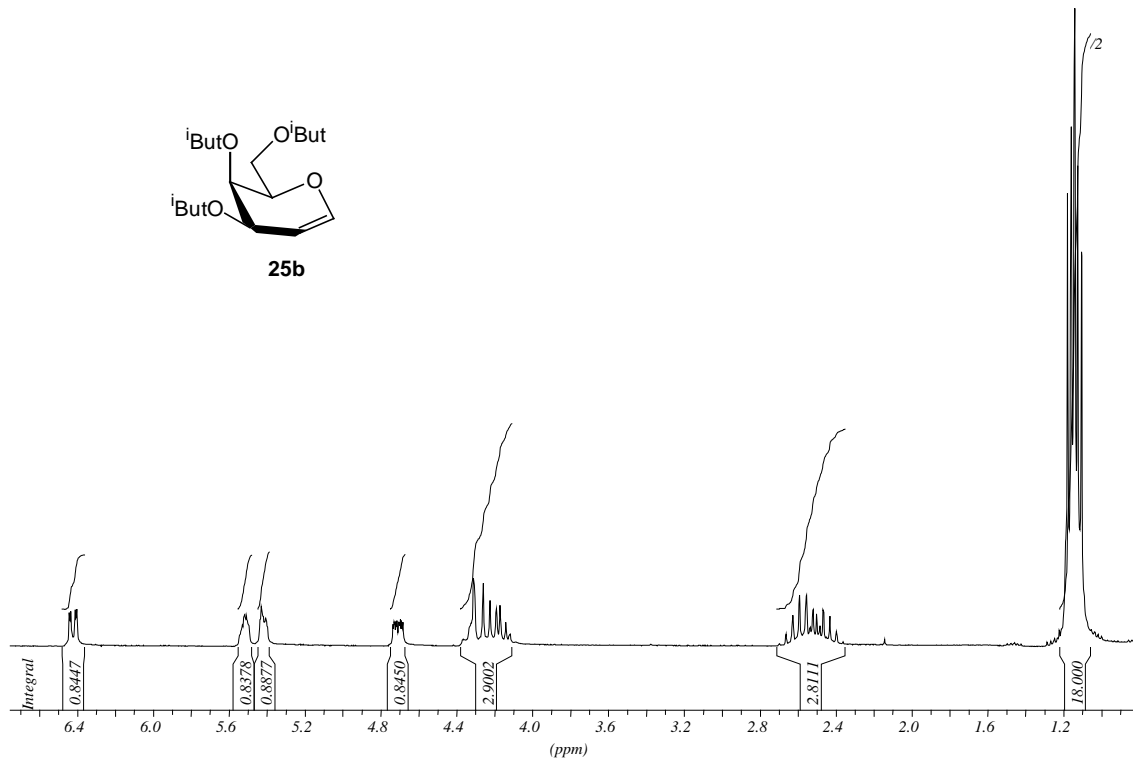
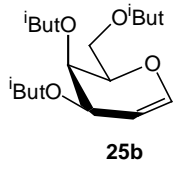
- J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 51; D. R. Mootoo, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 185; L. van Hijfte, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940.
- [58] D. A. Evans, H. P. Ng, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2229.
- [59] P. Brenilles, G. Oddon, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6607.
- [60] B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4076; G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4076; T. Bieg, W. Szeja, *Synthesis* **1985**, 76.
- [61] J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738; H. Takaku, S. Ueda, T. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5363; E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, P. Welzel, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5975; N. Hébert, A. Beck, R. B. Lennox, G. Just, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1777.
- [62] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [63] S. Kusumoto, K. Sakai, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1296; S. Velarde, J. Urbina, M. R. Peña, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9541.
- [64] A. Fukuzawa, H. Sato, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4303.
- [65] M. F. Semmelhack, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2427.
- [66] Diese Eigenschaft von Glycalen wurde inzwischen auch mit dem Einsatz als Anker ausgenutzt: R. S. Dahl, N. S. Finney, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 329.
- [67] S. J. Danishefsky, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.
- [68] J. Gervay, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5448.
- [69] nach I. Shinkai (Ed.) *Org. Synth.* *74*, Wiley, New York, Weinheim, 1997, 91.
- [70] L. A. Arias, S. Adkins, C. J. Nagel, R. D. Bach, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 888.
- [71] T. Fukuyama, A. A. Laud, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6291.
- [72] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639; J.-Y. Lai, J. Yu, R. D. Hawkins, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5691; J. R. Falck, J.-Y. Lai, S. D. Cho, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2903.
- [73] J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348.
- [74] L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 1802.
- [75] H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137; L. A. Paquette, J. D. Schloss, I. Efremov, F. Fabris, F. Gallou, J. Mendez-Andino, J. Yang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259; Y. M. Ahn, K. L. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411.
- [76] W. Reppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *596*, 1.
- [77] *Organikum*, 20. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [78] D. S. Breslow, E. Baumgarten, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1286; Elsinger, Schreiber, Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 116.
- [79] N. Petragnani, M. Yonashiro, *Synthesis* **1982**, 521; P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, J. M. Chirinka, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 451.
- [80] O. Seitz, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1995.
- [81] M. Gewehr, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1996.
- [82] W. R. Roush, J. A. Straub, R. J. Brown, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5127.
- [83] S. Peukert, B. Giese, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9045.
- [84] R. Glatthar, B. Giese, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2315.
- [85] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797.
- [86] B. Yan, L. Wenbao, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4092; S. S. Rahman, D. J. Busby, D. C. Lee, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6196; B. Yan, Q. Sun, J. R. Wareing, C. F. Jewell, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8765.
- [87] H. Weitkamp, R. Barth, *Einführung in die quantitative Infrarot-Spektrophotometrie*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.
- [88] I. Kössler, *Methoden der Infrarot-Spektroskopie in der chemischen Analyse*, Akad. Verlagsges. Geest u. Protig KG, Leipzig, 1961.
- [89] H. Günzler, H. M. Heise, *IR-Spektroskopie*, 3. Aufl., VCH Weinheim 1996.
- [90] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

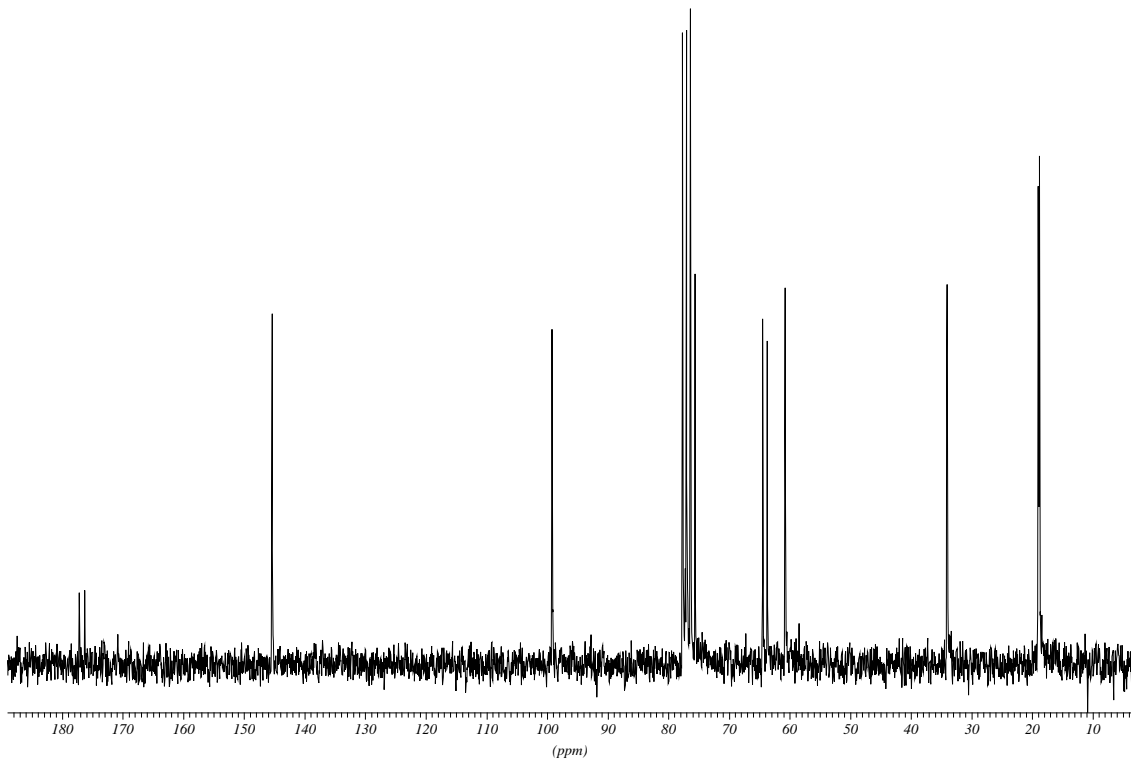
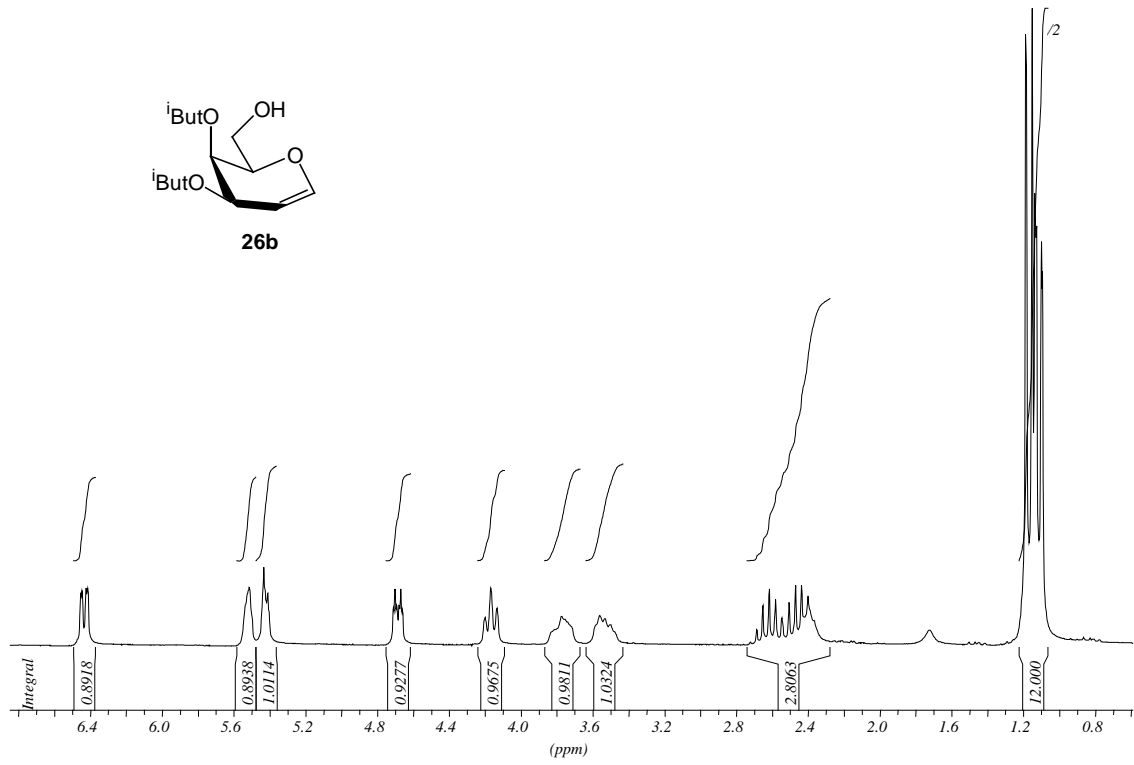
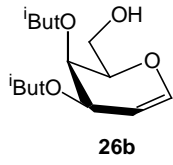
- [91] E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Analyt. Biochem.* **1970**, *34*, 595; V. K. Sarin, S. B. H. Kent, J. P. Tam, R. B. Merrifield, *Analyt. Biochem.* **1981**, *117*, 147.
- [92] S. Birnbach, *Dissertation*, Joh. Gutenberg-Universität Mainz, 1985.
- [93] W. Roth, W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 457.
- [94] B. K. Shull, Z. Wu, M. Koreeda, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955.
- [95] J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1990**, *199*, 153.
- [96] nach M. H. Palomaa, T. A. Siitonen, *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 3117.
- [97] nach J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1029.
- [98] Timmermans, van Laucker, Jaffe, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1939**, *48*, 63.
- [99] D. Klamann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *710*, 59.
- [100] Palomaa, Jaervenkylae, *Chem. Ber.* **1932**, *65*, 925.
- [101] W. H. Miller, A. M. Dessert, G. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 502.
- [102] Der Hersteller ist bei der laufenden Nummer in der Tabelle angegeben:  
Al: Aldrich; Am: Amano; F: Fluka; S: Sigma.
- [103] soweit vom Hersteller bekannt
- [104] G. C. Look, Y. Ichikawa, G.-J. Shen, P.-W. Cheng, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4326.
- [105] nach J. C. Jochims, S. Hehl, S. Herzberger, *Synthesis* **1990**, 1128; F. Moris, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 653.
- [106] Spinner, *Spectrochim Acta* **1961**, *17*, 545.
- [107] nach T. Eisele, R. Windmüller, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 81.
- [108] Eliel, Rivard, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1252.
- [109] nach O. Grummitt, E. P. Budewitz, C. C. Chudo, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, Wiley, New York, 1963, 748.
- [110] V. Rosnati, H. Angelini-Kothny, D. Bovet, *Gaz. Chim. Ital.* **1958**, *88*, 1293.
- [111] H. Sobota, J. Austin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3813.
- [112] V. L. Heasley, G. E. Heasley, R. A. Loghry, M. R. McConnell, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2228.
- [113] J. P. Genet, M. Balabane, Y. Legras, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 331.
- [114] nach: F. Freeman, D. S. H. L. Kim, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1722.
- [115] C. Bonini, R. D. Fabio, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 815.
- [116] G. Brauer, *Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie*, 3. Auflage, Springer, 1981, 1. Bd., 390.
- [117] Jeffrey, Vogel, *J. Chem. Soc.* **1948**, 663.
- [118] W. Oppolzer, J. M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1477.
- [119] G. Garcia-Gomez, J. M. Moreto, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *7*, 1359; M. P. Doyle, C. S. Peterson, M. N. Protopopova, A. B. Maruett, D. L. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8826.
- [120] nach: *Advanced ChemTech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry*, Advanced ChemTech, Inc., Louisville, 1998.
- [121] O. Seitz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 813.
- [122] S. N. Müller, R. Batra, M. Senn, B. Giese, M. Kisel, O. Shadyro, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2795.

# **Anhang**

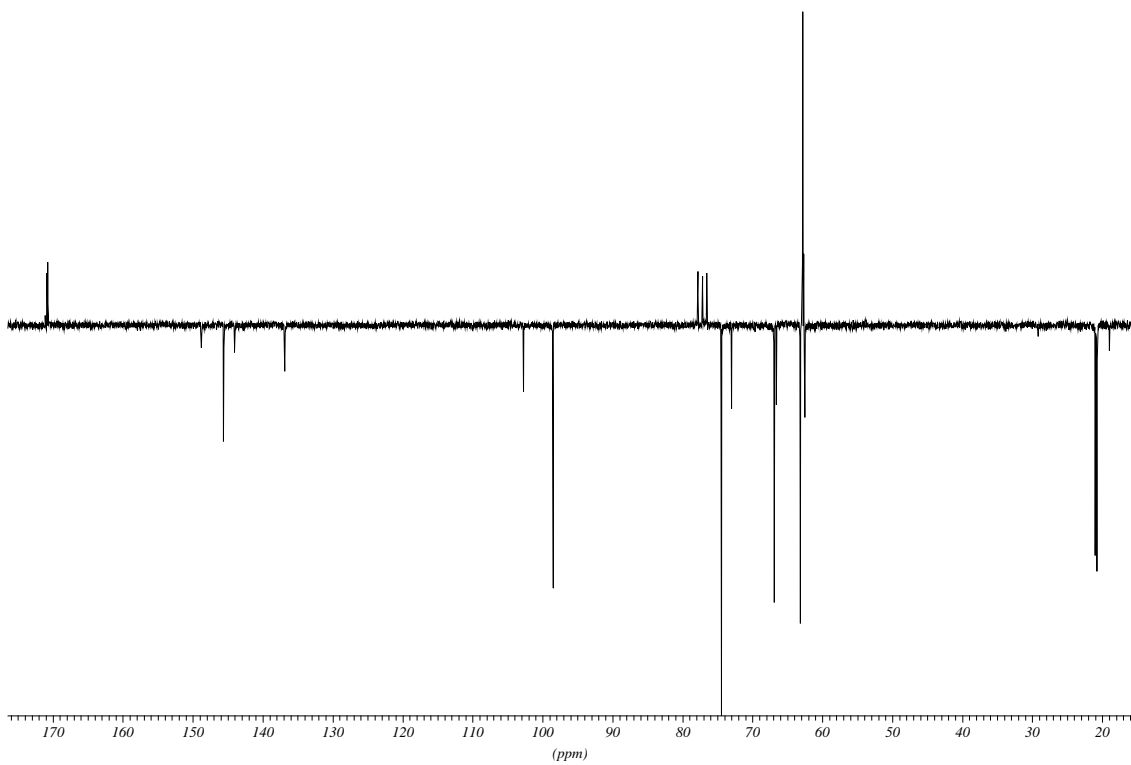
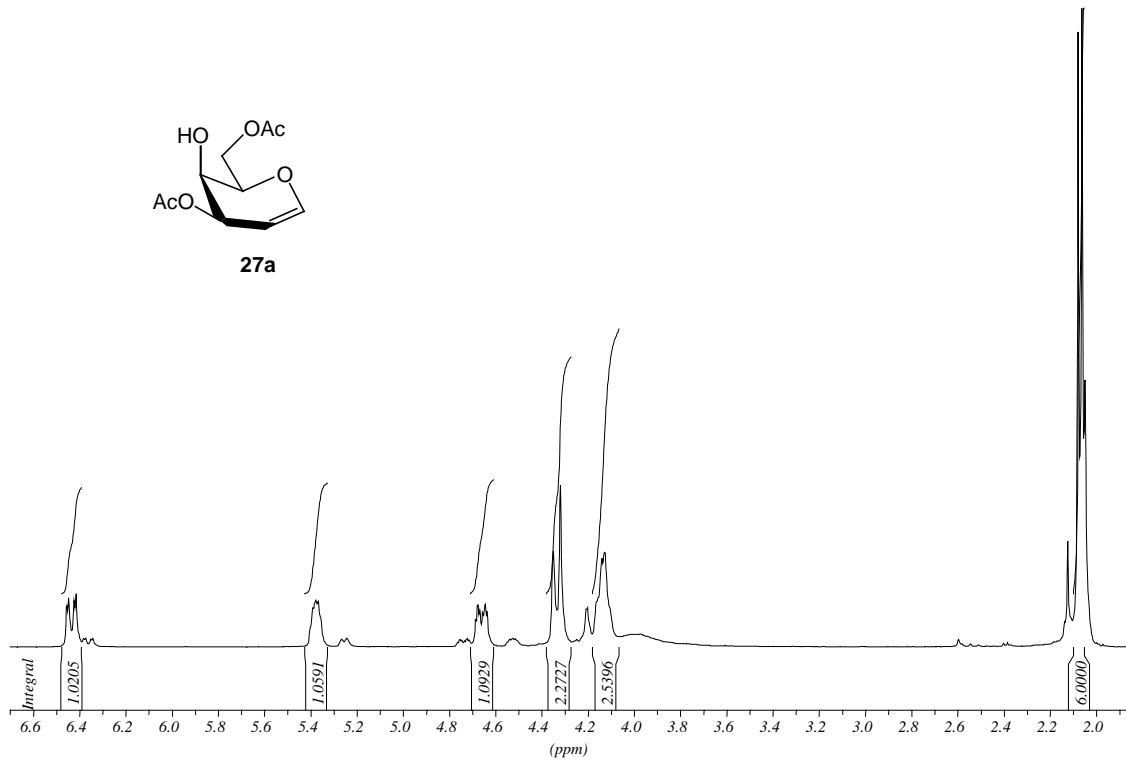
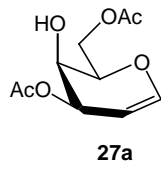
NMR- und IR-Spektren ausgewählter Verbindungen

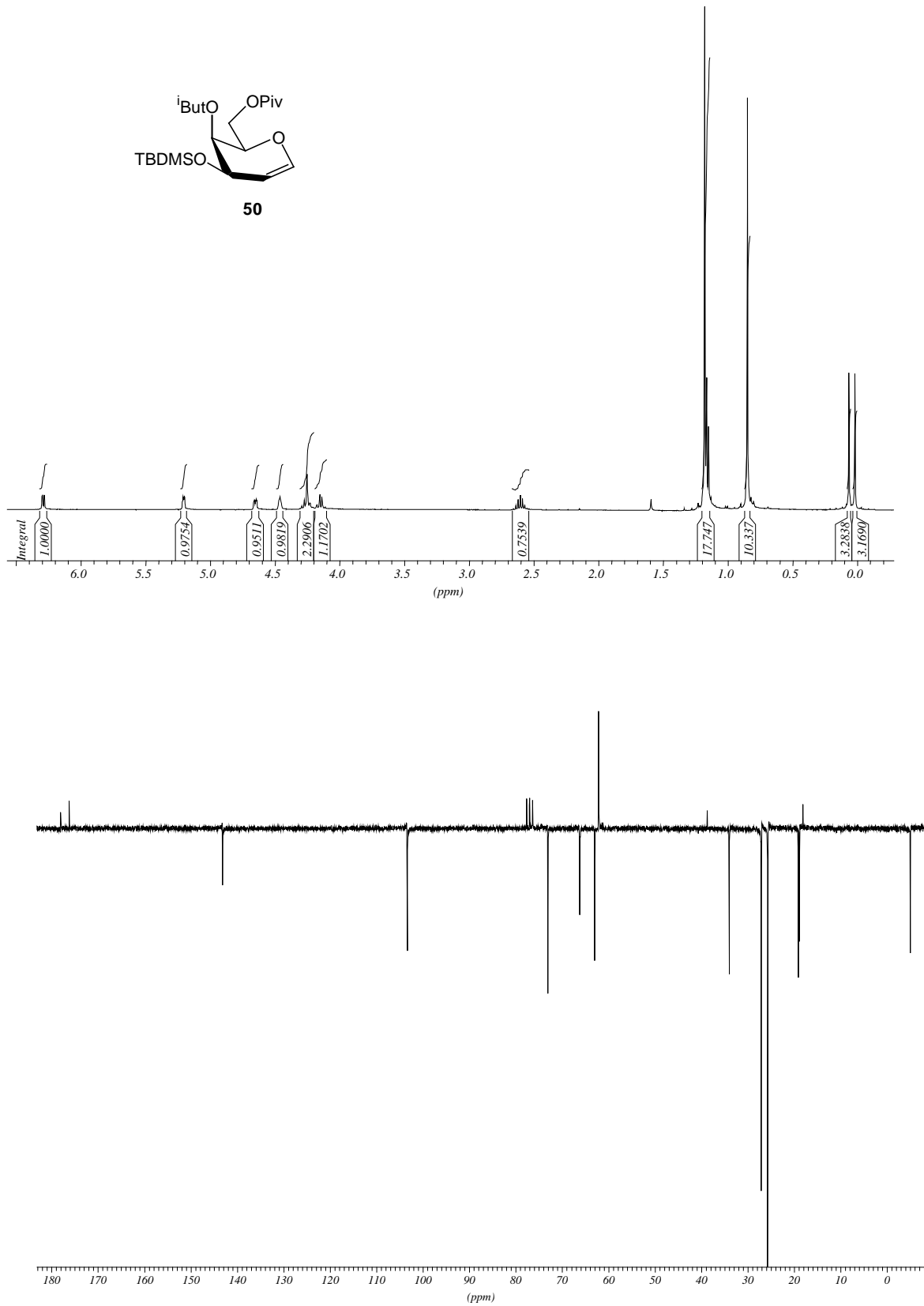
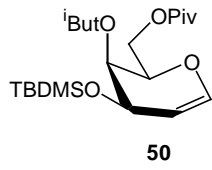


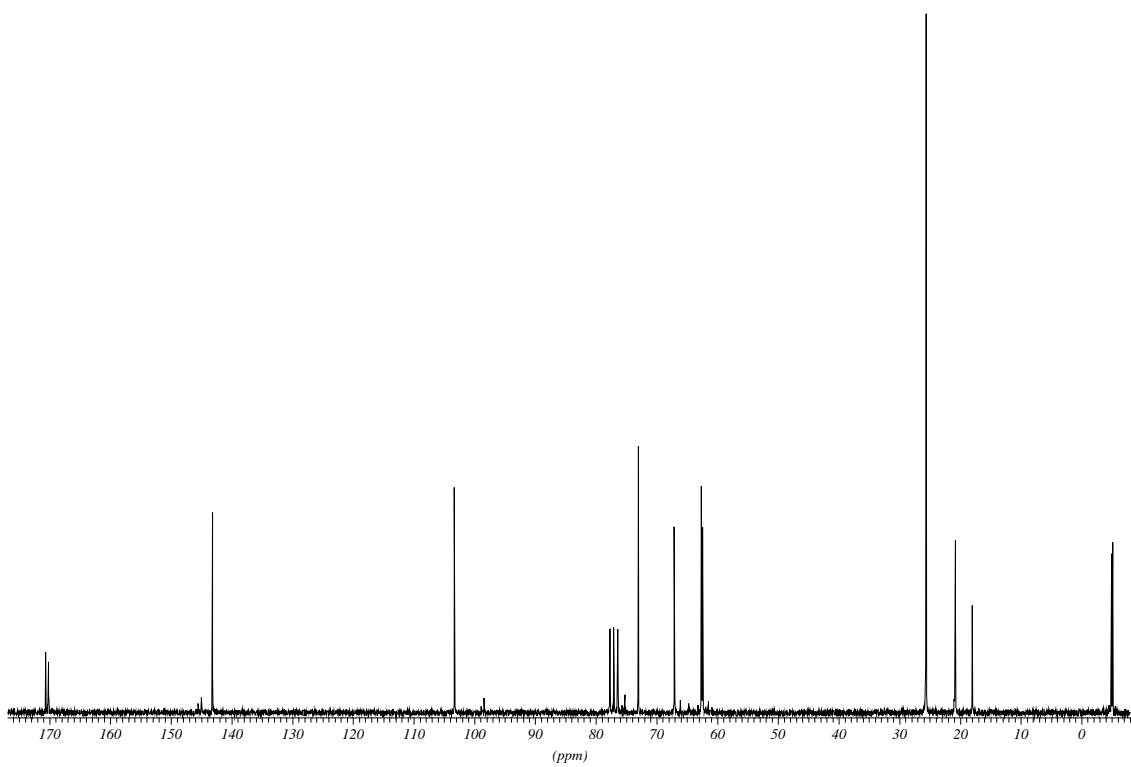
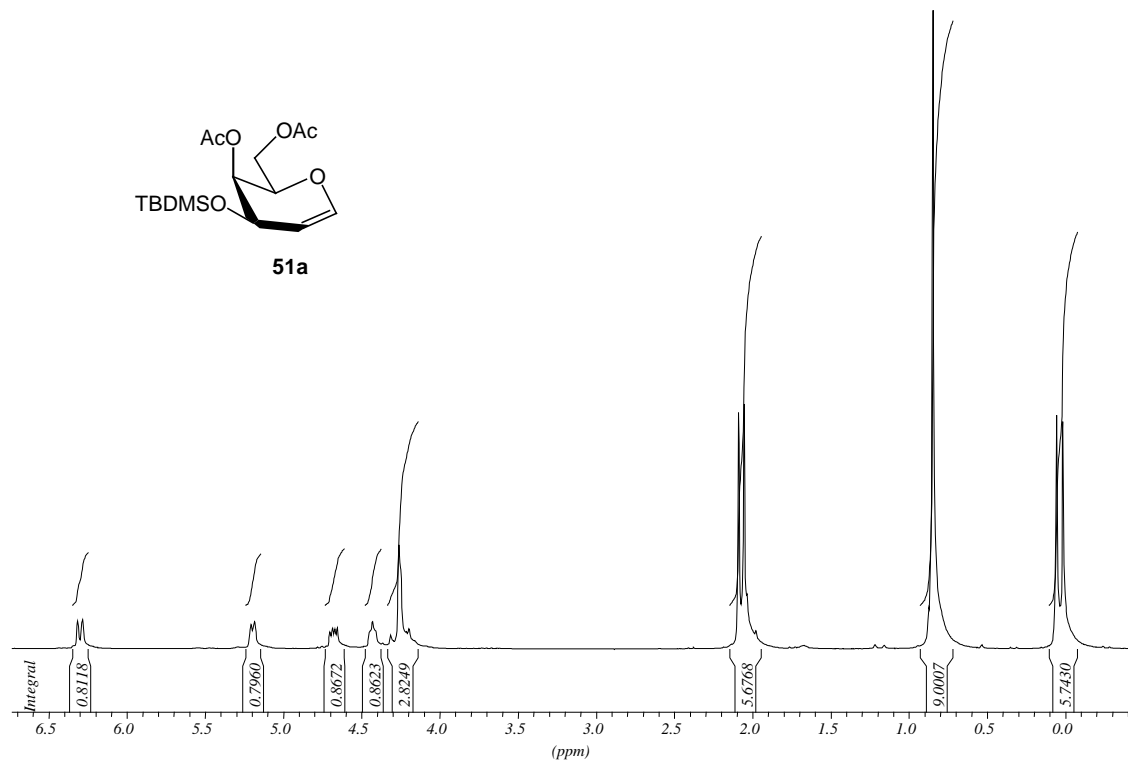


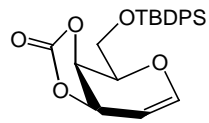




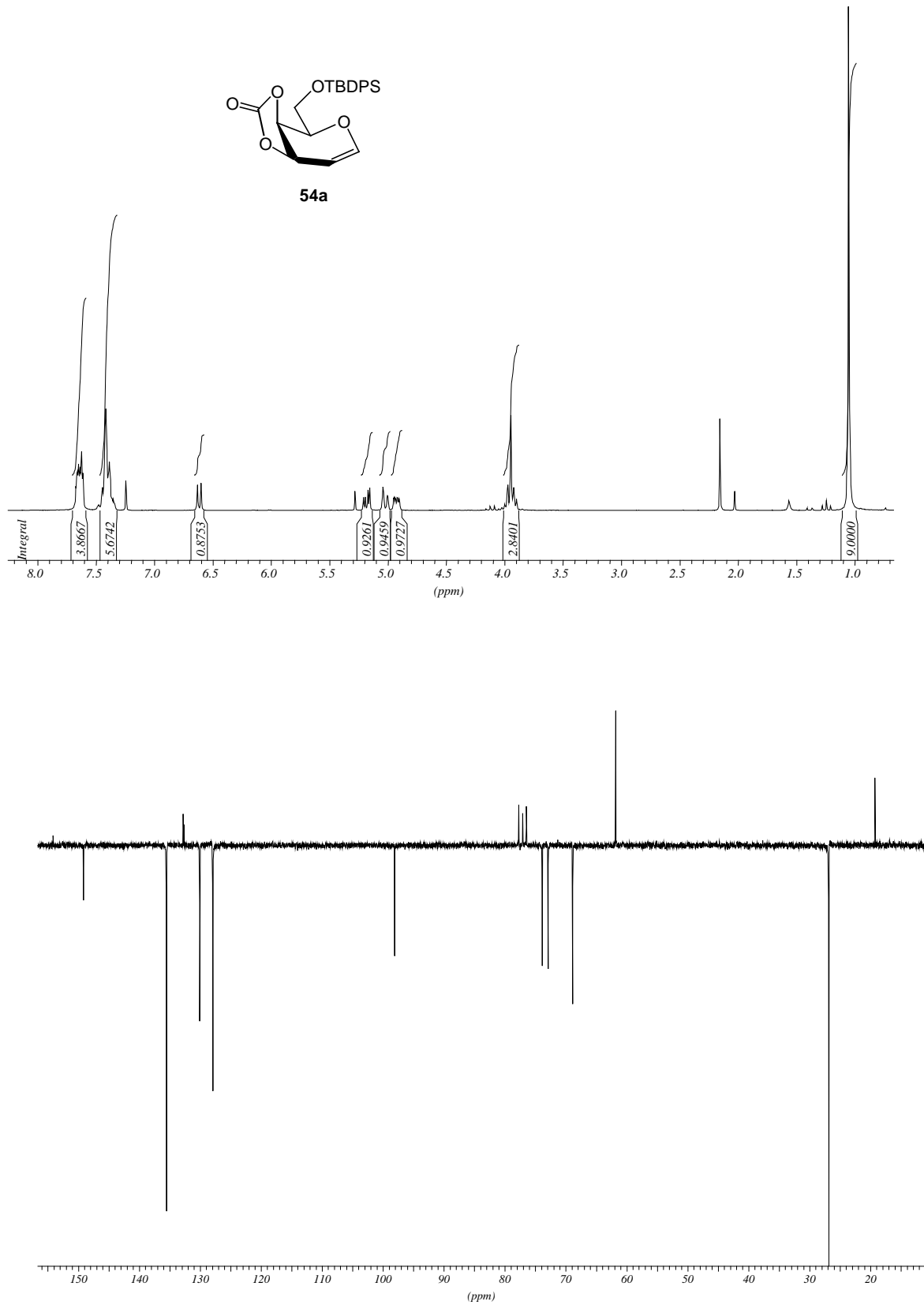


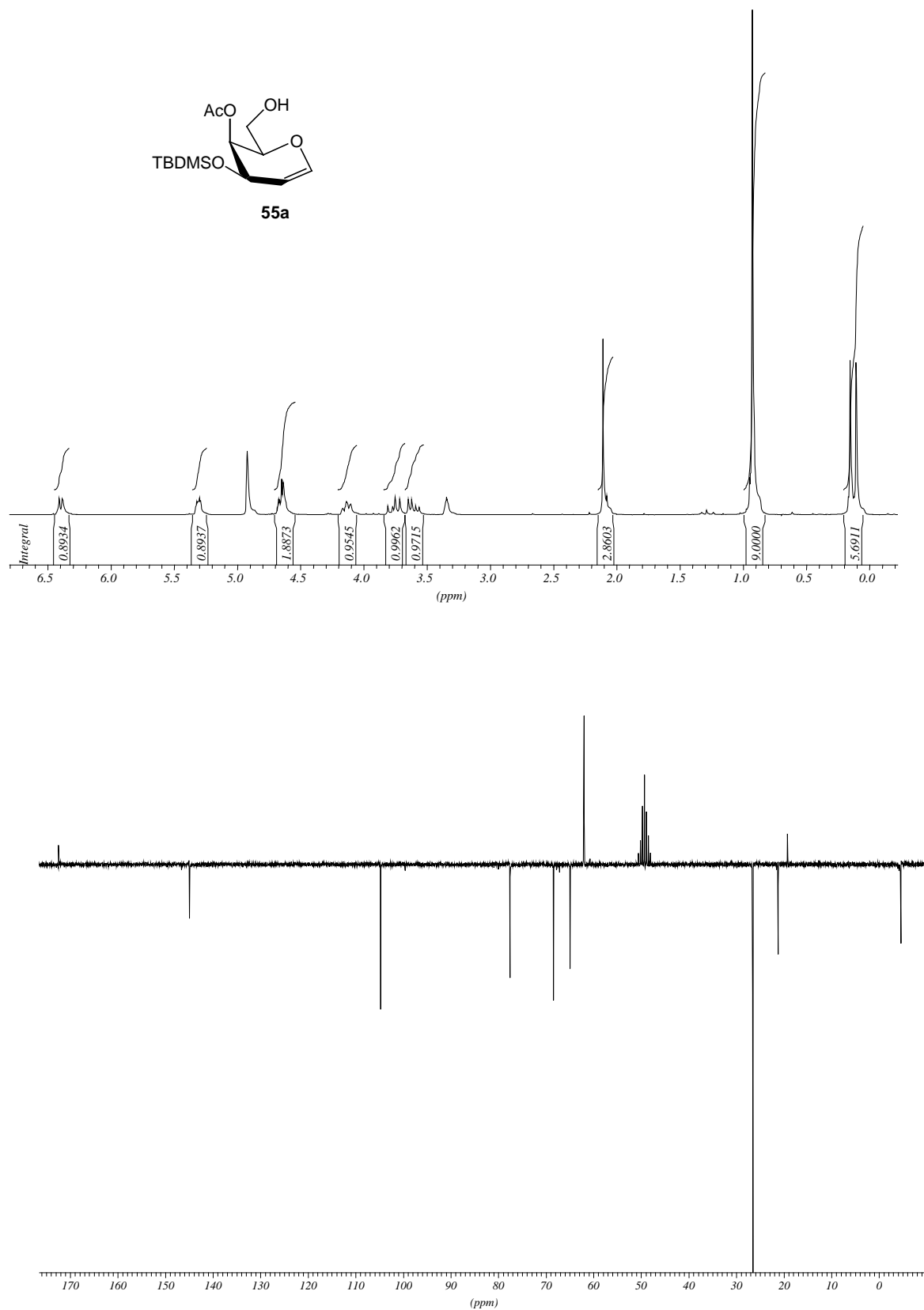
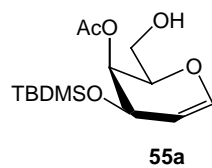


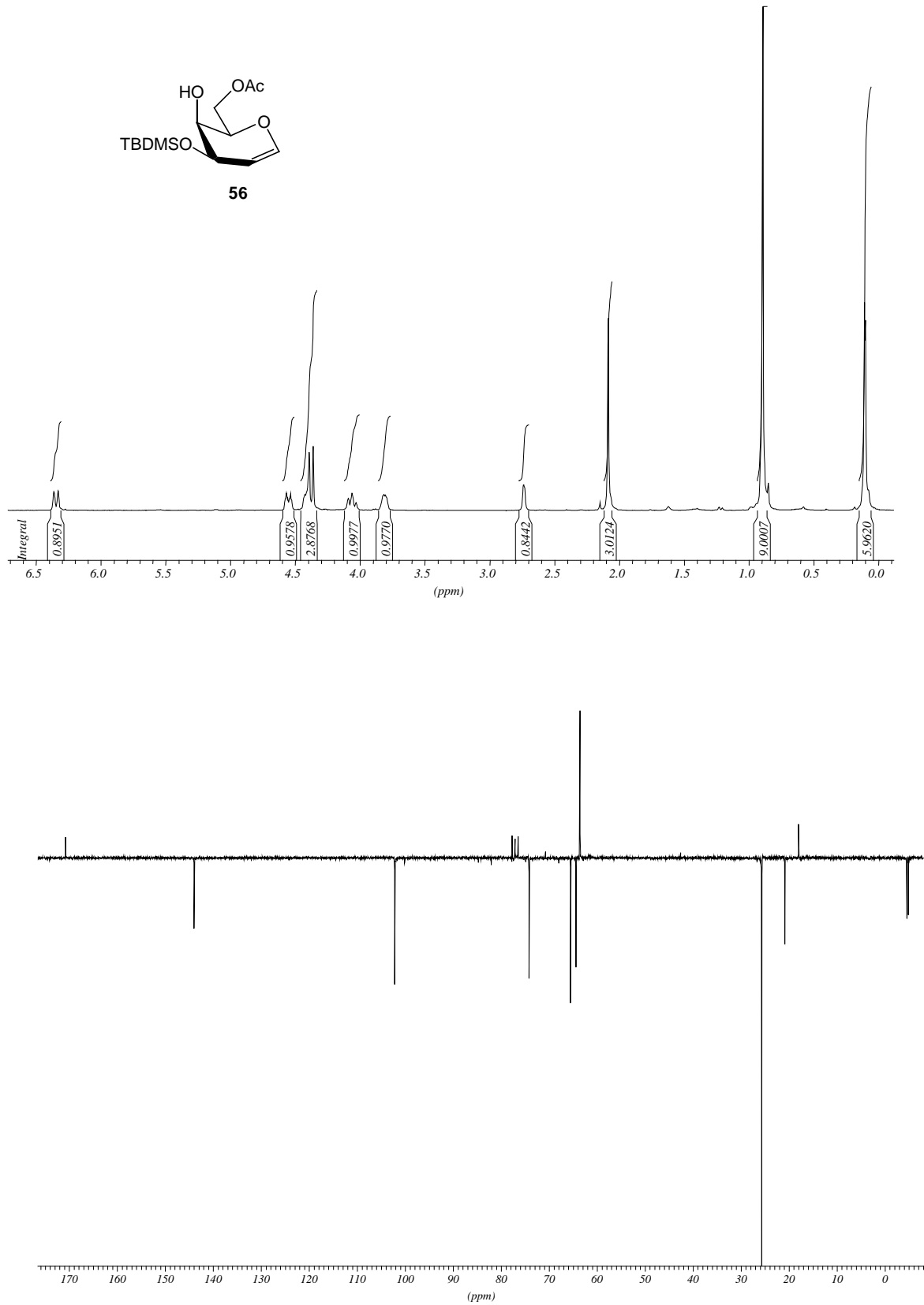
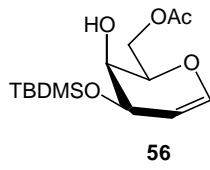


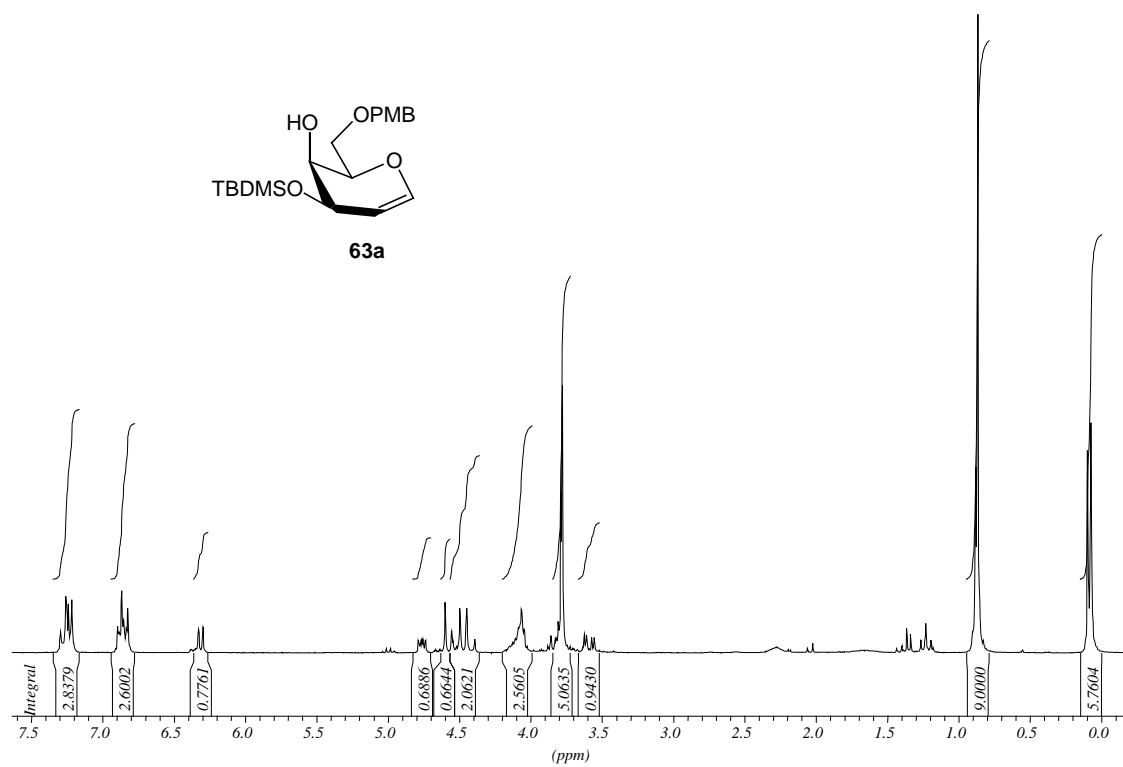


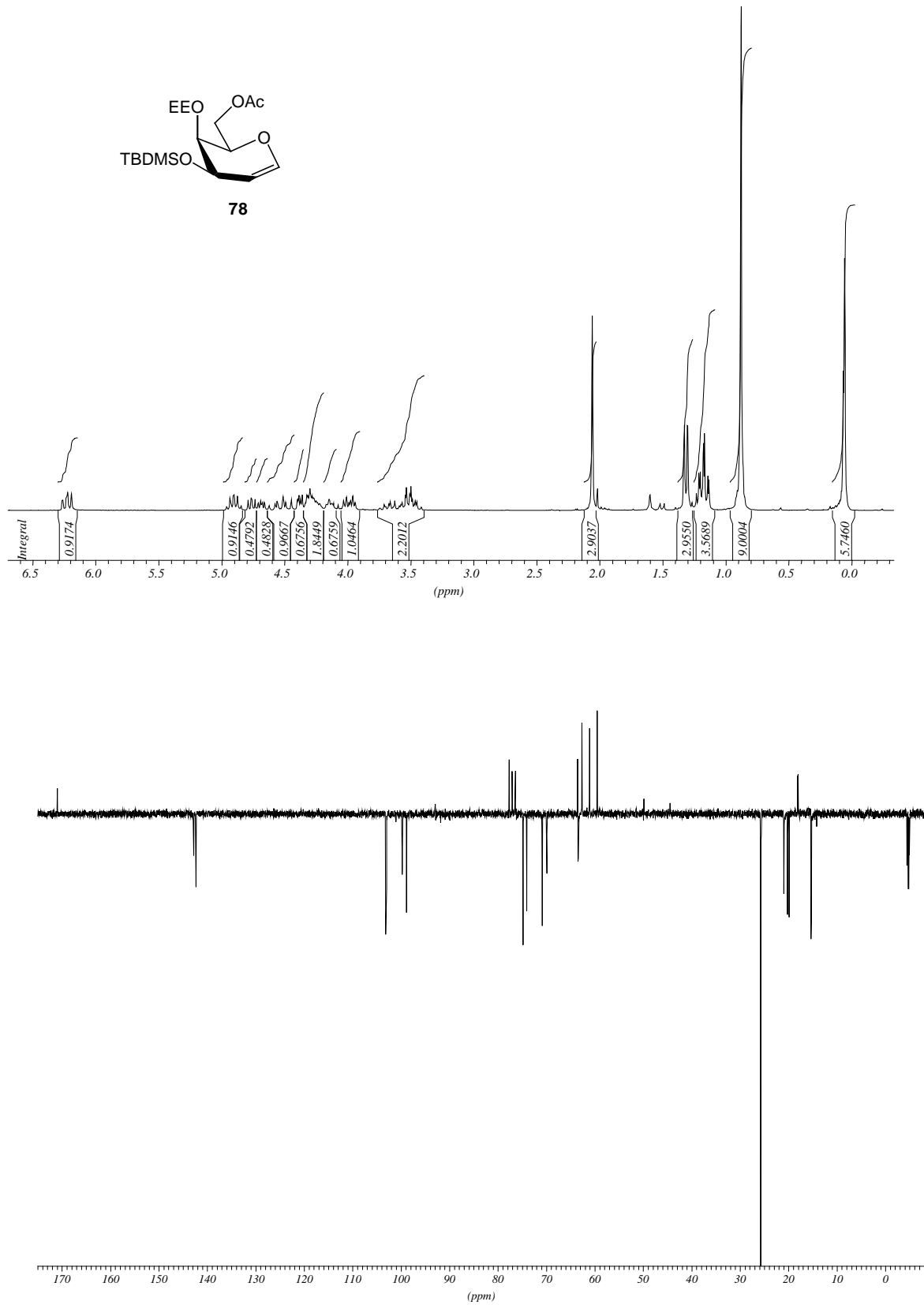
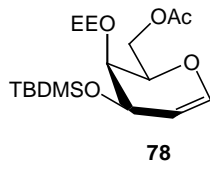
54a



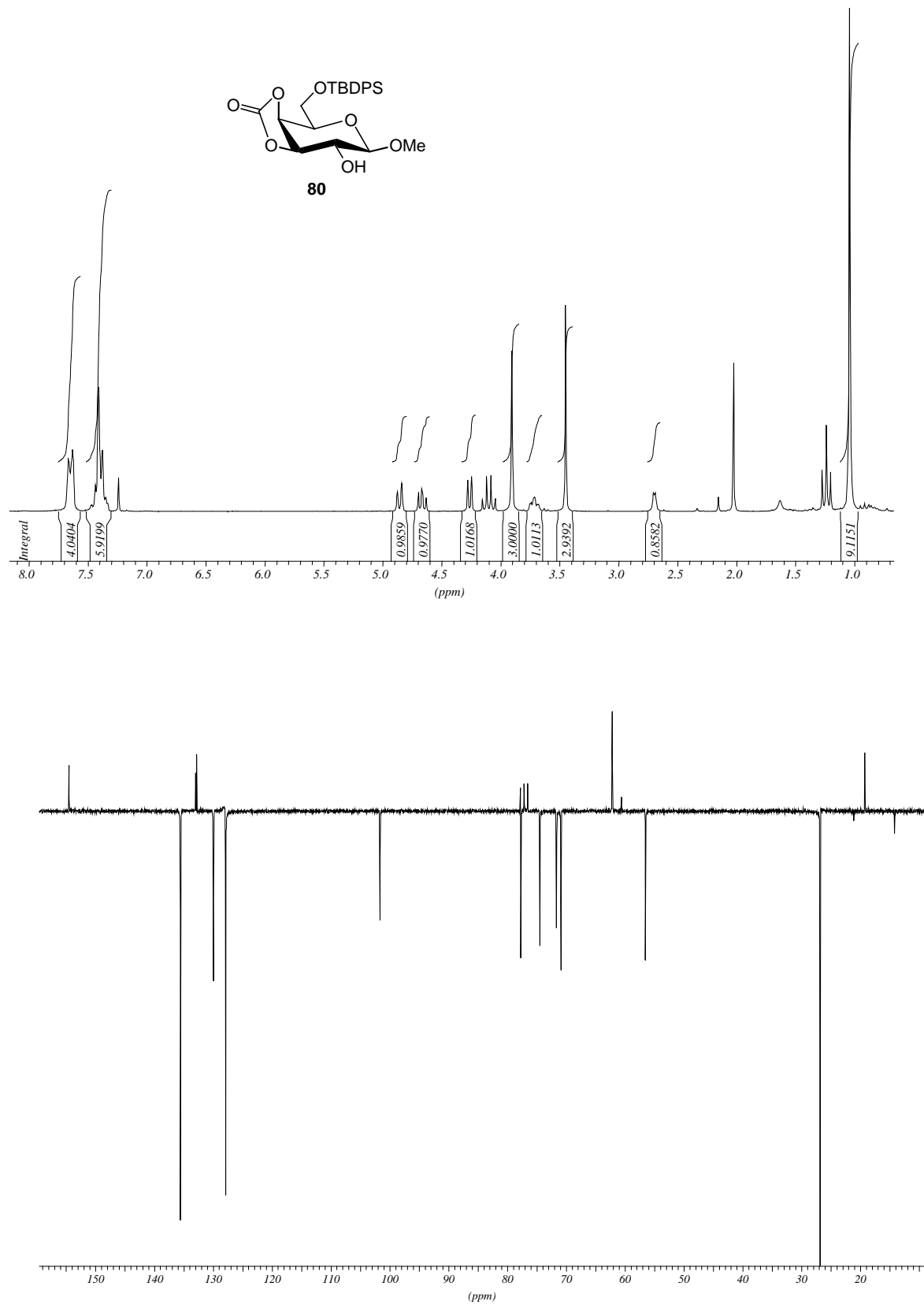


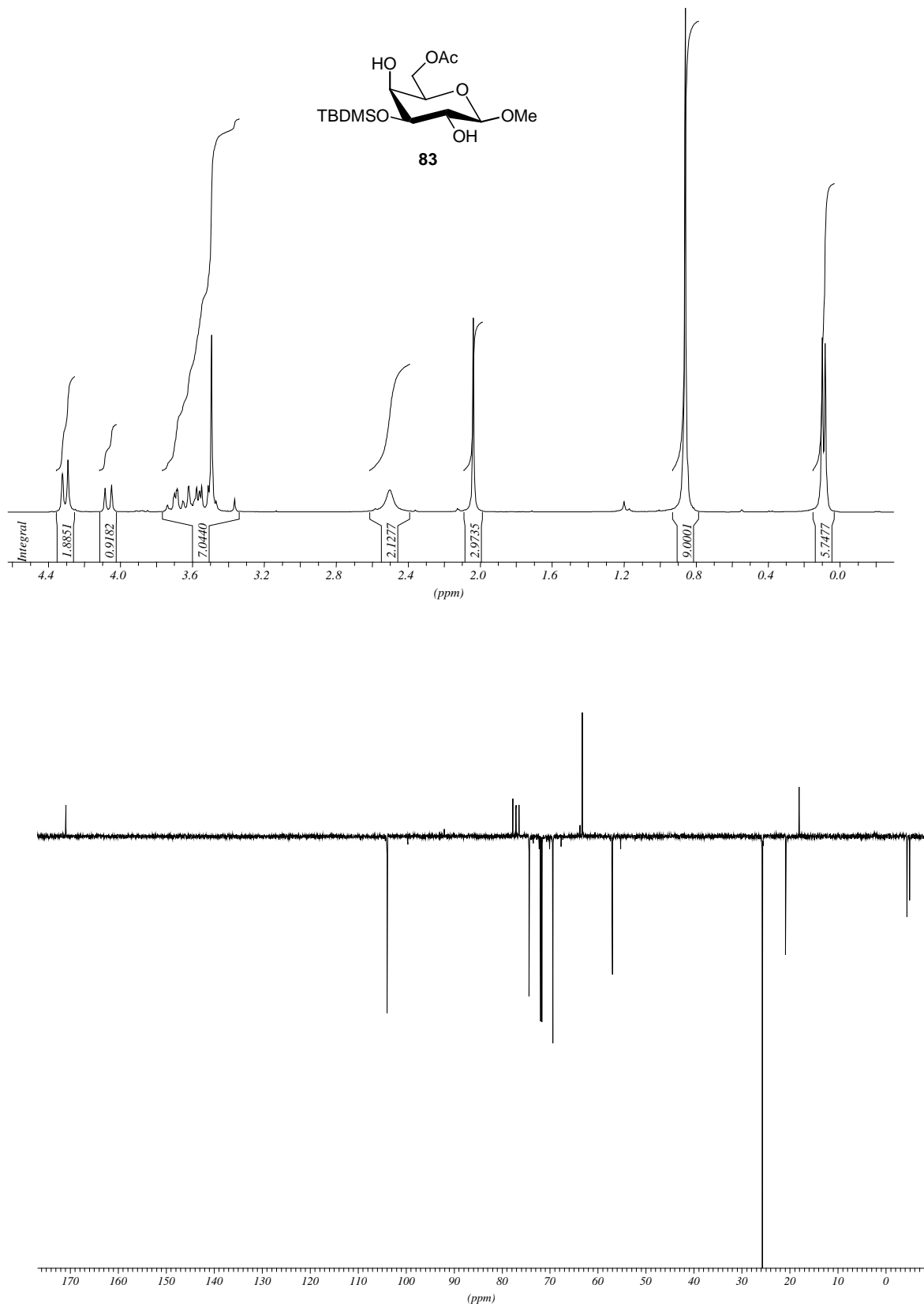


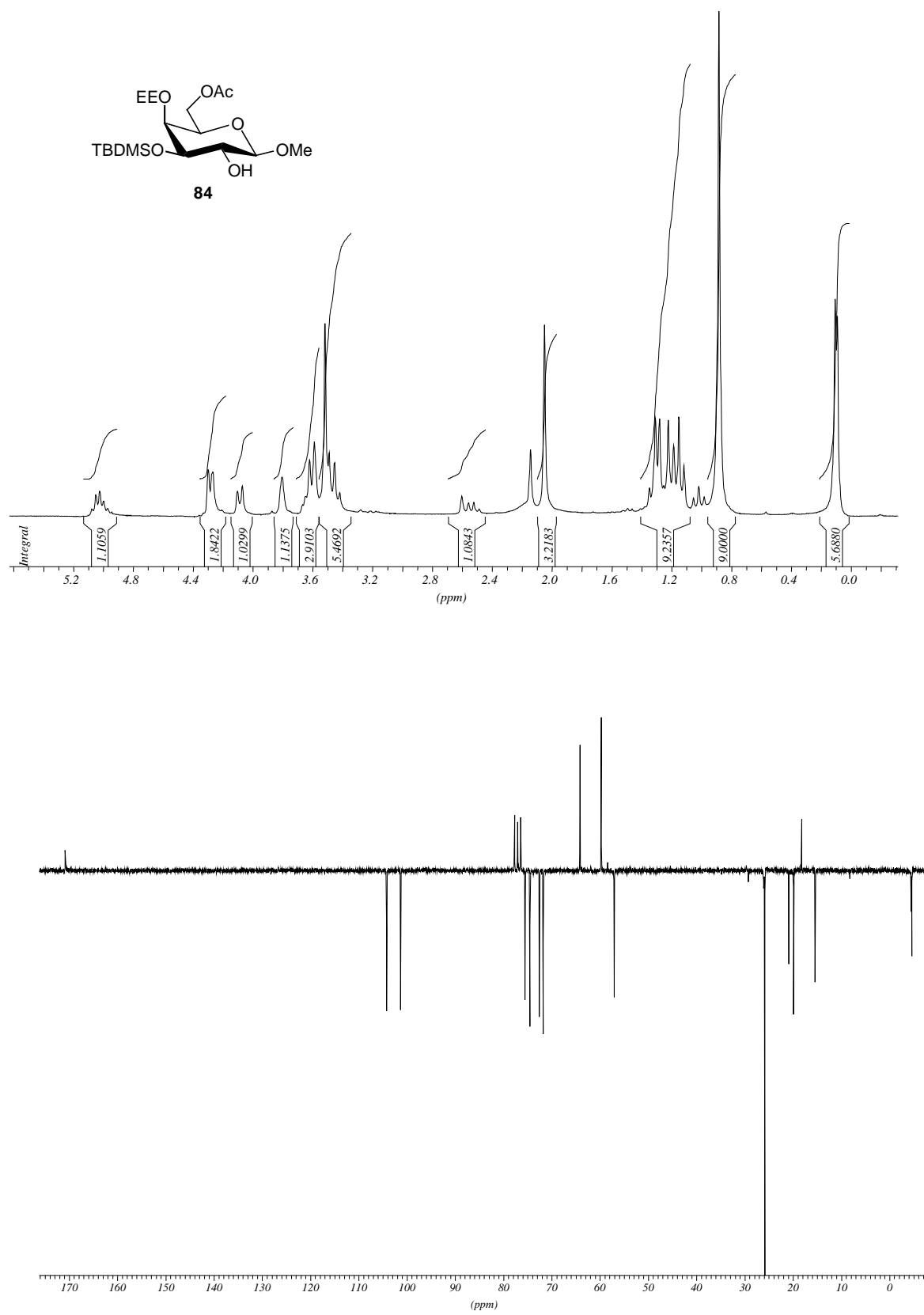


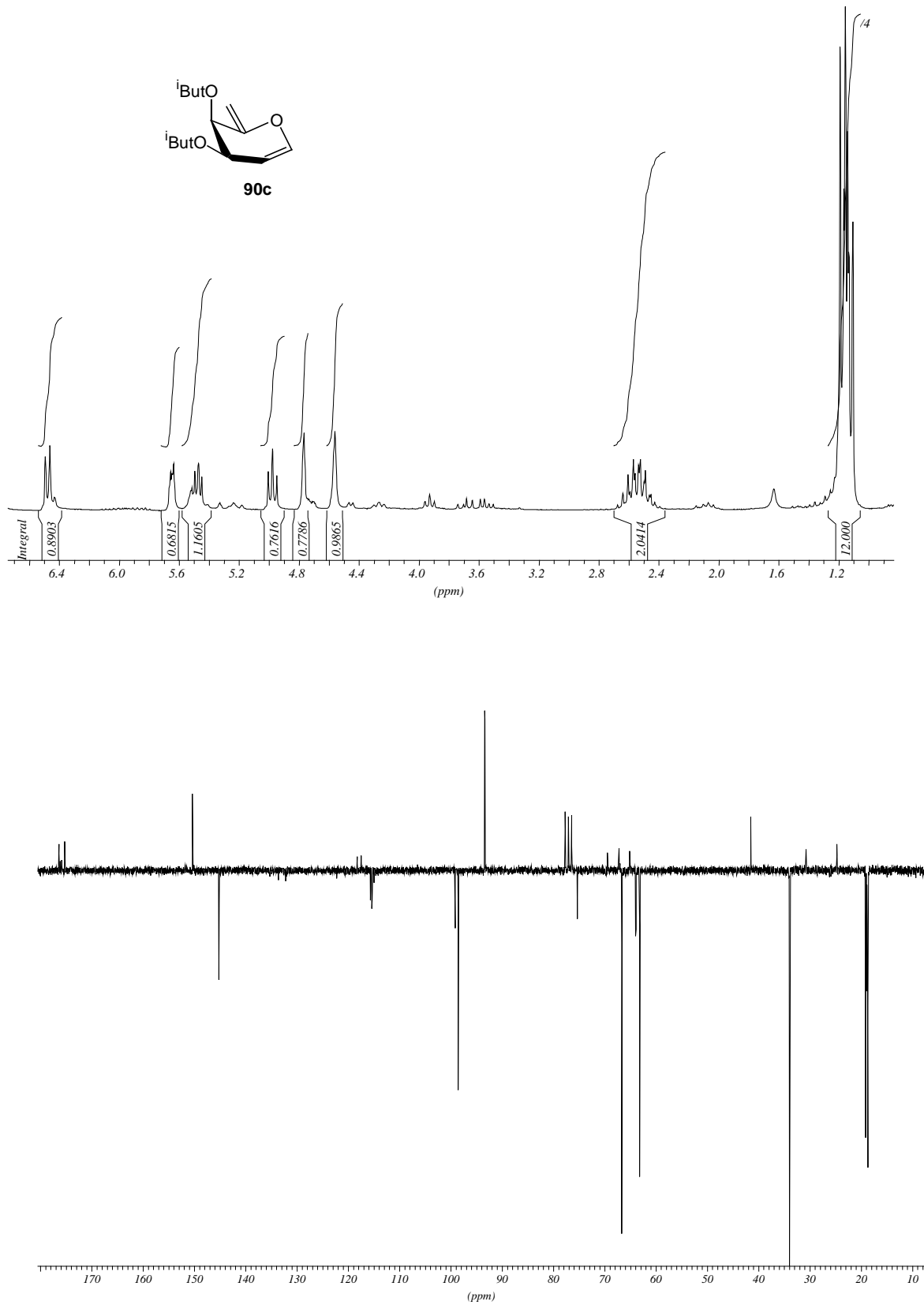


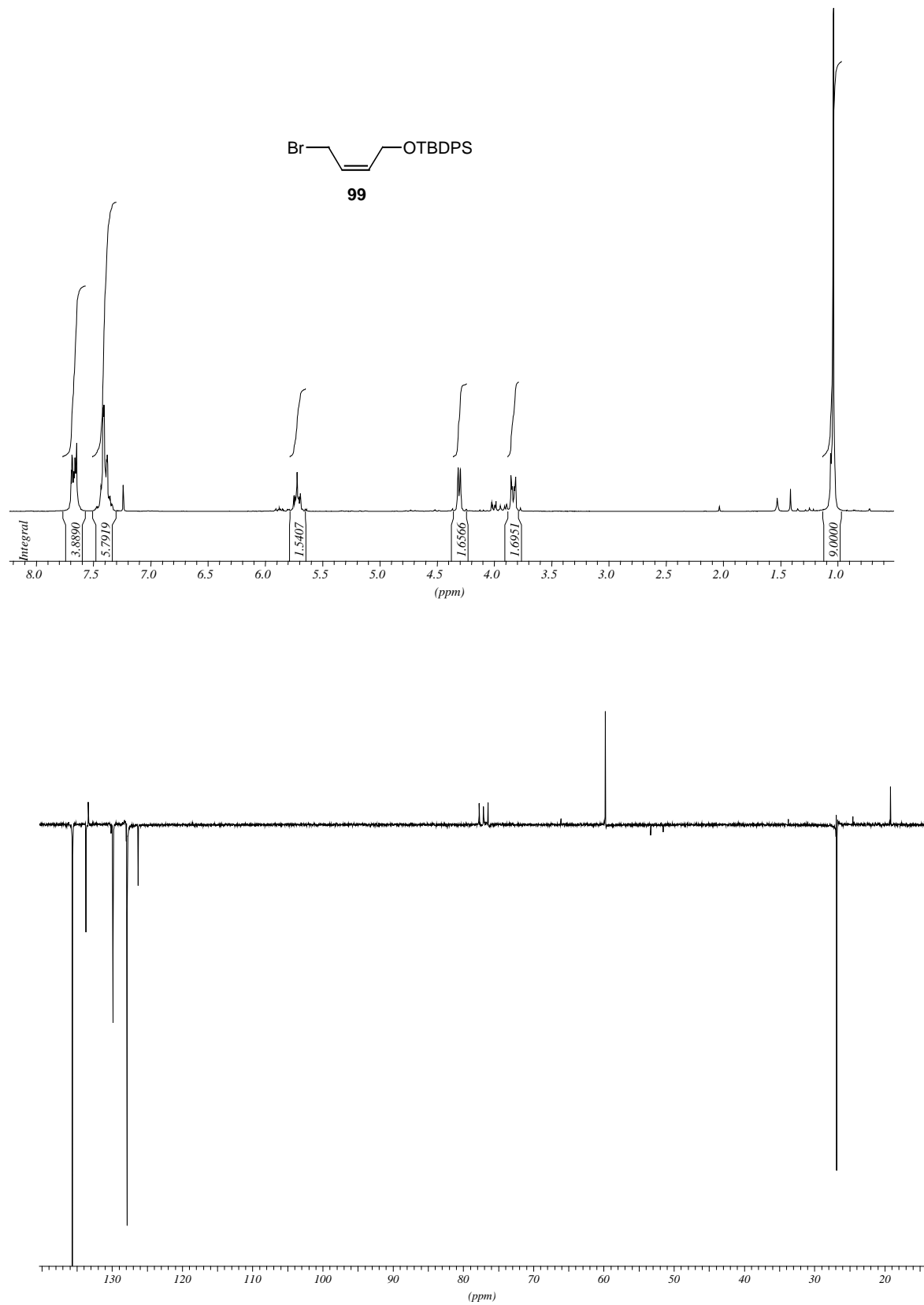


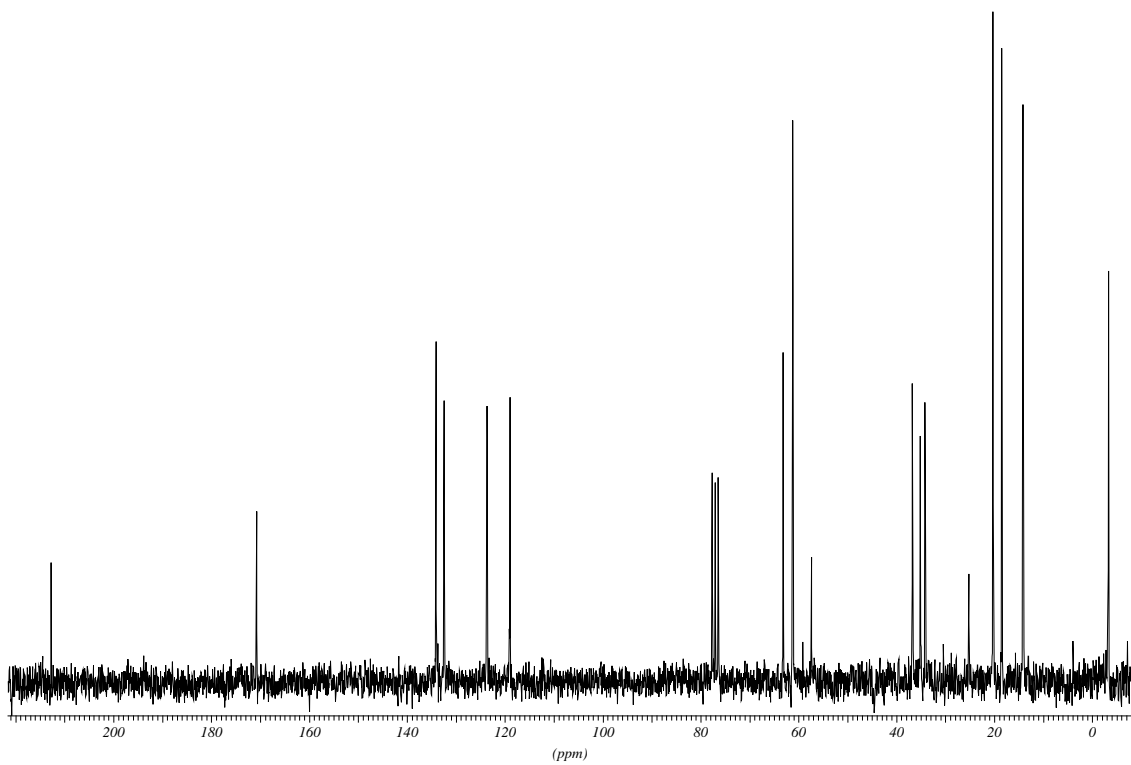
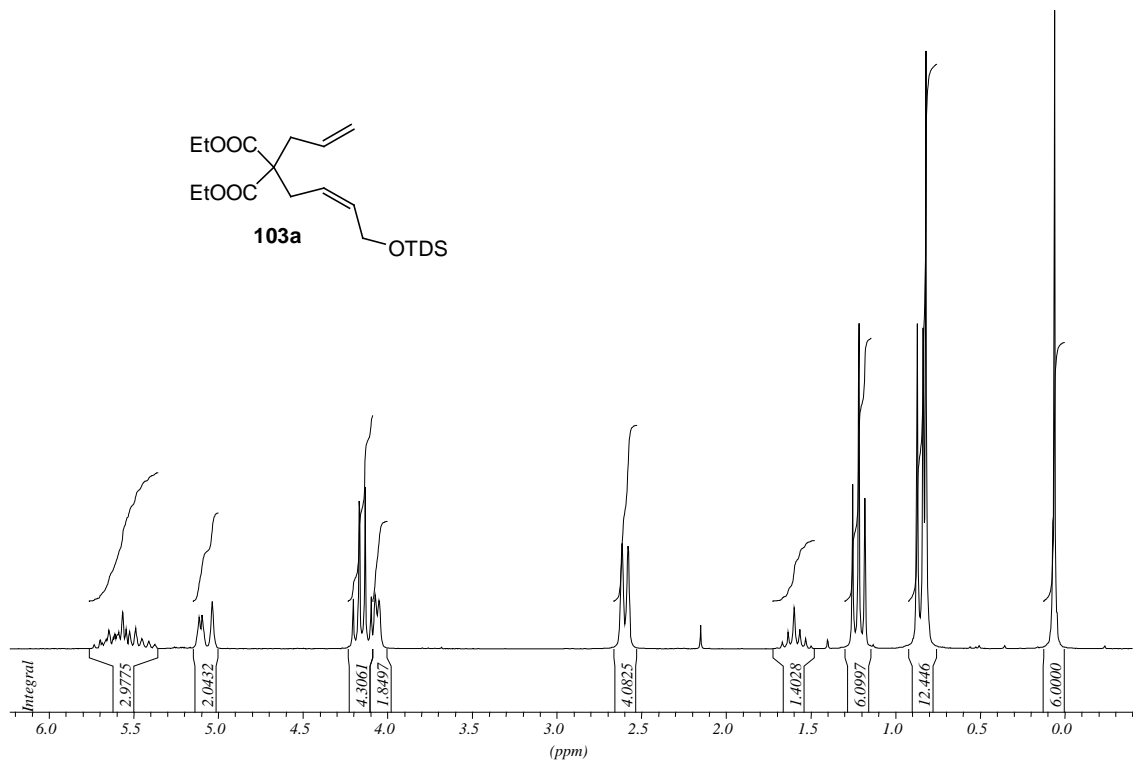


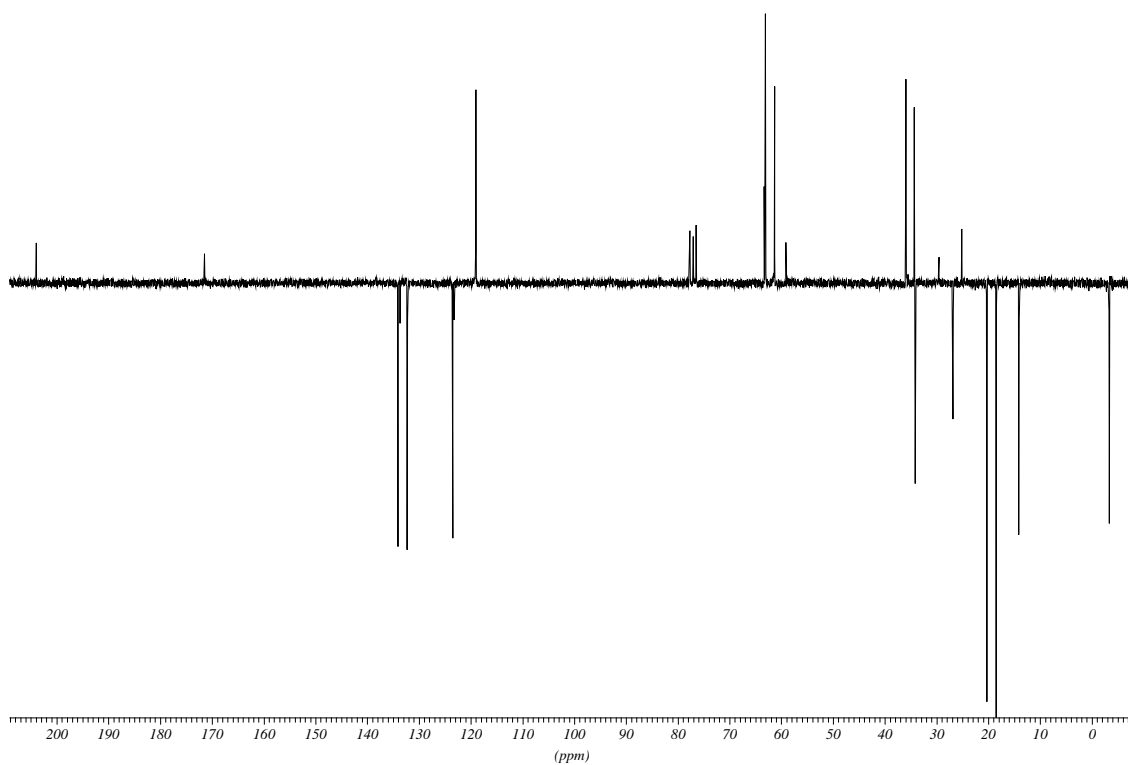
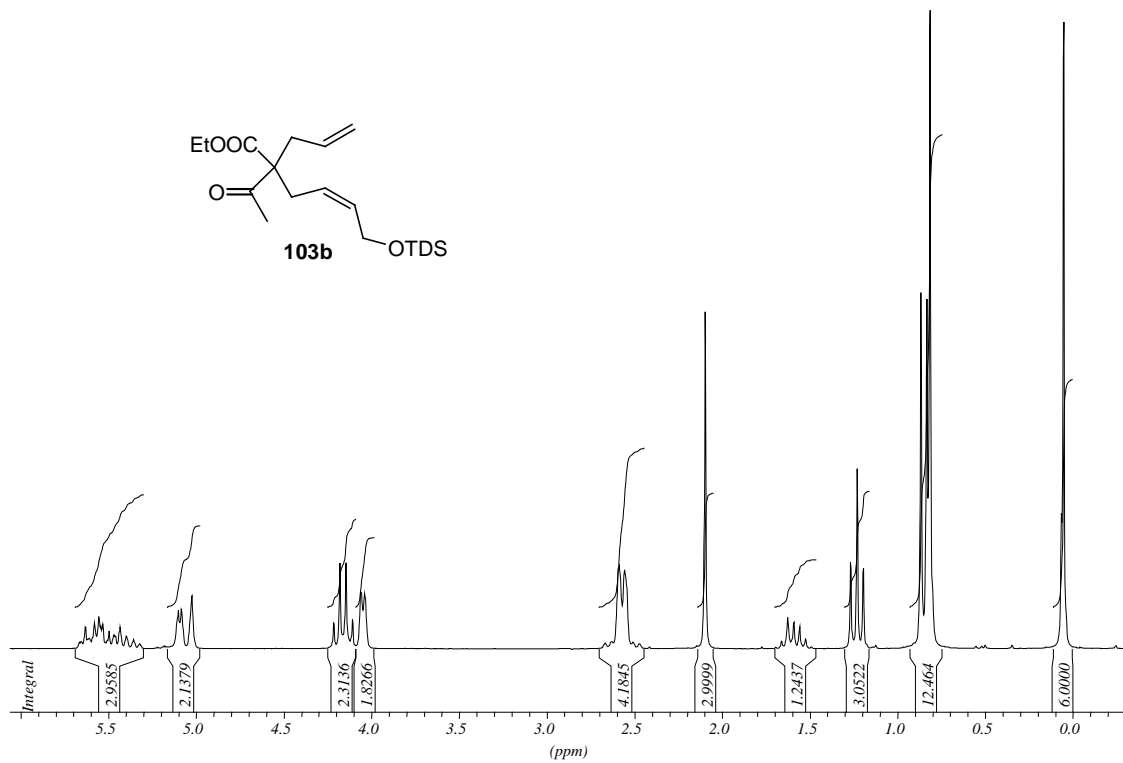
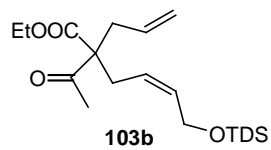


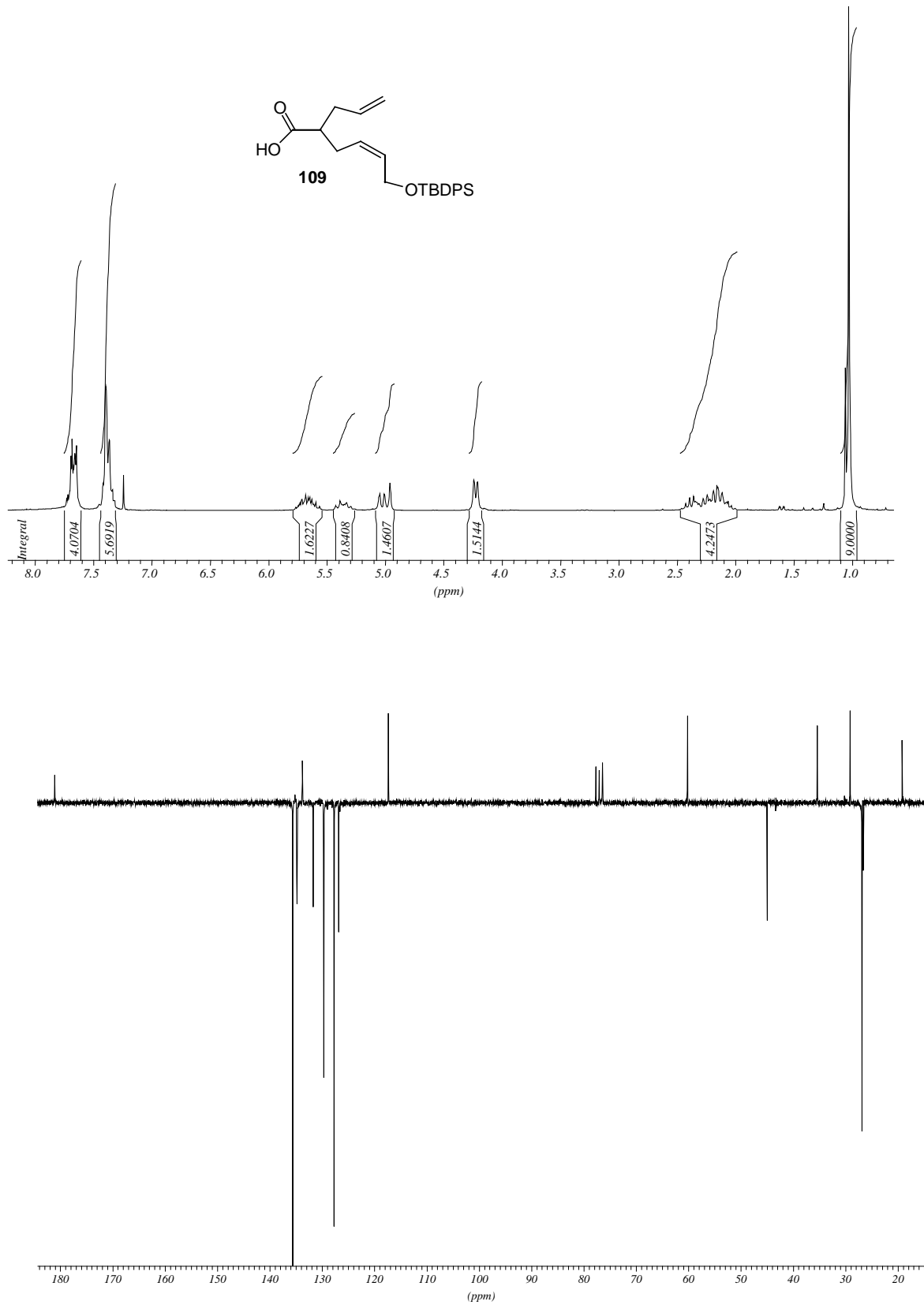




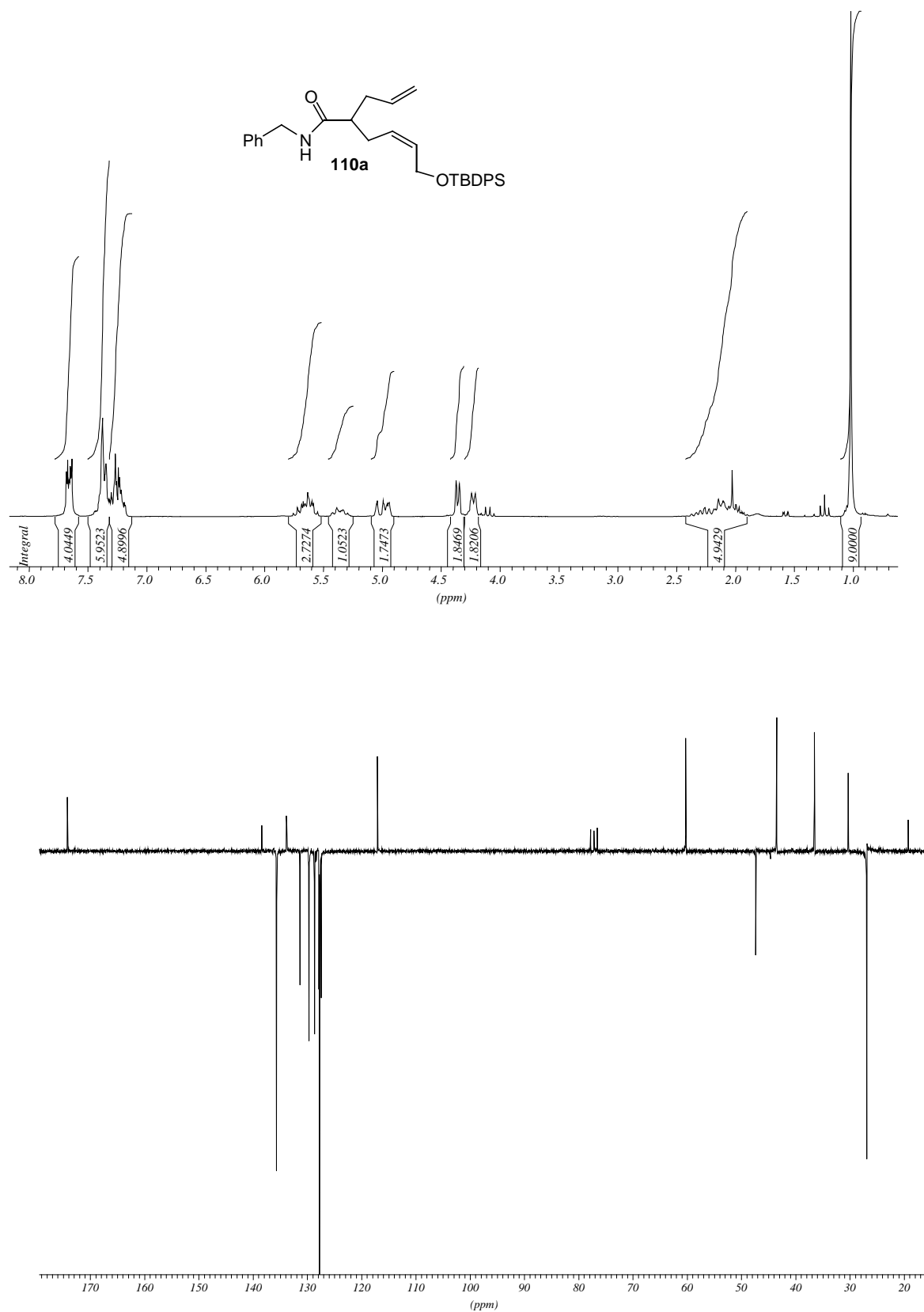


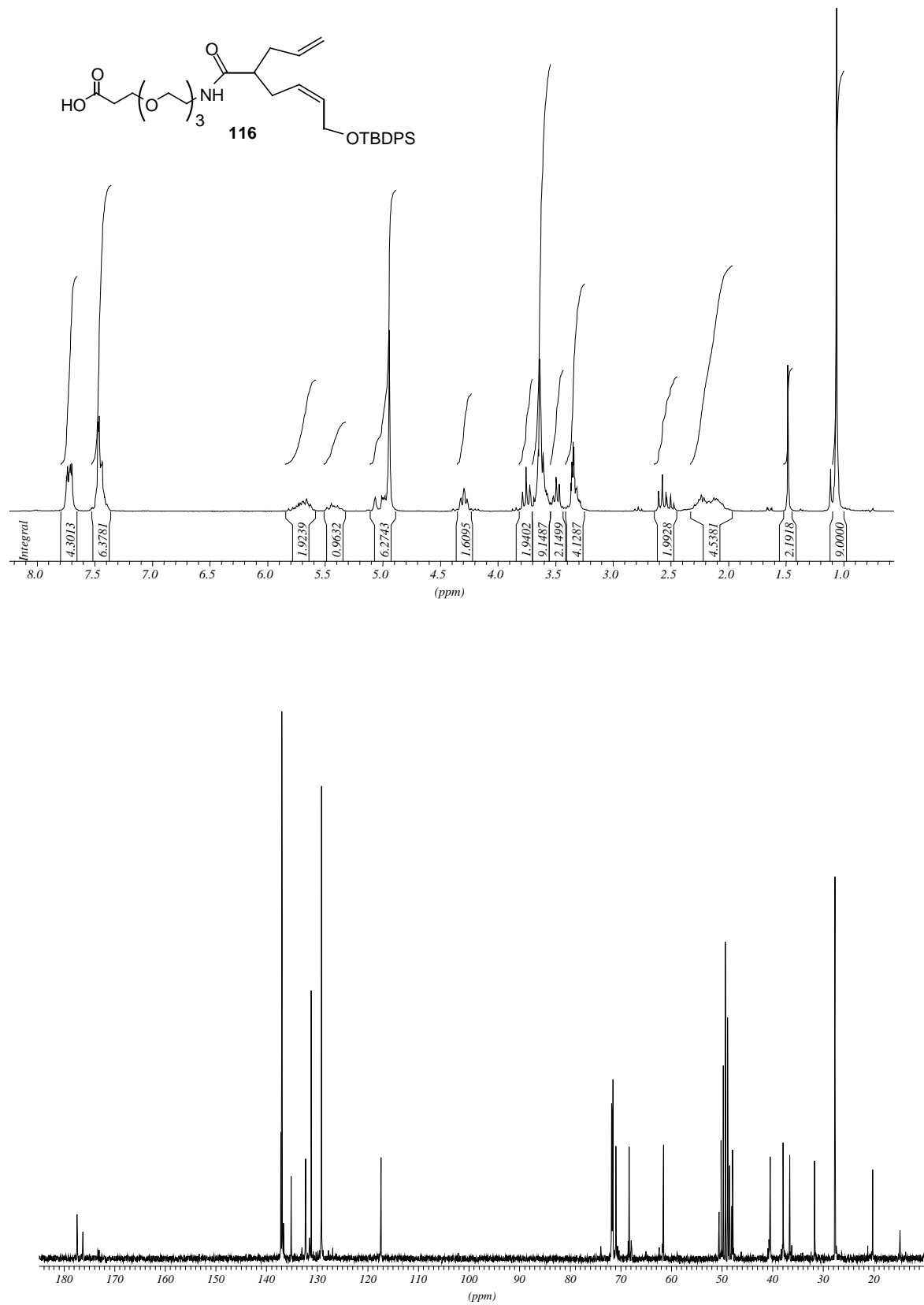


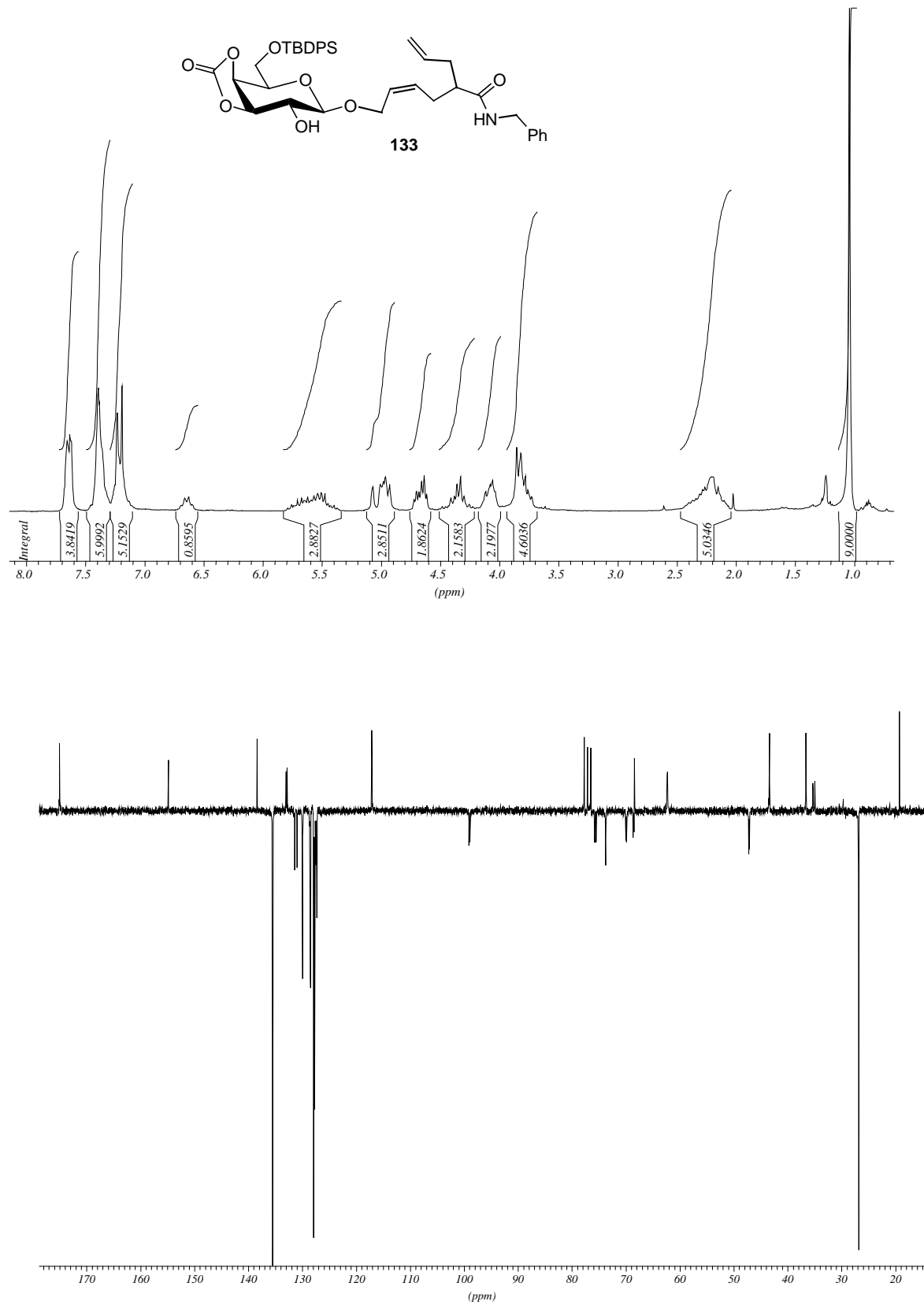


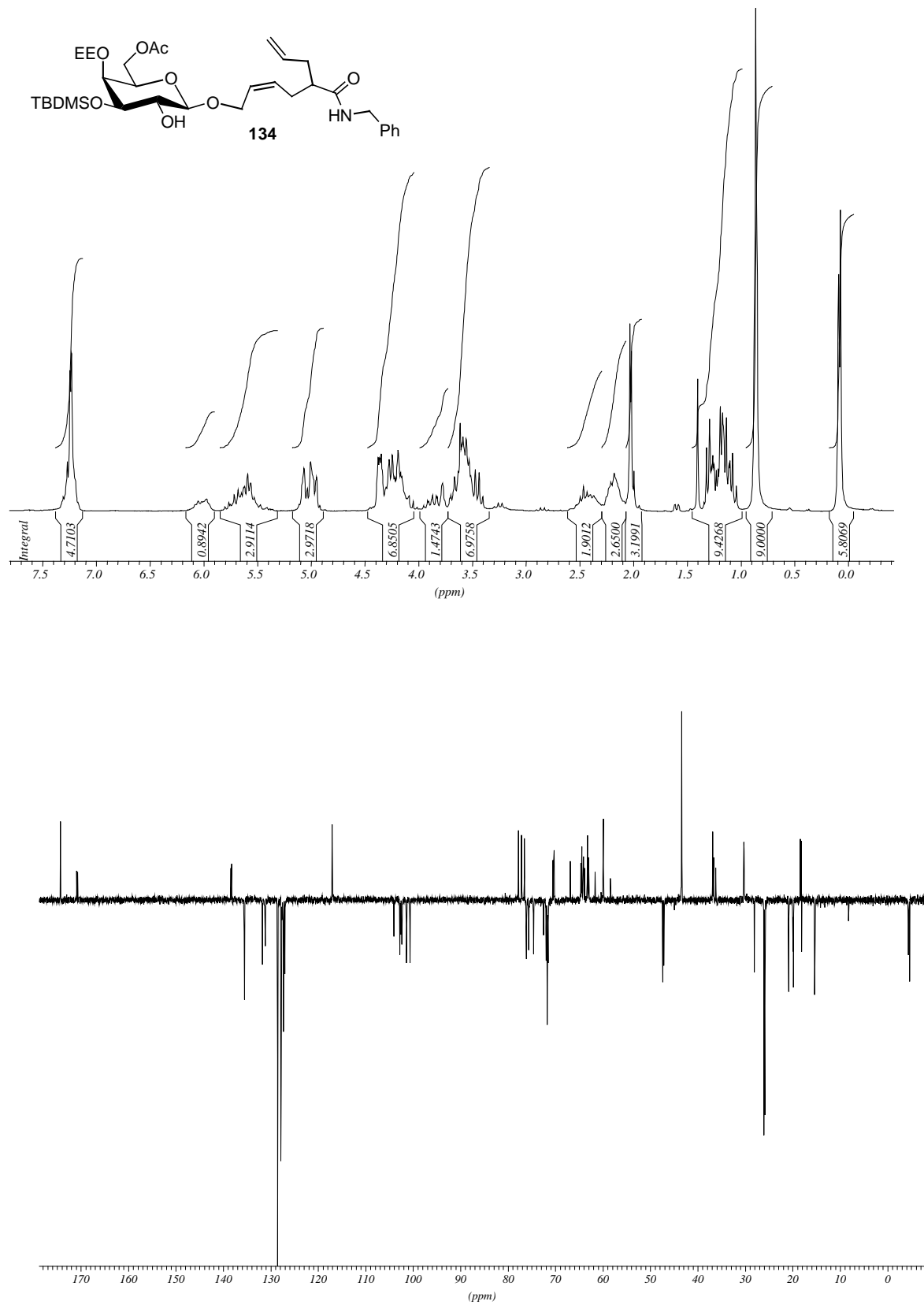


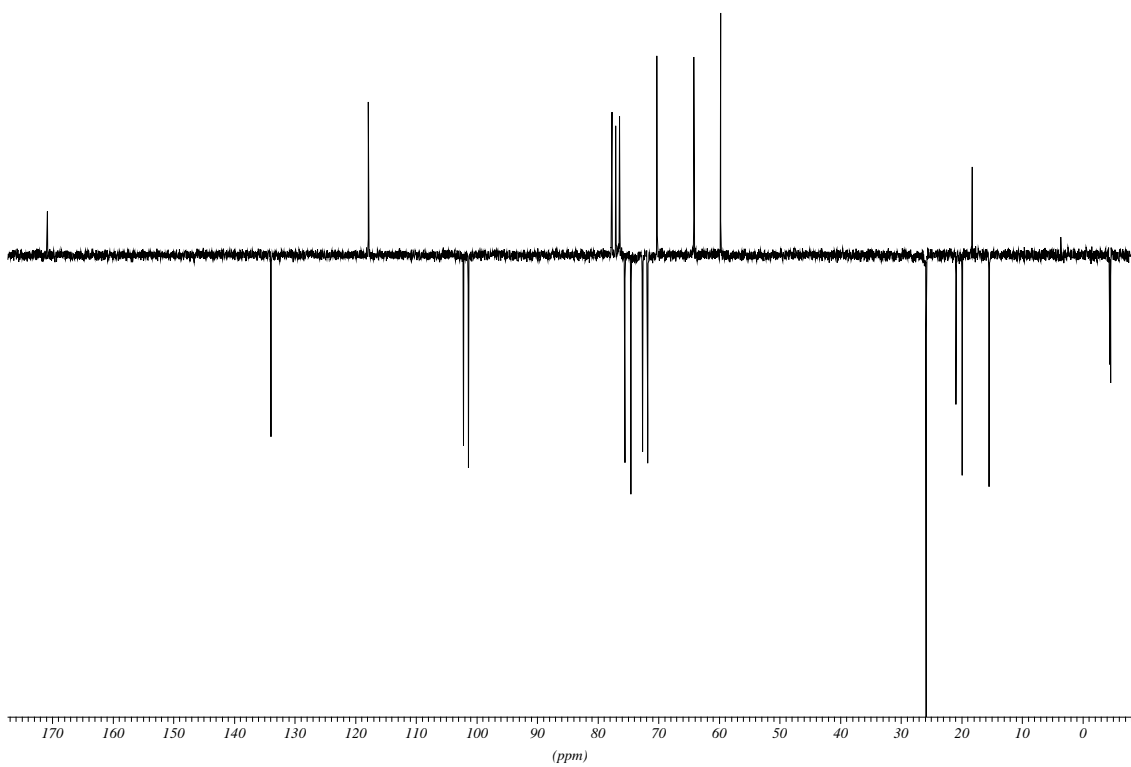
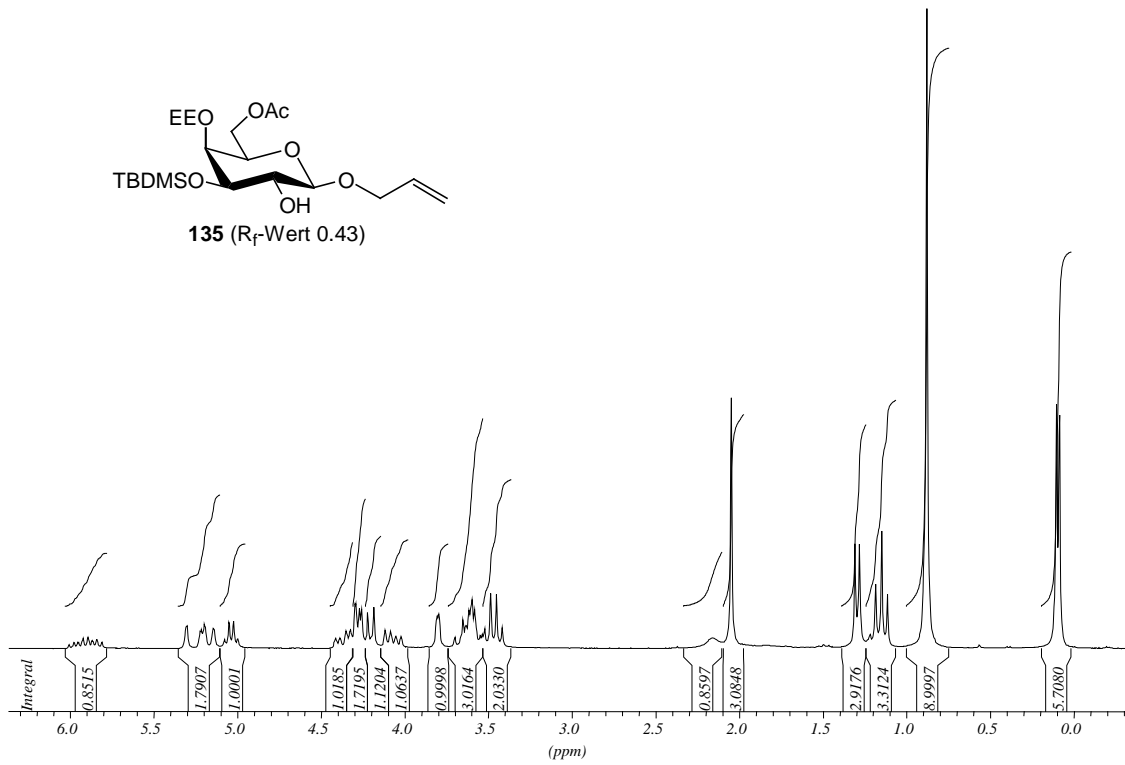
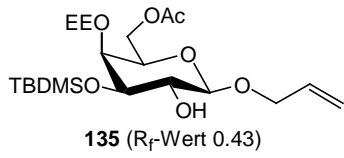


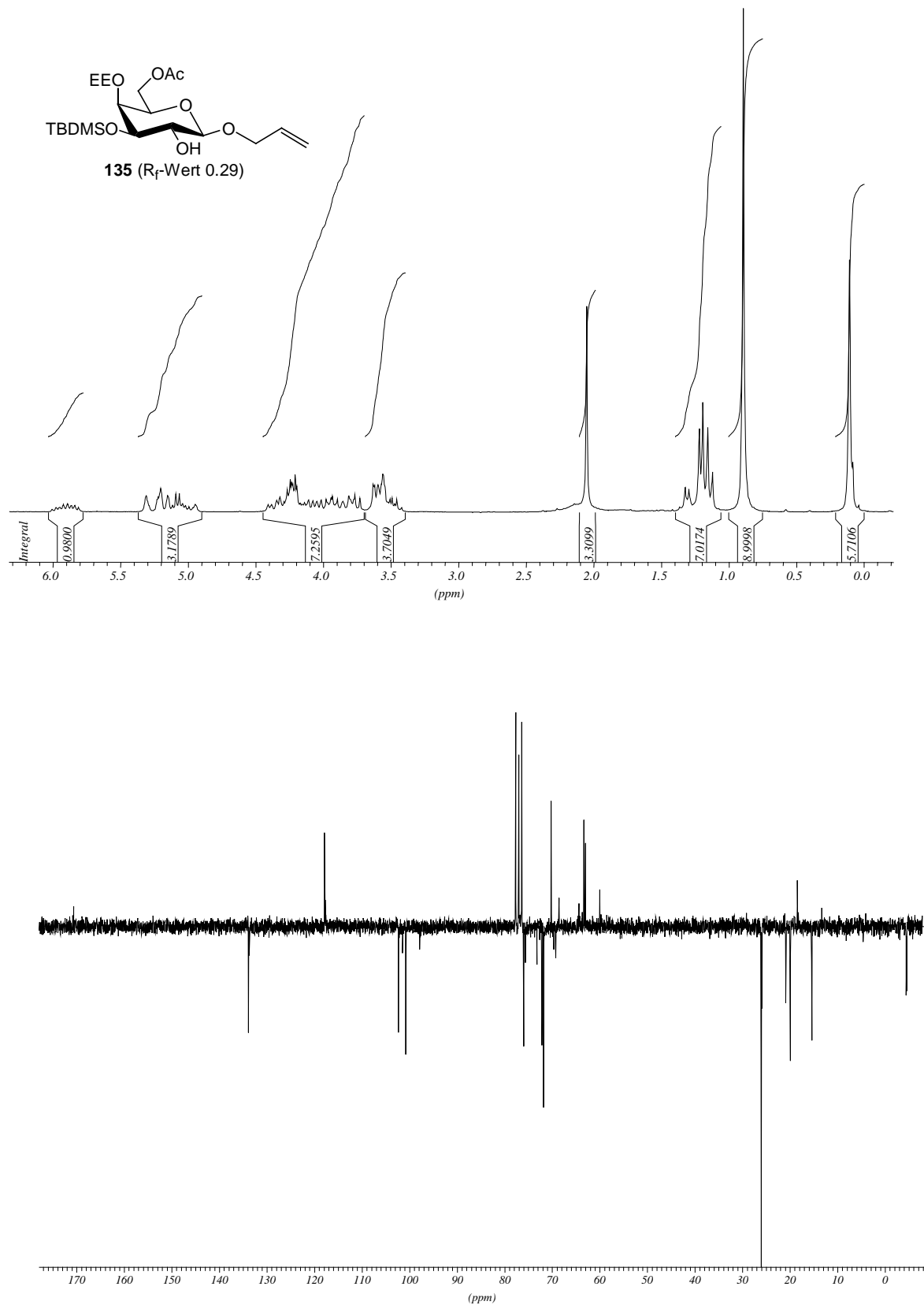


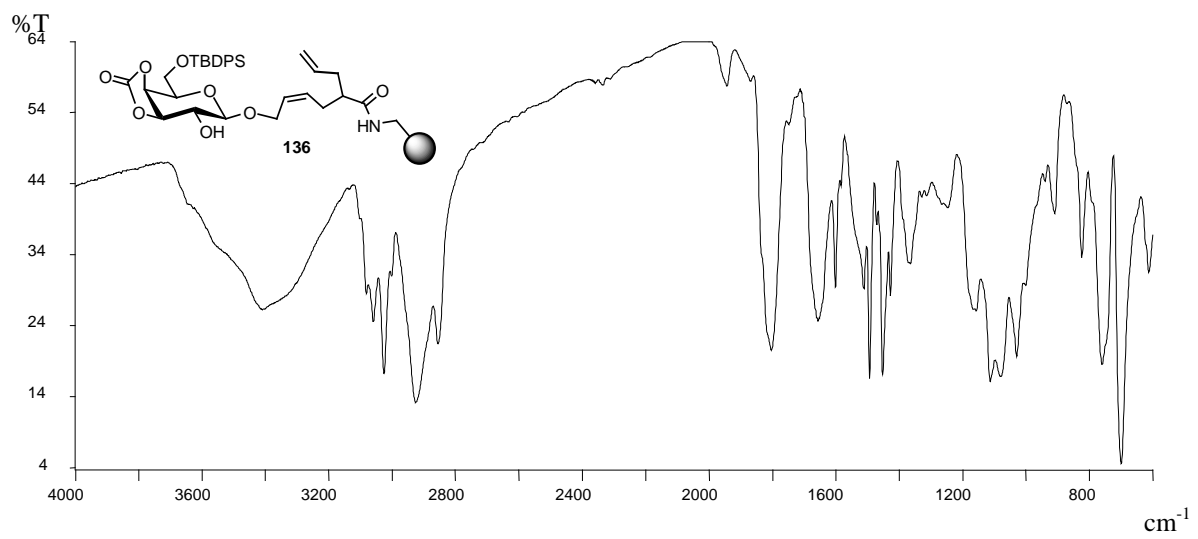
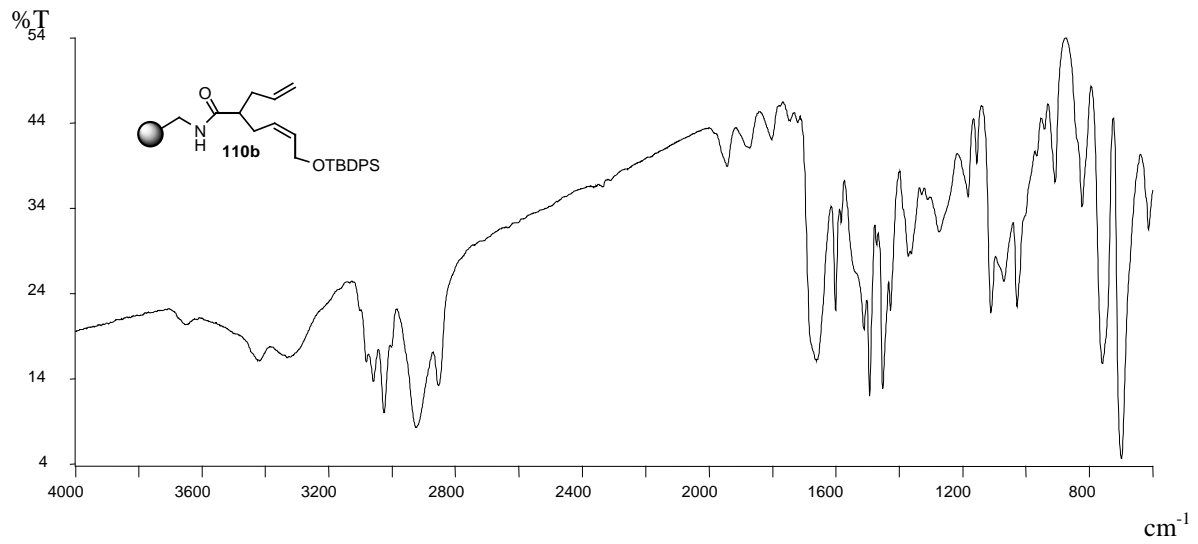
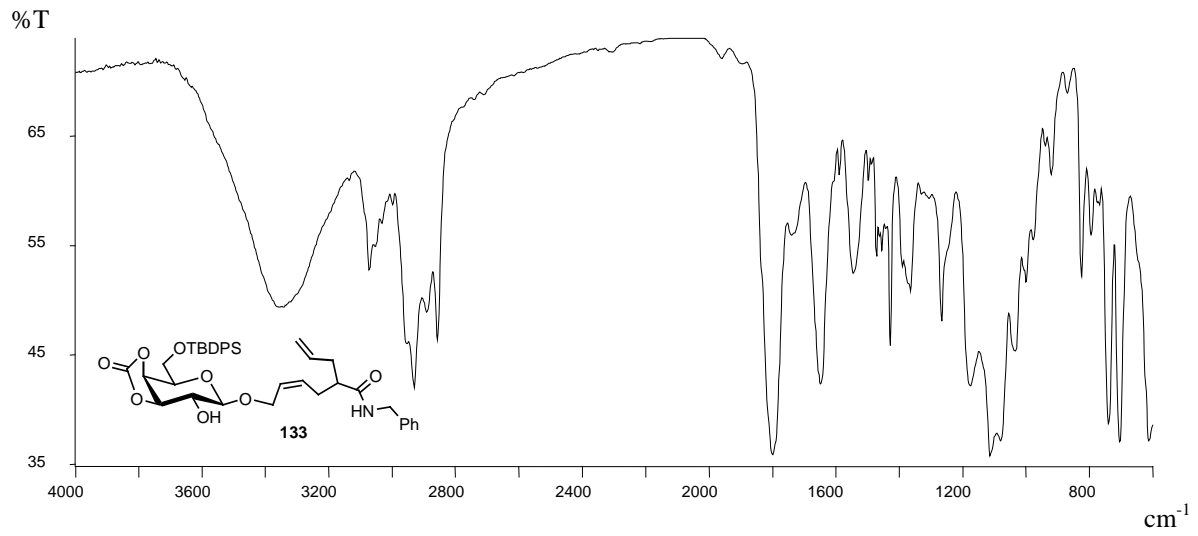


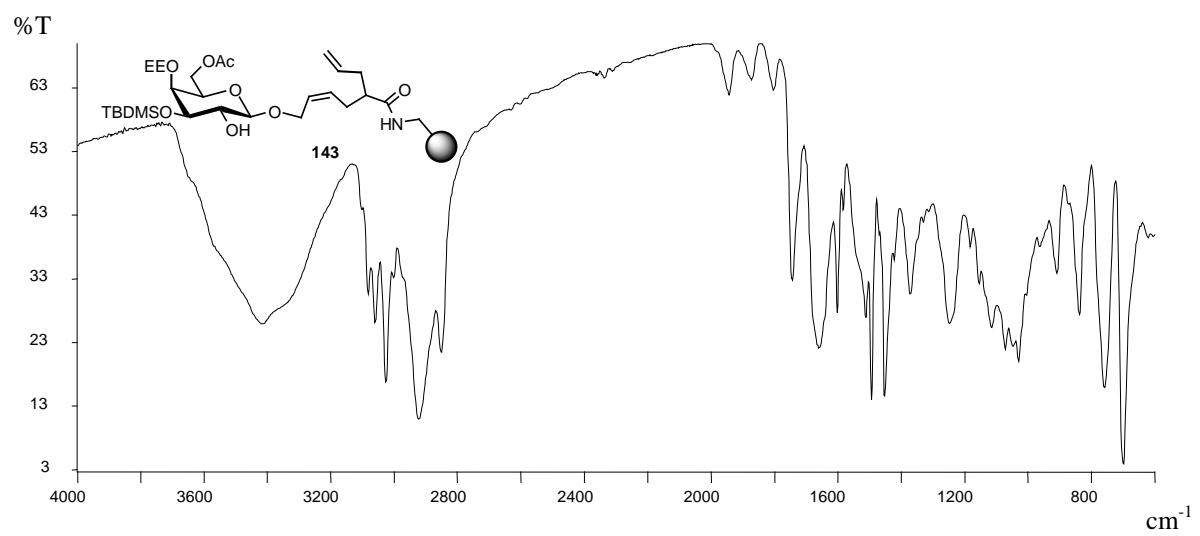
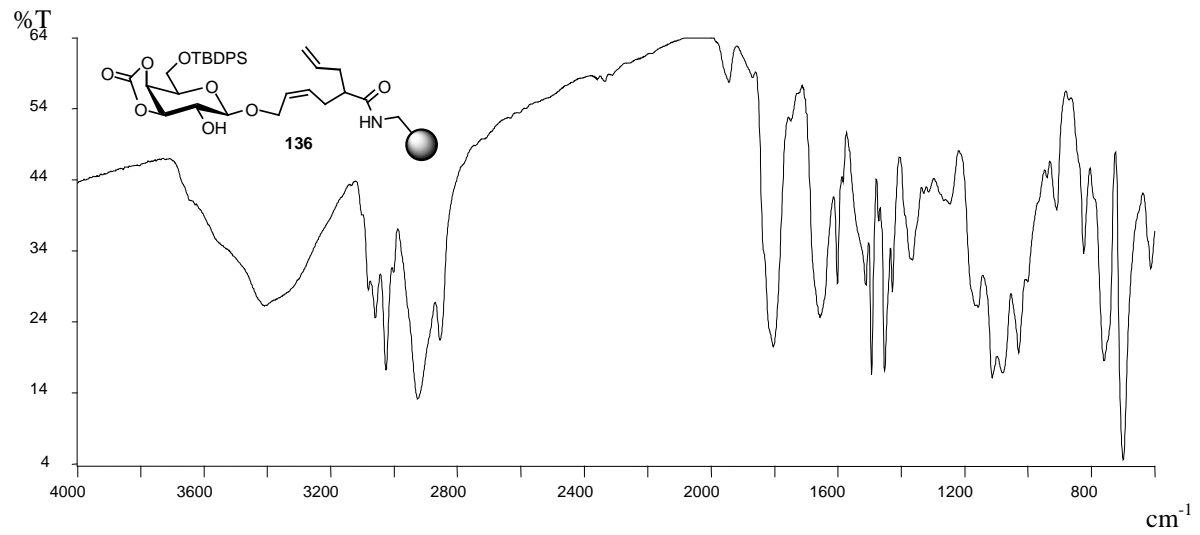
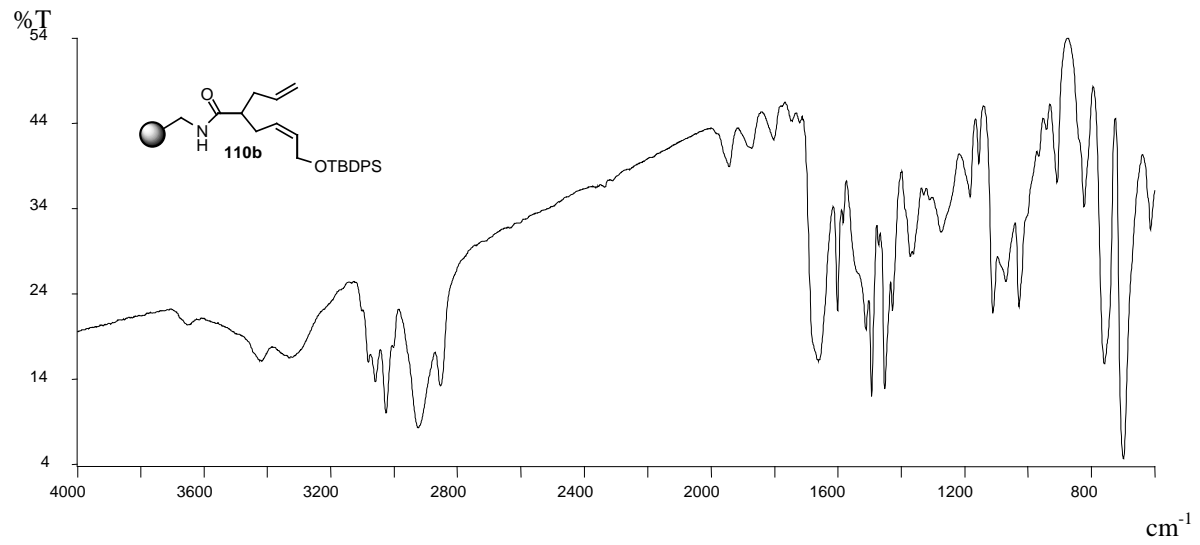




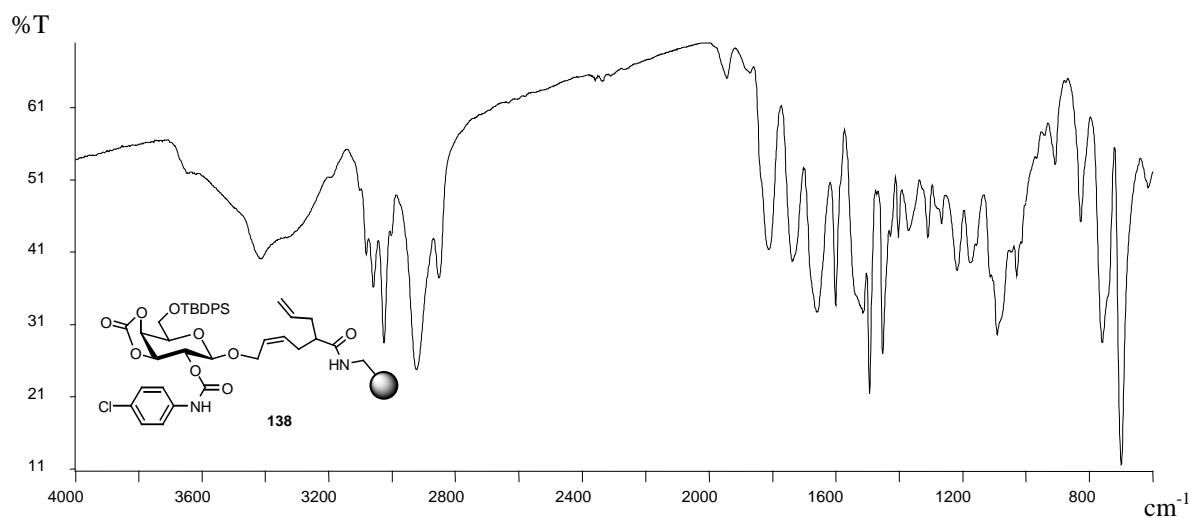
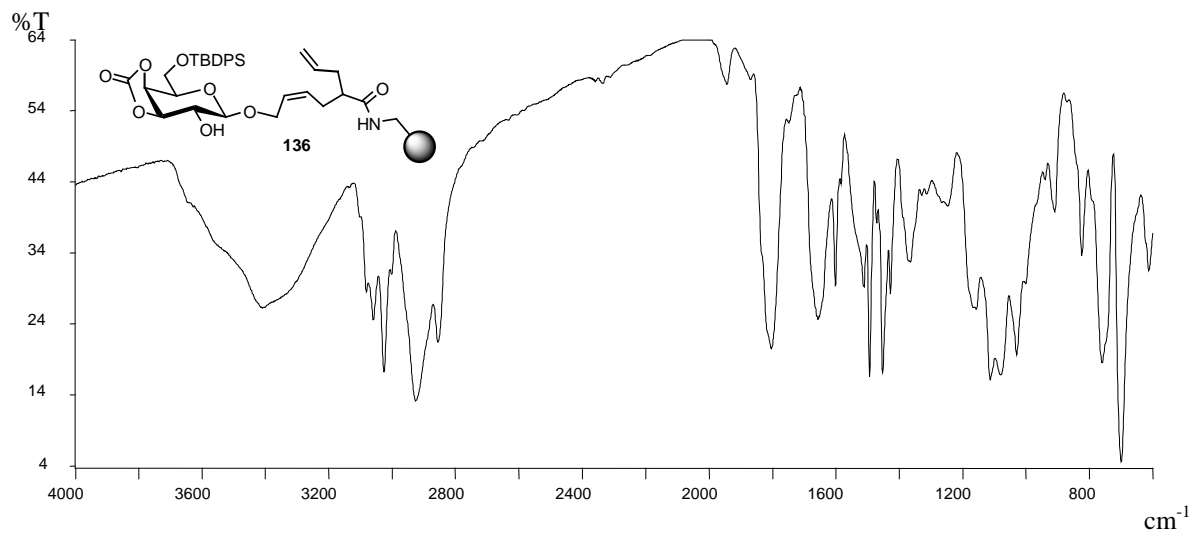
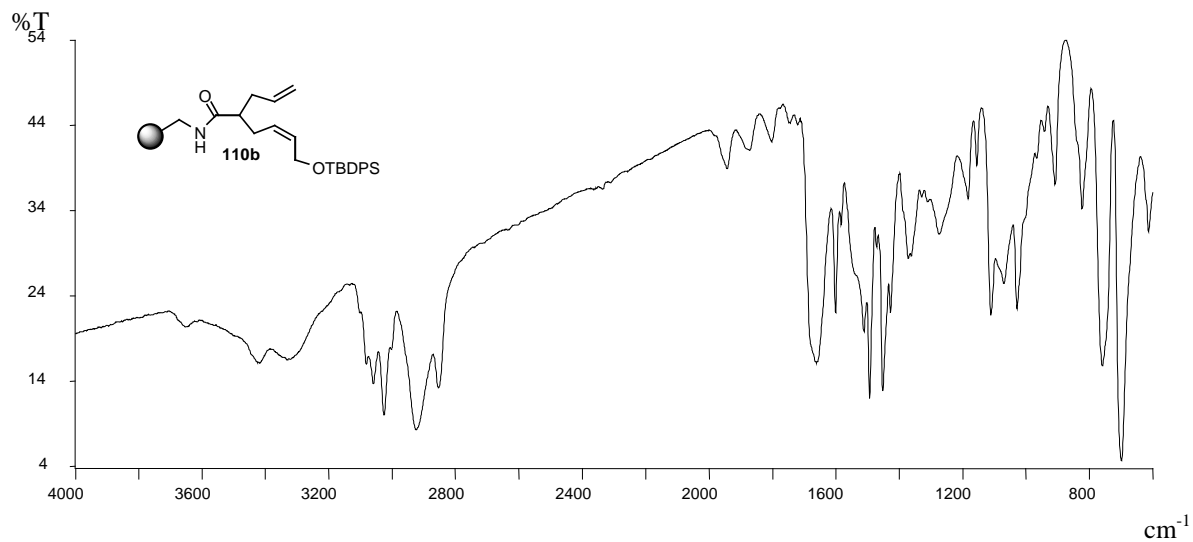


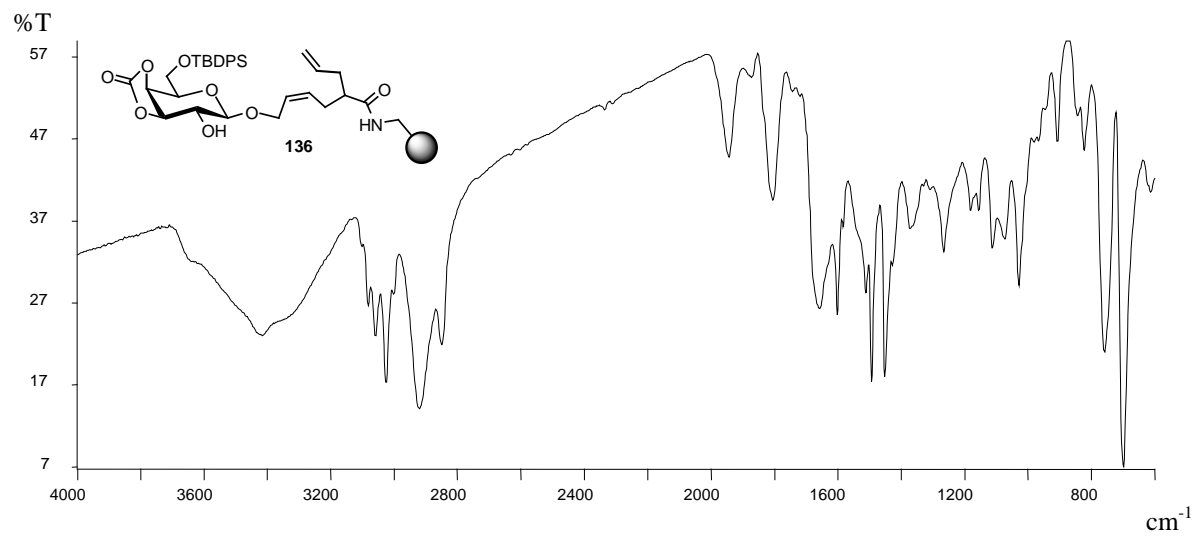
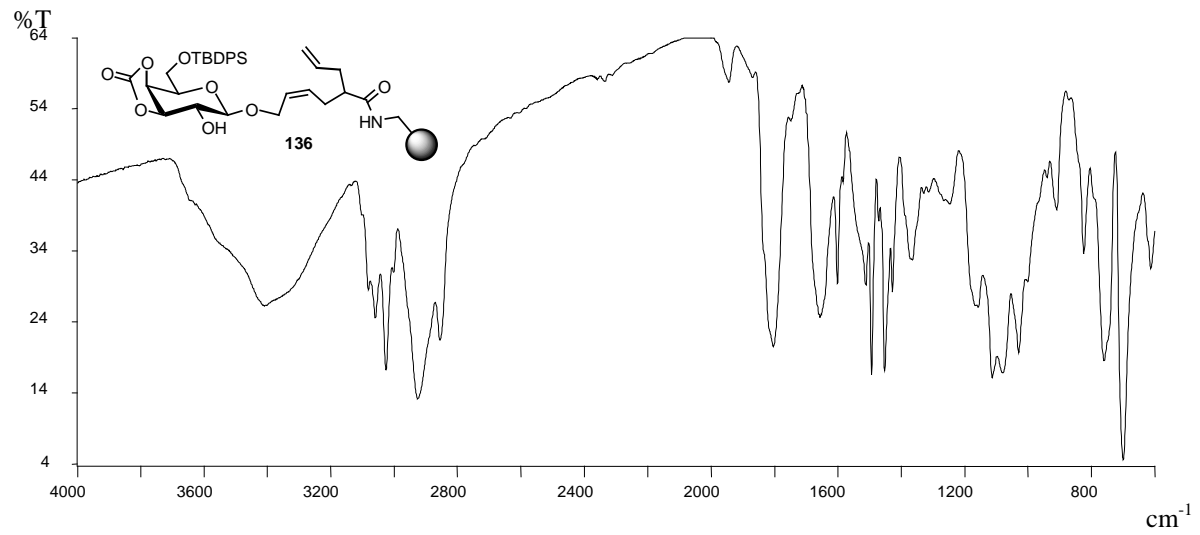
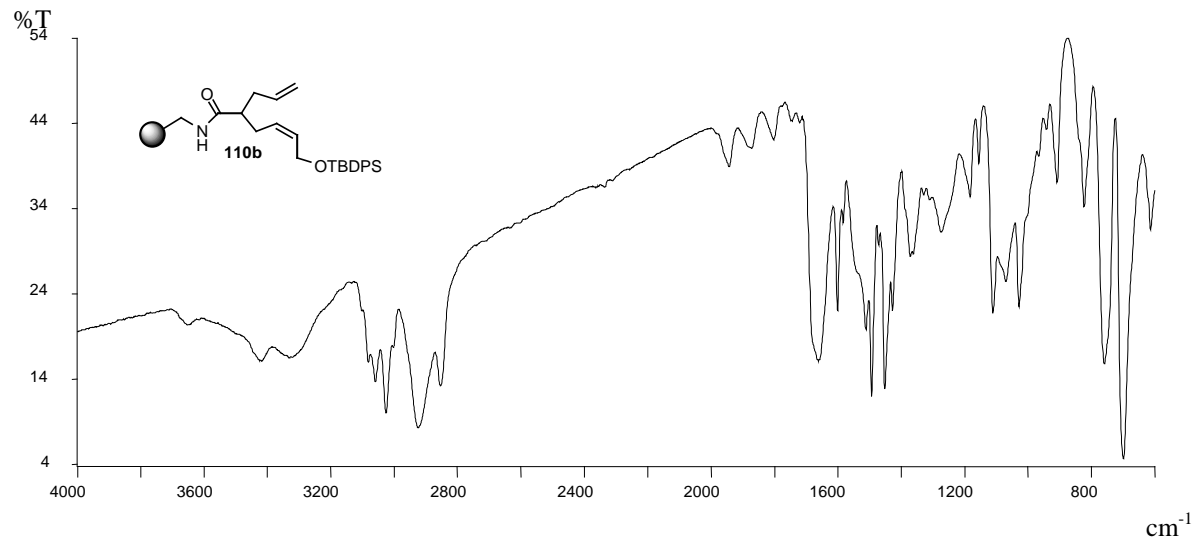


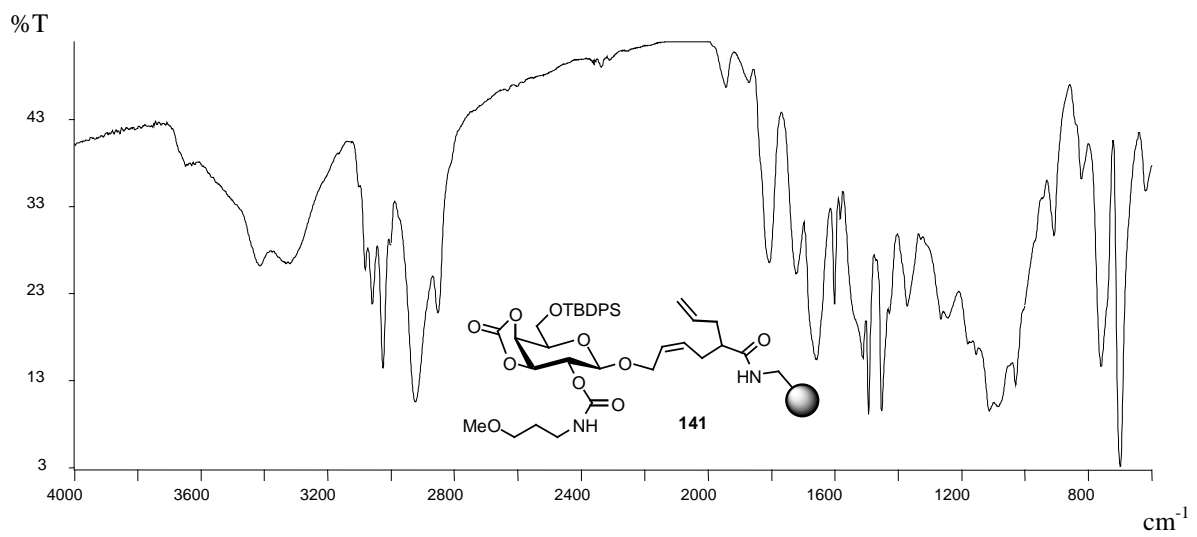
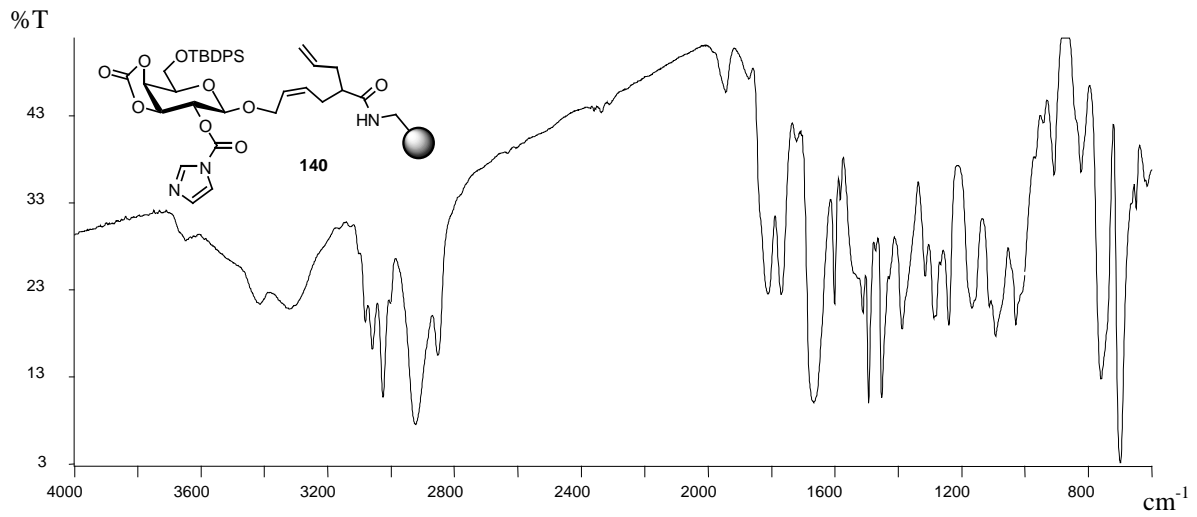
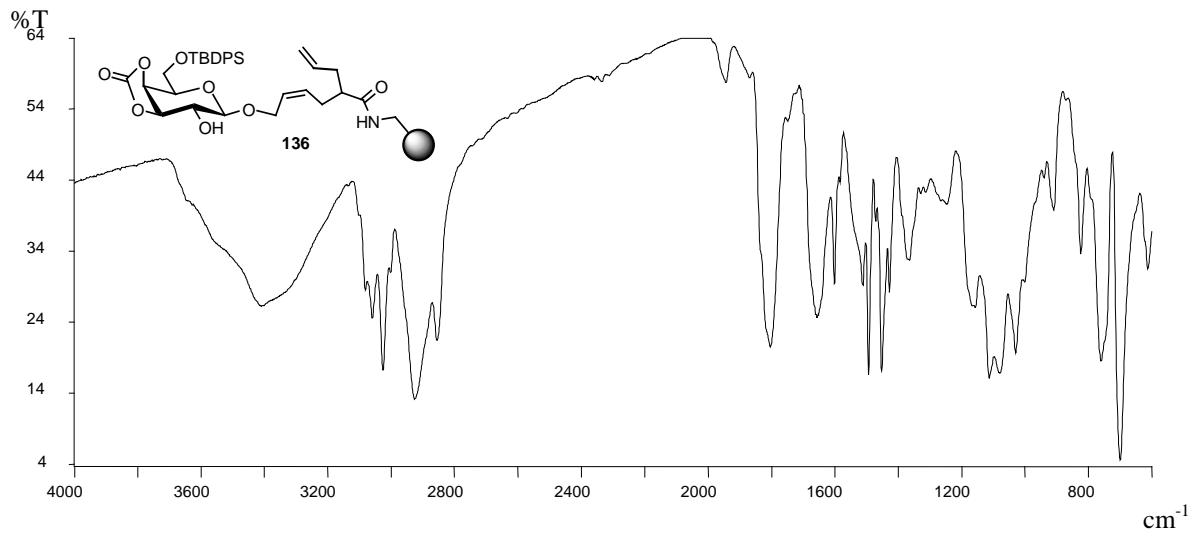


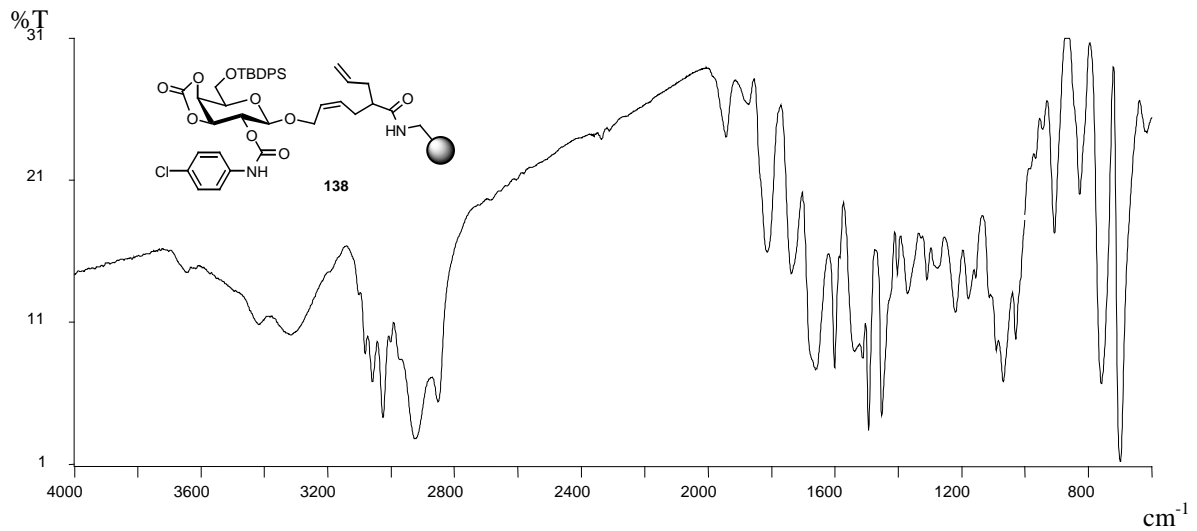




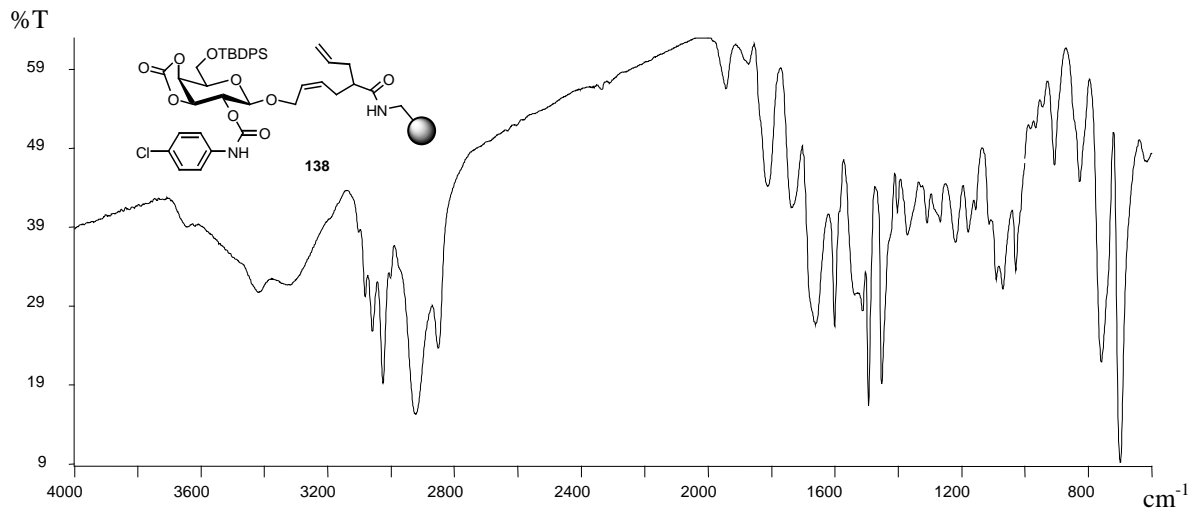




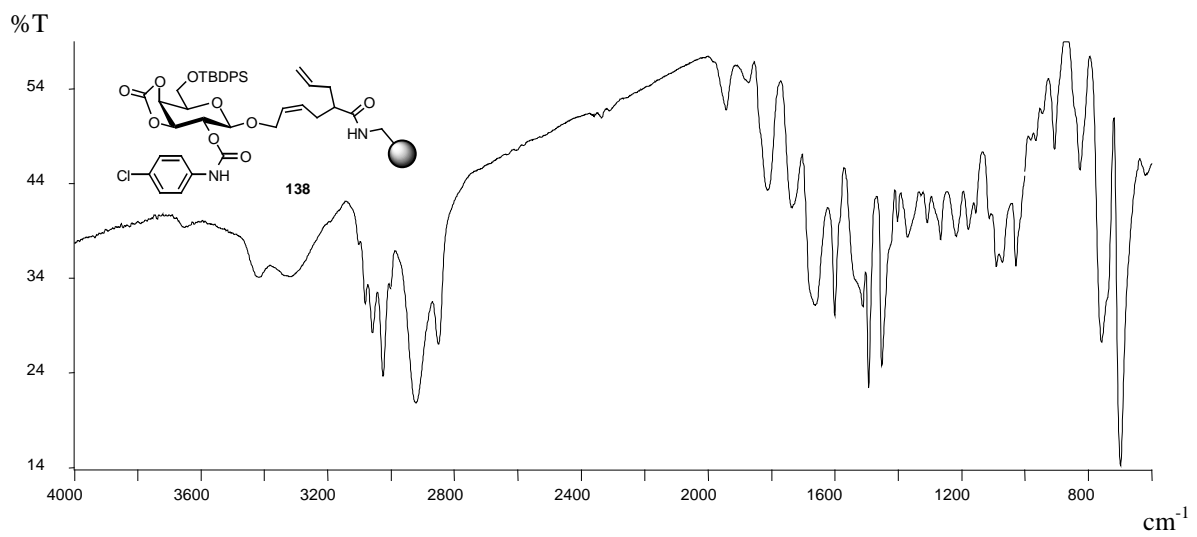




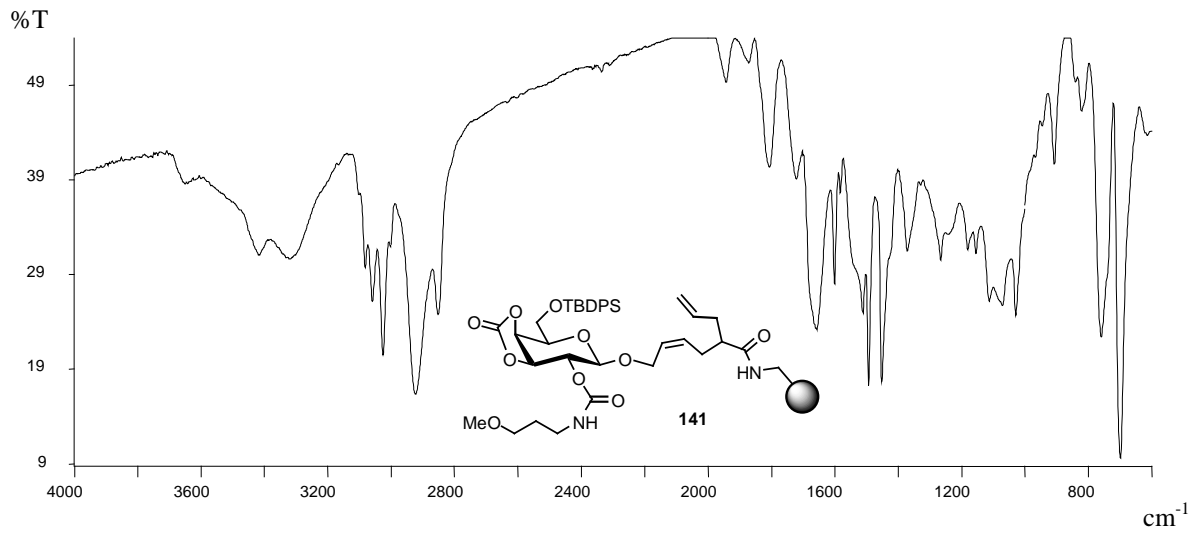
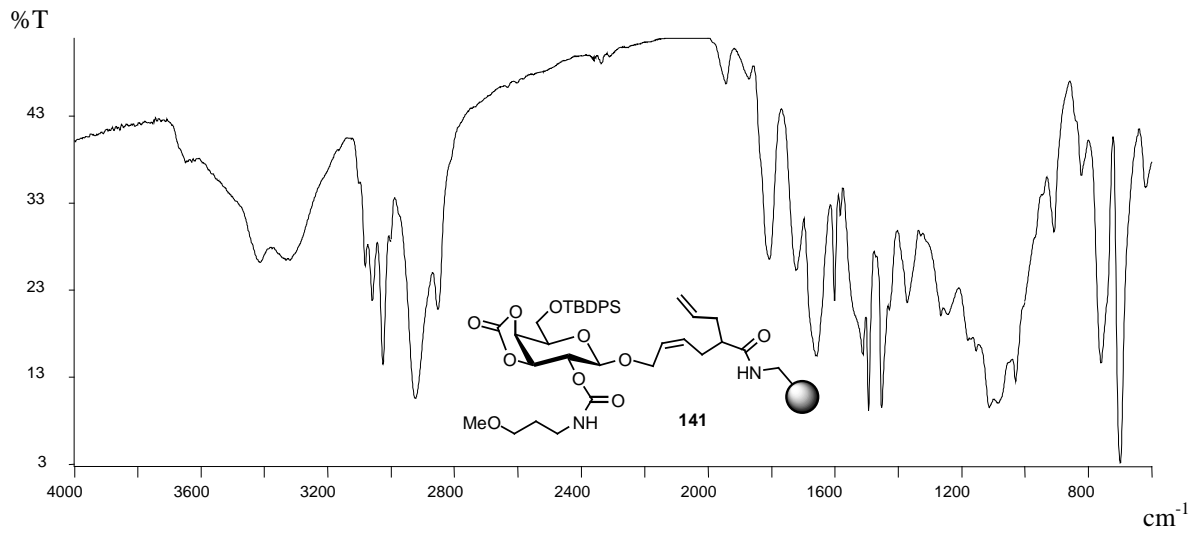
nach 1. Behandeln mit **91** (Grubbs-Katalysator), 25% Spaltung



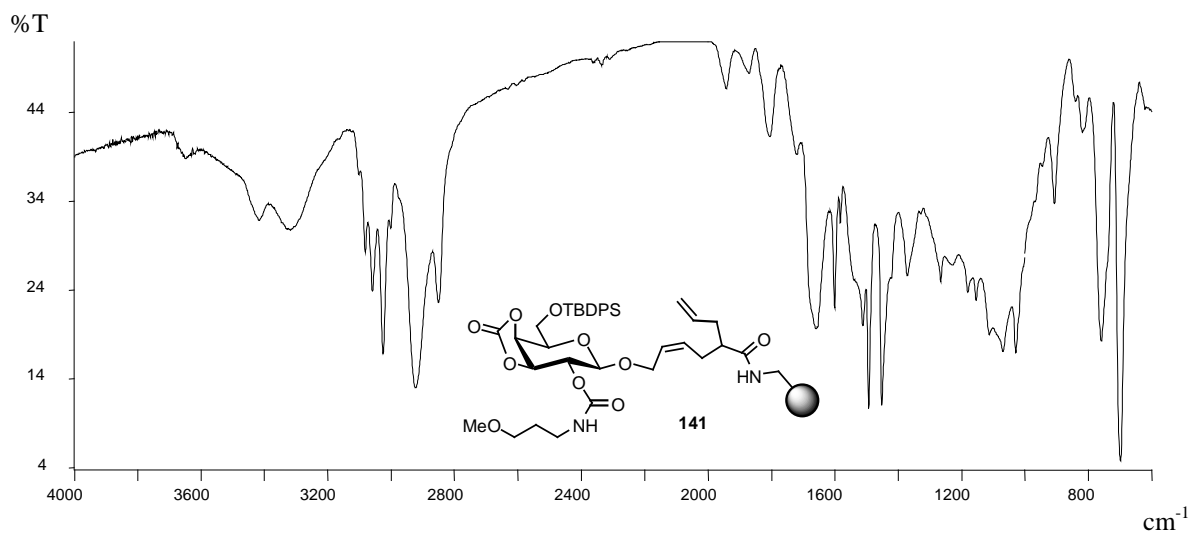
nach 2. Behandeln mit **91** (Grubbs-Katalysator), zus. 10% Spaltung



nach 3. Behandeln mit **91** (Grubbs-Katalysator), zus. 5% Spaltung



nach 1. Behandeln mit **91** (Grubbs-Katalysator), 50% Spaltung



nach 2. Behandeln mit **91** (Grubbs-Katalysator), zus. 15% Spaltung

Wir wissen aber, daß denen, die Gott lieben, alle Dinge zum  
Guten mitwirken, denen, die nach seinem Vorsatz berufen sind.

Röm 8<sup>28</sup>