

**Neue Katalysatoren für die asymmetrische *Strecker*-Reaktion auf
Kohlenhydratbasis – Struktur-Wirkungsbeziehungen und
Strukturoptimierung**

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

Christine Hoben
geboren in Mainz

Mainz, Februar 2006

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von August 2002 bis November 2005
am Institut für Organische Chemie
Der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Kunz angefertigt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
	1.1 Homochiralität in der Natur	1
	1.2 Chiralität in der Chemie	2
	1.3 Asymmetrische Synthese	4
2	Zielsetzung	15
3	Vorspann	
	3.1 Schutzgruppenstrategie	17
	3.2 Synthese der grundlegenden Glucosebausteine	18
	3.3 Synthese des Aminosäurebausteins	19
	3.4 Synthese des Salicylaldehydbausteins	20
	3.5 Mechanismus der Harnstoffbildung nach <i>Pintér</i> und <i>Kovács</i>	21
	3.6 Synthese des Imins	22
4	Allgemeiner Teil	
	4.1 Festphasenkatalysatoren	23
	4.1.1 Ein verlängerter Anker	25
	4.1.2 Flexibilisierung des Ankers	27
	4.1.3 Ein Neues Ankersystem	31
	4.1.4 Einfluss der Verankerungsposition	35
	4.2 Versuche zu anderen mechanistisch interessanten Strukturvariationen	42
	4.2.1 Variation des Salicylaldehyd-Teils	42
	4.2.2 Variation an der Harnstoffgruppe	46
	4.2.3 Einfluß der Position der katalytisch aktiven Seitenketten	49
	4.2.4 Cyclische Strukturen	57
	4.3 Variation des Katalysatorgerüsts – andere Zucker	61
	4.3.1 Galactose	61
	4.3.2 Arabinose/Xylose	67
5	Zusammenfassung	83
6	Anhang	
	6.1 Übersicht der diskutierten Strukturen	90
	6.2 Katalyse	91

6.3	Enzymkatalyse	92
6.4	MM2-Methode	93
6.4.1	Potentialenergiehyperfläche	93
6.4.2	Kraftfeldmethoden	94
7	Experimenteller Teil	
7.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte	95
7.1.1	Reaktionen in Lösung	95
7.1.2	Reaktionen an fester Phase	95
7.1.3	Lösungsmittel, Reagenzien und Harze	96
7.1.4	Chromatographische Methoden	96
7.1.5	Messgeräte	97
7.2	Synthesevorschriften und analytische Daten dargestellter Verbindungen	98
7.2.1	Grundlegende Bausteine	98
7.2.2	Synthesen zu Kapitel 4.1.1	106
7.2.3	Synthesen zu Kapitel 4.1.2	111
7.2.4	Synthesen zu Kapitel 4.1.3	118
7.2.5	Synthesen zu Kapitel 4.1.4	128
7.2.6	Synthesen zu Kapitel 4.2.1	147
7.2.7	Synthesen zu Kapitel 4.2.2	152
7.2.8	Synthesen zu Kapitel 4.2.3	155
7.2.9	Synthesen zu Kapitel 4.2.4	170
7.2.10	Synthesen zu Kapitel 4.3.1	189
7.2.11	Synthesen zu Kapitel 4.3.2	196
8	Literaturverzeichnis	221
9	Spektrenanhang	226

Verwendete Abkürzungen

α	Spezifischer Drehwert
Abb.	Abbildung
absol.	absolutiert
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
Aloc	Allylocarbonyl
äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
bd	breites Dublett
ber.	Berechnet
Bernsteins.	Bernsteinsäure
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
Bu	Butyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOPCI	<i>N,N</i> -bis[2-oxo-3-oxazolidinyl]phosphordiamidchlorid
c	Konzentration
CAMP	Cyclohexyl- <i>o</i> -anisylmethylphosphan
CH	Cyclohexan
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett, Tag(e)
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
dd	Dublett vom Dublett
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIOP	2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphonyl)butan
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	enantiomeric excess
EE	Essigsäureethylester
ESI-MS	Elektrospray Ionisation-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
et al.	et alii
Et ₂ O	Diethylether
FD-MS	field desorption-Massenspektrometrie
Fmoc	Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
G	Freie Enthalpie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Harnst.	Harnstoff
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

<i>i. (Hoch)Vak.</i>	im (Hoch)vakuum
'Pr	<i>iso</i> -Propyl
J	Kopplungskonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
K	Gleichgewichtskonstante
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
m	Multipllett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
n. b.	nicht bestimmt
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
n. v.	nicht vollständig
OAc	Acetat
PAMP	Phenyl- <i>o</i> -anisylmethylphosphan
pd	Pseudodublett
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PivCl	Pivalinsäurechlorid
ppm	parts per million
pt	Pseudotriplett
PTSS/ <i>p</i> -TsOH	Paratoluolsulfonsäure
q	Quartett
quant.	Quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
RP-HPLC	Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography
s	Singulett
S	Entropie
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAHS	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumhydrogensulfat
TBDPS	<i>tert</i> -Butyl-diphenylsilyl
TBTU	O-(Benzotriazol-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluoroborat
TDAP	Tris-(dimethylamino)-phosphin
Teoc	Triethylsilylethoxycarbonyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
TMSN ₃	Trimethylsilylazid
TPSCI	Triphenylsilylchlorid
Troc	Trichlorethoxycarbonyl
UV	ultraviolett
ZCl	Chlorameisensäurebenzylester
Zers.	Zersetzung

1 Einleitung

1.1 Homochiralität in der Natur

Das Auftreten von Bild und Spiegelbild ist in unserer Umgebung, in der belebten und unbelebten Natur immer wieder anzutreffen. Beispiele dafür sind die menschlichen Hände und Füße, Schneckenhäuser, Links- und Rechtsgewinde bei Schrauben oder die Wachstumsrichtung von rankenden Pflanzen wie Bohne oder Hopfen.

Auf molekularer Ebene zeigt sich die grundlegende Bedeutung des Chiralitätsphänomens: Fast alle biologischen und physiologischen Prozesse basieren auf chiraler Erkennung. Enzyme und Rezeptoren reagieren mittels ihrer eigenen Chiralität hochspezifisch mit nur einem der beiden möglichen Substrat-Enantiomere.

Die Frage, wie die Natur gezielt chirale Substanzen einer bestimmten Konfiguration herzustellen in der Lage ist, wird noch immer kontrovers diskutiert. Um aus einem achiralen Edukt ein chirales Produkt in nicht racemischer Zusammensetzung zu synthetisieren, muß in mindestens einem Reaktionsschritt ein chiraler Reaktionspartner verwendet oder ein nicht-racemischer Übergangszustand durchlaufen werden.

Grundlage einiger Theorien ist die sogenannte Paritätsverletzung der schwachen Wechselwirkung, für deren Nachweis *T. D. Lee* und *C. N. Yang* 1957 den Nobelpreis für Physik¹ erhielten. Diese Paritätsverletzung, also die Chiralität der schwachen Kernkraft, hat zur Folge, dass beim β -Zerfall ausschließlich Elektronen mit linkshändigem und Antineutrinos mit rechtshändigem Spin entstehen.

Eine Erklärung für die Herkunft der Homochiralität in Biomolekülen wäre demnach, dass die asymmetrische β -Strahlung² (z. B. entstanden aus den natürlichen Zerfallsreihen ^{14}C und ^{40}K), ihre chirale Information auf die zunächst racemische Umgebung durch Coulomb-Wechselwirkung³ übertragen hat.

Dies ist nur eine einer Reihe von Theorien, endgültige Schlüsse lassen sich aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit im Laboratorium allerdings nicht ziehen.

¹ Nobel Prize Lectures Physics 1942-1962, Elsevier, Amsterdam, 1964.

² a) M.-A. Bouchiat, L. Pottier, *Spektrum der Wissenschaft* **1984**, 8, 48-58; b) M. B. Green, *Spektrum der Wissenschaft* **1986**, 11, 54; c) E. N. Fortson, L. L. Lewis, *Phys. Rep.* **1984**, 113, 289.

³ J. S. Lewis, *Physics and Chemistry of the Solar System*, Academic Press Inc., San Diego, 1985.

1.2 Chiralität in der Chemie

Entwicklung der Stereochemie

Anzeichen von optischer Aktivität bei chemischen Verbindungen stellte als erster *J. B. Biot* 1815 an Zuckerlösungen fest: sie drehen die Ebene linear polarisierten Lichts. Sein Schüler *L. Pasteur*⁴ trennte 1848 mit Hilfe eines Mikroskops die beiden spiegelbildlichen Kristallformen von Ammonium-Natrium-Tartrat. Ihre wässrigen Lösungen hatten einander entgegengesetzte Drehwerte des gleichen Betrags und *Pasteurs* Umkehrschluß war es, dass Stoffe, welche die Ebene linear polarisierten Lichts drehen, aus zwei zu einander spiegelbildlichen Molekülen bestehen. 1874 lieferten *van't Hoff*⁵ und *LeBel*⁶ unabhängig voneinander die Erklärung: sie postulierten für den gesättigten Kohlenstoff eine tetraedrische Struktur und zeigten auf, dass bei vier verschiedenen Substituenten zwei Möglichkeiten für deren Anordnung bestehen, woraus zwei zueinander spiegelbildliche Moleküle resultieren. Sie bezeichneten das zentrale Kohlenstoffatom als Asymmetriezentrum, 30 Jahre später führte *Lord Kelvin*⁷ den Begriff der Chiralität ein. 1894 führte *E. Fischer*⁸ mit der diastereoselektiven Synthese des Cyanhydrins der L-Arabinose die erste asymmetrische Synthese durch.

Bedeutung enantiomerenreiner Verbindungen

Das Ziel chemischer Synthese ist es in der Regel, auf kontrollierte und ökonomische Art, Wertprodukte aus gut zugänglichen Ausgangsverbindungen darzustellen. Der Wert eines Produktes ist in diesem Zusammenhang häufig mit seiner Reinheit und im Speziellen mit seiner optischen Reinheit verknüpft. Als Pharmaka werden immer selektivere Wirkstoffe gefordert, deren physiologische Wirksamkeit stark von der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren abhängt. Dies steht im direkten Zusammenhang mit der asymmetrischen Umgebung am Wirkort, also der Bindestelle an Enzymen oder Rezeptoren (Schlüssel-Schloß-Prinzip).

Im Jahr 2002 waren zehn enantiomerenreine Pharmaka mit einem jeweiligen Jahresumsatz von über einer Milliarde US\$ auf dem Markt⁹, allen voran die beiden HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Atorvastatin und Simvastatin (s. Abb. E1).

⁴ L. Pasteur, *Acad. Sci., Paris, C. R.* **1848**, 26, 535-538.

⁵ J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445-454.

⁶ J. A. LeBel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.

⁷ Lord Kelvin, *Baltimore Lectures*, C. J. Clay and Sons, London, **1904**, 436.

⁸ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3189-3232.

⁹ A. M. Routi, *Chem. Eng. News* **2003**, 81 (18), 45-55.

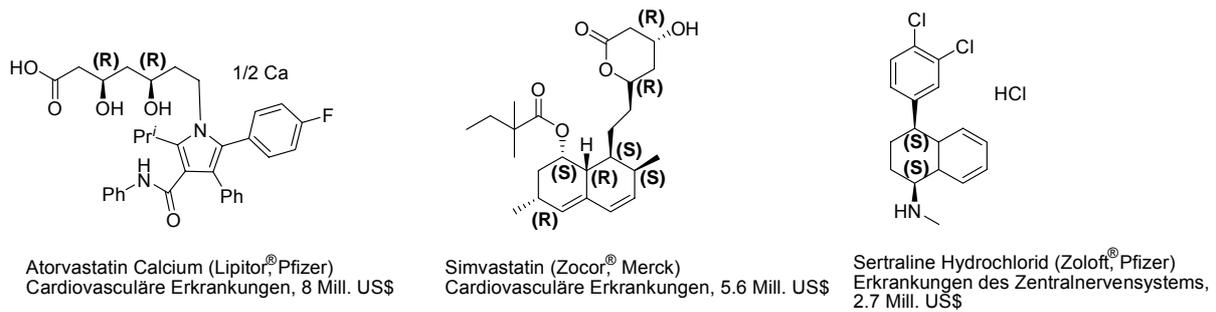


Abb. E1: enantiomerenreine Blockbuster 2002

Der Weg zu solchen enantiomerenreinen Verkaufsprodukten verläuft häufig über das Racemat und dessen Anwendung oder zumindest Patentierung. Der Übergang von racemischen zu optisch aktiven und sogar enantiomerenreinen Pharmaka, sei es mit dem Ziel, die Patentlaufzeit und so den Vorsprung vor Generikaherstellern zu verlängern, sei es auf der Suche nach dem wirksameren (oder allein wirksamen) Enantiomer (dem Eutomer), um ein Produkt mit verbessertem Wirkungs-Nebenwirkungsspektrum anbieten zu können, wird als "chiral switch" bezeichnet.

Ein prominentes Beispiel eines Wirkstoffs, dessen Enantiomere nicht nur graduelle Differenzen in ihrer Wirksamkeit zeigen sondern sogar in voneinander verschiedenen Indikationsgebieten einsetzbar sind, ist das Methylphenidat (Ritalin, s. Abb. E2).

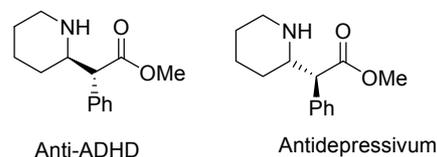


Abb. E2: Ritalinenantiomere und ihre Wirkung

Das (R,R)-Enantiomer wird gegen das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHD = attention deficit hyperactivity disorder), das (S,S)-Enantiomer als Antidepressivum eingesetzt⁹.

Dieser Weg, zu innovativen Pharmaka zu gelangen, führt allerdings nicht zwangsläufig zum Erfolg, da die Pharmakokinetik im Körper einen entscheidenden Einfluß haben kann. Die Beantwortung der populären Frage, ob die Contergan-Katastrophe* durch die Gabe einer enantiomerenreinen Verbindung anstelle des Racemats – denn Wirkung (Sedierung) und Nebenwirkung (Teratogenität) schienen dem (R)- bzw. dem (S)-Enantiomer zugeordnet werden zu können – zu verhindern gewesen wäre, wird durch die Racemisierungsneigung

* Zwischen 1958 und 1962 wurden weltweit etwa 10000 Kinder mit schweren Missbildungen vor allem an den Gliedmaßen geboren. Allein in Deutschland etwa 4000. Es stellte sich heraus, dass die Einnahme einer einzigen Tablette während der 4.-6. Schwangerschaftswoche mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Missbildungen führte.

(s. Abb. E3) und spezielle Pharmakokinetik des Thalidomids erschwert: beide Enantiomere werden gleich schnell aufgenommen und wandeln sich rasch ineinander um, das (S)- wird jedoch signifikant schneller eliminiert als das (R)-Enantiomer. Dies führt nach einigen Stunden zur Einstellung eines Pseudogleichgewichts mit einem Konzentrationsverhältnis von etwa 1,7. Die Konzentration von (R)- und (S)-Enantiomer ist damit zwar nicht gleich, aber unabhängig von der Enantiomerenreinheit des verabreichten Wirkstoffs¹⁰.

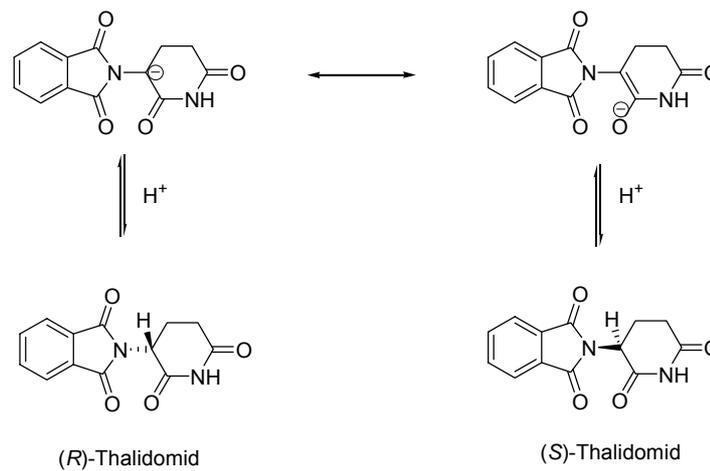


Abb. E3: Racemisierungsgleichgewicht von Thalidomid

1.3 Asymmetrische Synthese

Für die Darstellung kleiner chiraler Moleküle stehen grundsätzlich vier Möglichkeiten zur Verfügung: ex-chiral-pool Synthesen, Racemattrennung und die biologische oder chemische asymmetrische Synthese. Die industrielle Anwendung dieser Prinzipien verteilte sich im Jahr 2002 zu 55 % auf die Methoden der ex-chiral-pool Synthesen und der Racematspaltung, während immerhin 35 % der chiralen Produkte durch chemische und 10 % durch biologische asymmetrische Verfahren gewonnen wurden⁹. Von den Möglichkeiten der stereoselektiven Synthese ist die asymmetrische Katalyse die mit der besten Atomökonomie, entfallen doch Einführen und Abspalten stöchiometrischer Mengen eines chiralen Auxiliars. Zudem wachsen Know-how und die Höhe der erzielten Enantiomerenüberschüsse ständig.

¹⁰ K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, 39, 12-17.

Industrielle Anwendung

a) Übergangsmetallkomplexe und Enzyme

Bis vor kurzem ließen sich die in Industrie und Forschung verwendeten Katalysatoren in zwei Kategorien einteilen: Übergangsmetallkomplexe und Enzyme.

Die ersten großtechnisch durchgeführten asymmetrischen Katalysen waren stereoselektive Hydrierungen prochiraler Alkene mit löslichen Katalysatoren vom *Wilkinson*-Typ mit chiralen Phosphorliganden und Rhodium als zentralem Metall. Anwendung fanden die von *Knowles* et al.¹¹ entwickelten Liganden vom PAMP-, CAMP-, DIPAMP- und DIOP-Typ im *Monsanto*-Prozess zur Darstellung des anti-Parkinson-Wirkstoffs L-Dopa im Hydrierschritt der *Erlenmeyer*-Azlacton-Syntheseroute.

Für seine Arbeit auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse und ihrer industriellen Anwendung wurde *Knowles* zusammen mit *Sharpless* und *Noyori* 2001 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

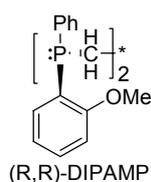


Abb. E4: Beispiel eines chiralen Hydrierkatalysatorliganden nach *Knowles*

Ein alternativer L-Dopa-Prozess wurde im VEB ISIS-Chemie Zwickau von *Pracejus*¹² und Mitarbeitern entwickelt.

Als enantioselektive Hydrierkatalysatoren dienten Rhodium-Komplexe mit Kohlenhydratphosphiten als asymmetrische Liganden.

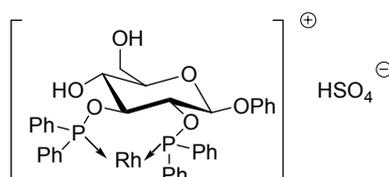


Abb. E5: chiraler Hydrierkatalysator nach *Pracejus*

¹¹ a) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16 und dort zitierte Literatur; W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096-2107.

¹² Grundlagen zu enantioselektiv kontrollierten Prozessen: H. Pracejus, *Fortschritte Chem. Forsch.* **1967**, 8, 493-553.

Beispiele für die industrielle Anwendung von Enzymkatalyse sind die Darstellung von (*S*)-2-Hydroxyethyl-1,4-butandiol, einem vielseitig verwendbaren Zwischenprodukt der Pharmaindustrie, und von Acrylamid aus Acrylnitril (s. Abb. E6). Im ersten Fall wird das (*R*)-Enantiomer des in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen Butadien und Glyoxylsäureethylester racemisch anfallenden Dihydropyranocarbonsäureethylesters selektiv von einer Esterase hydrolysiert, sodaß das (*S*)-Enantiomere in nahezu optisch reiner Form weiter umgesetzt werden kann¹³. Bei der Darstellung von Acrylamid aus Acrylnitril kommt eine Nitrilhydratase zur Anwendung¹⁴.

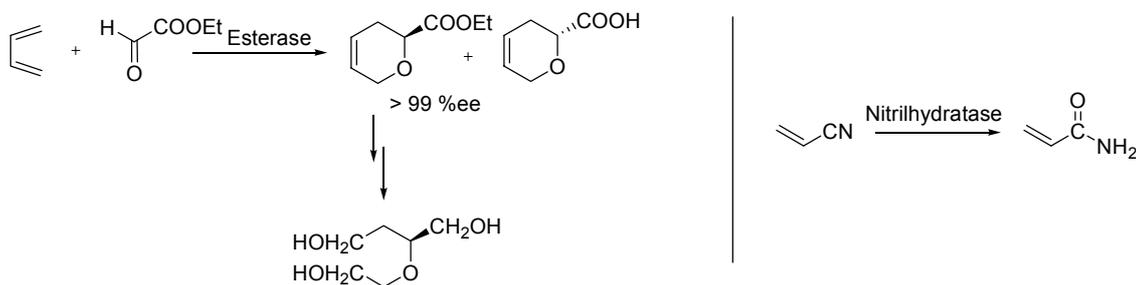


Abb. E6: Beispiele industrieller Enzymkatalysen

b) Organokatalyse

Aus dem Schatten dieser beiden Pfeiler herausgetreten ist im letzten Jahrzehnt das Gebiet der molekularen Organokatalysatoren¹⁵: vergleichsweise kleine, rein organische Moleküle, welche die Prinzipien der Enzymkatalyse mimikrieren¹⁶ und in der Regel ohne ein (Übergangs)Metallzentrum auskommen. Gegenüber den Enzymen haben sie den Vorteil, dem jeweiligen Syntheseproblem leichter individuell angepasst, gleichsam maßgeschneidert werden zu können; den Übergangsmetallkomplexen sind sie bezüglich der Handhabung überlegen: Organokatalysatoren sind zumeist ungiftig, inert gegenüber Feuchtigkeit und Luftsauerstoff, kompatibel mit einer großen Bandbreite von Reaktionsbedingungen und -medien und in den meisten Fällen gut und preiswert, teilweise durch ex-chiral-pool Synthesen in wenigen Schritten, zugänglich. Von Bedeutung ist der Verzicht auf Metalle jedoch nicht nur aus praktischen Erwägungen. Bei der Produktion von Wirkstoffen für Pharmazeutika verbietet sich jegliche Kontamination mit Spuren von Metallen. Bei

¹³ S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2001**, 79 (20), 45-56.

¹⁴ H. E. Schoemaker, D. Mink, M. G. Wubbolts, *Science* **2003**, 299, 1694-1697.

¹⁵ Der Begriff "Organische Katalysatoren" wurde bereits von Wolfgang Langenbeck geprägt: W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, 45, 97-99.

¹⁶ W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten*, 2nd ed., Springer, Berlin, **1949**.

heterogenen Organokatalysatoren entfällt darüber hinaus das Problem des sogenannten „metal-leaching“, einem Auslaugen des Metalls, wie es bei immobilisierten Metallkomplexen nach einigen Katalysezyklen zu beobachten ist.

Die bekannten Organokatalysatoren lassen sich in vereinfachter Form – genaue Mechanismen, wie sie zu einer profunden Klassifizierung nötig wären, sind in vielen Fällen nicht bekannt – einteilen in solche, die kovalente Addukte mit dem jeweiligen Substrat bilden und solche, bei denen die Wechselwirkung mittels Wasserstoffbrückenbindungen oder der Bildung von Ionenpaaren, also nicht-kovalent, zustande kommt¹⁷. Eine etwas detailliertere Einteilung, letztendlich beruhend auf den gleichen Moleküleigenschaften, ist die bzgl. ihrer Rolle im postulierten Katalysezyklus¹⁸ (s. Abb. E7): a) Lewis-Basen: der Katalysezyklus beginnt mit der nukleophilen Addition an das Substrat; b) Lewis-Säuren: nukleophile Substrate werden aktiviert oder c) Brønsted-Basen bzw. d) -Säuren: der Mechanismus verläuft über partielle Protonierung bzw. Deprotonierung.

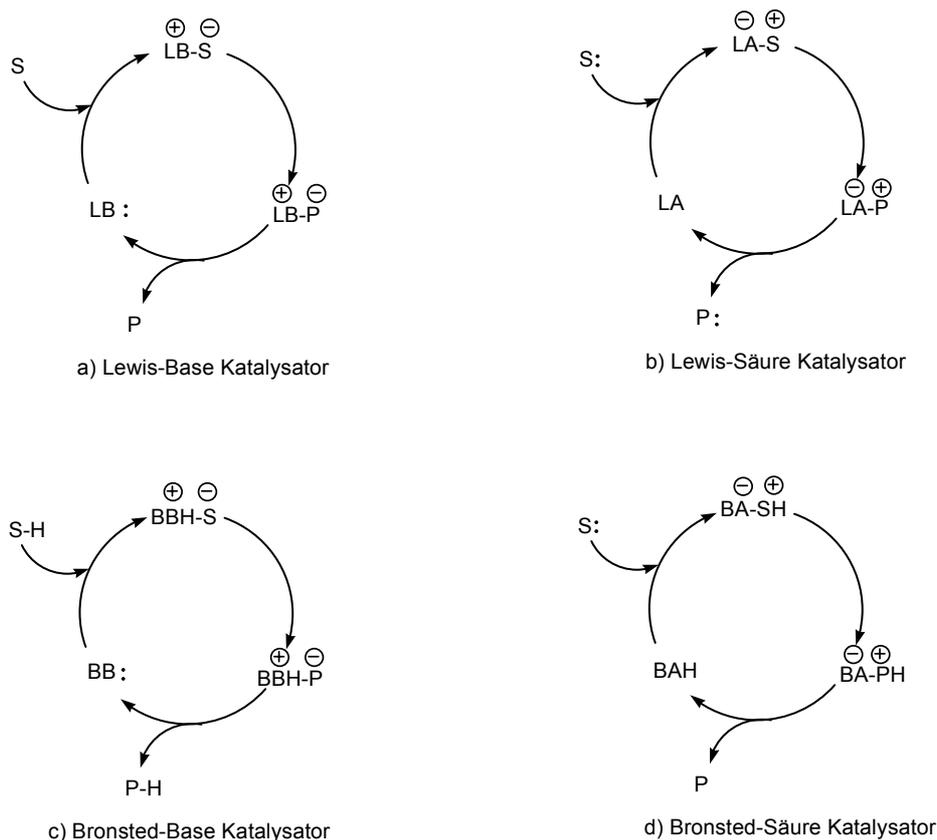


Abb. E7: Mechanistische Einteilung der Organokatalysatoren

¹⁷ a) F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2825-2827; b) W. Langenbeck, G. Borth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75B, 951-953.

¹⁸ J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.

Im Bereich der Lewis-Säure-Base-Katalysatoren finden sich vor allem die kovalenten Katalyseprinzipien, im Bereich der Brønsted-Säure-Base-Katalyse die nicht-kovalenten wieder. Einige prominente Beispiele:

Kovalente Katalyse (Lewis-Base): Prolin-katalysierte asymmetrische Aldol-Reaktion¹⁹

Aufbau von einem bzw. zwei Stereozentren.

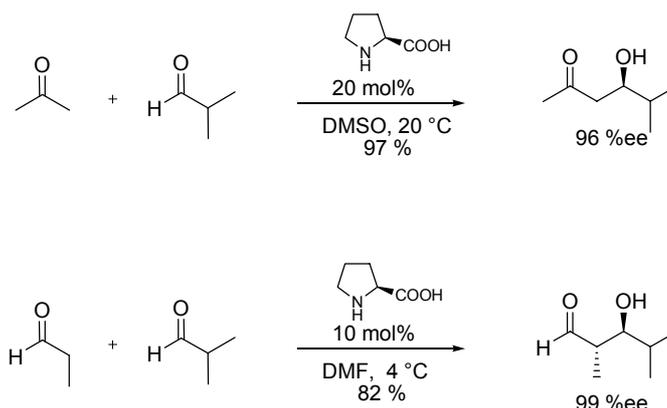


Abb. E8: Asymmetrische Aldol-Reaktion mit Prolin als Organokatalysator

Der Mechanismus²⁰ (s. Abb. E10) verläuft über ein katalytisch erzeugtes Enaminderivat, welches aus dem zunächst gebildeten Iminaddukt aus Katalysator und Aldoldonor entsteht und im Folgenden mit dem jeweiligen Elektrophil, dem Aldolakzeptor, reagiert. Die Stereodifferenzierung kommt dabei durch das Eingreifen der Carboxylfunktion des Prolins in den Übergangszustand (s. Abb. E9) via Wasserstoffbrückenbindung zustande.

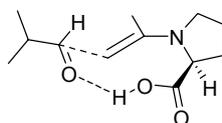


Abb. E9: Fixierung des Aldolakzeptors im Übergangszustand

¹⁹ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387; c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.

²⁰ A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

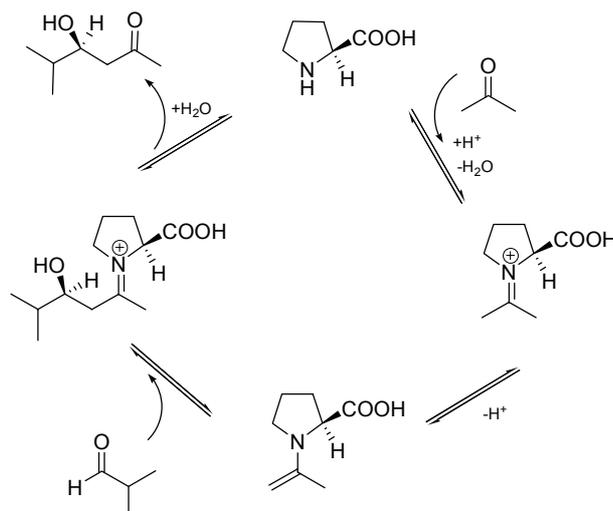


Abb. E10: Angenommener Katalysezyklus für die Prolin-katalysierte Aldolreaktion

Prolin verkörpert ein außerordentlich vielseitiges Grundmotiv der Organokatalyse. Außer wie gezeigt zur asymmetrischen Aldol- werden Derivate des Prolins auch mit Erfolg zur stereoselektiven Führung von Mannich²¹- und Michaelreaktionen²², sowie für Cycloadditionen²³ eingesetzt. Auch die oft als Initialzündung für das Forschungsgebiet der Organokatalyse bezeichnete *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion*²⁴, die asymmetrische Aldol-Cyclodehydratisierung eines achiralen Trions zum ungesättigten *Wieland-Miescher-Keton*, ist Prolin-katalysiert und findet bei Schering industrielle Anwendung im multi-Kilogramm-Maßstab zur Darstellung von Steroiden.

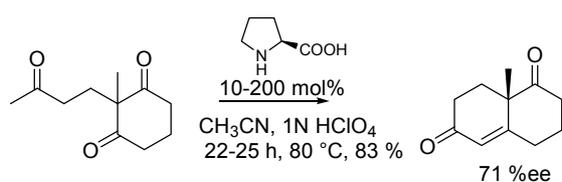


Abb. E11: Industrielle Anwendung der Prolin Katalyse in der *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion*

²¹ Beispiele: B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337; B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833; W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199-201.

²² Beispiele: a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8233-8236; M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hirama, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11223-11236; b) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975-2978; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371; d) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 685-689; N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105-5107.

²³ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.

²⁴ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612-1615, 1615-1621; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493.

Nicht kovalente Katalyse (Brønsted-Base): Thioharnstoffkatalysatoren nach Jacobsen

Diese Katalysatorklasse besteht aus modular aufgebauten Strukturen mit enantiomerenreinem *trans*-Diaminocyclohexan als chiralem Grundkörper. Beide Aminofunktionen sind variabel substituiert, gemeinsam ist den Molekülen das Motiv der über eine Harnstoff- oder Thioharnstoffbrücke angeknüpften optisch aktiven Aminosäure, in den meisten Fällen über D- oder L-*tert*-Leucin. Der C-Terminus dieses Bausteins ist in der Regel als Amid mit unterschiedlichem sterischen Anspruch geschützt oder dient der Verankerung der Struktur an fester Phase. Diese Harnstoff- und Thioharnstoffverbindungen scheinen zu den sogenannten „privilegierten“ chiralen Katalysatoren²⁵ zu gehören, sind sie doch zur Beschleunigung und stereoselektiven Führung einer Reihe von synthetisch interessanten Reaktionen befähigt. Unter anderem:

a) Nitro-Mannich / Aza-Henry-Reaktion²⁶

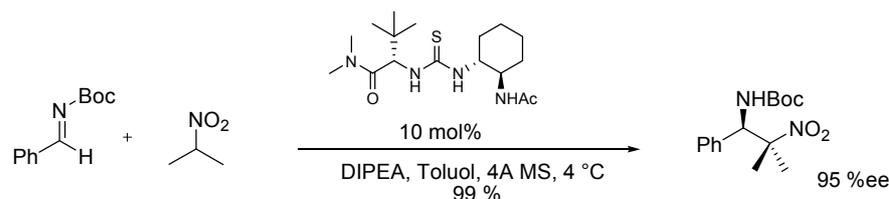


Abb. E11: Asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktion nach Jacobsen

Durch diese Reaktion sind eine Reihe von chiralen Grundmotiven wie vicinale Diamine²⁷ für asymmetrische Auxiliare und Katalysatoren (vor allem 1,2-Diphenylethyldiamin und 1,2-Diaminocyclohexan finden Verwendung) und selektive Opioid-Rezeptor-Agonisten^{28,*} (s. Abb. E12) sowie durch anschließende Nef-Reaktion²⁹ α -Aminocarbonylverbindungen auf direktem Wege zugänglich.

²⁵ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691-1693.

²⁶ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 470-472.

²⁷ a) D. Lucet, T. LeGall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2724-2772; b) C. Rondot, J. Zhu, *Org Lett.* **2005**, 7, 1641-1644.

²⁸a) E. Fridrichs, W. Straßburger, *Pharm. i. u. Zeit* **2002**, 31, 32-39; b) T. Christoph, H. Buschmann, *Pharm. i. u. Zeit* **2002**, 31, 40-43.

* grob vereinfacht: der μ -Rezeptor ist verantwortlich für Analgesie, Atemdepression, Obstipation, Euphorie, Abhängigkeit; der κ -Rezeptor ist verantwortlich für Analgesie, Diurese, Halluzinationen, Dysphorie

²⁹ J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263-291.

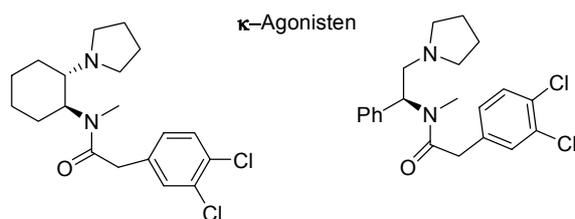


Abb. E12: selektive κ -Opioid-Rezeptor-Agonisten

b) Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion^{30,31}

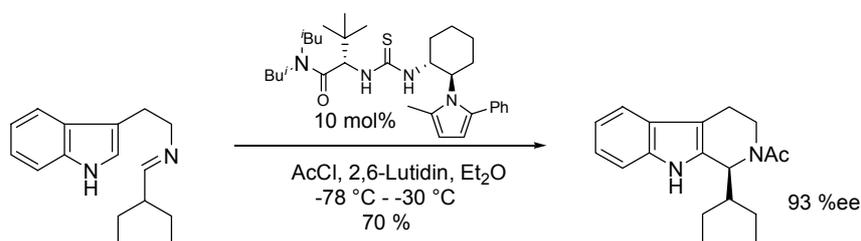


Abb. E13: asymmetrische Darstellung von Harmanalkaloiden durch *Pictet-Spengler*-Reaktion

Dadurch sind Alkaloide der β -Carbolinreihe wie das Harman (2-Methyl- β -carbolin), ein halluzinogenes Alkaloid, das z. B. im Steppenkraut *Peganum Harmala* (aus der Familie der *Zygophyllaceae*) und in einer Reihe anderer Pflanzenfamilien vorkommt, oder das Yohimbin, ein blutdrucksenkendes Alkaloid aus dem Yohimbehe Baum, zugänglich.

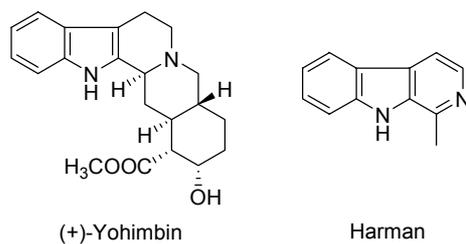


Abb. E14: Beispiele für Harmanalkaloide

³⁰ M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558-10559.

³¹ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030-2036.

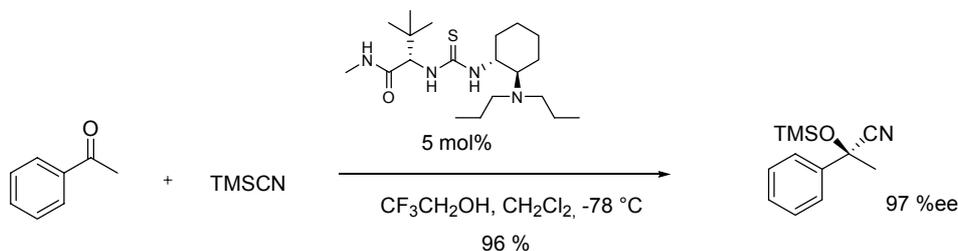
c) enantioselective Cyanosilylierung von Ketonen³²

Abb. E15: Cyanosilylierung nach Jacobsen

Chirale Cyanhydrine werden beispielsweise zur Darstellung von (*R*)-Pantholacton – durch Hydrolyse bzw. *Pinner*^{33a)}-Reaktion von β -substituiertem Pivalaldehyd-(*R*)-Cyanhydrin und anschließender *in situ*-Cyclisierung – oder von optisch reinem (-)-Tembamin bzw. (-)-Aegelin (zwei adrenalinartig wirksame Substanzen, die als „natürliche Insektizide“ Anwendung finden) aus *p*-Anisaldehyd verwendet^{33b)} (s. Abb. E16).

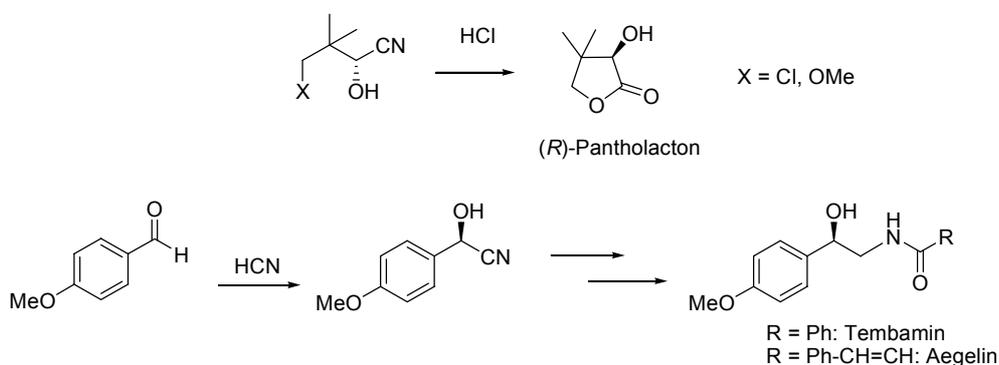
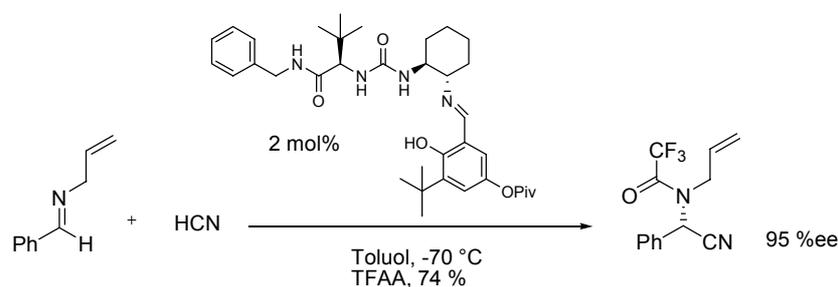


Abb. E16: Anwendungsbeispiele für chirale Cyanhydrine

³² D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8964-8965.

³³ a) A. Pinner, F. Klein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, 10, 1889-1897; b) R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649-3682.

d) enantioselektive Hydrocyanierung von Iminen³⁴**Abb. E17:** asymmetrische *Strecker*-Reaktion

Diese *Pseudo-Strecker*³⁵-Synthese dient dem stereoselektiven Aufbau optisch reiner natürlicher und nicht natürlicher α -Aminosäurederivate beider Enantiomerenreihen.

Im Zuge mechanistischer Untersuchungen, vor allem kinetischer Art und mit Hilfe von ROESY- und NOE-NMR-Experimenten, konnten *Jacobsen et al.*³⁶ Anhaltspunkte bezüglich essentieller Bestandteile des Katalysators, seiner Geometrie und der Substratkoordination im Übergangszustand der Hydrocyanierungsreaktion erhalten.

Als Geschwindigkeitsgesetz wurde eine *Michaelis-Menten*-Kinetik (s. Anhang) mit einer Abhängigkeit erster Ordnung für Blausäure und Katalysator und einer Sättigungskinetik für das Iminsubstrat ermittelt. Dieses Ergebnis impliziert die reversible Bildung eines Imin-Katalysatorkomplexes, vermutlich auf der Grundlage von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Imin-Stickstoff des Substrats und den aciden Protonen des Katalysators. Um die entscheidenden Protonen zu identifizieren, wurden Analoga des aktiven Katalysators dargestellt, in denen jeweils einzelne Wasserstoffbrücken durch gezielte Alkylierung unterbrochen wurden, und diese in einer Modellreaktion auf ihre asymmetrische Induktion hin untersucht. Als einzig wirklich relevante H-Brücken-Donoren erwiesen sich die Harnstoffprotonen. Im Zuge von Versuchsreihen zur Substratoptimierung stellten sich *Z*-konfigurierte Substratimine als ihren *E*-konfigurierten Isomeren überlegen heraus. Die signifikant höheren Induktionen im Falle der Umsetzung von Aldiminen im Vergleich zu denen bei der Reaktion von Ketiminen, lieferten einen weiteren Mosaikstein zum Bild des Übergangszustandes, der wie folgt beschrieben wird:

Das *Z*-konfigurierte Substrat bindet brückenartig mittels beider Harnstoffprotonen an den Katalysator und orientiert sich dabei so, dass der kleinere Substituent (im Fall der Aldimine

³⁴ a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902; b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338.

³⁵ A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-45.

³⁶ P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.

der kleinstmögliche: H) in den Katalysator, der größere in das Lösemittel weist (s. Abb. E18). Die Richtung der erzielten Induktion legt eine Annäherung der Blausäure über den Katalysator hinweg nahe.

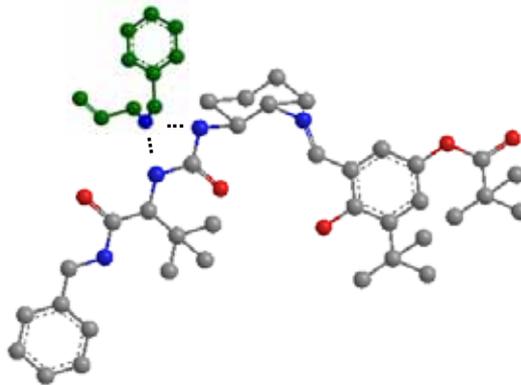


Abb. E18: Simulation des Übergangszustandes

Aufgrund ihrer hohen Effizienz ist die Technologie der Hydrocyanierung nach *Jacobsen*³⁷ bereits im industriellen Einsatz: die Firma Rhodia ChiRex³⁸ produziert mit löslichen und immobilisierten Harnstoff- und Thioharnstoffkatalysatoren nach Abbildung E17 enantiomerenangereicherte α -Aminocarbonsäuren im technischen Maßstab.

³⁷ E. N. Jacobsen, M. S. Sigman, PCT Int. Appl. WO 9951546, **1999**.

³⁸ http://www.rhodiachirex.com/techpages/amino_acid_technology.htm

2 Zielsetzung

Kohlenhydrate erfüllen alle Anforderungen, die an das chirale Rückgrat eines Organokatalysators gestellt werden: Sie sind multifunktionell, das heißt es ist möglich, katalytisch aktive, sowie zusätzliche stereodifferenzierende Gruppen in die Katalysatorstruktur einzubinden, sowie sie an der festen Phase zu verankern. Sie sind konformativ stabil und gewährleisten damit eine definierte Ausrichtung der Funktionalitäten im Raum. Zudem sind sie in der Regel gut und preiswert zugänglich. So sollte die Übertragung des Katalysekonzepts von *trans*-1,2-Diaminocyclohexan als chiraalem Grundmotiv (Hydrocyanierungskatalysatoren nach *Jacobsen* s. Abb. E 17 und Abb. Z1 links) auf eine analoge Zuckerstruktur (s. Abb. Z1 rechts) möglich sein.

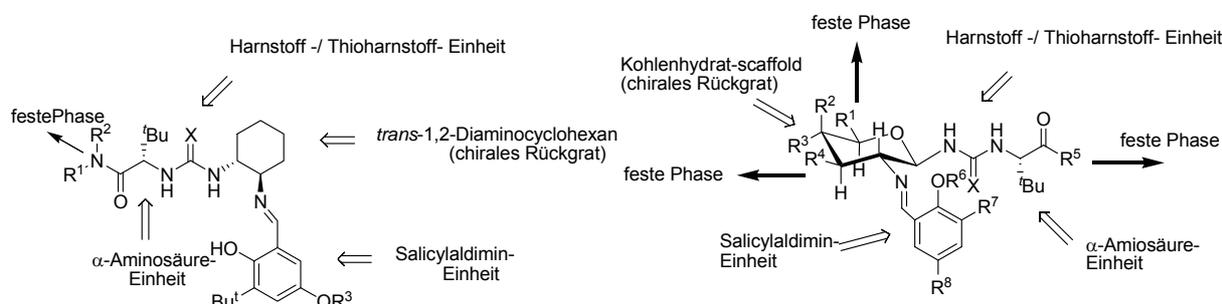


Abb. Z1: Übertragung des Katalyseprinzips auf Kohlenhydrate

In vorangegangenen Arbeiten³⁹ gelang es bereits, verschiedene lösliche und immobilisierte Katalysatoren auf Glucosebasis darzustellen und erfolgreich zur enantioselektiven Hydrocyanierung von Iminen einzusetzen (Beispiel s. Abb. Z2).

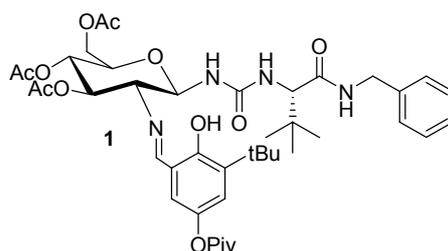


Abb. Z2: enantioselektiver Hydrocyanierungskatalysator^{39b)} auf Glucosebasis

Mit dieser Struktur **1** kann in der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abbildung 5 (S. 27) ein Überschuss von 95 % zugunsten des (*S*)-Enantiomeren des Hydrocyanierungsprodukts **18** erzielt werden. Die erreichbare Stereoselektivität variiert stark in Abhängigkeit von zum Teil

³⁹ a) C. Hoben, *Diplomarbeit*, Universität Mainz, **2002**; b) C. Becker, *Dissertation*, Universität Mainz, **2003**; c) L. Krause, *Dissertation*, Universität Mainz, **2003**.

kleinen Änderungen in der Molekülstruktur und daraus resultierenden Geometrieänderungen in der Koordinationssphäre des Substrats und bleibt vor allem für die festphasengebundenen analogen Verbindungen weit hinter den Erwartungen zurück.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, Synthesen einer Reihe von Strukturvariationen bzgl. der Art und Positionierung des Ankers und der katalytisch aktiven Ketten am Kohlenhydratgerüst, ihrer Ausrichtung zueinander sowie auch der verwendeten polymeren Trägerharze und des Kohlenhydratscaffolds selbst auszuarbeiten. Die Eignung der erhaltenen löslichen und immobilisierten Moleküle als stereoselektive Katalysatoren der pseudo-*Strecker*-Synthese soll überprüft und die Ergebnisse sollen – auch mit Hilfe einfacher MM2-Kraftfeldsimulationen (s. Anhang) – im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen und mechanistische Abläufe interpretiert werden.

3 Vorspann: Allgemeine Reaktionen, grundlegende Bausteine

3.1 Schutzgruppenstrategie

Allgemein ist beim Aufbau oder bei der Derivatisierung multifunktionaler Moleküle und im besonderen von Naturstoffen wie Peptiden, Oligosacchariden oder Polyketiden der temporäre Schutz funktioneller Gruppen gegenüber den herrschenden Reaktionsbedingungen von großer Bedeutung, sei es, um sie vor ihrer Zerstörung zu schützen oder um zu verhindern, dass sie in Konkurrenz zur beabsichtigten Umsetzung treten. Da jede Schutzgruppenmanipulation die Synthese um mindestens zwei Schritte verlängert, müssen die jeweiligen Schutzgruppen, um praktikabel zu sein, einigen Anforderungen genügen:

Ihre Einführung muß möglichst einfach und effektiv sein, die Reagenzien dazu möglichst preiswert und gut verfügbar. Weiterhin sollen die entstehenden geschützten Strukturen gegenüber einem breiten Bereich von Reaktionsbedingungen stabil sein, d. h. vor allem gegenüber säulenchromatographischer Reinigung. Das wohl wichtigste Kriterium aber ist, dass sie unter möglichst milden und selektiven Bedingungen aus dem Molekül entfernt werden können, ohne schwer abtrennbare Spaltprodukte zu hinterlassen.

Bezüglich der Methoden ihrer Abspaltung werden Schutzgruppen daher sogenannten „orthogonalen sets“ zugeordnet. Solch ein orthogonaler Schutzgruppensatz ist idealerweise eine Reihe von Schutzgruppen, die unter Bedingungen entfernt werden können, gegen die Schutzgruppen eines anderen Satzes inert sind. Es sind dies vor allem die Gruppe der basisch (z. B. Methylester⁴⁰, Benzylester⁴¹) bzw. sauer (z. B. Boc⁴²) spaltbaren, die der durch Schwermetalle (z. B. Thioacetale⁴³) oder Fluoridionen (z. B. Silylether⁴⁴) zu entfernenden und die der hydrogenolytisch⁴⁵ (z. B. Benzylether, Z) spaltbaren Schutzgruppen. Darüber hinaus gibt es solche, die durch β -Eliminierung (z. B. Fmoc⁴⁶), Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen (z. B. Allylcarbamate⁴⁷ und -carbonate) oder Photolyse (z. B. 2-Nitrobenzyllderivate⁴⁸) entfernt werden können.

Orthogonal geschützte Moleküle enthalten konsequenterweise nur jeweils eine Schutzgruppe eines orthogonalen Satzes bzw. mehrere des gleichen an Positionen, die im

⁴⁰ J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613-8616.

⁴¹ K. Mashimo, Y. Sato, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 803-812.

⁴² G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285-2286.

⁴³ E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 785-788.

⁴⁴ u.a. E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

⁴⁵ a) C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757; b) M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1192-1195.

⁴⁶ L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4250-4252; L. A. Carpino, H.-S. Gao, G.-S. Ti, D. Segev, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5887-5897.

⁴⁷ a) H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1763-1765; b) H. Paulsen, G. Merz, I. Brockhausen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *33*, 7133-7136.

⁴⁸ Y. Gareau, R. Zamboni, A. W. Wong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1582-1585.

Laufe der Synthese nicht selektiv abgespalten, sondern kollektiv deblockiert werden sollen. In den folgenden Synthesen der Grundbausteine, aber auch bei späteren Modifizierungen, kommt immer wieder die *tert*-Butyldiphenylsilylether-Schutzgruppe (TBDPS) zum Einsatz. Sie wurde als Schutz für die primären Hydroxylfunktionen an Zucker (Position 6) und Anker gewählt, da sie mithilfe des entsprechenden Chlorsilans unter DMAP-Katalyse mit Imidazol als Base leicht einzuführen und unter milden Bedingungen mit Tetrabutylammoniumfluorid bei Raumtemperatur schonend abzuspalten ist. Darüberhinaus hat sie den Vorteil – verglichen mit anderen Silylethern – relativ säurestabil zu sein, wodurch Probleme bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel vermieden werden. Desweiteren hat sie einen relativ großen Raumanpruch, was zum einen eine gewisse Selektivität für primäre Hydroxylfunktionen mit sich bringt – ein Umstand, der in der Synthese der Zuckergrundbausteine genutzt wird – und sie zum anderen weniger angreifbar für nukleophile Reagenzien macht. Zudem wird die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle und massenspektroskopische Analytik der als TBDPS-Ether geschützten Verbindungen durch ihre UV-Aktivität und die charakteristische Fragmentierungsneigung erleichtert. Bei der Abspaltung mit TBAF wird die thermodynamische Affinität von Silicium zu Fluor (Bindungsenthalpien im Vergleich: Si-F: 810 kJ/mol; Si-O: 530 kJ/mol) genutzt: ein Fluoridion bindet an das Silicium und überführt es temporär in ein pentavalentes Zentrum. Aus diesem Übergangszustand wird das deblockierte Molekül als Alkoholat freigesetzt und durch im Reaktionsmedium vorhandenes Wasser protoniert.

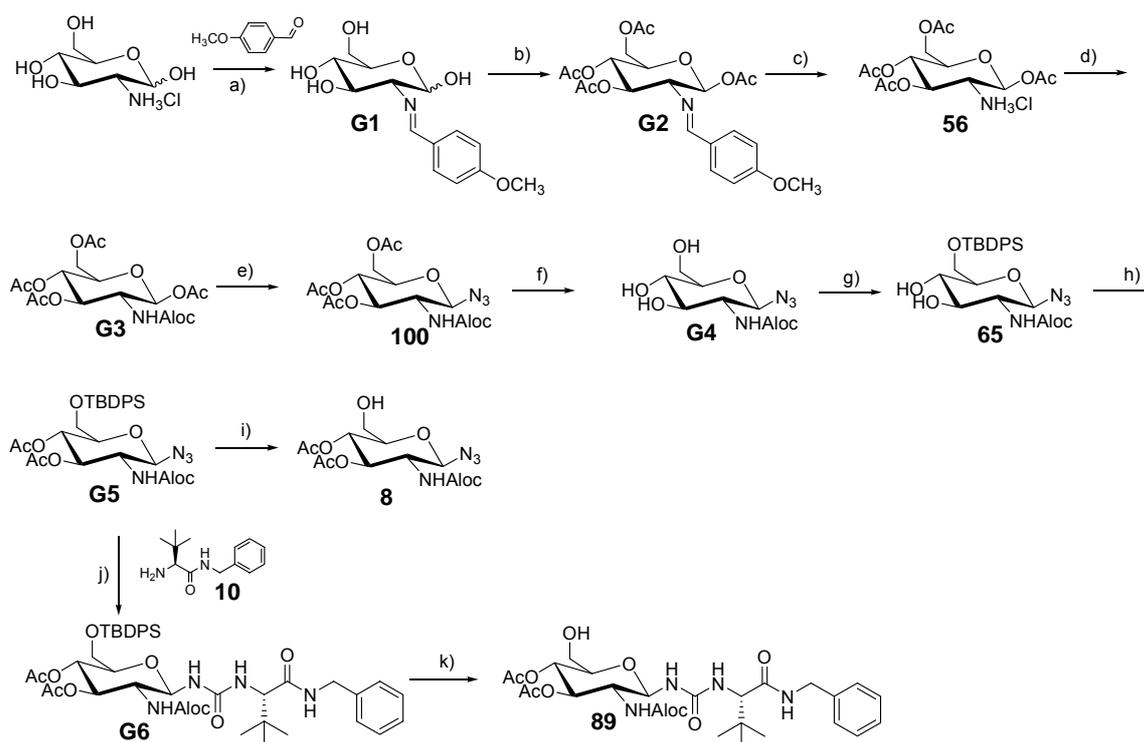
3.2 Synthese der grundlegenden Glucosebausteine

Ausgehend von Glucosaminhydrochlorid wird mit Anisaldehyd nach einem literaturbekannten⁴⁹ Verfahren Anisalglucosamin **G1** dargestellt, das anschließend mit Acetanhydrid in Pyridin zu anomenreinem 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-anisalglucosamin **G2** umgesetzt, sowie mit halbkonzentrierter Salzsäure in 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucosaminhydrochlorid **56** überführt wird. Auf diesem Wege lässt sich das reine β -Anomere ohne Ausbeuteverluste erhalten. Im Folgenden wird mit Chlorameisensäureallylester an der Aminofunktion die orthogonal stabile und unter milden Bedingungen abspaltbare Allyloxycarbonylschutzgruppe (**G3**) eingeführt⁵⁰. Um die spätere Anbindung des Aminosäurebausteins an den Zucker zu ermöglichen (s. unten), wird Verbindung **G3** mit Trimethylsilylazid unter Lewis-Säure-Katalyse durch Zinn(IV)chlorid zu dem entsprechenden Glycosylazid **100** umgesetzt. Um selektiv die primäre Hydroxylfunktion in Position 6 der

⁴⁹ M. Schultz, *Dissertation*, Universität Mainz 1994.

⁵⁰ P. Boullanger, M. Jouineau, B. Bonammali, D. Lafont, G. Descotes, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 151- 164.

Verbindung **8** ungeschützt zu erhalten, wird nach Entfernen der Acetylschutzgruppen unter *Zemplén*-Bedingungen⁵¹ zu Verbindung **G4** zunächst die sterisch anspruchsvolle TBDPS-Schutzgruppe chemoselektiv in diese Position eingeführt (**65**), anschließend werden die verbliebenen OH-Funktionen wieder als Essigsäureester verschlossen (**G5**) und die gegen Fluoridionen empfindliche Silyletherschutzgruppe mit TBAF in THF entfernt (**8**). Um zu Verbindung **89** zu gelangen, wird vor diesem abschließenden Deblockierungsschritt die Harnstoffbrücke zum *L-tert*-Leucinderivat **10** geschlagen und erst im Anschluß daran die Position 6 freigesetzt.



a) 1 N NaOH, 20 °C, 96 %; b) Ac₂O, Pyridin, 0 °C - 20 °C, 72 %; c) 5.5 N HCl, Aceton, Δ, 72 %; d) AllocCl, H₂O/CHCl₃, NaHCO₃, 20 °C, 61 %; e) TMSCl, SnCl₄, CH₂Cl₂, 20 °C, 89 %; f) 0.2 N NaOMe, MeOH, 20 °C, 99 %; g) TBDPSCl, Imidazol, DMF, 20 °C, 91 %; h) Ac₂O, Pyridin, 20 °C, 79 %; i) TBAF, AcOH, THF, 20 °C, 75 %; j) CO₂, PPh₃, DMF, 20 °C, 97 %; k) TBAF, AcOH, THF, 20 °C, 59 %

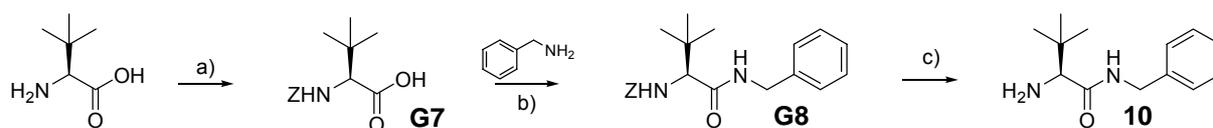
Abb. V1: Schema zur Synthese der grundlegenden Glucosebausteine

3.3 Synthese des Aminosäurebausteins

In einer dreistufigen Synthese, ausgehend von enantiomerenreinem *L-tert*-Leucin, wird über das *N*-terminal Z-geschützte Intermediat **G7** und Blockieren des *C*-Terminus als Benzylamid

⁵¹ G. Zemplén, A. Kunz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, 56, 1705-1710.

zu **G8**, durch selektive hydrogenolytische Entfernung der Z-Schutzgruppe L-*tert*-Leucin-N-benzylamid **10** in guter Ausbeute dargestellt:



a) ZCl, NaOH, 5 °C - 10 °C, 89 %; b) TBTU, HOBT, DIPEA, DMF, 20 °C, 91 %; c) H₂/Pd-C, 20 °C, 98 %

Abb. V2: Synthese des Aminoäurebausteins **10**

3.4 Synthese des Salicylaldehydbausteins

Im ersten Schritt wird *tert*-Butylhydrochinon unter DMAP-Katalyse mit Pivalinsäurechlorid monoacyliert, wobei die Veresterung zum sperrigen Trimethylacetyllester regioselektiv in *para*-Position erfolgt.

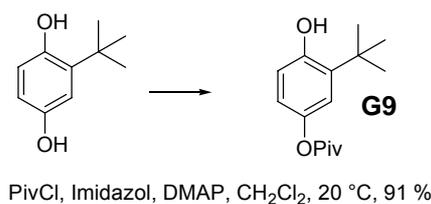


Abb. V3: regioselektive Veresterung am *tert*-Butylhydrochinon

Zur Einführung der Formylgruppe wird das substituierte Phenol **G9** nach *Duff*⁵² mit Essigsäure und Urotropin in der Hitze umgesetzt

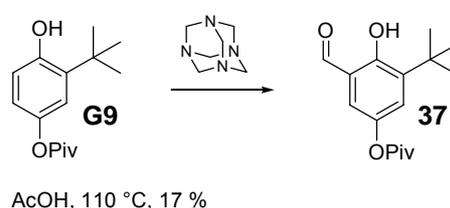


Abb. V4: *Duff*-Reaktion zur Einführung der Formylgruppe

⁵² a) J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1305-1308; b) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1939-1942.

Es entsteht eine chromatographisch schwer trennbare Mischung. Als Grund dafür und für die geringe Ausbeute wird nach den NMR- und massenspektroskopischen Daten die Bildung einer acetalischen Dimerstruktur angenommen^{39a)}.

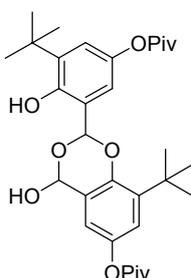


Abb. V5: Postuliertes acetalisches Nebenprodukt der *Duff*-Reaktion

3.5 Mechanismus der Harnstoffbildung nach *Pintér* und *Kovács*

Die Umsetzung von Pyranosylaziden mit Triphenylphosphin in einer *Staudinger*⁵³-Reaktion und anschließende Umsetzung des intermediär entstehenden Phosphinimins mit Isothiocyaniden untersuchten *Fernández et al.*⁵⁴. Es gelang ihnen, in einer *aza-Wittig*-Reaktion Isothiocyanide mit zum Phosphinimin reduzierten Glucopyranosylazid zum entsprechenden Carbodiimid umzusetzen, das anschließend zum Harnstoffderivat hydrolysiert wird.

Eine Möglichkeit der direkten Harnstoffsynthese aus Glycopyranosylaziden und Aminen wie sie auch in dieser Arbeit angewendet wird, stellten *Pintér* und *Kovács* vor⁵⁵. Nach der *Staudinger*-Reaktion des Azids reagiert das Phosphinimin mit dem zuvor *in situ* aus basischem Amin und saurem Kohlendioxid erzeugten Ammoniumcarbammat.

⁵³ H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861-886.

⁵⁴ J. M. G. Fernández, C. O. Mellet, V. M. D. Pérez, J. Fuentes, J. Kovács, I. Pintér, *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 261-270.

⁵⁵ I. Pintér, J. Kovács, J. Tóth, *Carbohydr. Res.* **1995**, *273*, *1*, 99-108.

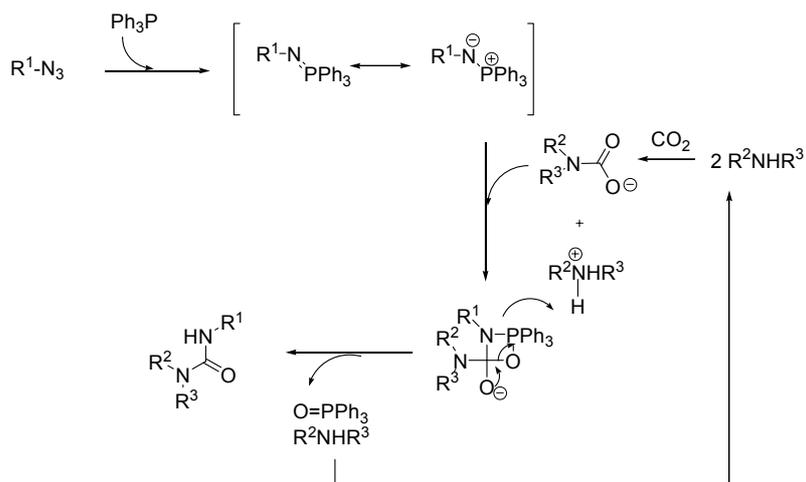


Abb. V6: Mechanismus der Harnstoffbildung nach *Pintér* und *Kovács*

Die Reaktanden durchlaufen ein dem Oxaphosphetan der *Wittig*-Reaktion analoges viergliedriges heterocyclisches Zwischenprodukt, das unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zum Harnstoffderivat zerfällt.

3.6 Synthese des Imins

Als leicht und in guten Ausbeuten darstellbares Aldimin, das zudem in der Literatur^{56,34} als besonders geeignet für die stereoselektive Umsetzung zum α -Aminonitril beschrieben ist, wird Benzaldehyd-*N*-allylamin als Substrat für die *Strecker*-Reaktion gewählt.

Die Synthese erfolgt durch Kondensation von Benzaldehyd mit Allylamin in absolutem Dichlormethan mit Magnesiumsulfat als wasserentziehendem Mittel.

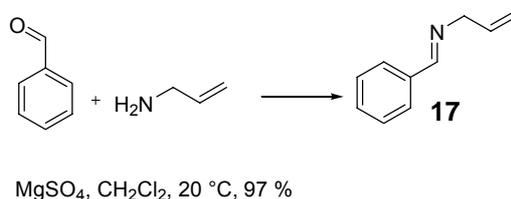


Abb. V7: Darstellung von Benzaldehyd-*N*-allylimin

Die Synthese verläuft nahezu quantitativ.

⁵⁶ J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 197-200.

4 Allgemeiner Teil

4.1 Festphasenkatalysatoren

Ein (chiraler) Katalysator ist umso attraktiver, je preiswerter und praktikabler seine Synthese, je vielseitiger er einsetzbar ist und letztendlich je besser er regeneriert werden kann.

Durch Anknüpfen an ein Polymer als Träger immobilisierte Katalysatoren haben ihren löslichen Analoga gegenüber bezüglich Synthese und Wiederverwendbarkeit wohlbekannte Vorteile:

Während einer Synthesesequenz an fester Phase kann das polymergebundene Produkt durch einfaches Waschen und Filtrieren von überschüssigen Reagenzien und eventuell in Lösung entstandenen Nebenprodukten gereinigt werden, wodurch zum einen der Einsatz hoher Reagenzienüberschüsse – zum Beschleunigen der Reaktion und Erreichen hoher Umsätze – praktikabel wird, zum anderen die Möglichkeit der automatisierten Parallelsynthese ganzer Bibliotheken einander strukturell ähnlicher Verbindungen gegeben ist.

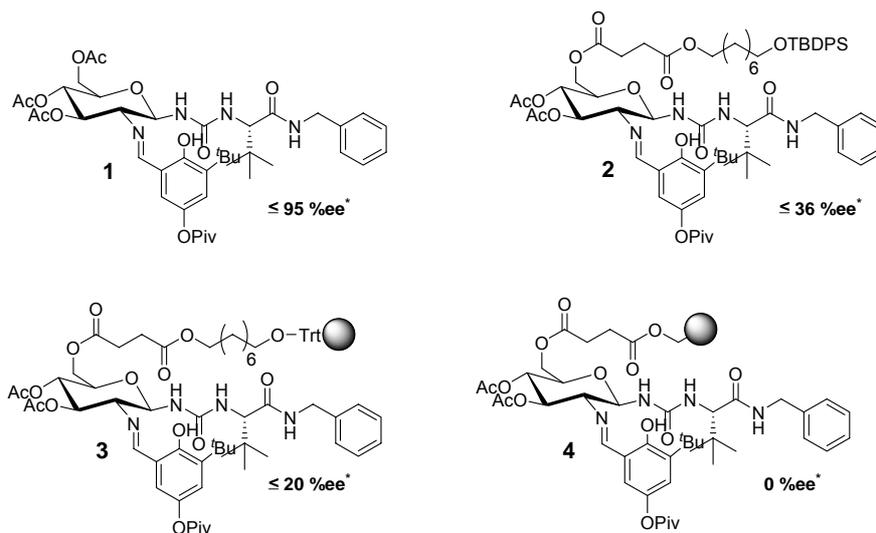
Die relativ isolierte Stellung der Substrate auf der Oberfläche der Polymermatrix, auch als Pseudoverdünnungseffekt bezeichnet, stellt einen weiteren potentiellen Vorteil der Festphasensynthese dar, da beispielsweise intramolekulare Reaktionen gefördert, intermolekulare hingegen zurückgedrängt werden.

Weiterhin kann der Katalysator nach seinem Einsatz, wiederum durch einfaches Filtrieren und Waschen, aus der Reaktionssuspension entfernt werden und eine zeit- und kostenintensive chromatographische Aufarbeitung entfällt.

Daher erscheint es lohnend, an vorausgehende Arbeiten^{39a)} zur Synthese von polymergebundenen Katalysatorstrukturen anzuknüpfen.

Einfluß des Ankers

Wie bereits gezeigt werden konnte^{39a)} (s. auch Abb. 1), wirkt sich die Einführung eines Ankersystems und mehr noch die tatsächliche Anbindung des Moleküls an einen polymeren Träger deutlich negativ auf die erreichte Stereoinduktion in der Hydrocyanierungsreaktion aus.



* für Verbindung **18** (s. Abb. 5) mit diesem Katalysator maximal erreichbarer Enantiomerenüberschuß

Abb. 1: Einfluß der Verankerung auf die Selektivität des Katalysators

Der Grund dafür liegt im Fall der Festphasenkatalysatoren **3** und **4** (s. Abb. 1) vermutlich in einer generell verminderten Flexibilität und Zugänglichkeit der Strukturen. Dies äußert sich im vollständigen Verlust der Induktion am Beispiel des Katalysators **4**, bei dem der Alkylspacer entfernt wurde.

Der deutliche Rückgang der Selektivität selbst bei Katalysator **2**, der bereits den Anker trägt, ohne jedoch an eine Polymermatrix geknüpft zu sein, könnte in der zusätzlichen Esterfunktion der Bernsteinsäureeinheit gegenüber der Acetylschutzgruppe in **1** begründet liegen: dem von *Jacobsen* et al.³⁶ postulierten Mechanismus folgend, vermitteln die Harnstoffprotonen den entscheidenden Kontakt zwischen Katalysator und Substrat. Die Carbonylfunktionen des Ankers liegen nun räumlich in dichter Nachbarschaft und könnten als Wasserstoffbrückenakzeptoren dafür sorgen, dass sich der Anker an die Harnstoffgruppe anlagert und so sterisch und elektronisch in Konkurrenz zum Substrat-Imin tritt. Einbußen in Ausbeute und vor allem Selektivität wären die Folge.

Es erscheint nun sinnvoll, folgende den Anker betreffende Strukturmodifikationen vorzunehmen: zum einen Verlängerung des Spacers und Flexibilisierung desselben durch Einführen von Polyethylenglycoleinheiten; zum anderen soll, um das mögliche Blockieren der Harnstoffgruppe zu vermeiden, ein nicht auf Bernsteinsäure als Linker basierendes Ankersystem gefunden werden und dessen Distanz zum katalytisch aktiven Zentrum durch Verschieben der Verankerungsposition am Katalysatorgerüst vergrößert werden.

4.1.1 Ein verlängerter Ankers

Am Beispiel der Struktur **4**, die keinerlei Enantioselektivität in der modellhaft durchgeführten Hydrocyanierung von Benzaldehyd-*N*-allylimin (s. Abb. 5) zeigt, soll der Einfluß der Ankerflexibilität und –position untersucht werden. Um in der dem Kupplungsschritt vorausgehenden Silyletherspaltung an Verbindung **11** die Racemisierung des Aminosäurebausteins des Katalysators auszuschließen, wird mit dem Triphenylsilylether (TPS) eine säurelabile Schutzgruppe gewählt. Ihre Abspaltung⁵⁷ am Ende der Reaktionssequenz gelingt mit Essigsäure in wässrigem THF. Zunächst wird 1,8-Octandiol **5** als Spacer einseitig in den TPS-Ether überführt und anschließend Bernsteinsäureanhydrid mit der verbliebenen Hydroxylfunktion nukleophil zu **7** geöffnet. Der Anker lässt sich nun in einer von DMAP katalysierten, DCC-vermittelten Kupplung mit der freien Hydroxylfunktion an Position 6 des Glucosebausteins **8** (Synthese s. Abb. V1) verestern. In einer Reaktion nach *Pintér* und *Kovács* (Mechanismus s. Abb. V6) wird Aminosäurebaustein **10** (Synthese s. Abb. V2) über eine Harnstoffbrücke an Kohlenhydrat **9** geknüpft und schließlich die terminale Silyletherschutzgruppe des Ankers entfernt.

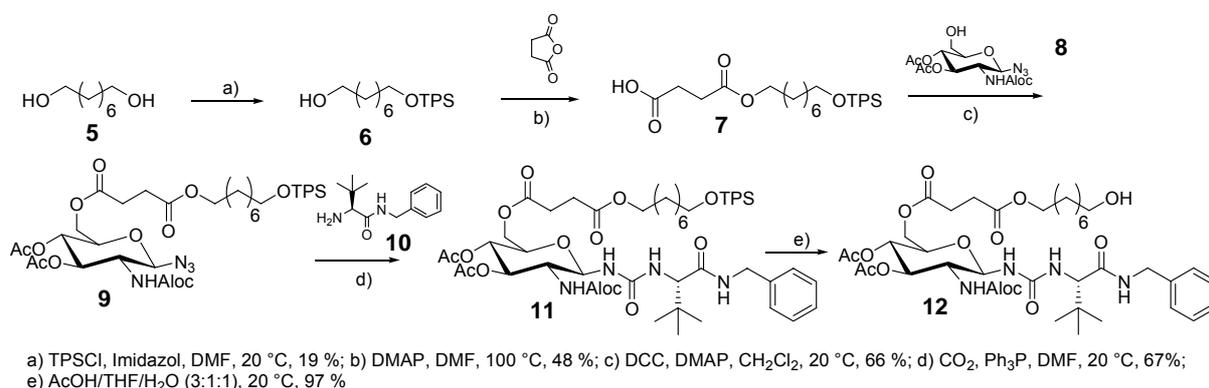


Abb. 2: Syntheschema zur Darstellung des Katalysatorvorläufers **12** mit verlängertem Spacer

Die durch Carbodiimid bewirkte Immobilisierung von Verbindung **12** an carboxylfunktionalisiertem Tentagel[®] gelingt nur in sehr geringer Ausbeute. Dies könnte an Rückfaltungstendenzen des Ankers liegen, die zusätzlich durch die Möglichkeit der Wasserstoffbrückenbindung zwischen der ω-Hydroxyfunktion und den Bernsteinsäureestergruppen verstärkt werden. Als Konsequenz wäre auch eine intramolekulare Umesterung unter den verwendeten stark aktivierenden

⁵⁷ E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3187-3189.

Reaktionsbedingungen (HOBt, DIC, DMAP), wie in Abbildung 3 links dargestellt, denkbar. Dies hätte die Abspaltung des Ankers zu Verbindung **15** zur Folge.

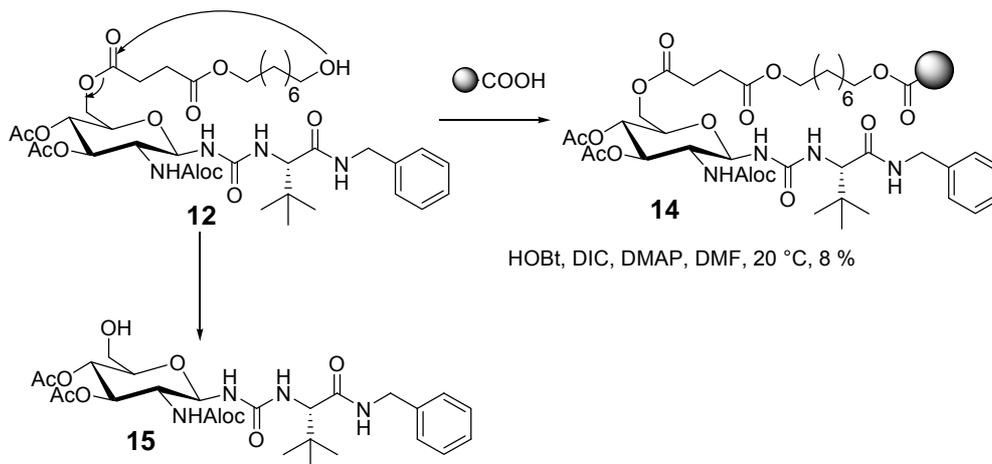


Abb. 3: Verankerung von **12** am polymeren Träger und potentielle Nebenreaktionen

Nachfolgendes Deblockieren der Aminofunktion durch Palladium(0)-katalysierte Abspaltung der Allyloxycarbonylfunktion mit Dimedon als Allylfänger^{47a)} und Kondensation zum Salicylimin in mit Essigsäure acidifiziertem Toluol bei pH 4 ergibt den Festphasenkatalysator **16**.

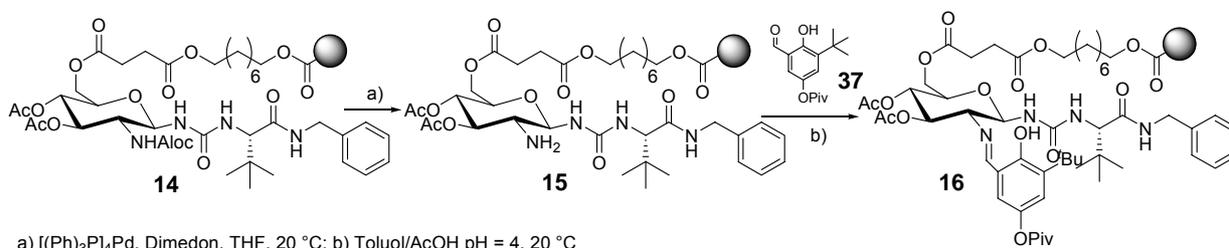
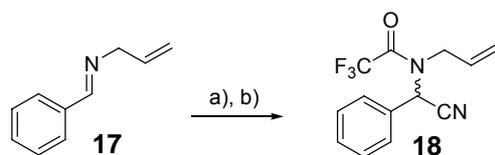


Abb. 4: Abschließende Syntheseschritte an fester Phase zu Katalysator **16**

Der Erfolg der Strukturvariationen soll nun jeweils in einer Modellreaktion vom *pseudo-Strecker*-Typ (s. Abb. 5) erprobt werden. Dazu wird im Folgenden immer wieder ausschließlich die Hydrocyanierung von Benzaldehyd-*N*-allylimin durchgeführt, da dieses Substrat (Synthese s. Abb. V7) sich in vorhergehenden Optimierungsstudien^{34,39b),56} als besonders geeignet herausgestellt hat.

Benzaldehyd-*N*-allylimin **17** wird mit *in situ* aus Trimethylsilylcyanid und Methanol gebildeter Blausäure in absolutem Toluol, üblicherweise bei Temperaturen von -50 °C bis -78 °C, im Sinne einer *Strecker*-Reaktion umgesetzt.



a) TMSCN, Toluol/MeOH; b) TFAA

Abb. 5: Hydrocyanierung von Benzaldehyd-*N*-allylimin und anschließende Trifluoracetylierung zu **18**

Die gebildeten α -Aminonitrile werden ohne vorherige Reinigung mit Trifluoressigsäureanhydrid *N*-trifluoracetyliert. Dadurch wird die Verbindung stabilisiert und die Trennung der Enantiomere durch chirale HPLC erleichtert. Die etwaigen Enantiomerenüberschüsse können dann aus dem Vergleich der Peakflächen ermittelt werden.

Bei der Trifluoracetylierung wird, um Racemisierung zu vermeiden, auf den Zusatz von Base verzichtet und, um im Fall polymergebundener Katalysatoren deren ungewollte Abspaltung von der festen Phase zu verhindern, nur mit moderaten Überschüssen von Trifluoressigsäureanhydrid gearbeitet. Unvollständige Trifluoracetylierungen sind daher immer wieder der Grund für geringe isolierte Ausbeuten.

Die Reaktion mit 2 mol% Katalysator **16** wird bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Trifluoracetylierung verläuft unvollständig, sodaß trotz dünnschichtchromatographisch detektiertem vollständigem Umsatz in der *Strecker*-Synthese das Produkt letztlich lediglich in 33 % Ausbeute isoliert werden kann. Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC ergibt einen Überschuß von 15 % zugunsten des (*S*)-Enantiomeren des Aminonitrils **18**. Die erreichte Induktion zeigt im Vergleich mit dem direkt angebundenen Katalysator **4** wie erwartet die essentielle Bedeutung eines (möglichst flexiblen) Spacers. Dennoch scheint mindestens einer der verbleibenden problematischen Faktoren, zusätzliche Esterfunktionen und recht starrer Alkylspacer, weiterhin einen negativen Einfluß auszuüben.

4.1.2 Flexibilisierung des Ankers - Versuche mit Ethylenglykospacern

Probleme der immobilisierten Katalysatoren liegen wie gezeigt in einer zu starren und kurzketigen Anbindung an den polymeren Träger. Der reine Alkylspacer könnte darüber hinaus zur Rückfaltung um die bzw. in die Polystyrolmatrix Anlass geben. Es wurden daher Versuche unternommen, durch Einbringen eines Ethylenglykospacers zum einen die rein mechanische Beweglichkeit des Ankers zu erhöhen, zum anderen die Quellung des Harzes bzw. die Ausrichtung des Katalysators in das gegebenenfalls polarere Lösemittel zu verbessern.

Analog zu den ω -Hydroxysilylethern^{39a)} (z. B. **6**) soll Triethylglycol zunächst einseitig mit der bewährten *tert*-Butyldiphenylsilylether Gruppe geschützt und die verbleibende Hydroxyfunktion zur nukleophilen Öffnung von Bernsteinsäureanhydrid genutzt werden. Beide Schritte, sowohl die Silylierung unter Standardbedingungen mit Imidazol als Base zu Silylether **19** als auch die DMAP-katalysierte Öffnung von Bernsteinsäureanhydrid in DMF bei 100 °C zu Anker-molekül **20**, verlaufen problemlos und mit 58 % bzw. 85 % Ausbeute.

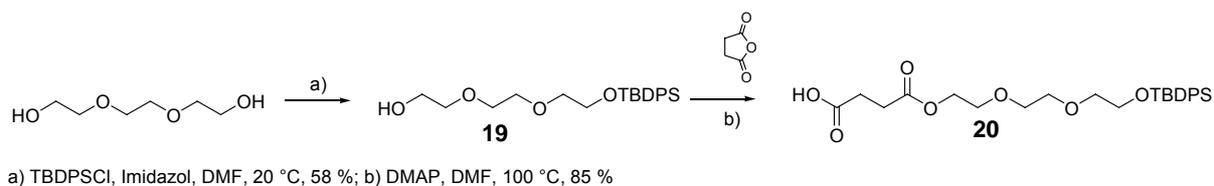


Abb. 6: Darstellung des flexiblen Ethylenglycolankers **20**

Die DMAP-katalysierte DCC-vermittelte Veresterung mit der primären 6-OH-Funktion des in den übrigen Positionen orthogonal geschützten Glucosederivats **8** (Synthese s. Abb. V1) erfolgt allerdings in mit 35 % nur mäßiger Ausbeute:

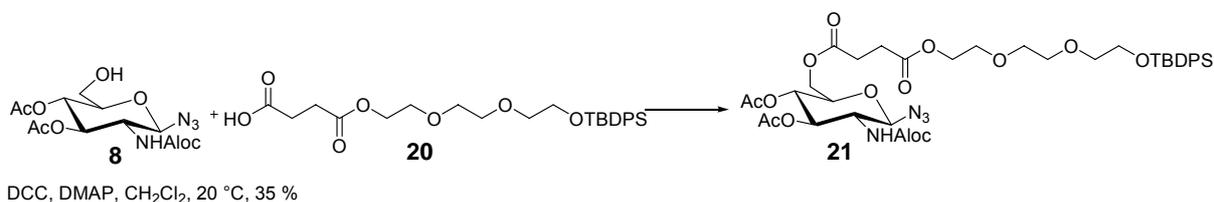


Abb. 7: Veresterung des Glucosederivats **8** mit dem Ethylenglycolanker **20**

Um später bei der Entfernung der Silyletherschutzgruppe nicht das Risiko einzugehen, durch basische Reaktionsbedingungen die Racemisierung des Aminosäurebausteins zu begünstigen, wird bereits an der Azidoverbindung **21** die fluoridlabile TBDPDS- durch die sauer spaltbare Trimethylsilylethergruppe (TMS) ersetzt.

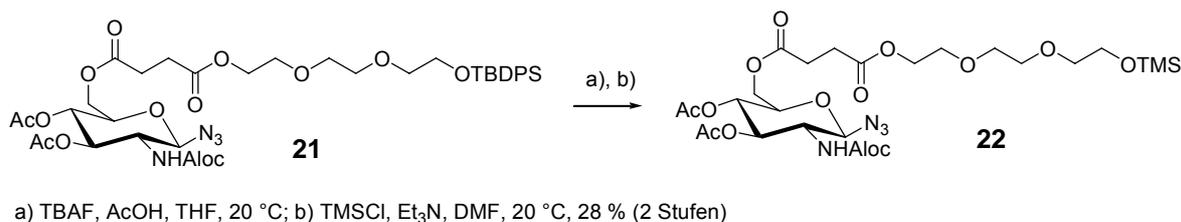


Abb. 8: Einführen der säurelabilen TMS-Etherschutzgruppe in Derivat **21** zu Verbindung **22**

Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Ausbeute wird versucht, die TMS-Schutzgruppe direkt bei der Ankerdarstellung zu verwenden und so die Synthese um zwei Schritte zu verkürzen. Jedoch waren bereits in Testreaktionen mit 1,6-Hexandiol und 1,8-Octandiol die Ausbeuten geringer als für die analogen TBDPS-Verbindungen. Die angestrebte einseitige Veretherung von Triethylenglycol mit Trimethylsilylchlorid zu **24** gelingt nur zu 23 %, die anschließende Öffnung von Bernsteinsäureanhydrid zum gewünschten Produkt überhaupt nicht.

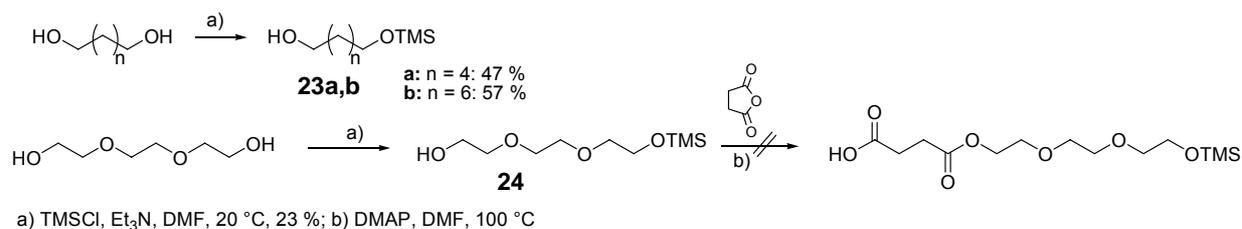


Abb. 9: Versuche zur direkten Darstellung eines Ankersystems mit säurelabilem Silyl etherschutz

Es soll daher durch einseitiges Verestern einer offenkettigen Dicarbonsäure – hier Adipinsäure – mit Trichlorethanol einen anderen Zugang zu den gewünschten Ankermolekülen eröffnet werden. Umsetzung der einseitig geschützten Adipinsäure **25**, zunächst in einer Beispielreaktion mit dem als mono-TBDPS-Ether geschützten Ethylenglykol **19**, liefert den orthogonal geschützten Anker **26**, der mit Zink in einer Mischung aus 1 N wässriger Ammoniumacetatlösung und THF^{58} selektiv durch reduktive Eliminierung unter Abspaltung von 1,1-Dichlorethen in die freie Säure **27** überführt werden kann.

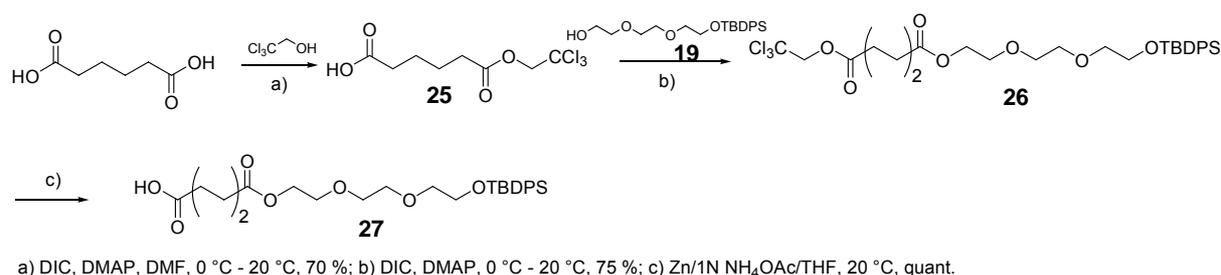


Abb. 10: Darstellung des alternativen Ethylenglycolankers **27**

Die als nächster Schritt geplante Veresterung in Position 6 des bereits die Harnstofffunktionalität tragenden Glucosederivats **89** (Synthese s. Abb. V1) gelingt jedoch nicht.

⁵⁸ G. Jou, I. Gonzáles, F. Albericio, P. Lloyd-Williams, E. J. Giralt, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 354-366.

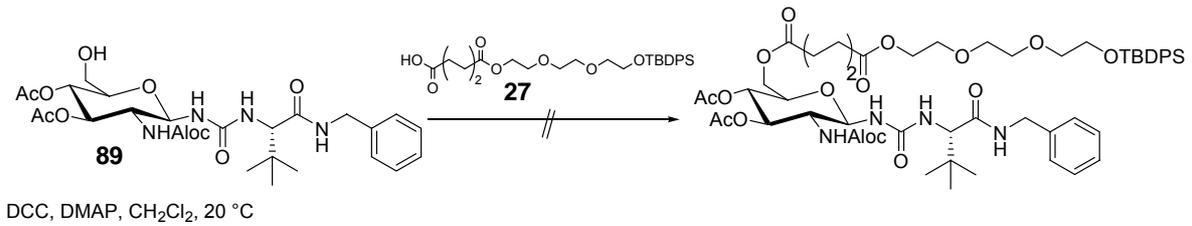
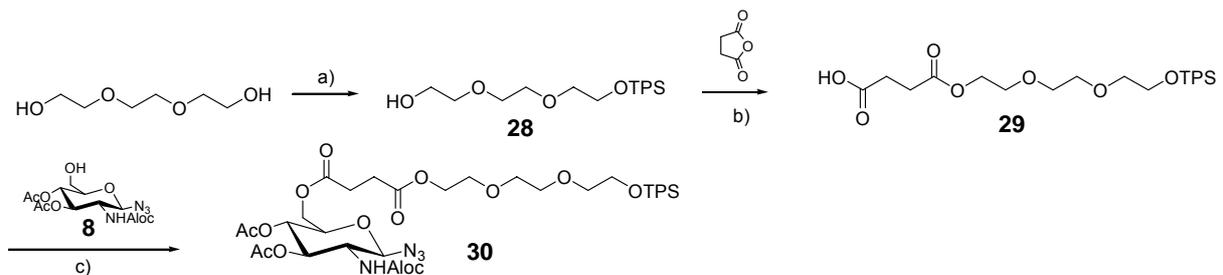


Abb. 11: Versuche zur Anknüpfung des Ankers **27** an das Glucosederivat **89**

Als Alternative zu der Trimethylsilyl- wird die Triphenylsilyl-Schutzgruppe in analogen Reaktionen erprobt. Auch sie lässt sich sauer entfernen, die Verbindungen sind allerdings weniger empfindlich als die entsprechenden Trimethylsilylether, was ihre Handhabung, insbesondere ihre chromatographische Reinigung, erleichtert. Darüberhinaus wird die Reihenfolge der Ankereinführung und der Harnstoffbildung umgekehrt. Dadurch sollte die raumgreifende Kupplung mit Dicyclohexylcarbodiimid erleichtert werden.



a) TPSCI, Imidazol, DMF, 20 °C, 56 %; b) DMAP, DMF, 100 °C, 34 %; c) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 20 °C, 32 %

Abb. 12: Versuche zur Darstellung einer zu **22** (s. Abb. 8) TPS-analogen Verbindung

Einseitige Silylierung am Triethylenglycol zu Verbindung **28** gelingt zwar, ebenso wie die nukleophile Öffnung von Bernsteinsäureanhydrid zu Ankeremolekül **29** und auch dessen Veresterung mit Zuckerderivat **8** zu Derivat **30** in moderaten Ausbeuten (s. Abb. 12). Das Produkt der anschließenden Harnstoffbildung lässt sich allerdings aufgrund seiner ambivalenten Polarität (seines seifenartigen Charakters) nicht reinigen, und es wird auf weitere Versuche in diese Richtung verzichtet.

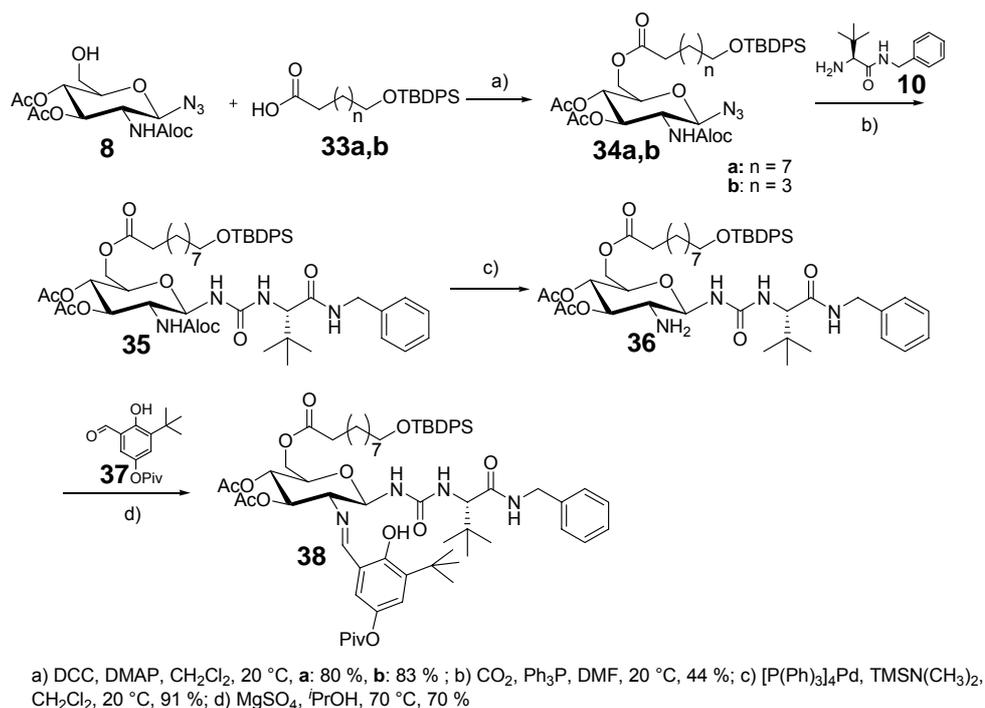


Abb. 14 : Synthese des Flüssigphasenkatalysators **38**

Die mit 44 % geringe Ausbeute der Harnstoffbildung zu **35** ist auf das Entstehen eines definierten Nebenproduktes zurückzuführen. Dieses lässt im NMR-Spektrum die charakteristischen Signale für die Allylprotonen der Allyloxycarbonylschutzgruppe und die Harnstoffprotonen bei den jeweils üblichen chemischen Verschiebungen vermissen, zeigt allerdings nicht die für freie Amine zu erwartende Reaktion mit Ninhydrin. Die mittels ESI-MS bestimmte Masse liegt um 18.5 Dalton unter der für das gewünschte Produkt berechneten und legt so die Eliminierung von Wasser zum Beispiel zu Fünfring **39** nahe:

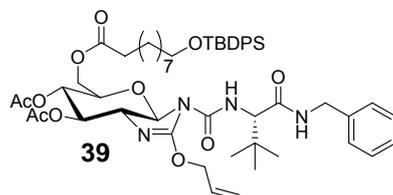


Abb. 15: Mögliches, durch Wassereliminierung entstehendes Nebenprodukt **39** der Harnstoffbildung zu **35**

Durch die veränderte elektronische Umgebung könnten die NMR-Signale der Allylprotonen geringfügig hochfeldverschoben auftreten und dort von den Signalen der Zuckerprotonen überlagert sein, wodurch ihr Fehlen suggeriert wird.

Der Heterocyclus sollte sich allerdings mit verdünnter Salzsäure hydrolysieren lassen. Da dies nicht der Fall ist und das entsprechende Acetamid **40** (s. Abb. 16) Massen- und NMR-Spektrum erklärt,

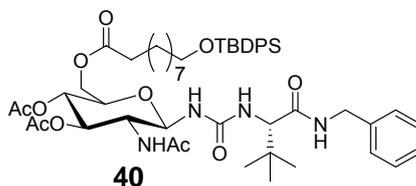


Abb. 16: Acetamid **40** als wahrscheinliches Nebenprodukt der Harnstoffbildung

wird dessen Bildung als Erklärung für die beschriebenen Beobachtungen favorisiert. Ungeklärt bleibt allerdings, wie es zu dieser Nebenreaktion unter den herrschenden Bedingungen kommen kann.

Versuche, die Reihenfolge der Einführung von Anker und Harnstoffverknüpfung umzukehren und so eventuell die Nebenreaktion unterdrücken zu können, scheitern überraschenderweise an der Abspaltung des Silylethers⁶² in Position 6 des Zuckers:

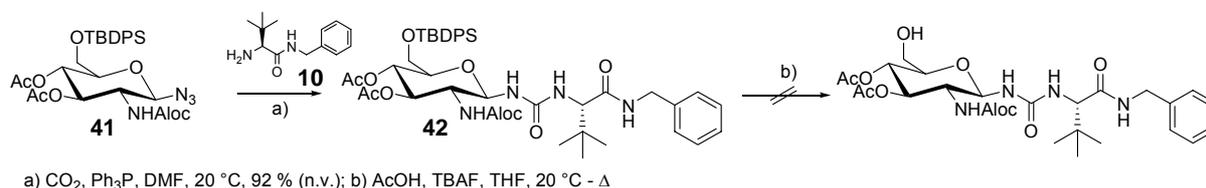


Abb. 17: Versuch der Silyletherspaltung in Position 6 des Glucosederivats **42**

Für die Synthese des entsprechenden polymergebundenen Analogons wird zunächst von Glucosederivat **35** (s. Abb. 14) die terminale Silyletherschutzgruppe des Ankers entfernt. Um die größtmögliche Analogie zum löslichen Vertreter zu erzielen, wird als Verankerung ein Aryldialkylsilylether gewählt, dessen Aryleinheit aus der Polymermatrix stammt. Diese Systeme haben sich bereits in Festphasensynthesen von Oligosacchariden⁶³, Glycopeptiden⁶⁴, Prostaglandinen⁶⁵ und Polyketidstrukturen⁶⁶ bewährt. Die Synthese des

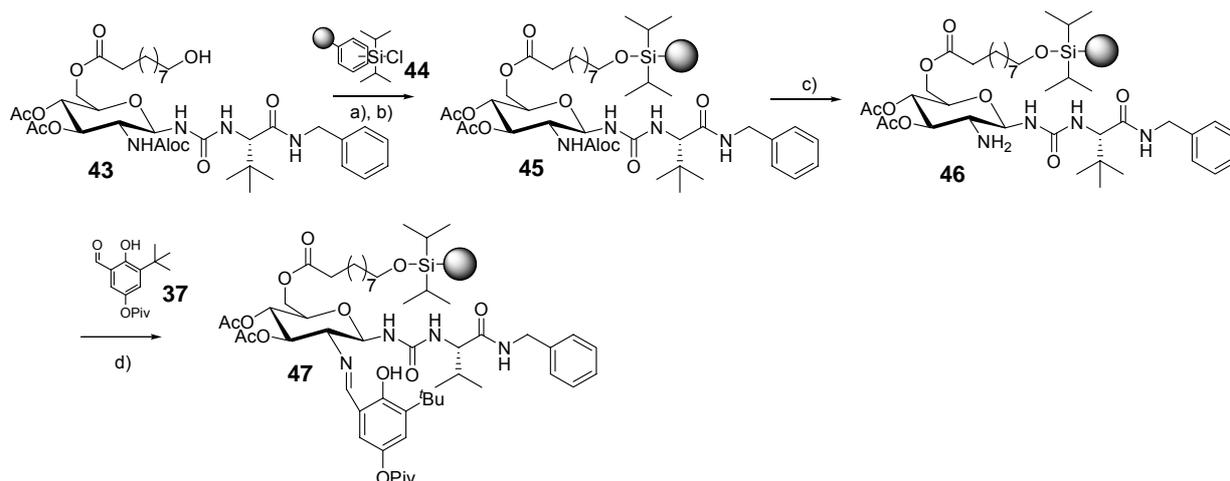
⁶² M. T. Crimmins, R. S. Al-awar, J. M. Vallin, W. G. Hollis, Jr., R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513-7528.

⁶³ S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307-1309; J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1538-1541; J. T. Randolph, K. F. C. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5712-5719.

⁶⁴ J. Y. Roberge, X. Beebe, S. J. Danishefsky, *Science* **1995**, *269*, 202-205.

⁶⁵ L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066-2067; D. R. Dragoli, L. A. Thompson, J. O'Brian, J. A. Ellman, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 534-539.

zugrundeliegenden Chlorsilans* **44** erfolgt dabei ausgehend von kommerziell erhältlichem Polystyrol durch Lithiierung des Polymers und nachfolgende Umsetzung mit Dichlordiisopropylsilan nach *Farrall* und *Fréchet*⁶⁷. Die Verankerung des Kohlenhydrats an fester Phase zu Verbindung **45** gelingt unter Standard-Silylierungsbedingungen mit Imidazol in Dichlormethan. Wie bereits beschrieben (s. Abb. 14), wird nun an fester Phase die Aminofunktion in Position 2 des Zuckers freigesetzt und in einer Mischung aus Toluol und Essigsäure bei einem pH von 4 mit dem Salicylaldehyd **37** zum Imin **47** kondensiert.



a) Imidazol, CH_2Cl_2 , 20 °C, 44 %; b) MeOH, 20 °C; c) $[\text{P}(\text{Ph})_3]_4\text{Pd}$, $\text{TMSN}(\text{CH}_3)_2$, CH_2Cl_2 , 20 °C; d) Toluol, AcOH, pH = 4, 20 °C, quant.

Abb. 18 : Synthese des Festphasenkatalysators **47** ausgehend von Glucosederivat **43**

Beide Strukturen, Fest- wie Flüssigphasenkatalysator (**38** bzw. **47**), werden in der oben beschriebenen Hydrocyanierungsreaktion (s. Abb. 5) erprobt.

⁶⁶ C. Gennari, S. Caccarelli, U. Piarelli, K. Aboutayab, M. Doghi, I. Paterson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14999-15016; I. Paterson, M. Doughi, K. Gerlach, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3453-3457.

* freundlicherweise von Dr. G. Zech zur Verfügung gestellt

⁶⁷ M. J. Farrall, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877-3882.

Die Ergebnisse sind Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1: Ergebnisse der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abb. 5 für die Katalysatoren **38** und **47**

Katalysator	Temperatur	Ausbeute [*]	ee ^{**}	sonstiges
38 (4 mol%)	-70 °C	80 %	8 % (S)	
47 (5 mol%)	-70 °C	58 %	9 % (S)	
47 (5 mol%)	-70 °C	25 %	11 % (S)	Kat. 1x recyclet
47 (5 mol%)	-70 °C	n.b.	6 % (R)	20 mol% Ti(O ⁱ Pr) ₄

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Die mangelnde asymmetrische Induktion durch diese Katalysatoren lässt sich nun nicht mehr durch die stereoelektronische Konkurrenz zwischen der Bernsteinsäureeinheit des Ankers und der Harnstofffunktion um Wasserstoffbrücken untereinander und mit dem Substrat erklären. Auch die Verknüpfung des Ankers mit dem Zucker in Form eines Esters sollte keinen negativen Einfluß haben, bewirken doch Strukturen mit einer Acetylgruppe an dieser Stelle hohe Enantiomerenüberschüsse^{39b)}. Katalysator und Verankerung des Moleküls an der Polymermatrix sind stabil gegenüber den Bedingungen der Hydrocyanierung und auch der anschließenden Trifluoracetylierung. Es lassen sich mit einem recycleten Katalysator ähnliche Ergebnisse wie mit einem erstmalig eingesetzten erzielen. Die Zugabe von Ti(OⁱPr)₄ scheint das Substrat in eine andere, das entgegengesetzte Produktenantiomer hervorrufende Geometrie im Übergangszustand zu zwingen. Eine genauere Vorstellung von der Koordinationssphäre wird allerdings durch die Vielzahl titanophiler Sauerstofffunktionen, die teilweise in mehr oder weniger flexiblen Ketten im Molekül vorliegen, erschwert. Das Ergebnis bestätigt bereits in vorangegangenen Arbeiten^{39a)} gemachte Beobachtungen bezüglich des gravierenden Einflusses zugesetzter Metallspezies.

4.1.4 Einfluß der Verankerungsposition

Um eine räumliche Distanzierung der offenbar störenden Ankergruppierung vom potentiell aktiven Zentrum – der Harnstofffunktionalität – zu erreichen, werden Versuche unternommen, die Position der Festphasenverankerung am Kohlenhydrat zu variieren. Die Verankerung direkt über den C-Terminus der in Position 1 der Glucose angeknüpften Aminosäure wurde bereits untersucht^{39a)} und brachte keine Verbesserung der Katalysatorselektivität (s. Struktur **48**, Abb. 19).

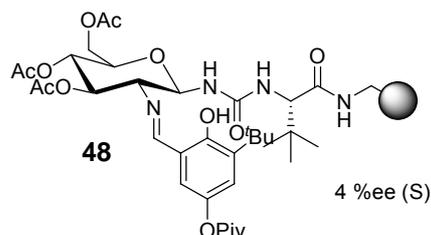
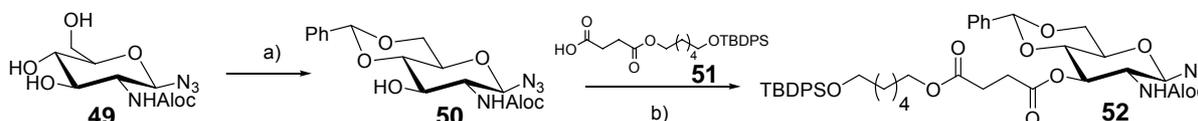


Abb. 19 : Festphasen-Gluco-Katalysator **48** mit Verankerung über die Aminosäureseitenkette

Die geringe Induktion ist in diesem Fall umso erstaunlicher, als die Cyclohexyldiamin-Katalysatoren nach *Jacobsen* bei analoger Immobilisierung keinen nennenswerten Selektivitätsabfall gegenüber der entsprechenden löslichen Struktur zeigen^{34b}.

Die neben den Positionen 1 und 6 am Zucker am einfachsten selektiv zu adressierende OH-Funktion ist die an Position 3. An den Glucosebaustein **50**, der an allen außer der 3-OH-Funktion geeignete Schutzgruppen trägt,⁶⁸ wird in einer BOP-Cl vermittelten Esterbildung nach *Palomo-Coll et al.*⁶⁹ der Anker **51** geknüpft. Dieser ist in zu der bereits vorgestellten Synthese von **7** (s. Abb. 2) analogen Weise einseitig als Silylether geschütztem 1,6-Hexandiol und Bernsteinsäureanhydrid zugänglich.



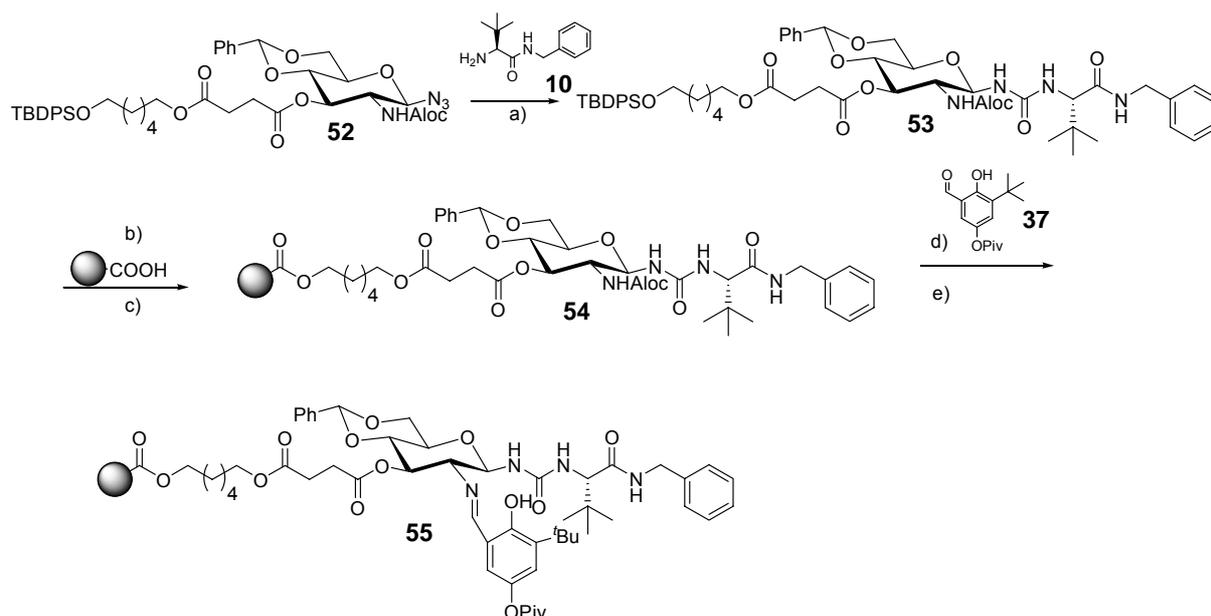
a) Benzaldehyddimethylacetal, *p*-TsOH, 20 °C, 58 %; b) BOP-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °C, 45 %

Abb. 20 : Anbinden des Ankers **51** in Position 3 des Glucosederivats **50**

Das Glucosylazid **52** wird in Gegenwart von Triphenylphosphin und unter Durchleiten von CO₂ mit dem Amin **10** zu Harnstoffderivat **53** umgesetzt⁵⁵. Nach Abspalten der Silyletherschutzgruppe wird die Hydroxylfunktion mit der Carboxylgruppe des Tentagelharzes (Tentagel® S COOH) verestert (Verbindung **54**). Es folgt die Freisetzung der Aminofunktion durch Palladium(0)-katalysierte Aloc-Abspaltung mit Dimedon als Allylfänger^{47a}) und ihre Kondensation mit Salicylaldehyd **37** in mit Essigsäure acidifiziertem Toluol bei pH 4 zu Struktur **55** (Synthesesequenz s. Abb. 21).

⁶⁸ zur Bildung des Benzylidenacetals: M. Rösch, *Dissertation*, Universität Mainz 1999.

⁶⁹ J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernández-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547-551.



a) CO_2 , Ph_3P , DMF, 20 °C, 63 %; b) TBAF, AcOH, THF, 20 °C, 49 %; c) HOBt, DIC, DMAP, DMF, 20 °C, 20 %; d) $[\text{P}(\text{Ph})_3]_4\text{Pd}$, Dimedon, THF, 20 °C; e) Toluol, AcOH, pH = 4, 20 °C, 76 %

Abb. 21 : Immobilisierung der Katalysatorvorstufe **53** und Kondensation zum Salicyliminderivat **55** an fester Phase

Um etwaige Einflüsse des durch das Benzylidenacetal gebildeten relativ starren Pseudodecalingerüsts untersuchen zu können (darauf zurückzuführende Selektivitätseinbußen wurden in vorangegangenen Arbeiten^{39c)} beobachtet bzw. postuliert), wird eine an Position 4 und 6 des Zuckers modifizierte Struktur (**72** s. Abb. 26) synthetisiert. Ein als Silylether geschützter Anker soll weiterhin verwendet werden, daher ist es, um ein orthogonal abspaltbares Schutzgruppenmuster aufrecht zu erhalten, nötig, die Position 6 am Kohlenhydrat anders als bisher, z. B. als Benzylether, zu blockieren. Als Schutz für die Aminofunktion in Position 2 bietet sich die Fmoc-Gruppe an. Diese hat den Vorteil, außerordentlich säurestabil, sogar Thionylchlorid, HBr in Eisessig und Trifluoressigsäure werden toleriert, und durch ihre UV-Aktivität gut detektierbar zu sein. Ihre Abspaltung verläuft unter milden basischen Bedingungen mit Piperidin oder Morpholin nach einem E1_{cb} -Mechanismus. Die gebildete Carbaminsäure decarboxyliert und setzt das Amin frei. Das Carbamat wird in einer zweiphasigen Reaktion aus 1,2,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosaminhydrochlorid **56** (Synthese s. Abb. V1) und FmocCl gebildet. Anschließend wird die anomere Acetoxygruppe mit Trimethylsilylazid unter Aktivierung durch Zinn(IV)chlorid durch Azid substituiert (**58**). Die übrigen Acetylschutzgruppen werden mit Natriummethanolat – aus Gründen der Löslichkeit in einer Mischung aus Chloroform und Methanol im Verhältnis

6:1 – entfernt⁷⁰ und die primäre Hydroxyfunktion in Position 6 selektiv als sperriger TBDPS-Ether blockiert (**60**). Erneutes Verschließen der Positionen 3 und 4 als Essigsäureester, Entfernen der Silylether-Schutzgruppe aus Position 6 und Verethern der entstehenden freien OH-Funktion mit Benzylbromid liefert den gewünschten orthogonal geschützten Baustein **63**.

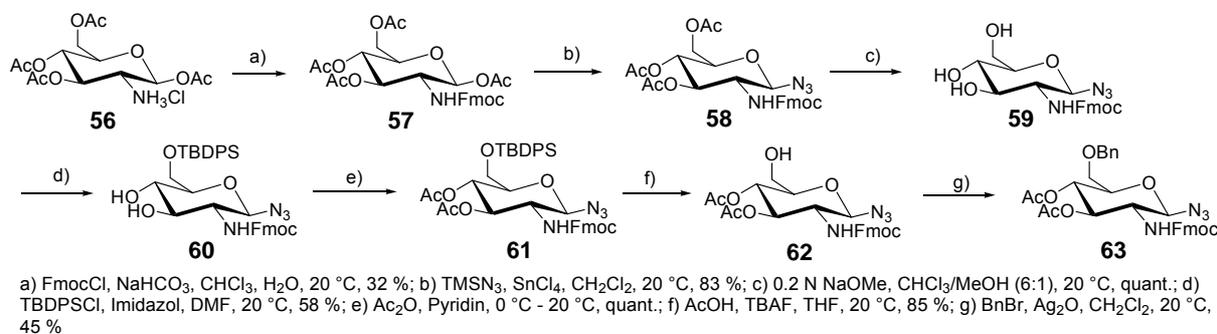


Abb. 22 : Schema zum Aufbau des orthogonal geschützten Glucosebausteins **63**

Die nach Spaltung der Essigsäureester unter *Zemplén*-Bedingungen⁵¹ an Position 3 und 4 des Zuckers deblockierte Verbindung erweist sich allerdings als in den gängigen organischen Solventien so schwer löslich, dass die Kondensation mit dem Anker nicht durchgeführt werden kann.

Es soll daher eine andere Strategie verfolgt werden:

Um weiterhin ein orthogonales Schutzgruppenmuster aufrecht zu erhalten, wurde die ω-Hydroxyfunktion des Ankers als Benzylether anstelle eines Silylethers blockiert. Die primäre OH-Funktion der Glucose kann dann in bekannter Weise als TBDPS-Ether und die Aminofunktion als Allylcarbamat geschützt werden. Es wird die abgestufte Reaktivität der Positionen 3 und 4 in Verbindung **65** (Synthese s. Abb. V1) ausgenutzt, wodurch es nicht nötig ist, die Position 4 selektiv zu schützen.

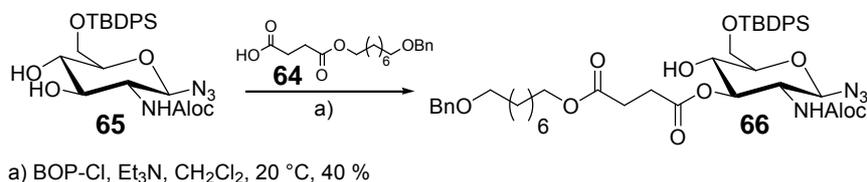


Abb. 23 : Verestern der Hydroxyfunktion in Position 3 des Glucosederivats **65** mit Anker-molekül **64**

Nach Verschließen der verbleibenden freien 4-Hydroxyfunktion als Essigsäureester, wird mit Aminosäurebaustein **10** wie beschrieben das Harnstoffelement in die anomere Position eingeführt.

⁷⁰ B. Reinhard, H. Faillard, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1994**, 193-203.

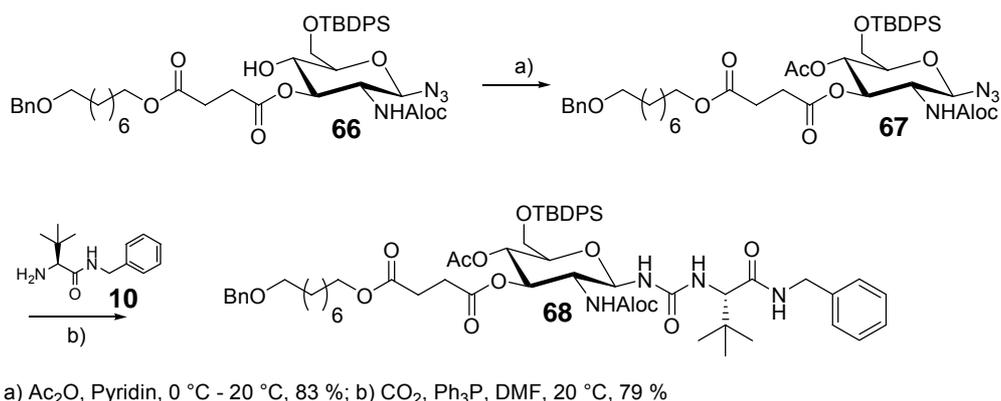


Abb. 24 : Aufbau der Harnstoffverknüpfung zu Verbindung **68**

Die geplante hydrogenolytische Abspaltung der Benzylethergruppierung an **68** gelingt überraschenderweise nicht; das gewünschte Produkt **69** läßt sich jedoch in 74 % Ausbeute nach einer Vorschrift von *Bunin* und *Ellman*⁷¹ mit Trifluoressigsäureanhydrid und Dimethylsulfid erhalten.

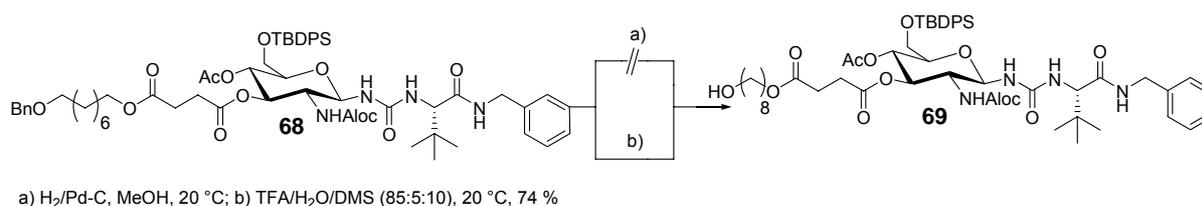


Abb. 25 : Versuche zur Abspaltung der Benzylether Schutzgruppe am Anker der Verbindung **68**

Die Immobilisierung verläuft analog zu der bereits für Katalysator **55** beschriebenen und gelingt mit einer Ausbeute von 60 %. Nachfolgende Abspaltung der Allyloxycarbonyl-Schutzgruppe mit Dimedon als Allylfänger^{47a)} und Umsetzen des resultierenden Amins mit dem Aldehyd **37** liefert Festphasenkatalysator **72**:

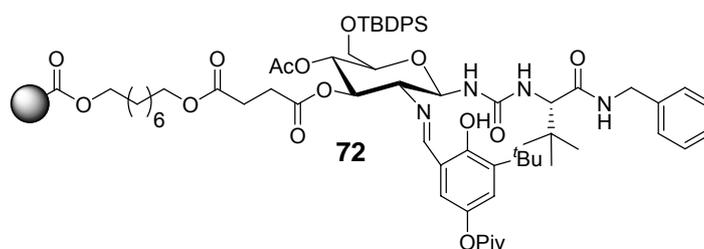
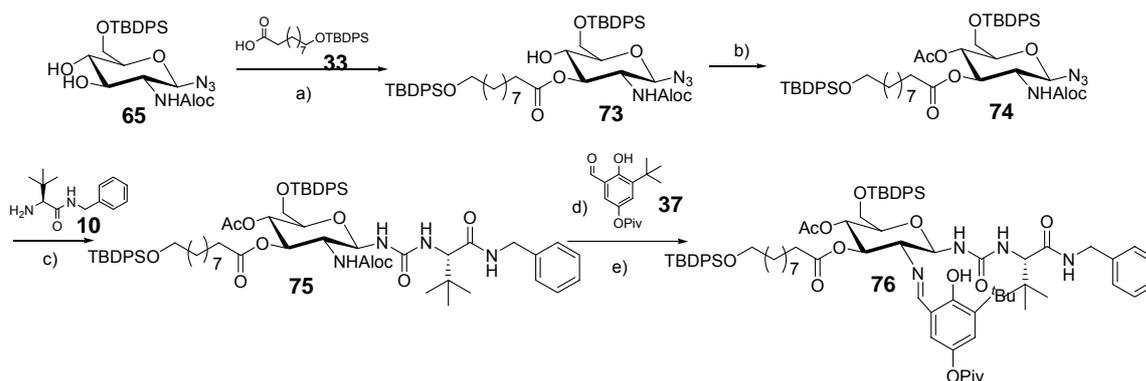


Abb. 26 : Festphasenkatalysator **72**

⁷¹ B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997-10998.

Um den Satz der vergleichbaren Katalysatorstrukturen zu vervollständigen, wird auch der nicht auf Bernsteinäureanhydrid basierende Anker **33** in die 3-Position des Kohlenhydrats eingeführt. Erneut wird die unterschiedliche Reaktivität der Positionen 3 und 4 am Kohlenhydrat-scaffold **65** genutzt und die verbleibende Hydroxyfunktion erst nach Einführen des Ankers durch Acetylieren blockiert. Harnstoffbildung zu **75**, Deblockieren der Aminofunktion – diesmal mit Trimethylsilyldimethylamin als Allylfänger⁶¹ – und anschließende Iminbildung zu Katalysator **76** gelingen in gewohnter Weise.



a) BOP-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °C, 31 %; b) Ac₂O, Pyridin, 0 °C - 20 °C, 89 %; c) CO₂, Ph₃P, DMF, 72 %; d) [P(Ph)₃]₄Pd, TMSN(CH₃)₂, CH₂Cl₂, 20 °C, 87 %; e) MgSO₄, PrOH, 20 °C, 50 %

Abb. 27 : Synthese des zu **72** analogen Flüssigphasenkatalysators **76**

In der asymmetrischen pseudo-*Strecker*-Reaktion an Benzaldehyd-*N*-allylimin (s. Abb. 5) zeigen die drei dargestellten Strukturen folgende Ergebnisse:

Tabelle 2: Ergebnisse der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abb. 5 für die Katalysatoren **55**, **72** und **76**

Katalysator	Temperatur	Ausbeute*	ee**
55 (8 mol%)	-50 °C	35 %	12 % (<i>R</i>)
72 (4 mol%)	-50 °C	n.b.	15 % (<i>S</i>)
76 (2 mol%)	-78 °C	18 %	10 % (<i>S</i>)

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Das geringe Ausmaß der von den Katalysatoren ausgeübten Stereoinduktion in allen Fällen widerlegt die eingangs gemachte Annahme, dieses sei auf störende Einflüsse der Ankersysteme und ihrer Position am Kohlenhydrat zurückzuführen. Könnten Gründe im Falle der beiden Festphasenkatalysatoren **55** und **72** noch in überschätzter Beladungsdichte und daher in mangelnder Katalysatorkonzentration zu suchen sein oder wiederum ungünstige Rückfaltungsphänomene für eine unzureichende Zugänglichkeit der Katalysatoren an der Polymermatrix verantwortlich gemacht werden, so sind dies keine Optionen zur Interpretation der Beobachtungen bei Struktur **76**. Die Inversion der Stereochemie im Produkt beim Übergang von Katalysator **55** zu **72** zeigt aber einen entscheidenden Einfluß des Substitutionsmusters an den Positionen 4 und 6 (oder zumindest 6) der Glucose für die Richtung der Annäherung bzw. der Koordination des Substrats an den Katalysator: durch das Benzylidenacetal wird vorallem die linke Unterseite, durch die sperrige TBDPS-Ether-Gruppierung die rechte Hinterseite der Katalysatorstruktur blockiert. Annäherung des Substratamins erfolgt dann aus dem jeweils anderen Halbraum. Die räumlichen Verhältnisse lassen sich an dreidimensionalen Molekülstrukturen, wie sie durch einfache MM2-Krafffeldnäherungsmethoden (s. Anhang) zugänglich sind, veranschaulichen (s. Abb. 28). Der Pfeil deutet die Richtung an, aus der das Substrat vermutlich bevorzugt an den Katalysator koordiniert wird.

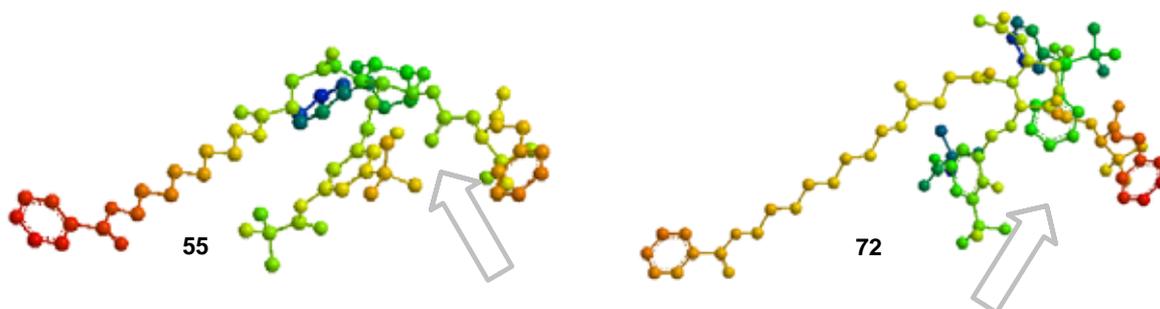


Abb. 28 : Räumliche Darstellung der Katalysatorstrukturen **55** und **72**

4.2 Versuche zu anderen mechanistisch interessanten Strukturvariationen

4.2.1 Variation des Salicylaldehyd-Teils

Weitere Möglichkeiten zur strukturellen Variation bietet das Substitutionsmuster des Salicylaldehyds:

Aus mechanistischen Untersuchungen von *Jacobsen* und Mitarbeitern³⁶ geht wie erwähnt die besondere Bedeutung der Harnstoffprotonen für die Substratfixierung hervor. Die Tatsache, dass es eine Reihe strukturell sehr unterschiedlicher Hydrocyanierungskatalysatoren^{72a-c},^{36,56} mit dem Imin als gemeinsamem Strukturmotiv gibt (Abb. 29 Strukturen **A-D**), legt einen gewissen Einfluß auch dieser Funktionalität nahe.

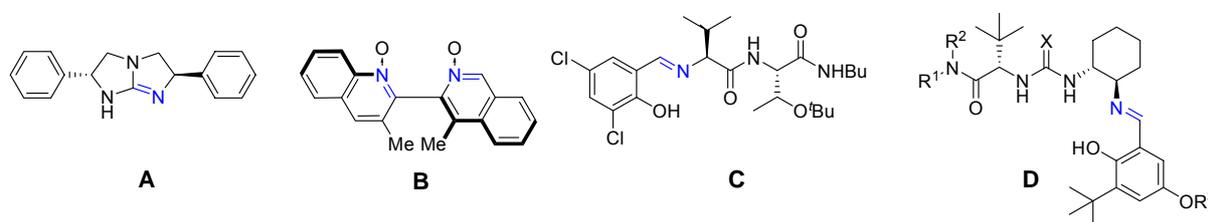


Abb. 29 : Beispiele strukturell verschiedener Klassen von enantioselektiven Hydrocyanierungskatalysatoren

Dieser sollte über den strukturellen, der ihr im Falle des *Jacobsen*-Katalysators zugeschrieben wird – Wasserstoffbrücken zwischen Imin und Harnstoff fixieren den Katalysator mit einem gewissen Öffnungswinkel zwischen den katalytisch aktiven Seitenketten – hinaus gehen, ist doch dieses Argument bei den kleineren, weniger flexiblen Molekülen wie dem *Corey*-Katalysator^{72a} (**A** in Abb. 29) nicht anwendbar.

Neben der Rolle des Imins soll weiterhin der Einfluß der *ortho*-OH-Gruppe und der anderen Substituenten durch Synthese verwandter Strukturen untersucht werden. Dem Salicylimin, also dem Strukturmotiv eines Imins mit Hydroxylfunktion in *ortho*-Position wie es im *Jacobsen*-Katalysator^{36,56} **D** aber auch in dem Peptidkatalysator **C** nach *Snapper* und *Hoveyda*^{72c}) eine zentrale Einheit bildet, kann eine die Blausäure aktivierende Funktion im katalytischen Reaktionsverlauf zugeschrieben werden. Das Blausäuremolekül wird demnach reversibel an das Katalysatorimin addiert und somit durch Dissoziation für die eigentliche Hydrocyanierung des Substrats aktiviert. Vor der irreversiblen Addition schützt das Salicylimin die benachbarte Hydroxyfunktion durch die Bildung einer Wasserstoffbrücke.

^{72a)} E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160; b) B. Liu, F. Xiaoming, G. Zhang, X. Cui, Y. Jiang, *Synlett* **2001**, 1551-1554; c) N. S. Josephson, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. M. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594-11599.

Ähnlich sind die Verhältnisse im Guanidinmotiv des Corey-Katalysators **A**^{72a)} und auch im *N*-Oxid **B**^{72b)} ist der Iminstickstoff vergleichsweise elektronenarm und wenig basisch.

Als erste Strukturvariation werden nun Imin und Hydroxyfunktion beibehalten, *tert*-Butylgruppe und Pivaloyl-ester jedoch durch ein Naphthylgerüst ersetzt.

Durch Erwärmen unter wasserentziehenden Bedingungen (Magnesiumsulfat, Molekularsieb) lässt sich jedoch aus Amin **77**^{*} und 2-Hydroxynaphthaldehyd nicht das gewünschte Produkt erhalten.

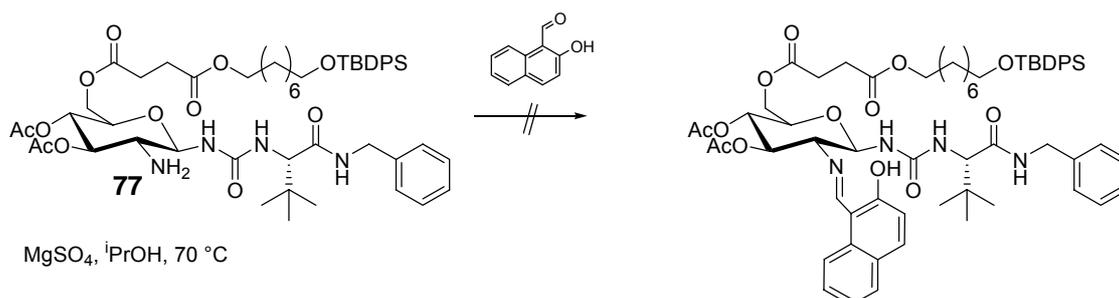
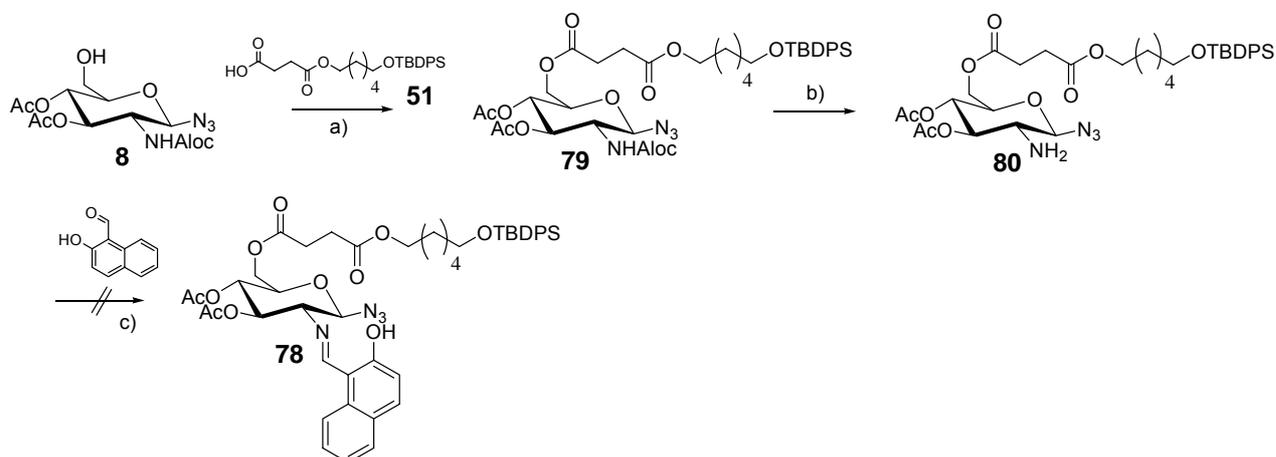


Abb. 30 : Versuchte Synthese des Naphthylimins der Verbindung **77**

Auch der Versuch, die Iminbildung vor der Anbindung der sperrigen Harnstoffguppierung durchzuführen, misslingt.



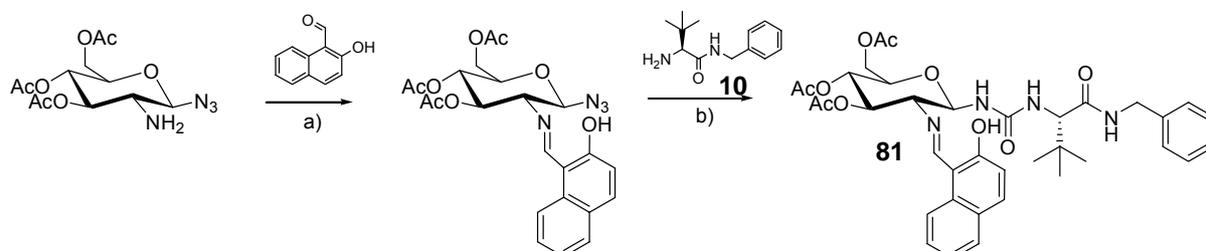
a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 20 °C, 78 %; b) [P(Ph)₃]₄Pd, Dimedon, THF, 20 °C, 19 %; c) MgSO₄, 4Å, iPrOH, 70 °C

Abb. 31 : Alternativer Versuch zur Synthese des gewünschten Naphthylimins

Von dem Ziel, eine immobilisierbare Struktur darzustellen, wird Abstand genommen und die Synthese eines löslichen Katalysators mit einem Substitutionsmuster am Zucker analog zu dem in Verbindung **1** angestrebt.

^{*} Darstellung s. C. Hoben, Diplomarbeit (Lit.: 39a))

Mit dem sterisch am wenigsten vorbelasteten Amin, das in anomerer Position das noch unumgesetzte Azid, in den verbleibenden drei Positionen Acetylschutzgruppen trägt, kann 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd in absolutem Toluol und mit Magnesiumsulfat als wasserentziehendem Mittel bei 70 °C mit Erfolg zum Imin kondensiert werden:



a) MgSO_4 , Toluol, 70 °C, 70 %; b) Ph_3P , CO_2 , CH_2Cl_2 , 20 °C, 81 %

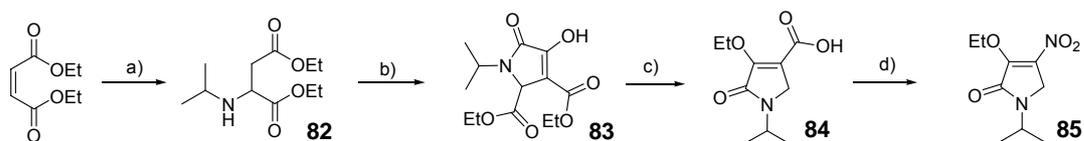
Abb. 32 : Synthese des löslichen Naphthyliminkatalysators **81**

Der folgende Schritt der Aminosäureverankerung über die bekannte Harnstoffverknüpfung ist problemlos mit einer Ausbeute von 81 % möglich.

Setzt man nun den erhaltenen Homogenkatalysator **81** in der üblichen Weise zur Hydrocyanierung von Benzaldehyd-*N*-Allylimin ein (s. Abb. 5), so erhält man das erwartete Nitril **18** in einer Ausbeute von 42 %, jedoch in racemischer Form. Vermutlich ist der flache Naphthylrest anders als *tert*-Butyl- und Pivaloylgruppe in **37** nicht raumfüllend genug, um zusammen mit der Butylgruppe des *L*-*tert*-Leucins effektiv eine Annäherungsrichtung für das Substrat zu blockieren.

Eine Art, die geometriestabilisierende Wirkung der Salicylhydroxyfunktion auf die Ausrichtung der katalytisch aktiven Ketten zueinander nachzuahmen, wenn auch bezüglich der Wasserstoffbrücken mit sozusagen umgekehrtem Vorzeichen, ist die Einführung einer Nitrofunktion⁷³. Dazu wird der nitrierte Heterocyclus **85** folgendermaßen dargestellt: Maleinsäurediethylester wird mit Isopropylamin umgesetzt und zum 4,5-Dicarbethoxy-2,3-dioxopyrolidin-Derivat **83** cyclisiert. Nach Verethern der Hydroxyfunktion, Verseifen der Ethylester und Decarboxylieren wird die Nitrofunktion in das Molekül eingeführt (Verbindung **85**). Dieser Heterocyclus bietet, in Form eines Enamins an das Katalysatorgerüst geknüpft, zwei einander gegenüberliegende Wasserstoffbrückenakzeptoren und ist zudem mit der Isopropylgruppe am Stickstoff raumfüllend substituiert. Ein spürbarer Einfluß auf die Sekundärstruktur des Katalysators ist demnach zu erwarten.

⁷³ P. L. Southwick, J. A. Vida, B. M. Fitzgerald, S. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2051-2056.



a) Isopropylamin, EtOH, 20 °C; b) Oxalsäurediethylester, EtONa, 20 °C, 20 % (2 Stufen); c) $(\text{EtO})_3\text{CH}$, NaOH, HCl, 20 °C, 25 %; d) HNO_3 , H_2SO_4 , -5 °C - 0 °C, 33 %

Abb. 33 : Synthese des nitrierten Heterocyclus **85**

Die Kondensation des Heterocyclus **85** mit der Aminofunktion des Zuckers **77** zum gewünschten Enaminderivat **86** schlägt allerdings fehl.

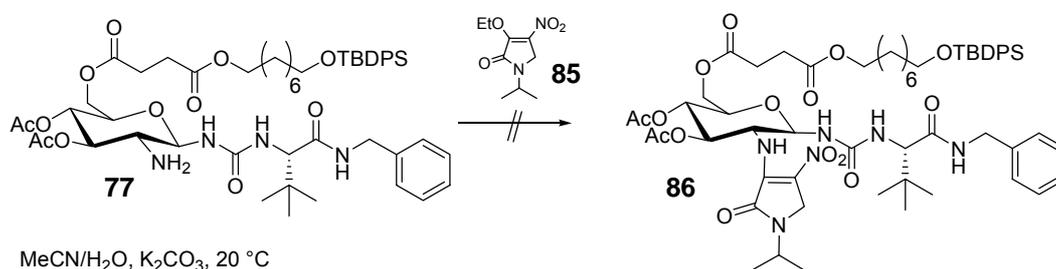


Abb. 34 : Versuch zur Anknüpfung des Heterocyclus **85** an Glucosylaminderivat **77**

Ebensowenig gelingen die Kondensationen von **77** mit Anthracencarbaldehyd und Nicotinaldehyd in absolutem Toluol bei 70 °C unter wasserentziehenden Bedingungen. Die Aktivierung der Aldehydfunktion durch eine benachbarte Hydroxygruppe scheint für die Iminbildung unter den gewählten Bedingungen unabdingbar zu sein. Ihr Einfluß auf die Hydrocyanierungsreaktion kann daher auf diesem Weg nicht näher beleuchtet werden.

4.2.2 Variation an der Harnstoffgruppe

Ein literaturbekannter Effekt^{34b)} ist die Selektivitätssteigerung beim Wechsel von Harnstoff- zu Thioharnstoffkatalysatoren aufgrund der geringeren Elektronegativität des Schwefels und einer daraus resultierenden effektiveren Substratkoordination durch Wasserstoffbrückenbindungen. Dies soll durch den Vergleich zweier ansonsten identischer Festphasenkatalysatoren auch für die Glucoanaloga bestätigt werden. Als Vergleichspaar werden die Katalysatoren **87*** und **97** herangezogen.

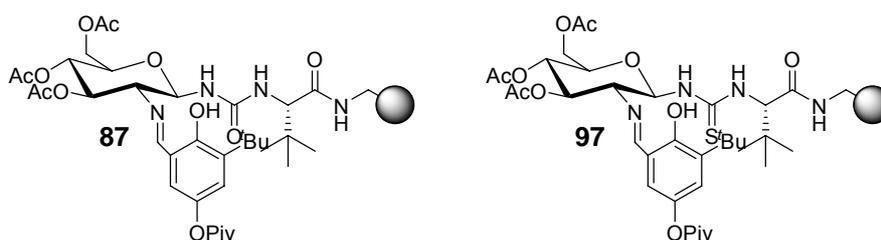


Abb. 35 : Zueinander strukturanaloge Harnstoff- bzw. Thioharnstoffverbindungen **87** und **97**

Die Synthese des Thioharnstoffanalogons beginnt mit der Reduktion des anomeren Azids in Glucosederivat **100** (Synthese s. Abb. V1) mit 1,3-Propanedithiol und Triethylamin als Base⁷⁴. Diese Methode wird wegen ihrer Selektivität häufig genutzt und ist auf nahezu alle Azide anwendbar. Die β -Konfiguration des anomeren Zentrums bleibt erhalten.

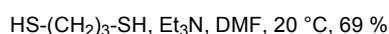
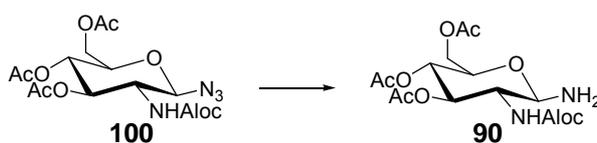


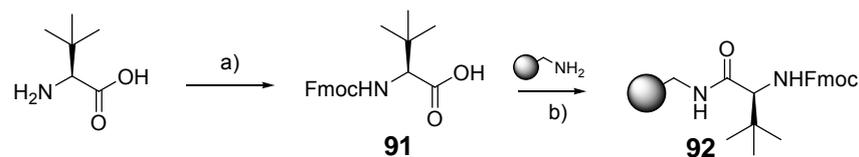
Abb. 36 : Reduktion des anomeren Azids in Verbindung **100** mit 1,3-Propanedithiol

L-tert-Leucin wird *N*-terminal Fmoc geschützt und anschließend mit der freien Carboxylfunktion an Aminomethylpolystyrol gebunden⁷⁵ (immobilisierter Aminosäurebaustein **92**).

* Synthese s. C. Hoben, Diplomarbeit (Lit.: 39a))

⁷⁴ H. Bayley, D. N. Standing, J. R. Knowles, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3633-3634.

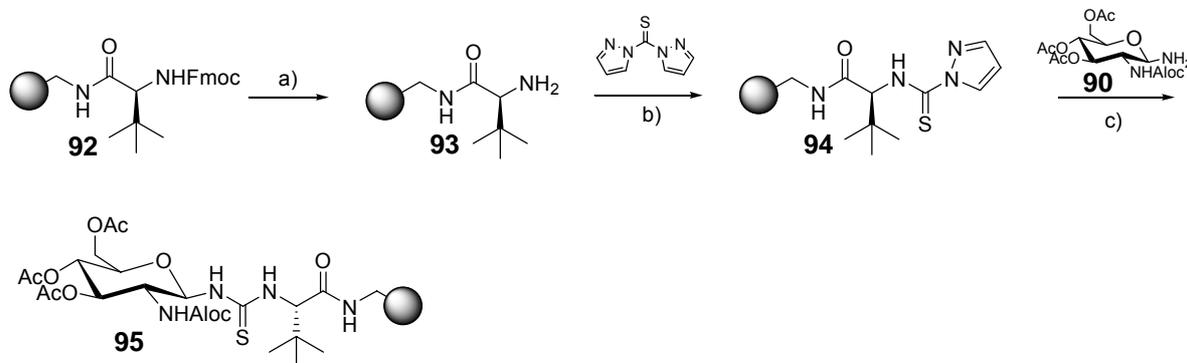
⁷⁵ a) Supporting Information: M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1336-1338; b) *Advanced ChemTech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry* **1998**, 331.



a) FmocCl, Na₂CO₃, H₂O/Dioxan, 0 °C - 20 °C, 90 %; b) HOBT, DIC, DMF, 20 °C

Abb. 37 : Synthese des polymer gebundenen L-*tert*-Leucin-Bausteins **92**

Nach Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe mit 30 % Piperidin in DMF⁷⁶ wird die freie Aminofunktion der Verbindung **93** mit Thiocarbonyldiimidazol⁷⁷ umgesetzt und so für die folgende Reaktion mit dem Glucosylamin **90** zum Thioharnstoffderivat **95** aktiviert.



a) 30 % Piperidin, DMF, 30 min, 20 °C; b) THF, 30 min, 20 °C; c) Et₃N, DMF, 4 h, 20 °C

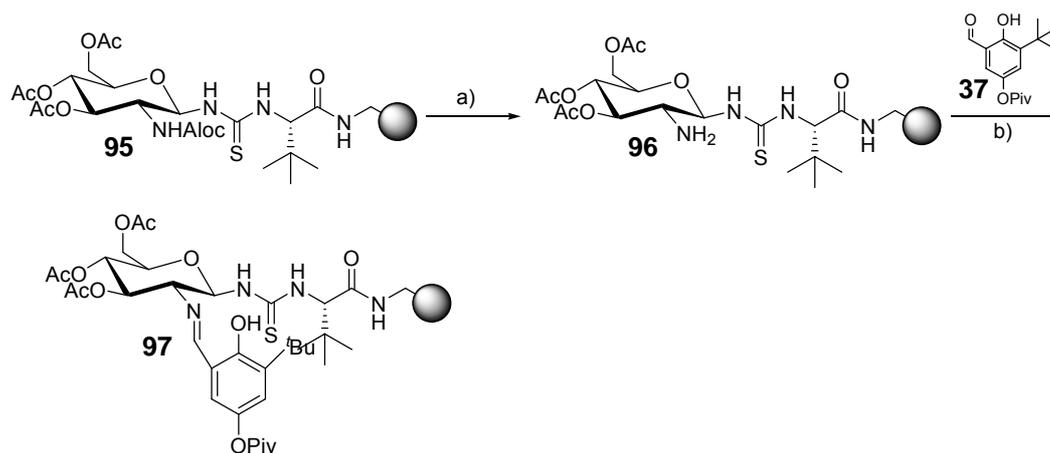
Abb. 38 : Kondensation des Zuckers **90** zum polymergebunden Thioharnstoffderivat **95**

Die Allyloxycarbonylschutzgruppe wird durch zweimaliges Schütteln mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Dimethylaminoboran⁷⁸ als Allylfänger in absolutem Dichlormethan entfernt und das Salicylimin in Verbindung **97** in bekannter Weise bei pH 3-4 in Toluol/Essigsäure gebildet.

⁷⁶ F. D. Chattaway, *J. Chem. Soc.* **1936**, 355-358.

⁷⁷ Supporting Information: M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 12, 4901-4902.

⁷⁸ P. Gomez-Martinez, M. Dessolin, F. Guibé, F. Albericio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2871-2874.



a) $[\text{P}(\text{Ph})_3]_4\text{Pd}$, $\text{Me}_2\text{NH}^*\text{BH}_3$, CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$; b) Toluol/AcOH pH = 4, $20\text{ }^\circ\text{C}$

Abb. 39 : Kondensation zum Imin **97** an fester Phase

Vergleicht man nun Katalysator **87** (s. Abb. 35) und sein Thioanalogon **97** bzgl. ihrer asymmetrischen Induktion bei der Hydrocyanierung des Modellimins (s. Abb. 5), so stellt man eine Vergrößerung derselben von 4 %ee auf 13 %ee fest. Dies ist, wenn auch auf niedrigem Niveau, so doch relativ gesehen eine merkliche Steigerung.

Tabelle 3: Ergebnisse der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abb. 5 für die Katalysatoren **87** und **97**

Katalysator	Temperatur	Ausbeute [*]	ee ^{**}	sonstiges
97 (8 mol%)	-40 °C	39 %	13 % (S)	
97 (8 mol%)	-50 °C	34 %	9 % (S)	20 mol% $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$
97 (8 mol%)	-50 °C	26 %	0 %	20 mol% CrCl_2
87 (8 mol%)	-50 °C	54 %	4 % (S)	
87 (8 mol%)	-50 °C	26 %	12 % (R)	20 mol% $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Auch hier zeigt sich ein deutlicher Einfluß etwaigen Metallzusatzes: Ändert sich auch nicht, wie zuvor beobachtet, die Richtung des optischen Drehsinns im Produkt, so kommt es doch zu einer negativen Beeinflussung der Selektivität bei Zugabe einer Titanverbindung bis hin zum ihrem vollständigen Verlust bei Zugabe eines Chromsalzes. Dies lässt sich vermutlich auf die Unterbrechung wichtiger Kontakte zwischen Katalysator und Substrat durch Absättigung der Koordinationsstellen durch die jeweilige Lewis-Säure zurückführen. Dieser Effekt kann möglicherweise erst bei dieser Struktur beobachtet werden, da sie verglichen mit den ankertragenden, weniger Koordinationsstellen für Metalle bietet, sodaß diese auch essentielle Kontakte im Sinne der Katalyse blockieren können.

4.2.3 Einfluß der Position der katalytisch aktiven Seitenketten am Kohlenhydrat

Im Folgenden soll der Einfluß der Position der katalytisch aktiven Ketten am Katalysatorgerüst sowie ihrer räumlichen Ausrichtung relativ zueinander untersucht werden. Zunächst wird die Synthese einer Struktur **99** vorgestellt, die zu dem in vorangegangenen Arbeiten^{39b)} dargestellten Katalysator **98** räumlich invers ist. Der sperrige *tert*-Butylsubstituent der *D*-*tert*-Leucin-Einheit (**98**), im anderen Fall des enantiomeren *L*-*tert*-Leucins (**99**), blockiert beide Male die Rückseite des Katalysators. Das Benzylidenacetal in den Positionen 4 und 6 des Glucosegrundkörpers sollte diesen sterischen Abschirmeffekt zusätzlich verstärken und die Substratkoordination effektiv auf die Vorderseite des Katalysators dirigieren (s. auch Abb. 28). Durch die komplementäre Koordinationssphäre sollten Produkte mit zueinander entgegengesetzter Stereochemie am neugebildeten asymmetrischen Zentrum entstehen und damit Aminosäurevorläufer beider Enantiomerenreihen zugänglich werden.

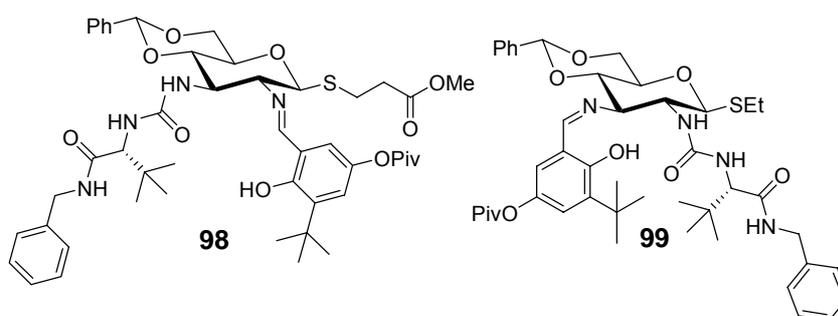


Abb. 40 : Strukturen **98** und **99** mit zueinander inverser Positionierung der katalytisch aktiven Ketten

Durch Substitution der anomeren Acetoxygruppe in Glucosederivat **G3** (Synthese s. Abb. V1) mit Ethanthiol unter Aktivierung mit BF_3 -Etherat gelangt man zu Ethylthioglycosid **101**.

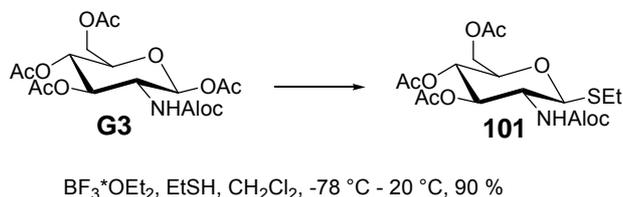
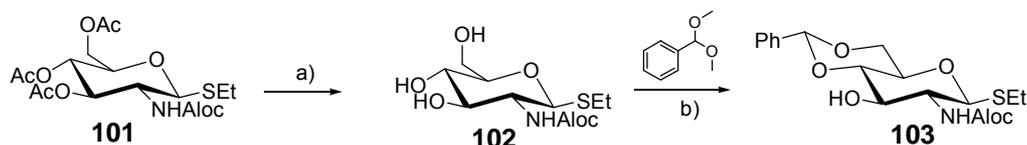


Abb. 41 : Synthese des Thioglycosids **101**

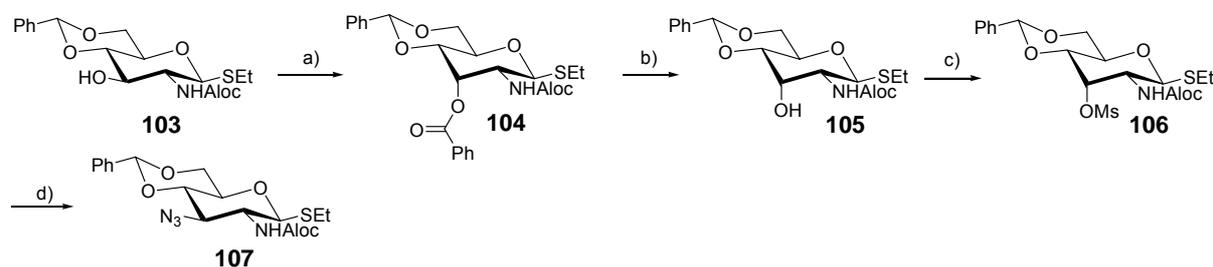
Von diesem werden unter *Zemplén*-Bedingungen⁵¹ die Acetylschutzgruppen entfernt und an Position 4 und 6 durch ein Benzylidenacetal⁷⁹ ersetzt, sodaß man den für die folgenden Umsetzungen geeignet substituierten Baustein **103** erhält.



a) NaOMe/MeOH, 20 °C, 84 %; b) PTSS, MeCN, 20 °C, 86 %

Abb. 42 : Darstellung des selektiv in 3-Position deblockierten Bausteins **103**

In Position 3, die nun als einzige ungeschützt vorliegt, wird in einer *Mitsunobu*-Reaktion⁸⁰ ein axiales Benzoat eingeführt (Allosederivat **104**). Im nächsten Schritt wird dieses mit Natriummethanolat in Methanol bei pH 10.5 verseift und die resultierende axiale Hydroxylfunktion in Verbindung **105** durch Mesylieren in eine Abgangsgruppe überführt. Unter Inversion erfolgt Substitution mit Azid zurück in die Glucoseriehe zu Derivat **107**.



a) PhCOOH, Ph₃P, DEAD, Toluol, 20 °C, 96 %; b) NaOMe/MeOH pH = 10.5, 20 °C, 70 %; c) MsCl, Pyridin, 0 °C - 20 °C; 57 %; d) NaN₃, DMF, 80 °C, 85 %

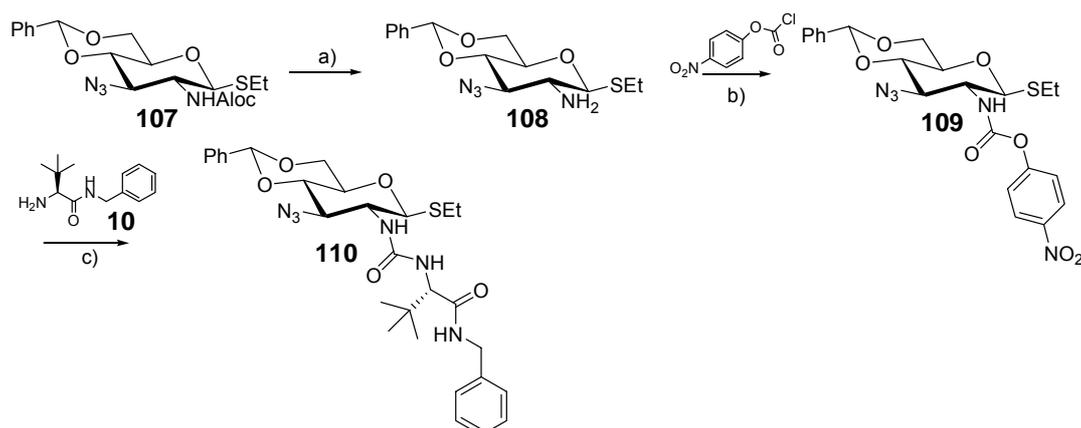
Abb. 43 : Einführen des Azids in Position 3 nach einer *Mitsunobu*-Strategie zu Verbindung **107**

Deblockieren der Aminofunktion gelingt unter Palladium(0)-Katalyse mit Dimethylaminoboran als Allylfänger⁷⁸. Das resultierende Amin **108** wird durch Umsetzen mit Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester⁸¹ für die folgende Harnstoffbildung zu **110** unter Austritt von *p*-Nitrophenol aktiviert (s. Abb. 44).

⁷⁹ M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048-5068.

⁸⁰ O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935-938.

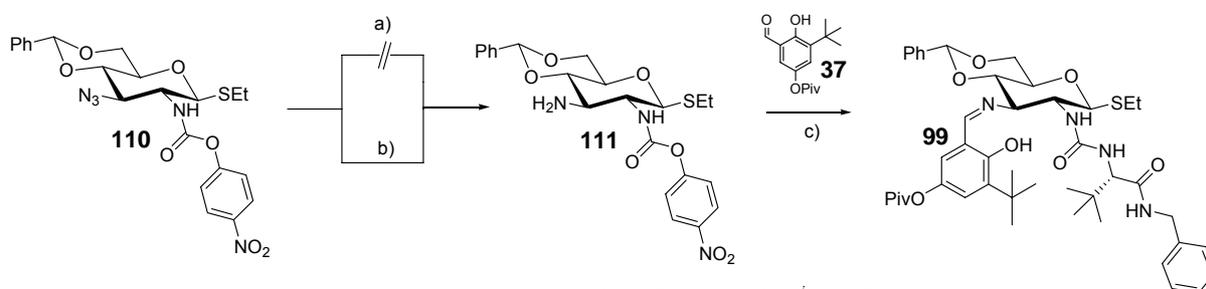
⁸¹ R. L. Letsinger, K. K. Ogilvie, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 296-300.



a) $[(\text{Ph})_3\text{P}]_4\text{Pd}$, $\text{Me}_2\text{NH}^*\text{BH}_3$, CH_2Cl_2 , 20°C , 52 %; b) Pyridin, CH_2Cl_2 , 20°C , 50 %; c) DIPEA, CH_2Cl_2 , 20°C , 56 %

Abb. 44 : Aktivieren der Aminofunktion zu *p*-Nitrophenylcarbamat **109** und Aufbau der Harnstoffverknüpfung zu Verbindung **110**

Die bisher erfolgreich zur Reduktion von anomeren Aziden eingesetzte Methode mit 1,3-Propandithiol⁷⁴ versagt in diesem Fall, möglicherweise wegen der räumlichen Enge, in der sich der Dithiolanring nicht bilden kann. Es wird auf Natriumborhydrid in refluxierendem THF als Reduktionsmittel zurückgegriffen. Das entstehende Amin **111** wird in bekannter Weise unter wasserentziehenden Bedingungen zum Salicylimin **99** kondensiert (s. Abb. 45).



a) $\text{HS}-(\text{CH}_2)_3-\text{SH}$, Et_3N , DMF, 20°C ; b) 1. NaBH_4 , THF, Δ ; 2. MeOH, 20°C , 50 %; c) MgSO_4 , $i\text{PrOH}$, 70°C , 90 %

Abb. 45 : Reduktion des Azids in **110** und Kondensation zum Salicylimin **99**

Die vergleichende Betrachtung der Induktion beider pseudoinverser Strukturen **98** und **99** ergibt:

Tabelle 4: Ergebnisse der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abb. 5 für die Katalysatoren **98** und **99**

Katalysator	Temperatur	Ausbeute*	ee**
98 (2 mol%)	-50°C	85%	23 % (<i>R</i>)
99 (4 mol%)	-50°C	64 %	30 % (<i>S</i>)

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

In beiden Fällen lässt sich eine moderate Enantioselektivität bei der Hydrocyanierungsreaktion nach Abbildung 5 erreichen. Als limitierender Faktor wurde bei der Diskussion der mit **98** erzielten Ergebnisse die unflexible Benzylidenacetalgruppe und der von ihr ausgehende abschirmende Effekt angenommen^{39b)}. Allerdings kann anhand anderer Beispiele (s. Abb. 28) diesem Strukturelement hier lediglich ein dirigierender, nicht jedoch ein eindeutig limitierender Einfluß zugewiesen werden. Die theoretisch erwartete Umkehrung der Konfiguration des im Substrat neugebildeten Stereozentrums durch Invertieren der Position der aktiven Gruppen des Katalysators am Glucosegerüst lässt sich tatsächlich beobachten.

Weiterhin soll der Einfluß nicht nur der Position der Funktionalitäten am Kohlenhydratgerüst, sondern auch der ihrer Ausrichtung relativ zueinander auf die Eigenschaften der Struktur untersucht werden. Durch den Übergang von einer äquatorial-äquatorialen Stellung der katalytisch aktiven Funktionen zu einer axial-axialen Anordnung der beiden zueinander, soll ein veränderter Öffnungswinkel zwischen den Ketten herbeigeführt werden. Dazu ist es erforderlich, einen 1,2-Diamino-Zucker mit Transkonfiguration darzustellen. Ausgehend von in 1- und 2-Position ungeschützter Glucose **112** soll mit modifiziertem *Burgess*⁸²-Reagenz* das cyclische Sulfamidat gebildet werden, welches sich mit Azid als Nukleophil nach einem S_N2-Mechanismus zur gewünschten Transverbindung **115**, die in anomerer Position bereits die bekannte Allyloxycarbonyl Funktion trägt, öffnen lassen sollte⁸³. Die Regioselektivität der Cyclisierung zu **114** resultiert aus der vergleichsweise höheren Austrittstendenz der anomeren Hydroxylfunktion, die selektive Bildung des α -Anomeren (α : β -Verhältnisse von mehr als 20:1 sind in der Literatur beschrieben) ist durch die stereoselektive Stickstoffübertragung aus Position 2 gewährleistet. Nach Entfernen der Carbamatschutzgruppe, Aktivieren des resultierenden Amins mit Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester und Überführen in die Harnstoffverbindung **118**, sollte abschließend die Reduktion des Azids und die Kondensation zum Salicyliminderivat **119** in bekannter Weise möglich sein.

Zur Veranschaulichung der geplanten Syntheseroute und des Mechanismus der *Burgess*-Reaktion dient Abbildung 46:

⁸² G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744 - 4745.

* über Carballyloxysulfamoylchlorid aus Chlorsulfonylisocyanat und Allylalkohol dargestellt

⁸³ K. C. Nicolaou, X. Huang, S. A. Snyder, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 862 – 866; K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian, D. A. Longbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234-6235.

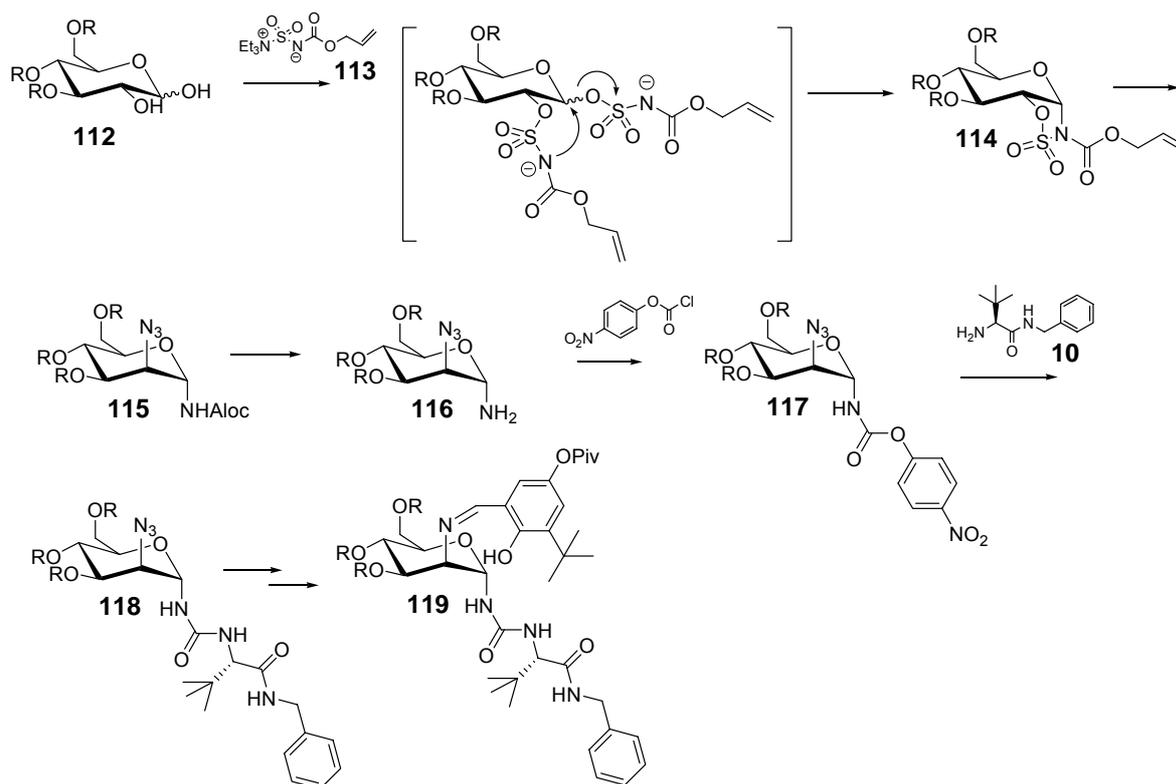
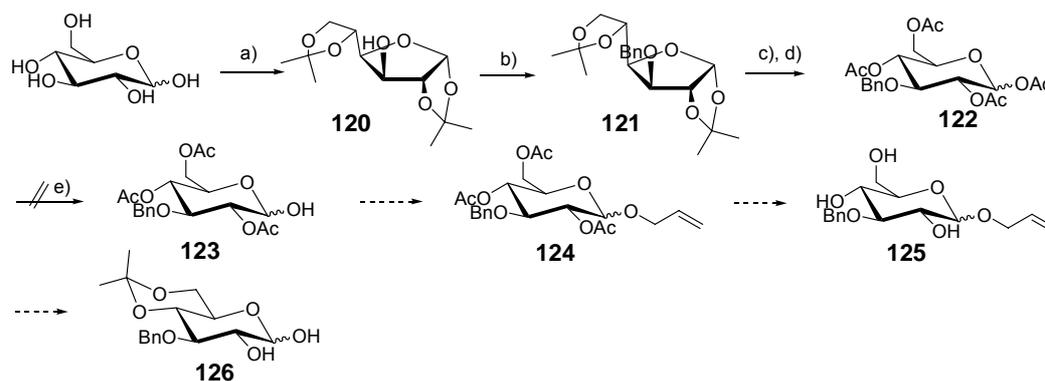


Abb. 46 : Syntheseplan zur Darstellung der Verbindung **119** mit biaxialer Anbindung der Seitenketten

Dabei sollte in den Positionen 3, 4 und 5 geschützte Glucose vom Typ **112** folgendermaßen zugänglich sein:

Umsetzen von α,β -D-Glucose zum Diacetonid^{119,84} **120**, Blockieren der verbleibenden 3 OH-Funktion als Benzylether¹²¹, anschließende saure Spaltung der Isopropylidenacetale und Verestern der entstehenden freien Hydroxylgruppen mit Essigsäure liefert Verbindung **122**. Anschließend soll selektiv die anomere Acetoxygruppe zu Derivat **123** entfernt, diese Position anschließend als leicht wieder zu entfernender Allylether geschützt und das Acetal zwischen Position 4 und 6 nach Entfernen der übrigen Acetylschutzgruppen erneut geschlossen werden (s. Abb. 47). Die erhaltene Struktur **126** wäre dann für die geplanten weiteren Umsetzungen geeignet substituiert.

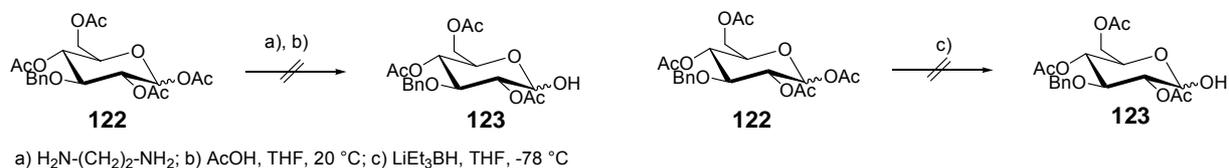
⁸⁴ E. Westman, R. Stromberg, *Nucl. Acids Res.* **1994**, 22, 2430-2431.



a) Aceton, CuSO_4 , H_2SO_4 , 20 °C, 50 %; b) BnBr , NaH , DMF , 0 °C, 88 %; c) 60 % AcOH , 20 °C; d) Ac_2O , Pyridin, 0 °C - 20 °C, 61 % (2 Stufen); e) Hydrazinacetat, DMF , 20 °C

Abb. 47 : Synthesepfad zur Darstellung des in 1- und 2-Position ungeschützten Glucosederivats **126**

Jedoch versagen für Verbindung **122** die gängigen Methoden der selektiven Deacetylierung in anomerer Position. Außer der Abspaltung mit Hydrazinacetat⁸⁵ bringen auch eine *in situ* Variante mit Ethylendiamin und Eisessig in THF sowie die Umsetzung mit Lithiumtriethylborhydrid nach Ley⁸⁶ nicht den gewünschten Erfolg.



a) $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$; b) AcOH , THF, 20 °C; c) LiEt_3BH , THF, -78 °C

Abb. 48 : Versuche zur selektiven Deblockierung in anomerer Position der Verbindung **122**

⁸⁵ J. Seifert, T. Ogawa, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6803-6807.

⁸⁶ S. V. Ley, A. Armstrong, D. Diez-Martin, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 667-692.

Alternativ wird die Darstellung eines Moleküls mit äquatorial-axialer Anordnung der relevanten Seitenketten (**133**) versucht:

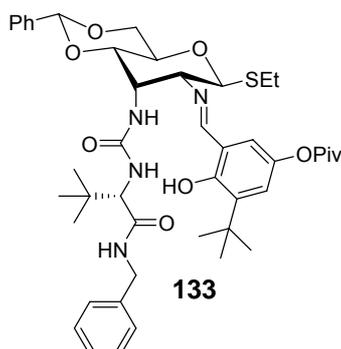


Abb. 49 : Angestrebte Struktur **133** mit äquatorial-axialer Ausrichtung der Seitenketten

Dazu wird das bereits beschriebene (s. Abb. 42) selektiv in 3-Position modifizierbare Glucosederivat **103** in den 3-Methansulfonsäureester überführt und dieser invertierend durch Azid substituiert.

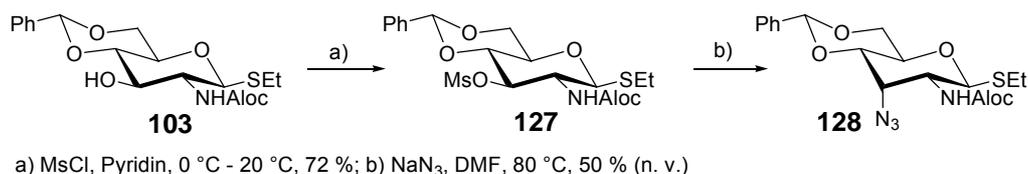


Abb. 50 : Darstellung des axialen Azids **128**

Die anschließende Harnstoffbildung zu **129** gelingt in guter Ausbeute, ebenso die Entfernung der Allylcarbamatenschutzgruppe in Position 2:

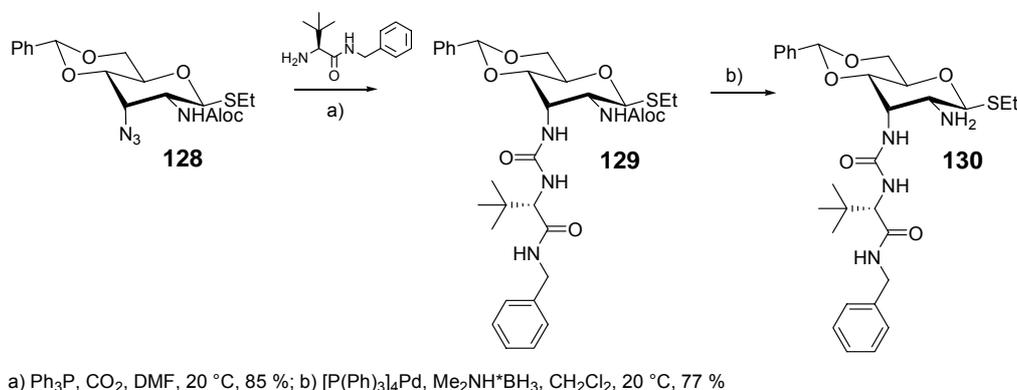


Abb. 51 : Synthese der Verbindung **129** mit axialer Ausrichtung der Harnstofffunktion

Der abschließende Schritt der Iminsynthese zur gewünschten Verbindung **133** glückte jedoch nicht und konnte aufgrund von Materialmangel nicht optimiert werden.

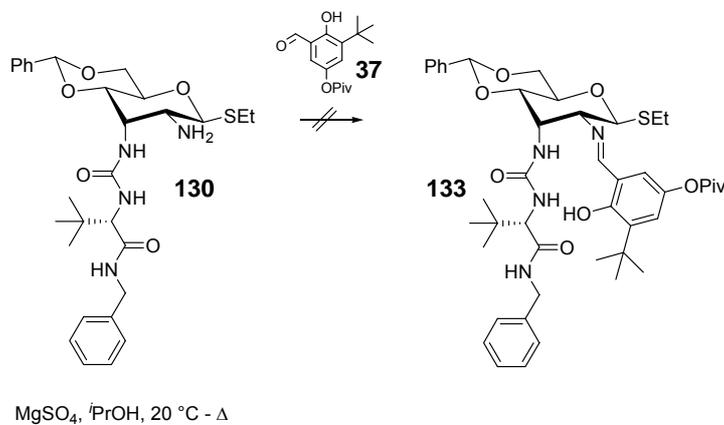
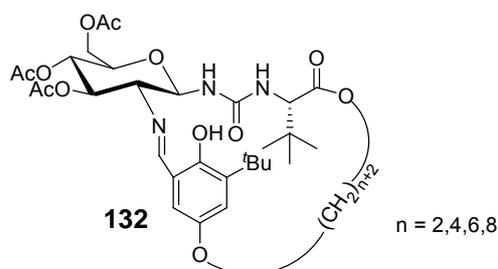


Abb. 52 : Versuch zur Kondensation des Salicylaldehyds zu **133**

4.2.4 Cyclische Strukturen

Um den Kontakt des Substrats zum Katalysator zu intensivieren und sterisch noch größere Einschränkungen bezüglich der Angriffsrichtung der Blausäure aufzubauen, wird die Synthese cyclischer Katalysatorstrukturen vom allgemeinen Typ **132** angestrebt.



Als letzter, ringschließender Schritt ist eine intramolekulare *Mitsunobu*-Veretherung⁸⁷ vorgesehen. Die Länge der Alkylkette, die den Ring schließt, variiert in Zwischenschritten zwischen vier und zehn Methyleneinheiten.

An den C-Terminus des *L*-*tert*-Leucin-Bausteins **134** werden zu diesem Zweck als Monosilylether geschützte Dirole unterschiedlicher Länge **135a-d** geknüpft und anschließend die *N*-terminalen *Z*-Schutzgruppen aus den Strukturen **136a-d** hydrogenolytisch entfernt. Die Verbindungen **137a-d** lassen sich so in akzeptablen Ausbeuten erhalten.

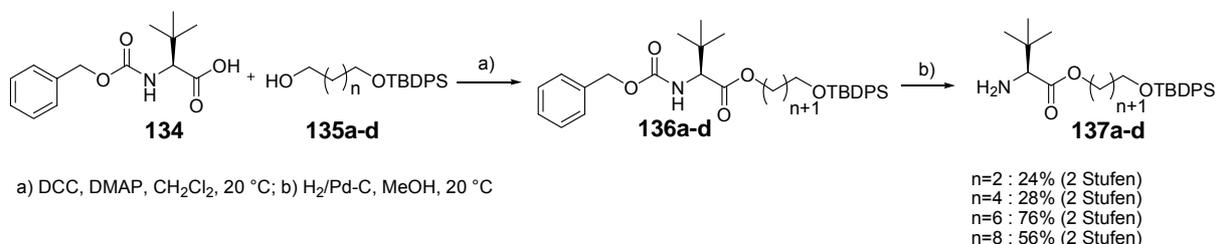
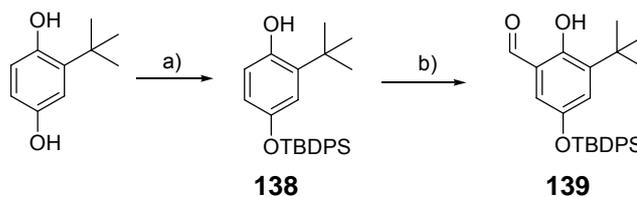


Abb. 53 : Darstellung der verschiedenen silylethergeschützten Aminosäurebausteine **137a-d**

Der Salicylaldehyd wird an der Hydroxylfunktion in *meta*-Stellung zur Aldehydfunktion in gleicher Weise als *tert*-Butyldiphenylsilylether geschützt (**138**), sodaß die Schutzgruppen an Aminosäurebaustein und Imin zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese simultan entfernt werden können.

⁸⁷ T. L. Shih, M. J. Wyratt, M. Mroziak *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2029-2033.



a) TBDPSCI, Imidazol, DMF, 20 °C, quant.; b) Urotropin, AcOH, 110 °C, 28%

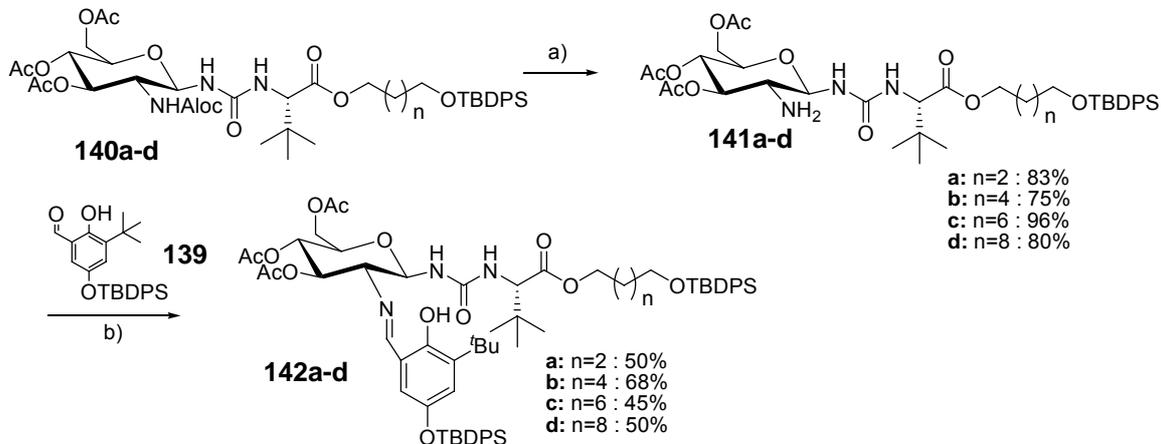
Abb. 54 : Synthese des modifizierten Salicylaldehydbausteins **139**

Die Bildung der Harnstoffbrücke zwischen Glucosederivat **100** (Synthese s. Abb. V1) und den Aminosäureeinheiten **137a-d** erfolgt auf die bereits mehrfach beschriebene Weise und gelingt in durchweg guten Ausbeuten.



Abb. 55 : Darstellung der Harnstoffverbindungen **140a-d**

Im Folgenden werden die Allyloxycarbonylschutzgruppen unter Pd(0)-Katalyse mit Dimethylborankomplex⁷⁸ bzw. Trimethylsilyldimethylamin⁶¹ als Allylfänger entfernt und anschließend die freien Amine **141a-d** mit dem Salicylaldehydderivat **139** zu den Iminen **142a-d** kondensiert.



a) [P(Ph)₃]₄Pd, Me₂NH⁺BH₃ bzw. TMSN(CH₃)₂, CH₂Cl₂, 20 °C; b) ^tPrOH, MgSO₄, 20 °C

Abb. 56 : Synthese der offenkettigen Katalysatorvorläufer **142a-d**

Die Abspaltung der Silyletherschutzgruppen an den Verbindungen **142a-d** verläuft schrittweise: es lässt sich jeweils selektiv zunächst die sekundäre (am Aromaten) entfernen, nach erneuter Zugabe von TBAF können die vollständig deblockierten Verbindungen **144a-d** erhalten werden.

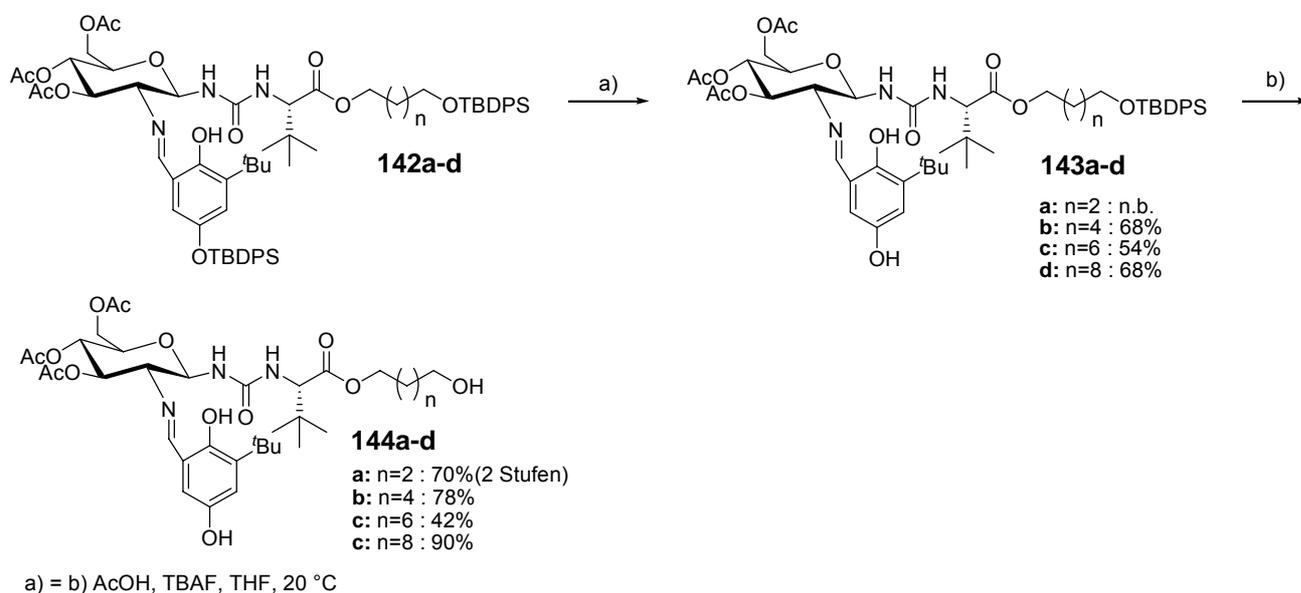


Abb. 57 : stufenweises Entfernen der Silylether zu den Verbindungen **144a-d**

Die Cyclisierungen erfolgen nun mit Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat in absolutem THF bei Raumtemperatur. Sie führen zu massiven Reinigungsproblemen: die Produkte müssen durch Säulenchromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie und präparative RP-HPLC gereinigt werden. Die isolierten Ausbeuten sind demnach wesentlich geringer als es der mittels Dünnschichtchromatographie beobachtete Reaktionsfortschritt erwarten lässt.

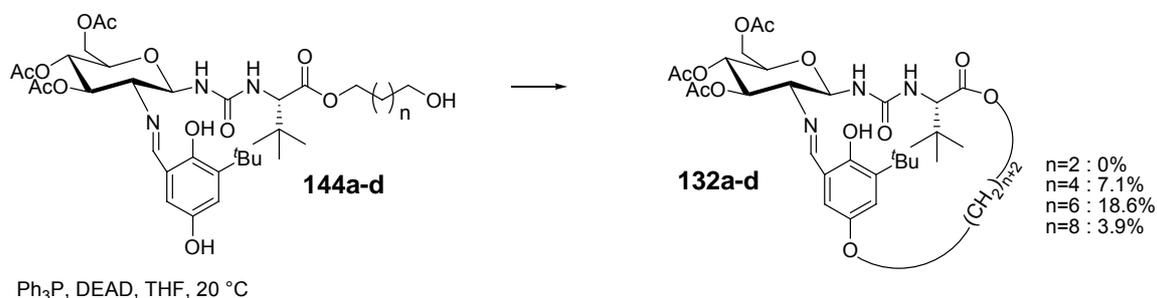


Abb. 58 : Ringschluß durch intramolekulare *Mitsunobu*-Reaktion an **144a-d**

Den Ausbeuten nach zu urteilen, liegt die ideale Kettenlänge des Henkels bei acht Methylenheiten. Ein Spacer der Länge $n = 2$ ist zu kurz, der Ringschluß kommt nicht zu Stande.

Aus NMR- und vor allem massenspektroskopischen Untersuchungen geht hervor, dass die Strukturen als kronenetherähnliche Verbindungen jeweils ein halbes Äquivalent Triphenylphosphin festhalten. Es könnte eine Art Sandwich-Struktur (s. Abb. 59) angenommen werden:

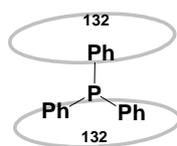


Abb. 59 : Postulierte Dimerstruktur der cyclischen Katalysatoren

Die Substanzen sind selbst nach präparativer HPLC noch intensiv orange gefärbt.

Eine andere Ringschlussstrategie, die weniger Nebenprodukte, bzw. weniger schwer zu entfernende Reaktanden nach sich zieht (alternativ auch die Verwendung leicht abtrennbarer polymergebundener Reagenzien) wäre zu überlegen.

In der Hydrocyanierungsreaktion zeigen alle drei dargestellten cyclischen Verbindungen keine bzw. keine nennenswerte Induktion. Dieser Befund steht im Einklang mit den massenspektroskopisch erhaltenen Ergebnissen, denen zufolge der als katalytisch wirksam angenommene Innenraum der Struktur für das Substratimin nur eingeschränkt, wenn überhaupt, zugänglich ist. Die Hydrocyanierung des Benzaldehyd-*N*-allylimins findet vermutlich ohne Seitendifferenzierung durch den Katalysator frei in Lösung statt. Oder die beiden Enantiomere entstehen zwar kontrolliert durch Kontakt des Imins mit den Harnstofffunktionalitäten des Katalysatormoleküls, allerdings ist durch die Sandwich-Struktur einmal die Ober- und einmal die Unterseite zugänglich. Die beiden Produktenantiomere entstünden so in einem Verhältnis von 1:1, dem beobachteten Racemat. Auf eine gewisse Blausäure aktivierende Wirkung der Struktur läßt die Tatsache schließen, dass es trotz der tiefen Temperaturen zur Produktbildung kommt.

Tabelle 5: Ergebnisse der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abb. 5 für die Katalysatoren **132b-d**

Katalysator	Temperatur	Ausbeute*	ee**
132 b (1.7 mol%)	-70 °C	28 %	4 % (S)
132 c (3 mol%)	-70 °C	33 %	0 %
132 d (2 mol%)	-70 °C	20 %	0 %

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

4.3 Variation des Katalysatorgerüsts - andere Zucker

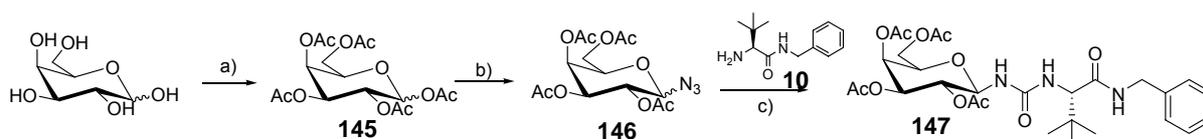
In diesem Abschnitt werden die Versuche zum Wechsel des monosaccharidischen Rückgrates beschrieben. Dadurch soll der Einfluß der nicht aktiv an der Katalyse beteiligten Positionen am Kohlenhydratgerüst auf Aktivität und Selektivität der Katalysatorstrukturen beleuchtet werden.

4.3.1 Galactose

Mit einem dem hochselektiven Glucokatalysator **1** bezüglich des Substitutionsmusters analogen Galactokatalysator in Händen, könnte der Einfluß der Position 4 am Zucker isoliert untersucht werden. Darüber hinaus könnten mit dem entsprechenden 4,6-Bezyliden- oder Isopropylidenacetal Verbindungen dargestellt werden, bei denen gezielt die postulierte Einflugschneise des Cyanidions über den Pyranring des Zuckers hinweg blockiert ist. Eine signifikant geringere Ausbeute und Induktion wäre somit ein mechanistischer Hinweis.

Das Ziel ist es zunächst, ohne die präparativ aufwendigen Schritte der Galactalbildung und anschließenden Azidonitratisierung zu durchlaufen, eine Aminofunktion in Position 2 des Zuckers einzuführen.

D-Galactose wird zunächst peracetyliert. Anschließend wird das Azid in Position 1 eingeführt und die gebildete Verbindung **146** als Anomerengemisch zum Harnstoff **147** umgesetzt:



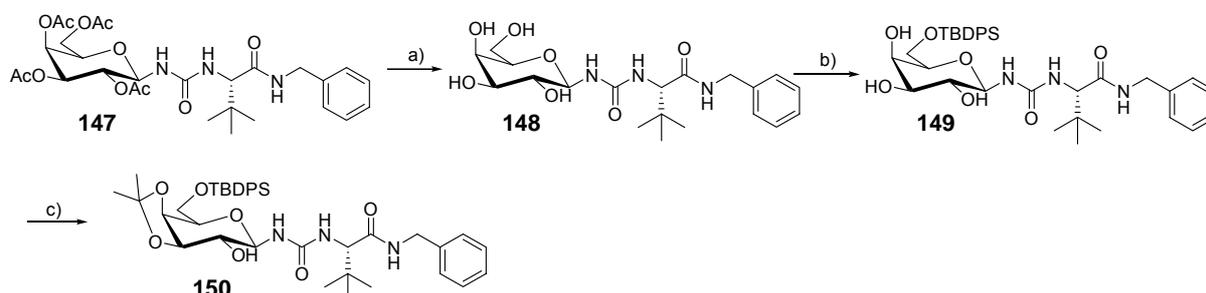
a) Ac_2O , Pyridin, $0\text{ }^\circ\text{C}$ - $20\text{ }^\circ\text{C}$, quant.; b) TMSN_3 , SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 96 %; c) CO_2 , DMF, $20\text{ }^\circ\text{C}$, 97 %

Abb. 60 : Darstellung der tetraacetylierten Harnstoffverbindung **147**

Die Anomere des Azids **146** bilden sich in einem Verhältnis von ungefähr 3:1 (β : α), in der Kupplung zum Harnstoff **147** entsteht aus dem Anomerengemisch das reine β -konfigurierte Produkt.

Um die Position 2 der Galactose gezielt modifizieren, das heißt letztendlich in ein Amin überführen, zu können, werden zunächst die Acetylschutzgruppen unter *Zemplén*⁵¹-Bedingungen entfernt, die 6-Position als TBDPS-Ether zu Verbindung **149** geschützt und die

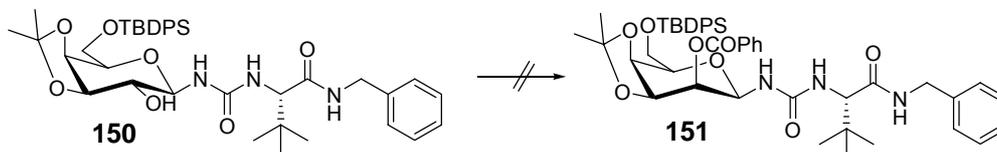
Positionen 3 und 4 als Isopropylidenacetal⁸⁴ blockiert. So wird das selektiv in Position 2 modifizierbare Galactosederivat **150** erhalten.



a) NaOMe/MeOH (0.2 N), 20 °C; b) TBDPSCI, Imidazol, DMF, 20 °C, 68 % (2 Stufen); c) Aceton, CuSO₄, H₂SO₄, 20 °C, 31 %

Abb. 61 : Synthese des selektiv in 2-Position deblockierten Bausteins **150**

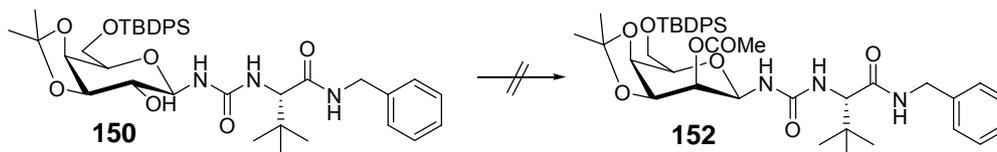
Zur Einführung des Azids in Position 2 der Galactose wird eine *Mitsunobu*⁸⁰-Strategie der zweifachen Inversion analog den Versuchen zur Darstellung von Katalysator **99** (s. Abb. 43) angewendet. Die Umsetzung mit Benzoesäure unter Konfigurationsumkehr zum Mannoderivat **151** gelingt jedoch nicht. Weder in Dichlormethan noch Toluol oder DMF, nicht bei Raumtemperatur und auch nicht bei der jeweiligen Rückflusstemperatur.



PhCOOH, Ph₃P, DEAD, CH₂Cl₂, bzw. Toluol, bzw. DMF, 20 °C - Δ

Abb. 62 : Versuchte invertierende Veresterung von **150** mit Benzoesäure nach *Mitsunobu*

Auch die Umsetzung mit der weniger sperrigen Essigsäure ergibt nicht das gewünschte Produkt **152**.



AcOH, Ph₃P, DEAD, CH₂Cl₂/Toluol/DMF, 20 °C - Δ

Abb. 63 : Versuchte invertierende Veresterung von **150** mit Essigsäure nach *Mitsunobu*

Der Versuch der direkten Mesylierung und Substitution durch Azid soll – wenn mit Verbindung **154** auch ein Zucker der unerwünschten Manno-Reihe entstünde – die prinzipielle Machbarkeit der nächsten Schritte zeigen:

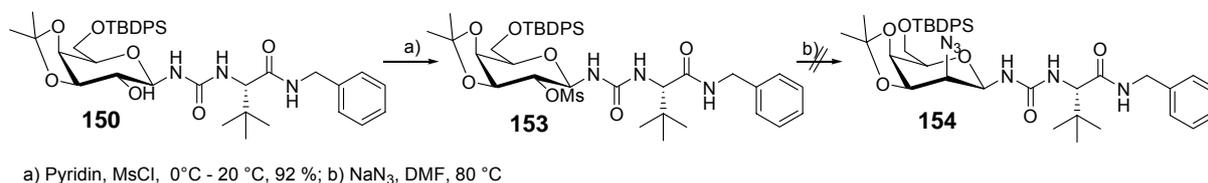


Abb. 64 : Versuch der Azideinführung durch nukleophile Substitution an Verbindung **153**

Gelingt die Überführung in den Methansulfonsäureester **153** noch problemlos, so ist dessen Substitution durch Azid unter Konfigurationsumkehr nicht mehr möglich. Eine Alternative zu der Umsetzung nach *Mitsunobu* ist die *Appel*-Reaktion. Nach einer Vorschrift von *Castro* und *Chapleur*⁸⁸ wird der Zucker **150** zunächst mit Trisdimethylaminophosphin (TDAP) und Tetrabrommethan zum Phosphorigsäureester aktiviert und anschließend durch Zugabe von Lithiumbromid in das Bromid **155** überführt. Durch erneute invertierende Substitution wäre das gewünschte Gluco-Azid **156** zugänglich.

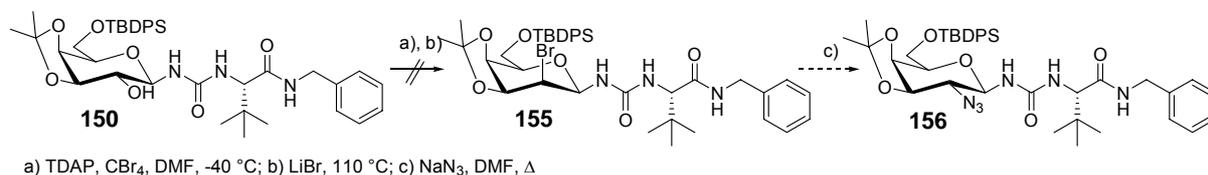


Abb. 65 : Versuch der invertierenden Bromeinführung an **150**

Es ist jedoch bereits im ersten Syntheseschritt keine Produktbildung zu detektieren. Auch die Umsetzung mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan in Acetonitril⁸⁹ und die direkte Folgereaktion mit Natriumazid gelingt nicht.

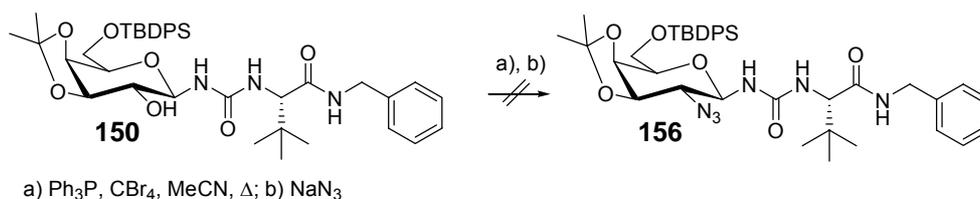
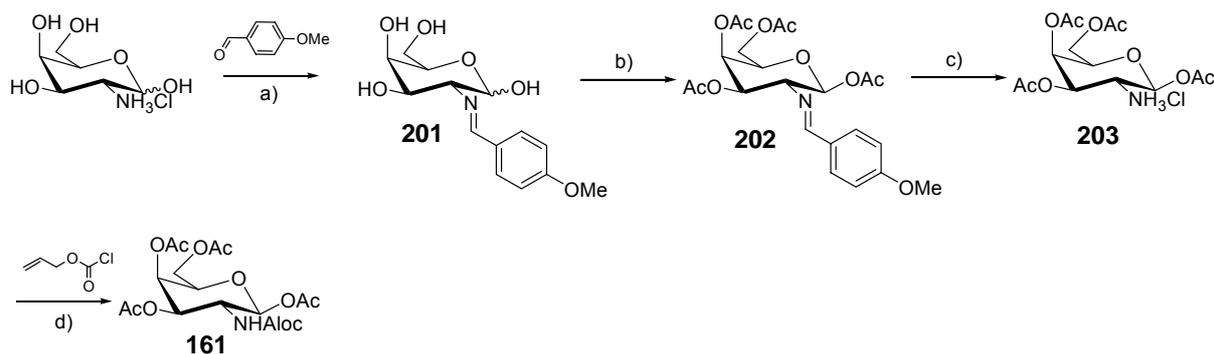


Abb. 66 : Versuch der Azideinführung an **150** mittels *Appel*-Reaktion

⁸⁸ B. Castro, Y. Chapleur, B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 11, 3034-3039.

⁸⁹ J. B. Lee, T. J. Nolan, *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 1331-1334.

Allen gescheiterten Reaktionen gemeinsam ist die missglückte Substitution unter Inversion an Position 2 des Zuckers. Problematisch und vermutlich auch Grund für die fehlgeschlagenen Syntheseveruche ist, anders als bei Substitutionen in 3-Position, die Annäherung des jeweiligen Nucleophils über den Ringsauerstoff der Galactose hinweg, wobei es zu abstoßenden Wechselwirkungen zwischen den freien Elektronenpaaren kommt. Um im kleinen Maßstab die Machbarkeit der für Glucose bekannten Umsetzungen (s. Abb. V1) an der Galactose zu zeigen, wurde eine diesen Reaktionen analoge Synthesesequenz ausgehend von käuflichem, aber teurem Galactosaminhydrochlorid angewendet (s. Abb. 67).



a) 1N NaOH, 20 °C, quant.; b) Ac_2O , Pyridin, 0 °C - 20 °C, 13 %; c) 5N HCl, 20 °C; d) NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$, 20 °C, 77 % (2 Stufen)

Abb. 67: Darstellung der 2-*N*-Allyloxycarbonyl-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose **161**

Die folgende Substitution der anomeren Acetoxyschutzgruppe durch Azid mit Trimethylsilylazid und Zinntetrachlorid verläuft anders als beim Glucoanalogon teilweise unter Acetylgruppenwanderung auf den Stickstoff des Allylcarbamats; dies führt zur Bildung des Acetamids **165** und Verlust der Carbamatstruktur.

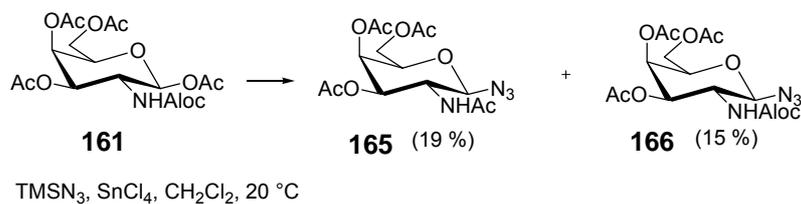
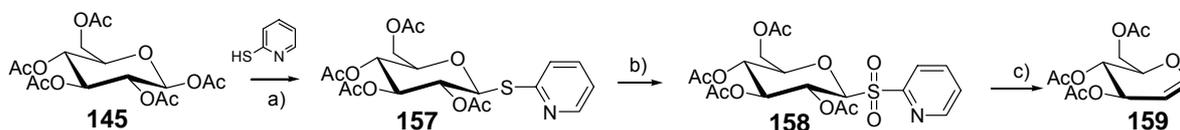


Abb. 68 : Substitution der anomeren Position von **161** durch Azid mit TMSN_3 und Zinn(IV)chlorid

Um zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der Azid-Einführung genügend Material zur Verfügung zu haben, wird schließlich doch der Weg über das Galactal beschrritten.

Nach *Marot* und *Rollin* sowie *Beau et al.*⁹⁰ sollten durch Darstellung des Thioglycosids von 2-Mercaptopyridin (**157**), dessen Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu **158** und anschließende Eliminierung mit Samariumdiodid Glycale darstellbar sein. Diese Methode soll stellvertretend an peracetylierter Glucose **145** erprobt werden.



a) $ZrCl_4$, DCE, 60 °C; b) *m*CPBA; c) HI, Sml_2 , THF, 20 °C

Abb. 67 : Synthesepfad zur Darstellung von Glucal **159** nach *Marot* und *Rollin*

Die Synthese scheitert allerdings bereits im ersten Schritt: die Einführung des Mercaptopyridins gelingt weder mit Zirkoniumtetrachlorid in Dichlorethan, noch mit Bortrifluoridetherat in Dichlorethan oder Dichlormethan. In keinem Fall kann eine Umsetzung des Eduktes beobachtet werden.

Letztendlich wird das nach bekannten Verfahren⁹¹ durch von Perchlorsäure aktivierte Acetylierung, Überführen in das anomere Bromid mit Phosphortribromid und Eliminierung mit Zink in Essigsäure gewonnene peracetylierte Galactal* verwendet.

Nach Azidonitratisierung⁹² zu **162**, Reduktion der anomeren Position zum Alkohol **163** und Schützen als Essigsäureester zu **160** (s. Abb. 69) werden Versuche unternommen, die Allyloxycarbonylfunktion in Position 2 einzubringen. In Analogie zur Bildung der Harnstoffverknüpfung nach *Pintér* und *Kovácz*⁵⁵, wird die Umsetzung mit Kohlendioxid, Allylalkohol und Triphenylphosphin versucht.

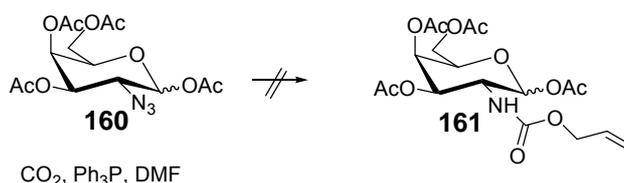


Abb. 68 : Versuch zur Aloc-Einführung in **160** mit Allylalkohol und CO_2

⁹⁰ a) C. Marot, P. Rollin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8377-8380; b) D. Mazeas, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 990-993.

⁹¹ a) A. P. Kozikowski, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 863-870; b) J. Broddefalk, U. Nilsson, J. Kihlberg, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, 13, 129-132.

* freundlicherweise von S. Heiner zur Verfügung gestellt

⁹² R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1244-1251.

Das Edukt wird laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle verbraucht, es bildet sich jedoch ein schlecht trennbares polares Gemisch aus dem kein Hauptprodukt isoliert werden kann. Dagegen gelingt die Umsetzung des Amins **164** mit Chlorameisensäureallylester unter DMAP-Katalyse in guter Ausbeute.

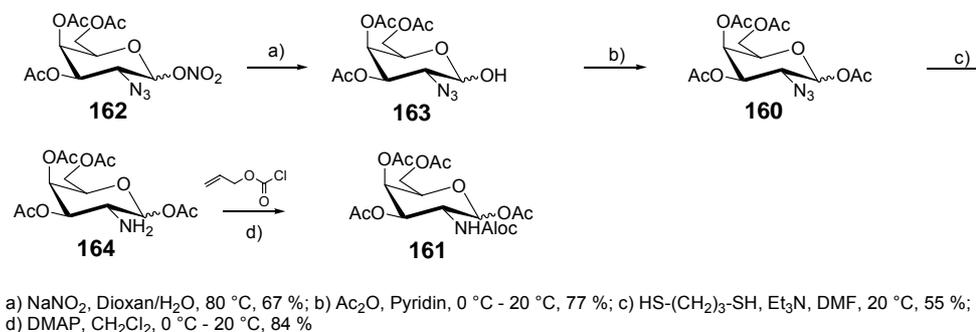


Abb. 69: Einführung der Aloc-Schutzgruppe in **164** mit Chlorameisensäureallylester

An Verbindung **161** sollen nun alternative Methoden erprobt werden, die Azid-Funktion in die anomere Position der Galactose einzuführen, um die Ausbeuteverluste durch Acylwanderung zu verringern. Es gibt verschiedene Ansatzpunkte, die Synthese zu optimieren: Beispielsweise kann, anstatt die Acetoxygruppe unter harschen Bedingungen mit Zinn(IV)chlorid zu aktivieren, ein reaktiveres Substrat in die Substitutionsreaktion eingebracht werden. Eine gängige Methode ist die Bildung des axialen anomeren Bromids **167**. Mit Lithiumbromid in Acetonitril⁹² lässt sich allerdings keine Umsetzung erzielen. Mit Titanatetrbromid⁹³ in einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylacetat gelingt die Bildung des Bromids, das nach Einführen des Azids unter Phasentransferkatalyse-Bedingungen⁹⁴ gebildete Produkt lässt sich jedoch wieder als das *N*-acetylierte Derivat **165** identifizieren. Vermutlich kommt es bereits unter den zur Bromeinführung benötigten aggressiven Reaktionsbedingungen zur Acetylgruppenwanderung, weshalb die Ausbeute insgesamt unbefriedigend bleibt.

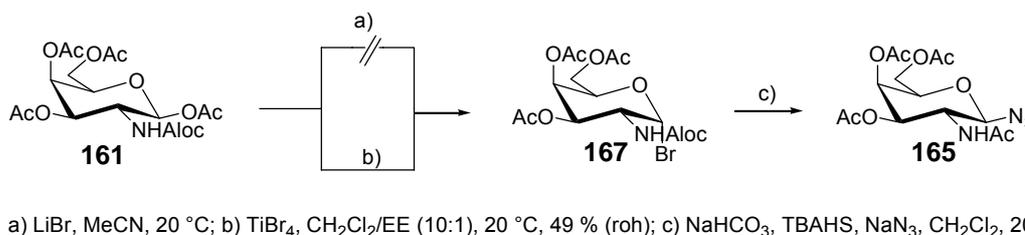


Abb. 70 : Einführung des anomeren Azids in **161** über Bildung des anomeren Bromids **167**

⁹³ H. Paulsen, W. Rauwald, U. Weichert, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1988**, 75-86.

⁹⁴ S. Aravied, W. K. C. Park, S. Broden, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7739-7742.

Nach diesen Erfahrungen erscheinen weitere Versuche in dieser Richtung nicht sinnvoll zu sein.

Als attraktiveres Ziel wird im Folgenden die Synthese eines auf Arabinose als Grundkörper beruhenden Katalysators versucht, da dieser als Pseudoenantiomer zu dem jeweiligen Glucoseanalogon neben Hinweisen auf den mechanistischen Verlauf der Hydrocyanierung vor allem Aminosäurederivate der anderen Enantiomerenreihe liefern sollte.

4.3.2 Arabinose/Xylose

Die Frage, ob die substituierte 6-Position der Glucokatalysatoren einen störenden Einfluß auf deren Enantioselektivität ausübt und damit, ob der Mechanismus einer Substratkoordination von oben und einer Annäherung des Cyanids über den Ring des Kohlenhydrats hinweg zutrifft, könnte durch die Darstellung analoger Arabinose- und Xylosestrukturen geklärt werden.

Entsprechend den Versuchen mit Galactose, wird D-Xylose bzw. D-Arabinose zunächst peracetyliert und anschließend in das anomere Azid **170a,b** überführt (s. Abb. 71). Beide Reaktionen verlaufen in sehr guter bis quantitativer Ausbeute.

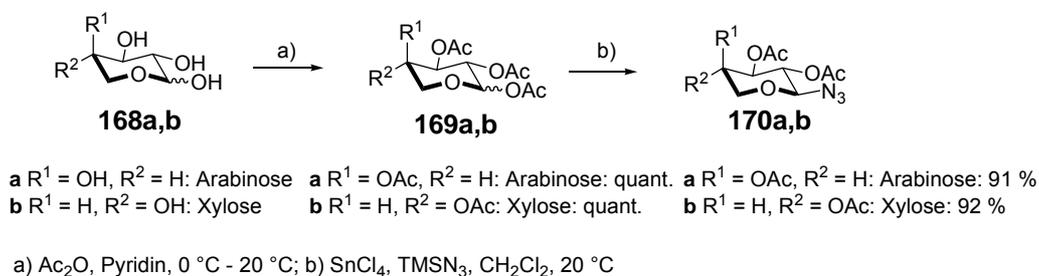


Abb. 71 : Darstellung der 2,3,4-Tri-O-acetyl-arabino- bzw. -xylosylazide **170a,b**

Die Umsetzung der Azidofunktion mit dem L-*tert*-Leucin Baustein **10** zum Harnstoff **171a,b** verläuft in beiden Fällen glatt, jedoch kann bei Deacetylierung und Einführen der Isopropylidenschutzgruppe zu **172** nur eine niedrige Ausbeute bzw. an der Xylose keine Umsetzung erzielt werden.

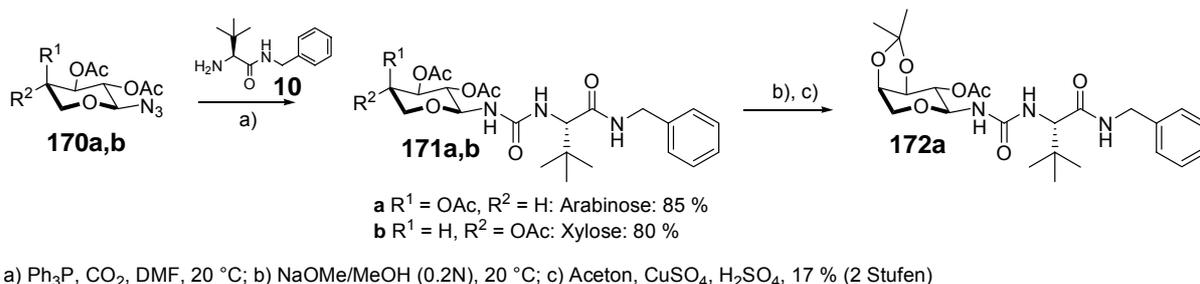


Abb. 72 : Darstellung der Harnstoffverbindungen **171** von Xylose und Arabinose

Im Fall der Xylose ist dies darauf zurückzuführen, dass das gewünschte Isopropylidenacetal in der ungünstigen *trans*-Konfiguration gebildet werden müsste. Die Schutzgruppenmanipulationen am Arabinosegerüst lassen sich durch Variation ihrer Abfolge bezüglich der Ausbeute optimieren. Die Deacetylierung und auch die Einführung des Isopropylidenacetals gelingen vor Bildung der anomeren Harnstoffbrücke in akzeptabler Ausbeute. Eine mögliche Erklärung dafür ist die geringere Anzahl chelatisierender Funktionalitäten im Molekül, sodaß das Kupfersulfat der Acetalbildung uneingeschränkt zur Verfügung steht.

Nach Darstellen des anomeren Azids **170a**, werden zunächst die Acetylschutzgruppen entfernt (**173**) und dann die Positionen 3 und 4 als Isopropylidenacetal geschützt (**174**):

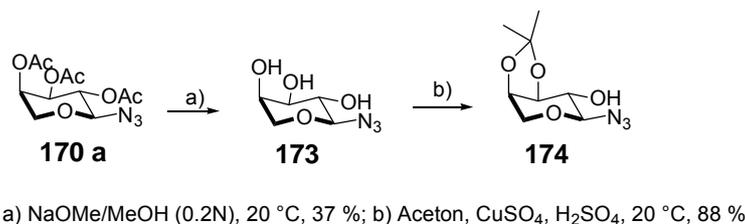


Abb. 73 : Schutzgruppenmanipulationen am Arabinosegerüst **170**

An diesem Baustein werden nun wie im Fall der Galactose Versuche zur invertierenden Substitution nach *Mitsunobu*⁹⁵ (s. Abb. 74) und direkt durch S_N2-Substitution der Mesyl-Abgangsgruppe durch Azid (s. Abb. 75) unternommen. Auch sie bleiben erfolglos.

⁹⁵ D. J. Camp, J. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045-3049.

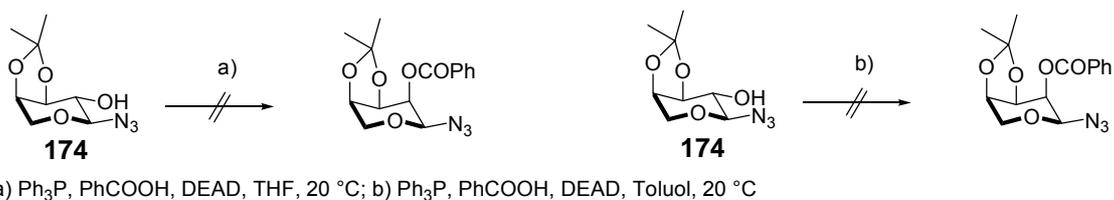


Abb. 74 : Versuche zur invertierenden Substitution nach *Mitsunobu* in Position 2 des Arabinosederivats **174**

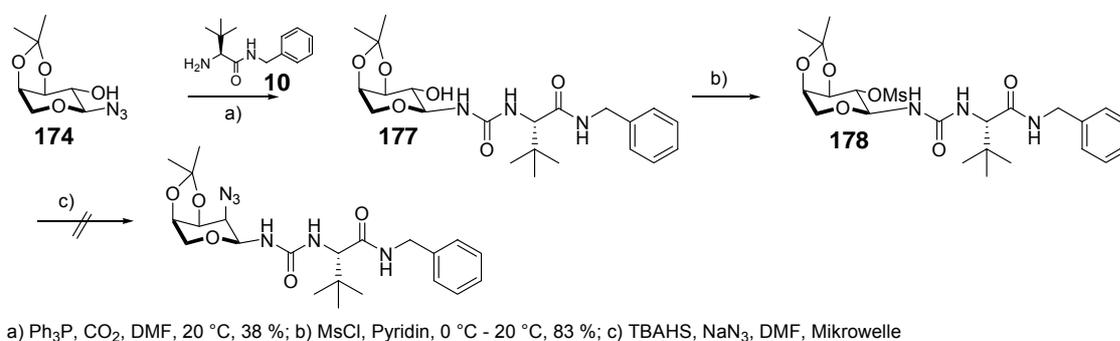
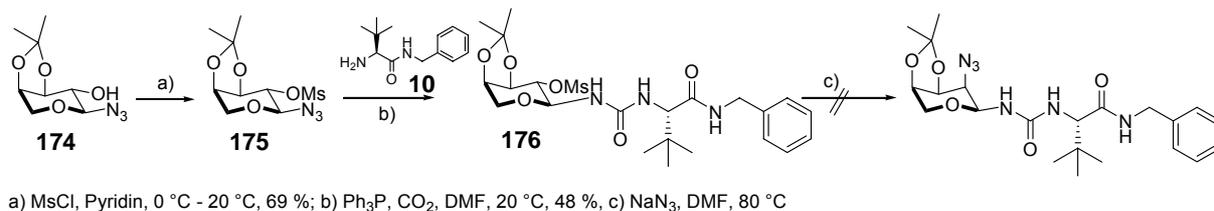


Abb. 75 : Versuche zur Substitution nach $\text{S}_{\text{N}}2$ an Position 2 des Arabinosederivats **176** bzw. **178**, Ausbeuteoptimierung durch Variation der Abfolge der Syntheseschritte

Als Erklärung werden die gleichen stereo-elektronischen Abstoßungen angenommen wie am Beispiel der Galactose erläutert.

Da sich invertierende Substitutionen an Position 2 verschiedener Zucker als unmöglich herausgestellt haben, wird der Zugang zum geeignet funktionalisierten Arabinosylamin über die Azidonitratisierung von peracetyliertem Arabininal gesucht:

Dieses (**179**, s. Abb. 76) wird nach einem literaturbekanntem Eintopfverfahren⁹⁶ dargestellt und einer Azidonitratisierung nach *Lemieux*⁹² unterworfen.

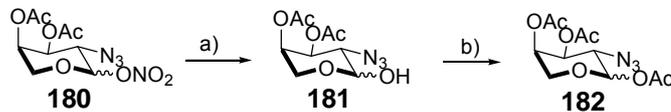
⁹⁶ U. Lang, *Diplomarbeit*, Universität Mainz 1987.



a) Ac_2O , HClO_4 , $10\text{ }^\circ\text{C}$; b) PBr_3 , H_2O , $10\text{ }^\circ\text{C}$; c) Zn , CuSO_4 , NaOAc , AcOH , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$, 65 % (3 Stufen); d) $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_4$, NaN_3 , MeCN , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 33 %

Abb. 76 : Darstellung von Arabinal **179** nach *U. Lang* und folgende Azidonitratisierung nach *Lemieux* zu **180**

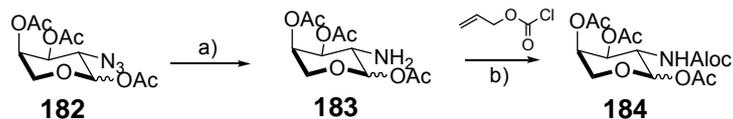
Reduktion der anomeren Nitratfunktion in Verbindung **180** gelingt in guter Ausbeute durch Erhitzen mit Natriumnitrit in wässrigem Dioxan. Die resultierende freie Hydroxylfunktion wird durch Acetylieren verschlossen.



a) NaNO_2 , Dioxan, H_2O , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 84 %; b) Ac_2O , Pyridin, $0\text{ }^\circ\text{C}$ - $20\text{ }^\circ\text{C}$, 96 %

Abb. 77 : Darstellung von 1,3,4-Tri-O-acetyl-2-azido-arabinose **182**

Im nächsten Schritt erfolgt die Reduktion der Azidofunktion mit 1,3-Propanedithiol und Schutz des gebildeten Amins als Allylcarbamat durch DMAP-katalysierte Umsetzung mit Chlorameisensäureallylester⁹⁷ (s. Abb. 78).



a) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, Et_3N , DMF , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 82 %; b) DMAP, CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 84 %

Abb. 78 : Einführung der Alloc-Schutzgruppe zu **184**

Jedoch führt die Substitution der anomeren Acetoxyschutzgruppe durch Azid unter Aktivierung mit Zinn(IV)chlorid, wie am analogen Galactosederivat, zum entsprechenden *N*-acetylierten Produkt **185**.

⁹⁷ E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3223-3224.

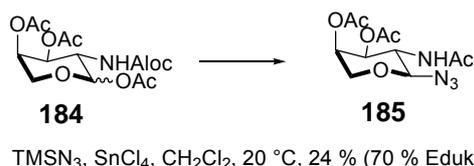


Abb. 79: Versuch zur Darstellung des anomeren Azids

Im Gegensatz zu den beschriebenen Versuchen an analogen Galactoseverbindungen, durch Variation der Bedingungen im Substitutionsschritt die Acetylwanderung zu unterdrücken, soll hier eine alternative Aminoschutzgruppe gefunden werden, die weniger empfänglich für nukleophile Angriffe ist. Dafür käme zum Beispiel die Troc-Schutzgruppe in Frage. Sie sollte sich durch reduktive β -Eliminierung mit Zink in einer Mischung aus wässrigem Ammoniumacetat und Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur selektiv neben den anderen Schutzgruppen entfernen lassen.⁹⁸

Diese Abspaltung hat sich aber in ähnlichen Systemen aus bisher ungeklärten Gründen als problematisch erwiesen^{39b}). Das entsprechende Paranitrobenzylcarbammat **186** (s. Abb. 80) scheint dagegen geeignet zu sein, da es gegen Zinn(IV)chlorid unempfindlich⁹⁹ und hydrogenolytisch spaltbar ist. Seine Bildung aus Chlorameisensäure-*p*-nitrobenzylester und der 2-Aminoarabinose **183** gelingt jedoch unter den der Aloc-Einführung analogen Bedingungen der DMAP-Katalyse nur in geringer Ausbeute.

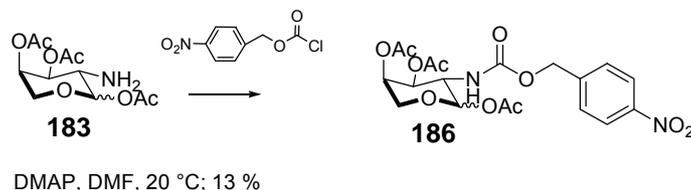


Abb. 80 : versuchte Einführung der *p*-Nitrobenzylcarbamatschutzgruppe

Eine weitere Alternative zur Allyloxycarbonylschutzgruppe stellt die 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl- (Teoc-) Schutzgruppe in Verbindung **187** (s. Abb. 81) dar. Sie hat den Vorteil, unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumfluorid¹⁰⁰ abspaltbar zu sein. Als aktives Reagenz zu ihrer Einführung dient Trimethylsilylethyl-*p*-nitrophenylcarbonat¹⁰¹. Aber auch dieser Versuch führt nicht zu dem gewünschten Ergebnis.

⁹⁸ R. H. Schlessinger, Y.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301-3302.

⁹⁹ M. Koizumi, J. Hiratake, T. Nakatsu, H. Kato, J. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5799-5800.

¹⁰⁰ L. A. Carpino, A. C. Sau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 514-515.

¹⁰¹ E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshminantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1800-1805.

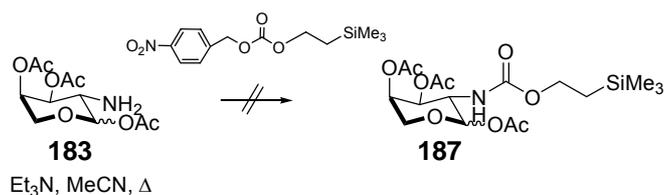


Abb. 81 : Versuchte Einführung der Teoc-Schutzgruppe

Ein dritter Ansatz, die Bildung *N*-acetylierter Produkte zurückzudrängen, besteht in dem Versuch, die Wanderungstendenz der anomeren Schutzgruppe herabzusetzen. Dies sollte durch den Übergang von Acetyl- zu Pivalylestern möglich sein.

Um diese Vermutung zu überprüfen, werden von Verbindung **182** mit 0.2 N Natriummethanolat-Lösung die Acetylschutzgruppen entfernt und nach Reaktion mit Pivalinsäurechlorid und Pyridin in Chloroform durch Pivaloylgruppen ersetzt:

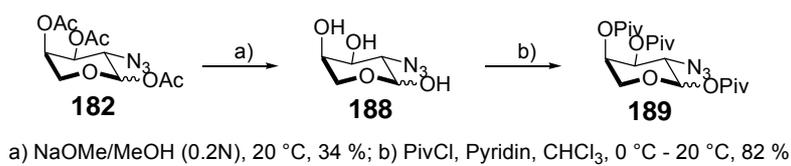


Abb. 82 : Ersetzen der Acetyl- durch Pivaloylgruppen

Es folgen die Reduktion der Azidofunktion in gewohnter Weise mit 1,3-Propanedithiol und Triethylamin und das Schützen der entstehenden freien Aminofunktion als Allylcarbamat:

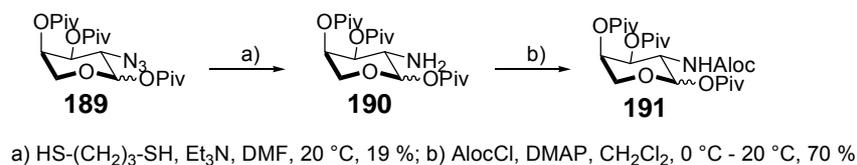


Abb. 83 : Reduktion des Azids und Einführen der Alloc-Schutzgruppe zu Verbindung **191**

An diesem Baustein (**191**) gelingt die Einführung des Azids in die anomere Position mit Trimethylsilylazid unter Aktivierung mit 0.13 Äquivalenten Zinn(IV)chlorid ohne Schutzgruppenwanderung zum Stickstoff der Carbamattfunktionalität, allerdings läßt sich dieses Ergebnis in größerem Maßstab nicht reproduzieren.

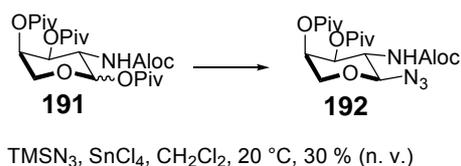
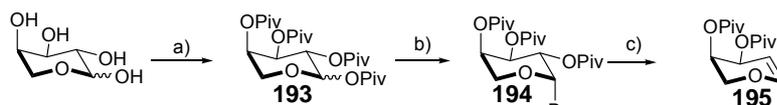


Abb. 84 : Substitution der anomeren Position durch Azid

Eine Optimierung dieser Synthesesequenz wird wie folgt erreicht:

Aufgrund der zusätzlichen Umesterung mit zum Teil geringen Ausbeuten, wird das durch Pivalinsäureester geschützte Arabinosederivat **193** direkt in die Arabinalsynthese⁹⁶ (s. Abb. 85) eingesetzt.

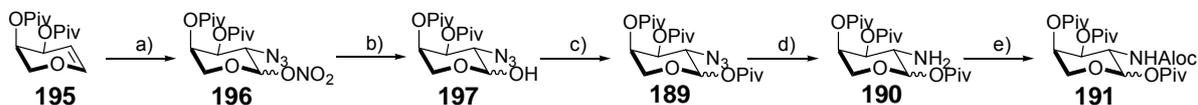
Dazu wird D-Arabinose zunächst mit Pivalinsäurechlorid in Pyridin perpivaloyliert, anschließend mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig in das anomere Bromid **194** überführt. Dieses wird im folgenden Schritt mit Zinkpulver in Eisessig zum gewünschten pivaloylierten Arabinal **195** eliminiert.



a) PivCl, Pyridin, 0 °C - 20 °C, quant.; b) HBr/AcOH (33 %ig), CH₂Cl₂, 0 °C - 20 °C; c) Zn, CuSO₄, NaOAc, AcOH, -20 °C - 0 °C, 50% (2Stufen)

Abb. 85 : Darstellung des pivaloylierten Arabinals **195**

Nach Umsetzen von **195** mit Cerammoniumnitrat und Natriumazid⁹², nachfolgender Hydrolyse des anomeren Nitrats zum Alkohol und Verestern desselben mit Pivalinsäure, wird die Azidofunktion in Position 2 wie üblich mit 1,3-Propanedithiol zum Amin reduziert und diese abschließend als Allylcarbamate geschützt (Synthesesequenz in Abb. 86).



a) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, NaN₃, MeCN, -20 °C, 37 %; b) NaNO₂, H₂O/Dioxan, 80 °C, 61 %; c) PivCl, Pyridin, 0 °C - 20 °C, 86 %; d) HS-(CH₂)₃-SH, Et₃N, DMF, 20 °C, 81 %; e) AllocCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C - 20 °C, 81 %

Abb. 86 : Sequenz zur Darstellung des Arabinosebausteins **191**

Selektive Substitution der anomeren Esterfunktion in **191** durch Azid zu **192** kann mit 1.5 Äquivalenten Trimethylsilylazid und 0.05 Äquivalenten Zinn(IV)chlorid in absolutem Dichlormethan in großer Verdünnung ohne Wanderung der Pivaloylgruppe in guter Ausbeute auch im größeren Maßstab erreicht werden.

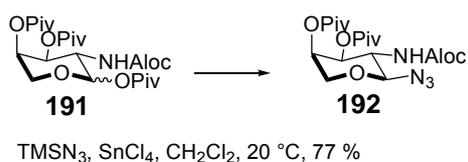
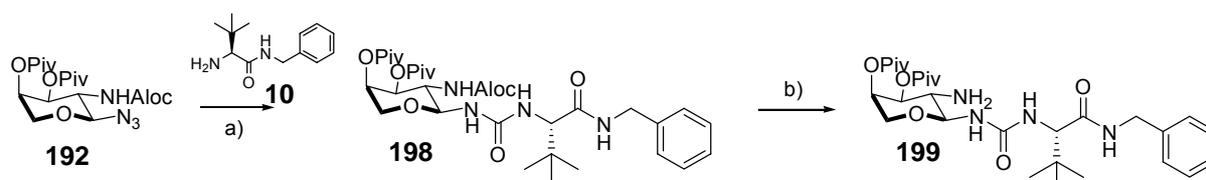


Abb. 87 : optimierte Bedingungen zur Substitution der anomeren Position in **191** durch Azid

Die Reaktion mit 0.1 Äquivalent Zink(II)chlorid gelingt ebenfalls, allerdings mit 65 % in etwas geringerer Ausbeute, wohingegen bei der Aktivierung mit bis zu 1.5 Äquivalenten Titan(IV)chlorid auch nach mehreren Tagen keinerlei Umsetzung des Edukts zu beobachten ist.

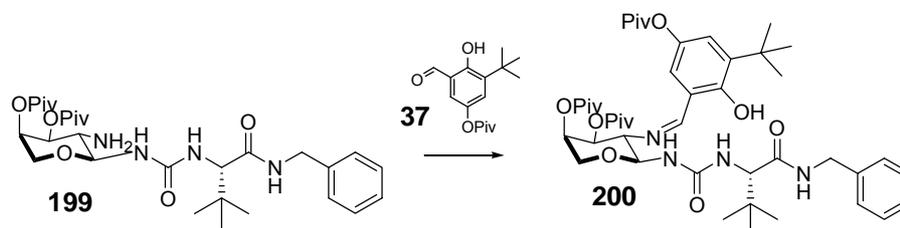
Bildung des anomeren Harnstoffs **198** und Entfernen der Allyloxycarbonylschutzgruppe an Position 2 erfolgt wie beschrieben und führt in guten Ausbeuten zum gewünschten Produkt **199**:



a) $\text{CO}_2, \text{Ph}_3\text{P}, \text{DMF}, 20\text{ }^\circ\text{C}, 64\%$; b) $\text{TMSNMe}_2, [\text{P}(\text{Ph})_3]_4\text{Pd}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 20\text{ }^\circ\text{C}, 77\%$

Abb. 88 : Darstellung des Katalysatorvorläufers **199**

Auch die die Synthese beschließende Iminbildung zum Katalysatormolekül **200** gelingt problemlos und in akzeptabler Ausbeute:



$i\text{PrOH}, \text{MgSO}_4, 70\text{ }^\circ\text{C}, 68\%$

Abb. 89 : Abschließende Iminbildung zu Katalysator **200**

In der für eine tatsächliche *Strecker*-Reaktion modellhaft durchgeführten Hydrocyanierung von Benzaldehyd-*N*-allylimin zeigt diese Molekül keine asymmetrische Induktion. Vor dem Hintergrund, dass ein analoges Glucosederivat, unabhängig davon, ob mit Acetyl- oder Pivaloyl-estergruppen geschützt, zu hohen Enantiomerenüberschüssen führt^{39b)}, ist dieses Ergebnis schwer verständlich, zumal ein positiver Effekt des Fehlens eines voluminösen Substituenten in Position 5 am Arabinosegerüst antizipiert wurde. Eine Erklärung könnte die vergleichsweise höhere Flexibilität und Anomerisierungsneigung der Arabinosederivate sein. Wie in untenstehender Abbildung der energieminierten Strukturen der beiden Anomere sichtbar wird, unterscheidet sich der Öffnungswinkel zwischen den katalytisch bedeutsamen Seitenketten in Position 1 und 2 merklich voneinander.

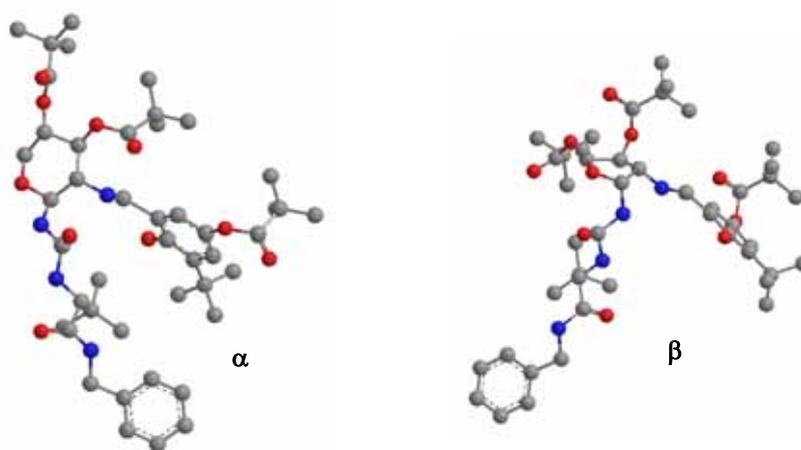
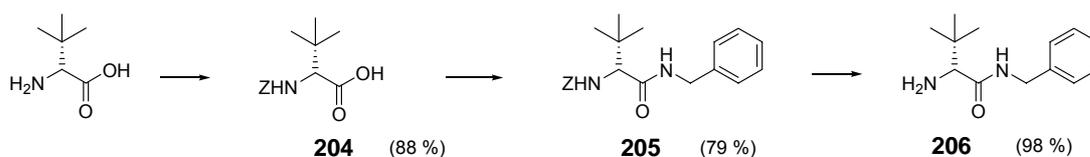


Abb. 90 : MM2-energieminimierte Modellstrukturen für das α - bzw. β -Anomer des Arabinosekatalysators **200**

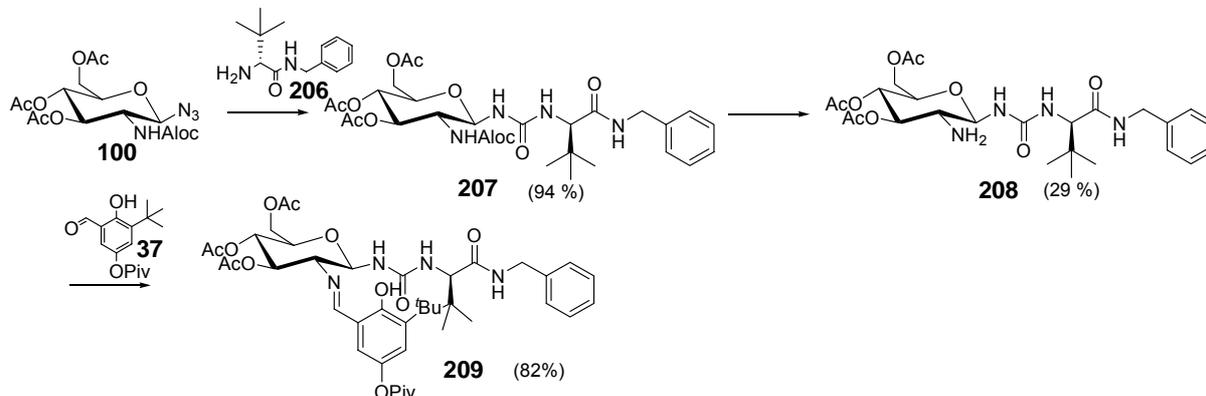
Im Falle des links abgebildeten α -Anomeren ist die Schere mit einem relativ spitzen Winkel geöffnet und die voluminösen *tert*-Butylgruppen der Aminosäureeinheit, sowie des Salicyliminbausteins und der Pivalinsäureester am Kohlenhydrat weisen alle in eine Richtung – sie schirmen effektiv die Oberseite des Katalysators ab. Eine bevorzugte Annäherung des Substratamins von der Unterseite der Struktur scheint vorgegeben zu sein. Die rechts dargestellte sterische Situation für das β -Anomere ist da weit weniger eindeutig und die Seitenketten mit ihren das Substratimin koordinierenden Funktionalitäten schließen aufgrund ihrer axial-äquatorialen-Ausrichtung einen wesentlich größeren Winkel ein. Koordinationssphäre des Substrats sowie Einflugschneise des Cyanidions sind daher weniger stark festgelegt. Das HPLC-Chromatogramm zeigt jedoch eine anomereneine Verbindung. Durch den Nachbargruppeneffekt der Carbamatfunktion in Position 2 bei der Einführung des anomeren Azids sollte die reine α -Verbindung vorliegen.

Eine andere Interpretation des Ergebnisses wäre auf folgenden Mechanismus zurückzuführen: Das Substrat nähert sich nicht von oben oder von unten, sondern muß, um selektiv angegriffen zu werden, in die „Tasche“ des Katalysators hineinreichen, also zwischen den katalytisch aktiven Seitenketten angeordnet sein. Bei dem auf *L-tert*-Leucin beruhenden Arabinosekatalysator ist allerdings der sperrige *tert*-Butylrest, anders als bei dem pseudoenantiomeren Glucosekatalysator, in die Kavität des Katalysators hinein gerichtet. Es kommt zu einer starken Beanspruchung des Raumes zwischen den Katalysator Ketten und das Substrat wird unselektiv an der Aussenseite des Katalysators angelagert, bzw. wird völlig unkoordiniert in Lösung hydrocyanisiert. Einen entsprechenden Befund, das ist ein starker Rückgang der erreichten Enantiomerenüberschüsse, beschreiben *Jacobsen* und Mitarbeiter bei der Verwendung von (*R,R*)-Diaminocyclohexan in Kombination mit *D-tert*-Leucin anstelle des erfolgreichen Katalysators aus (*S,S*)-Diaminocyclohexan und *D-tert*-Leucin^{34a)} (s. Abb. E17) bei sonst gleichem Substitutionsmuster der Katalysatoren. Auf die glucoanalogen Verbindungen übertragen entspricht das der Kombination Glucose/*L-tert*-Leucin als günstigem und Glucose/*D-tert*-Leucin als ungünstigem Diastereomer und da die Zucker Pseudoenantiomere darstellen, sollten sich die Verhältnisse bei der Arabinose genau umkehren. Um diese Hypothese zu überprüfen, wird sowohl die zu **1** (s. z. B. Abb. Z2) analoge Struktur **209**, als auch die Arabinosestruktur **212**, mit einem Derivat des *D-tert*-Leucins in der Harnstoffseitenkette dargestellt. Im ersten Beispiel sollte die erreichte Induktion (im Idealfall auf 0 %ee) zurückgehen, wohingegen der modifizierte Arabinosekatalysator eine von Null verschiedene Induktion bei der Hydrocyanierung des Substrats hervorrufen sollte. Als bevorzugtes Enantiomer ist das (*R*) konfigurierte Produkt **18** (s. Abb. 5) zu erwarten. Die Synthese der Katalysatorstrukturen verläuft vollständig analog zu den bereits beschriebenen und wird untenstehend nur in einem Überblicksschema (Abb. 91) dargestellt. Da die jeweiligen Reaktionsbedingungen identisch mit denen der vorhergehenden Analogreaktionen gewählt wurden, sind lediglich die für neue Verbindungen erzielten Ausbeuten angegeben.

Aminosäurebaustein



Glucosestructur



Arabinosestruktur

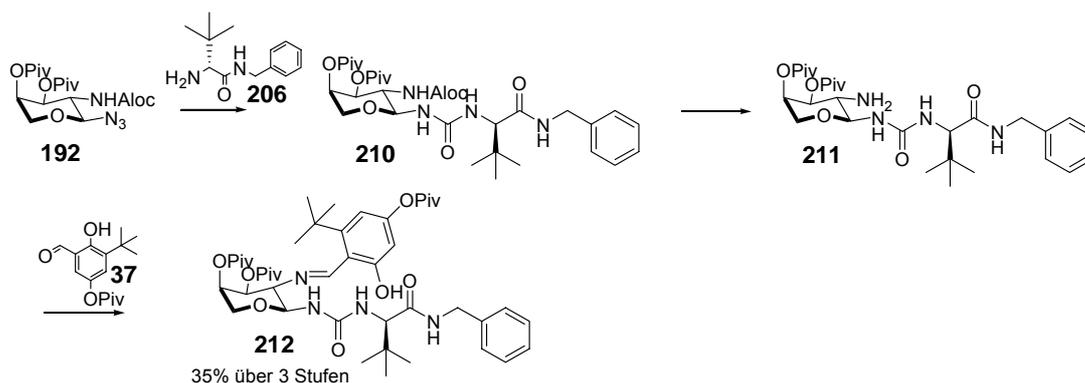


Abb. 91 : Syntheschema zur Darstellung der Derivate des *D*-*tert*-Leucins

Wie postuliert verläuft die pseudo-*Strecker*-Synthese unter Katalyse mit Glucosederivat **209** ohne jede Stereoselektivität.

Der Arabinosekatalysator **212** zeigt eine interessante Temperaturabhängigkeit der erreichten Induktion: wird die Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ geführt, ist ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 15 % – wie erwartet zugunsten des (*R*)-Enantiomeren – zu verzeichnen, bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ entstehen unter sonst gleichen Bedingungen 30 % Enantiomerenüberschuss, wiederum hat das neugebildete Stereozentrum bevorzugt (*R*)-Konfiguration. Durch Reaktionsführung bei Raumtemperatur lässt sich die erreichte Selektivität auf 54 % Enantiomerenüberschuss steigern, erhöht man die Temperatur jedoch weiter, auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, so entsteht ein vollständig racemisches Hydrocyanierungsprodukt. Um das Temperaturintervall, in dem der Katalysator

maximale Selektivität zeigt, näher einzugrenzen, wird die Umsetzung bei 3 °C wiederholt: der Überschuß des (*R*)-Enantiomeren beträgt in diesem Fall 35 % (Ergebnisse s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der pseudo-*Strecker*-Reaktion nach Abb. 5 für die Katalysatoren **1**, **200**, **209** und **212**

Katalysator	Temperatur	Ausbeute*	ee**
1 (2 mol%)	-50 °C	19 %	90 % (<i>S</i>)
200 (2 mol%)	-78 °C	19 %	0 %
209 (2 mol%)	-78 °C	22 %	0 %
212 (2 mol%)	-78 °C	21 %	15 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	-20 °C	47 %	30 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	3 °C	45 %	35 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	20 °C	51 %	54 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	50 °C	60 %	0 %

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Das Maximum der asymmetrischen Induktion muß demnach bei einer Temperatur nahe der Raumtemperatur liegen, bei zu hoher Temperatur verläuft die Reaktion zu schnell und die unkatalysierte Umsetzung dominiert.

Zur Interpretation dieser Beobachtungen sind zwei Aspekte zu betrachten: die energetische und die entropische Situation im Übergangszustand.

Zum einen scheint die für tiefe Temperaturen angenommene Konformation mit der niedrigsten Energie nicht die katalytisch wirksame zu sein. Eine Erklärung ist möglicherweise die bereits erwähnte vergleichsweise große Flexibilität der Arabinose:

Wie Cyclohexane können die sechsgliedrigen Ringe der Monosaccharide in zwei isomeren Sesselkonformationen vorliegen, die, je nachdem welche Position über- oder unterhalb der Ebene aus C-2, C-3, C-5 und dem Ringsauerstoff liegt, als 1C_4 oder 4C_1 bezeichnet werden. Die Lage des Gleichgewichts zwischen den Konformationen, die beide minimale Ringspannung aufweisen, wird durch die unterschiedlich starke energetische Destabilisierung wegen *van der Waals*-Abstoßungen zwischen den Substituenten bestimmt. Im Fall der β -D-Glucopyranose beträgt der energetische Unterschied aufgrund von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen ungefähr 25 kJ/mol.

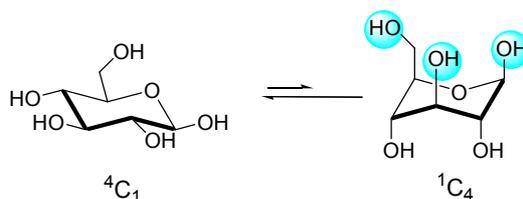


Abb. 92: Inversion der Sesselkonformation für β -D-Glucopyranose

Für Arabinose sind die energetischen Barrieren der Sesselinversion aufgrund des Substitutionsmusters nicht so hoch. Der zusätzliche Faktor des anomeren Effekts, der günstigen Überlappung der freien Elektronenpaare des Ringsauerstoffs mit dem σ^*_{C1-X} -Orbital (maximal für antiperiplanare Stellung der Orbitale zueinander, also für einen axialen anomeren Substituenten **X**), kann daher möglicherweise den Nachteil zusätzlicher axialer Gruppen in der 4C_1 -Konformation überkompensieren:

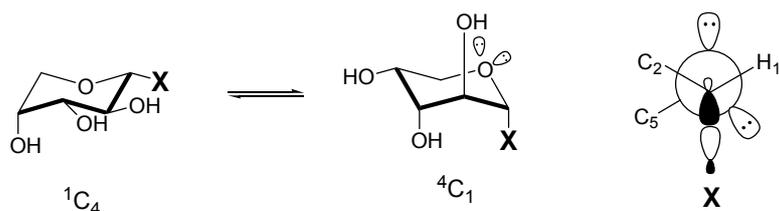


Abb. 93: Inversion der Sesselkonformation für α -D-Arabinopyranose und anomerer Effekt

Sollte diese Sesselkonformation bei tiefen Temperaturen dadurch bevorzugt werden, hätten die katalytisch aktiven Seitenketten durch ihre axial-axial-Stellung zueinander einen anderen und vermutlich ungünstigen Öffnungswinkel, was die fehlende Selektivität bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erklären würde. Bei höheren Temperaturen liegt der Katalysator möglicherweise dann in der vermeintlich günstigeren 1C_4 -Konformation vor und die Hydrocyanierung verläuft mit der beobachteten moderaten Selektivität.

Zum anderen können entropische Überlegungen in Anlehnung an Erkenntnisse aus der Enzymkatalyse angestellt werden:

Wie Phillips et al.¹⁰² berichten, zeigen einige Enzyme eine Temperaturabhängigkeit der bevorzugten Koordination des (S)- bzw. des (R)-konfigurierten Substrats. Die Enantioselektivität E des Vorganges der Koordination lässt sich wie folgt mit den jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten der katalysierten Prozesse ($k_{\text{kat.}}$) für das (S)- bzw. das (R)-Enantiomere und der Michaelis-Konstante K_M (s. Anhang) ausdrücken:

$$E = \frac{\left(\frac{k_{\text{kat.}}}{K_M}\right)_R}{\left(\frac{k_{\text{kat.}}}{K_M}\right)_S}$$

(Gl. 1)

¹⁰² V. T. Pham, R. S. Phillips, L. G. Ljungdahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1935-1936.

Sie ist ein Maß dafür, wie gut ein Enzym zwischen den Substratanantiomeren unterscheiden kann. Die Differenz der freien Aktivierungsenergien $\Delta\Delta G^\ddagger$ kann damit geschrieben werden als

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln E = \Delta\Delta H^\ddagger - T \Delta\Delta S^\ddagger \quad (\text{Gl. 2})$$

und daraus folgt für den Fall, dass keine energetische Unterscheidung zwischen den diastereomeren Komplexen aus Enzym und einem der beiden Substratanantiomere besteht die „racemische Temperatur“ T_r

$$T_r = \frac{\Delta\Delta H^\ddagger}{\Delta\Delta S^\ddagger} \quad (\text{Gl. 3})$$

Bei organokatalytischen Prozessen geht es nun nicht um die bevorzugte Bildung eines Komplexes aus Katalysator und Substratanantiomer, sondern um die bevorzugte Bildung eines Produktenantiomers aus den diastereomeren Übergangszuständen des Katalysators mit dem ursprünglich achiralen Substrat. Es geht um Enantioselektivität und nicht um Enantiospezifität. Die Temperatur, bei der die Differenz der freien Aktivierungsenergien der durchlaufenen Übergangszustände gleich sind, bezeichnet man in diesem Fall als „isoeantioselektive Temperatur“ T_{ie}^{103} . Hier gilt für die Differenz der freien Aktivierungsenergie $\Delta\Delta G^\ddagger$ für die Bildung des jeweiligen Produktenantiomeren:

$$\Delta\Delta G_{R,S}^\ddagger = \Delta\Delta H_{R,S}^\ddagger - T \Delta\Delta S_{R,S}^\ddagger \quad (\text{Gl. 4})$$

Die energetischen Verhältnisse sind zur Veranschaulichung in Abbildung 94 schematisch dargestellt.

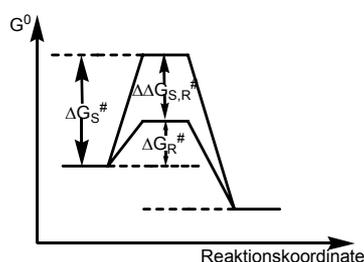


Abb. 94 : Freie Aktivierungsenergie bei der Darstellung der beiden Produktenantiomere

Die Experimente mit Katalysator **212** zeigen: im Bereich zwischen -78 °C und Raumtemperatur wächst die erreichte Enantioselektivität mit steigender Temperatur, d.h.

¹⁰³ K. Naemura, K. Matsunaga, J. Fujii, K. Ogashara, Y. Nishikawa, K. Hirose, Y. Tobe, *Analytical Sciences* **1998**, *14*, 175-182.

$\Delta \Delta G^\ddagger$ wird in diesem Bereich mit steigender Temperatur größer; bei Überschreiten der Raumtemperatur nimmt die erreichte Selektivität wieder ab, $\Delta \Delta G^\ddagger$ wird dort also mit steigender Temperatur kleiner. Da es sich sowohl bei dem Enthalpie- als auch dem Entropiebeitrag sozusagen um Abstände (s. Abb. 94), also positive Beiträge handelt, ist dies nur möglich, wenn im ersten Temperaturbereich die Differenz der Entropieen für die Übergangszustände abnehmen. Am Punkt maximaler Induktion muß diese Differenz minimal sein. Nimmt man nun an, der jeweilige Katalysator kann nur eines der beiden Produktenantimere in selektiver Art und Weise bilden, so muß das andere ohne Beteiligung des Katalysators am Übergangszustand entstehen. Die Extrema und der Wendepunkt des Entropiegehalts des Übergangszustandes lassen sich (maximal vereinfacht und ausschließlich auf die Anzahl der am Übergangszustand beteiligten Moleküle bezogen) so darstellen:

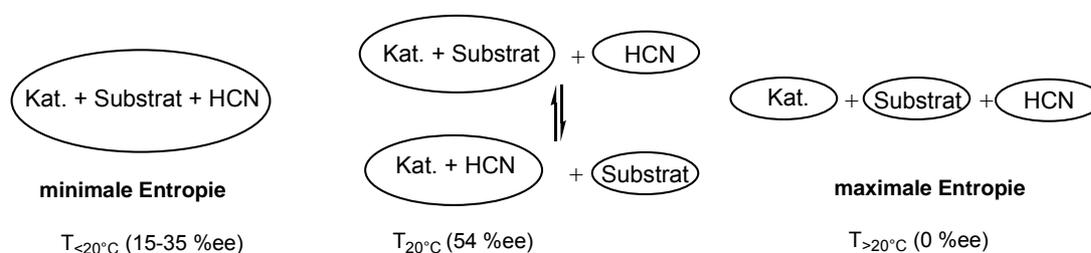


Abb. 95: Schematische und stark vereinfachte Darstellung der möglichen entropischen Verhältnisse im Übergangszustand

Wenn man nun annimmt, dass die unselektive Umsetzung ohne Koordination an den Katalysator abläuft und daher allein durch die Anzahl der in Lösung vorhandenen Teilchen einem Zustand maximaler Entropie entspricht, und weiterhin die entropische Differenz möglichst klein sein soll, ergibt der Übergangszustand mit dem kleinsten Entropiegehalt, für niedrige Temperaturen angenommen, nicht die selektivsten Ergebnisse, sondern ein moderat geordneter Übergangszustand, wie er bei Raumtemperatur vorliegen könnte.

Damit dieses Argument nicht ein pauschales bleibt und für alle Katalysatoren dieses Mechanismus und dieser Bauart gültig sein müsste – was es zweifellos nicht ist, hat doch der Glucosekatalysator 1 (s. z. B. Abb. Z2, S. 15) ein lineares Temperaturverhalten gezeigt, er wurde mit sinkender Temperatur selektiver – muß es für die Arabinose spezifische, molekulare Gründe für die beobachtete Temperaturabhängigkeit geben. Es sind dies ähnliche wie bei der energetischen Konformationsanalyse: die angenommene Aktivierung der Blausäure durch reversible Addition an das Salicylimin der Katalysatorstruktur ist in der ${}^1\text{C}_4$ -Konformation durch die sperrigen Pivaloylgruppen sterisch behindert (s. Abb. 96 links) und findet nur an der exponierteren Position im ${}^4\text{C}_1$ -Sessel (s. Abb. 96 rechts) statt, der

obiger Argumentation folgend bei tieferen Temperaturen vorliegt. Die Blausäure wird bei Raumtemperatur nicht fest in den Übergangszustand eingebunden, und es entsteht eine Anordnung mittleren Entropieinhalts (s. Abb. 95 mitte).

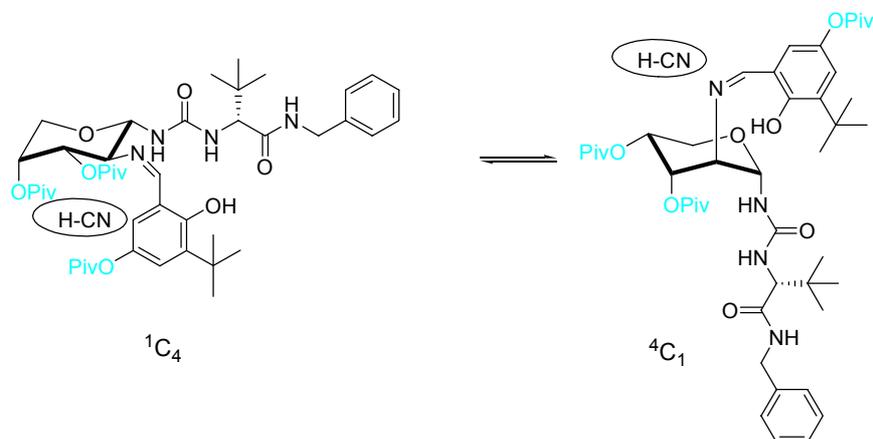


Abb. 96: Sterische Belastung der Blausäurekoordination für die möglichen Konformationen des Arabinosekatalysators **212**

Beide Argumentationslinien weisen auf die 1C_4 -Konformation des Katalysators **212** als die für eine selektive Umsetzung verantwortliche Struktur hin. Die Beiträge der beiden angenommenen Einflüsse auf die Selektivität, die asymmetrische Substratkoordination und die Voraktivierung der Blausäure am Salicylimin, laufen im betrachteten Fall mit Temperaturänderung nicht parallel zueinander: bei Raumtemperatur ist die Koordination an den günstigen 1C_4 -Sessel bevorzugt, die Blausäureaktivierung ist bei Annahme der 4C_1 -Konformation bei tiefer Temperatur besser möglich. Daraus ergibt sich eine moderate Selektivität und auch die erzielten Ausbeuten übersteigen 50 % erst bei erhöhter Temperatur.

Diese Interpretation ist allerdings aufgrund des Fehlens thermodynamischer und kinetischer Daten als Hypothese zu betrachten.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch die Synthese einer Reihe von Harnstoffkatalysatoren des allgemeinen Typs **213** (s. Abb. 97 links) mit einem Monosaccharid als chiralem Rückgrat definierte Strukturvariationen des bereits bekannten Glucosekatalysators^{39b)} **1** (s. Abb. 97 rechts) zu erhalten und so durch Aktivitätsvergleich Rückschlüsse auf den mechanistischen Ablauf der enantioselektiven Hydrocyanierung von Iminen ziehen und strukturoptimierte Fest- und Flüssigphasenkatalysatoren darstellen zu können.

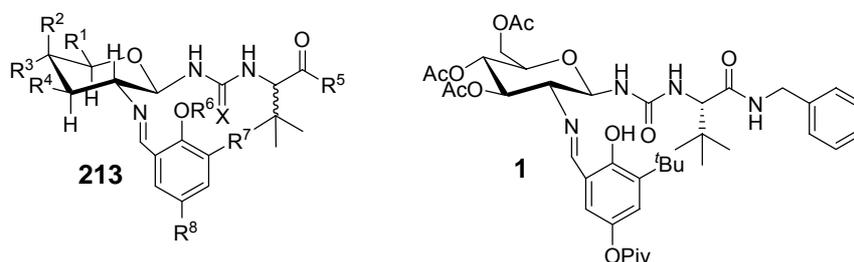
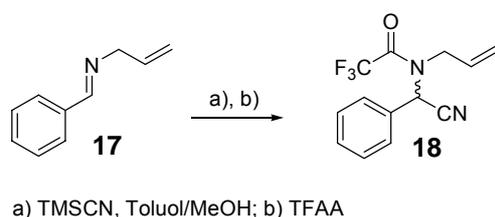


Abb. 97: Allgemeine Struktur und Beispiel für Glycoanaloga der Hydrocyanierungskatalysatoren nach Jacobsen^{34,36,37}

Im Zuge dessen wurden Synthesen zur Darstellung von 15 Fest- und Flüssigphasenkatalysatoren (Übersicht der in der Arbeit vorgestellten Strukturen und der mit ihnen erreichten Enantiomerenüberschüsse im Anhang S. 90) erarbeitet und die Moleküle bezüglich ihrer Eignung zur enantioselektiven Hydrocyanierung von Iminen in einer pseudo-*Strecker*-Reaktion nach untenstehendem Schema (entspr. Abb. 5) getestet.



Die Strukturoptimierungen erstreckten sich hauptsächlich auf Art, Länge und Position eines Linker-Spacer-Systems und teilweise Verankerung der Moleküle an verschiedenen Harzen als polymeren Trägern, Position und Ausrichtung der katalytisch aktiven Seitenketten am Kohlenhydratscaffold, unter anderem unter Ringschluß zu cyclischen Systemen, sowie Variation des Grundkörpers durch Übergang von Glucose- zu Arabinosederivaten.

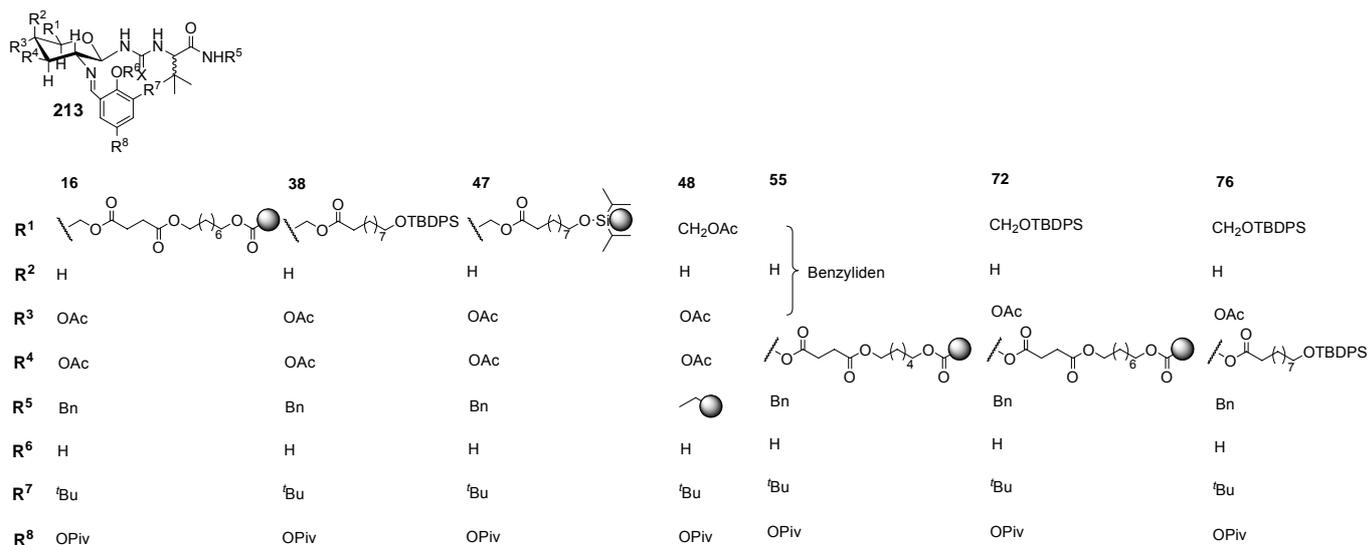


Abb. 98: Übersicht der ankertragenden und immobilisierten Strukturen der Glucosereihe

Für die verschiedenen ankertragenden bzw. immobilisierten Glucosederivate (s. Abb. 98) lässt sich eine allgemeine dramatische Abnahme der Selektivität verglichen mit der durch Katalysator **1** erreichten beobachten, die von einer generell verminderten Flexibilität und Zugänglichkeit der Strukturen für die Reaktanden der Hydrocyanierung herrührt. Der postulierte Einfluß von Art und Position der Verankerung durch mögliche Wechselwirkung mit katalytisch aktiven Strukturmotiven konnte nicht bestätigt werden.

Katalysator	Temperatur	Ausbeute [*]	ee ^{**}	sonstiges
16 (2 mol%)	-60 °C	33 %	15% (S)	
38 (4 mol%)	-70 °C	80 %	8% (S)	
47 (5 mol%)	-70 °C	58 %	9% (S)	
47 (5 mol%)	-70 °C	25 %	11% (S)	1 x recycl.
47 (5 mol%)	-70 °C	n. b.	6% (R)	20mol%Ti(O ⁱ Pr) ₄
48 (8 mol%)	-50 °C	54 %	4% (S)	
48 (8 mol%)	-50 °C	26 %	12% (R)	20mol%Ti(O ⁱ Pr) ₄
55 (8 mol%)	-50 °C	35 %	12% (R)	
72 (4 mol%)	-50 °C	n. b.	15% (S)	
76 (2 mol%)	-70 °C	18 %	10% (S)	

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Bemerkenswert ist außerdem die Inversion der Stereochemie im Produkt in Abhängigkeit von der Wahl des Schutzgruppenmusters in den Positionen 4 und 6 (**55**, **72**, s. Abb. 21 bzw. 26) oder etwaigem Metallzusatz (**47**, **48**, s. Abb. 18 bzw. 19).

Verschieben der als katalytisch aktiv angesehenen Elemente der Harnstoff-Aminosäure-Kette und des Salicylimins aus den Positionen 1 und 2 in die Positionen 3 und 4 am Kohlenhydrat bzw. ihre Invertierung ergaben Katalysatoren von moderater Enantioselektivität. Die Synthese des Katalysators **99** gelang durch invertierende Substitution nach *Mitsunobu*⁸⁰ ausgehend von Thioglycosid **101**.

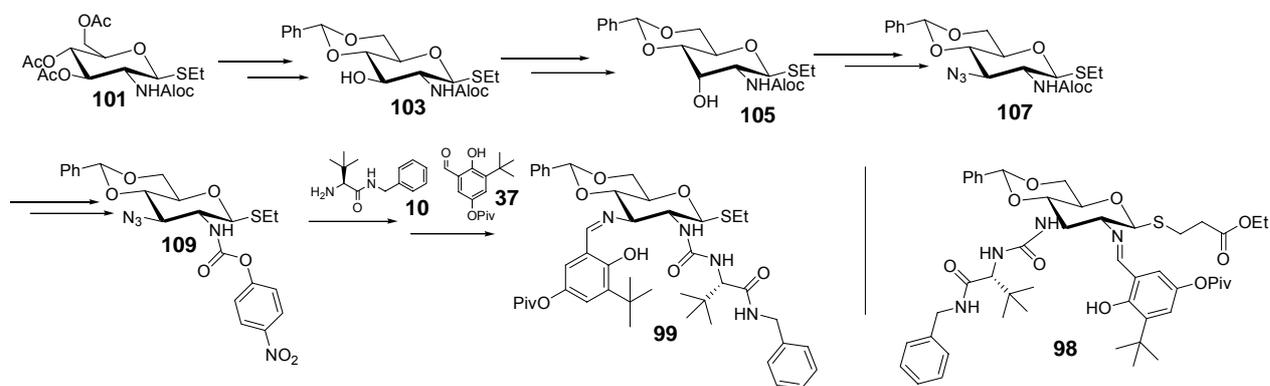


Abb. 99: entscheidende Schritte der Synthese von Katalysator **99**, inverse Struktur **98**^{39b)}

Es konnte gezeigt werden, dass sich die absolute Konfiguration des neugebildeten Stereozentrums im Produkt der Hydrocyanierungsreaktion durch die Position der Seitenketten am Glucosegerüst steuern lässt:

Katalysator	Temperatur	Ausbeute*	ee**
99 (4 mol%)	-50 °C	64%	30 % (S)
98 ^{39b)} (2 mol%)	-50 °C	85 %	23 % (R)

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Die nach Abbildung 99 dargestellten cyclischen Verbindungen **132b-d** wirken als kronenetherähnliche Verbindungen und bilden mit aus der Synthese stammendem Triphenylphosphin vermutlich dimere Komplexe (s. Abb. 59). Für die selektive Koordination des Substratamins sind die Strukturen dadurch nicht mehr zugänglich, und es werden annähernd racemische Produkte erhalten.

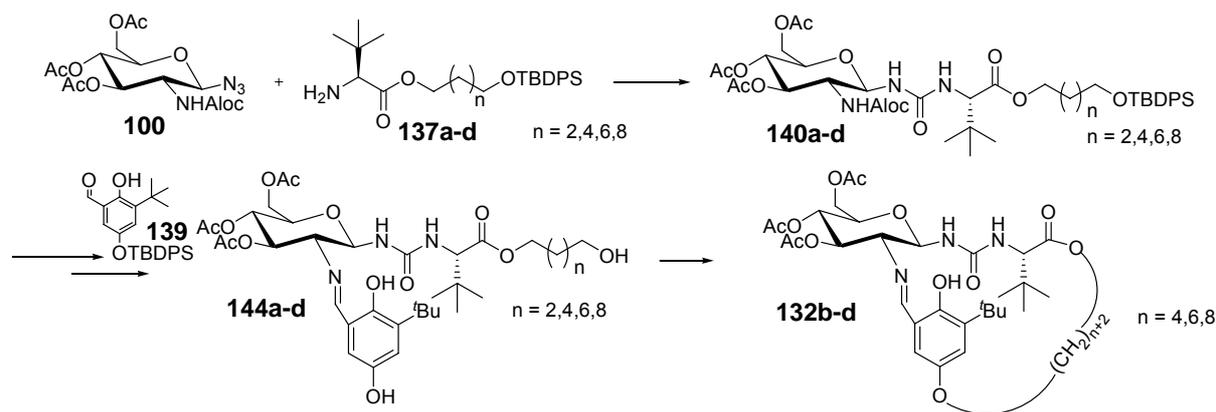


Abb. 100: Synthese cyclischer Katalysatorstrukturen durch intramolekulare *Mitsunobu*-Veretherung⁸⁷

Die Darstellung eines auf Arabinose basierenden Analogons des hochselektiven Glucosekatalysators **1** erlaubt Rückschlüsse auf den Reaktionsverlauf: Die Struktur **200** (s. u.), aufgebaut aus α -D-Arabinopyranose und *L*-*tert*-Leucin, zeigt keine asymmetrische Induktion in der Hydrocyanierung von Iminen, während sich mit Struktur **212** (s. u.), aufgebaut aus α -D-Arabinopyranose und *D*-*tert*-Leucin, temperaturabhängig ein Enantiomerenüberschuß von bis zu 54 % zugunsten des (*R*)-konfigurierten Produkts **18** (s. Abb. 5) erzielen lässt. Diese Ergebnisse können darauf zurückgeführt werden, dass der Arabinosekatalysator das Pseudoenantiomer zu seinem jeweiligen Glucoseanalogon darstellt. Die Kombination von *D*-Arabinose mit einer Aminosäure der *L*-Reihe entspricht literaturbekannten^{34a)} mismatched Fällen mit Cyclohexyldiamin als chiraalem Grundkörper.

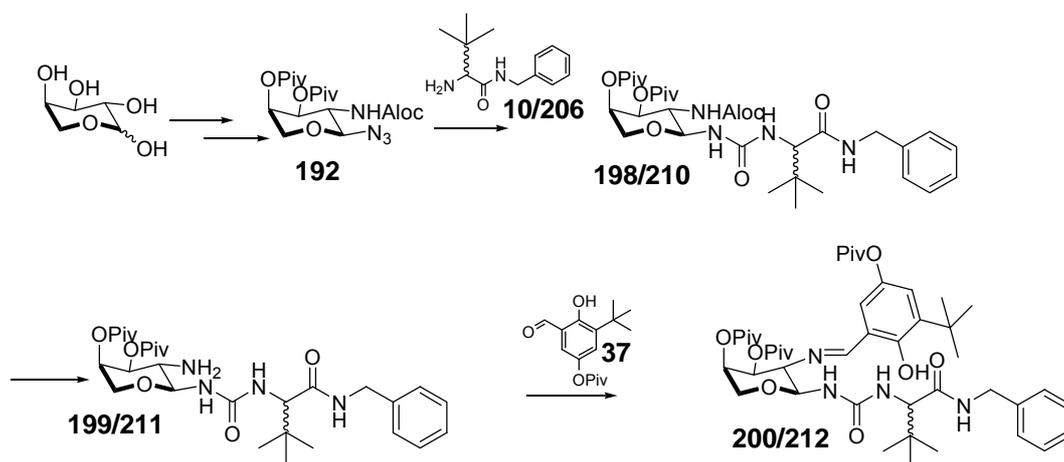


Abb. 101: Darstellung der Arabinosekatalysatoren **200** und **212**

Diese Analogie konnte durch die Inaktivität des entsprechenden Glucosekatalysators **209** bestätigt werden. Bei beiden unselektiven Strukturen (mismatched Diastereomere **200** und **209** s. Abb. 102) ragt der voluminöse *tert*-Butylrest in den Raum zwischen den aktiven

Funktionalitäten Harnstoff und Salicylimin und sorgt damit offenbar für einen vollständigen Selektivitätsverlust:

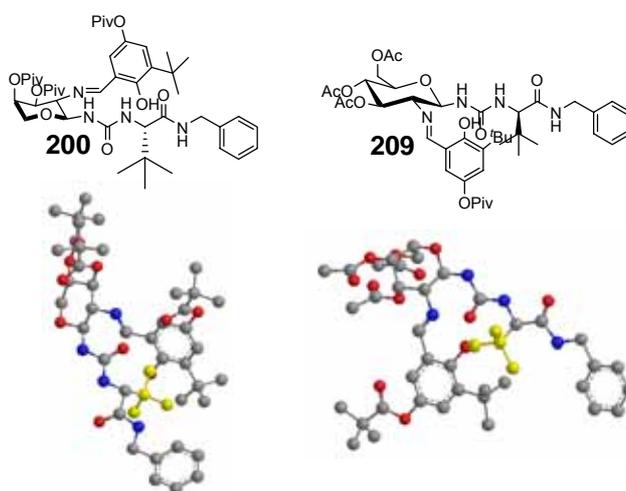


Abb. 102: Räumliche Darstellung der sterischen Verhältnisse in den Katalysatorstrukturen **200** und **209**

Dieser Befund ist nicht mit dem bisher angenommenen Mechanismus (s. Einleitung Abb. E18), nach dem sich das Substratimin durch Wasserstoffbrückenbindung zu den Protonen der Harnstofffunktionalität von oben an den Katalysator koordiniert, zu vereinbaren. Vielmehr scheint es tatsächlich in die durch die Seitenketten aufgespannte Tasche eingepasst werden zu müssen, eine Vermutung, die durch die Unselektivität der cyclischen, in ihrem Inneren nicht zugänglichen, Katalysatorstrukturen untermauert wird. Ebenfalls für diese Hypothese spricht die bereits mehrfach beschriebene^{36,39b)} Beobachtung, dass die Umsetzung der kompakteren *Z*-konfigurierten Substrate bessere Ergebnisse liefert als die der entsprechenden *E*-Isomere.

Die Tatsache, dass der Arabinosekatalysator eine geringere Aktivität und Selektivität zeigt als die bezüglich des Substitutionsmusters identische Glucoseverbindung^{39b)} und nicht eine mindestens gleichgroße, wenn nicht sogar größere, widerspricht ebenfalls der Annahme, Substrat und Cyanid würden von oben, also über den Pyranring des Monosaccharids hinweg, an die Harnstoffprotonen herangeführt. Wäre dies der Fall, sollte das Fehlen eines voluminösen Substituenten in Position 5 (Arabinosederivat **212**) des Zuckers den Zugang des Substrats erleichtern. Allerdings konnte der Einfluß der axialen Ausrichtung des Substituenten in 4-Position nicht gezielt untersucht werden, da die Synthese des entsprechenden Galactosederivats bisher nicht gelang.

Die Induktion der Arabinosestruktur **212** zeigt eine deutliche Temperaturabhängigkeit:

Katalysator	Temperatur	Ausbeute*	ee**
212 (2 mol%)	-78 °C	21 %	15 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	-20 °C	47 %	30 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	3 °C	45 %	35 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	20 °C	51 %	54 % (<i>R</i>)
212 (2 mol%)	50 °C	60 %	0 %

* geringe isolierte Ausbeuten trotz vollständiger Umsätze häufig aufgrund unzureichender Trifluoracetylierung

** bestimmt für Verbindung **18** (s. Abb. 5) durch HPLC an Chiralpak AS der Fa. Daicel

Dieser experimentelle Befund wird auf die größere konformative Flexibilität des Arabinose- verglichen mit der des Glucosegerüsts zurückgeführt. Der temperaturabhängige Übergang zwischen den Sesselkonformationen 1C_4 und 4C_1 resultiert in einem veränderten Öffnungswinkel der katalytisch aktiven Seitenketten zueinander und die Konsequenz ist eine temperaturabhängige Koordinationssphäre des Substrats.

Zusammenfassend wird, auch unter Berücksichtigung der erhöhten Selektivität eines thioanalogen Harnstoffkatalysators **97** und der fehlenden Induktion durch die Naphthyliminstruktur **81** (s. Abb. 39 bzw. 32), folgender Mechanismus angenommen:

Das Substratimin, bevorzugt ein aromatisches Aldimin (π -stacking-Effekte zwischen Substrat und Salicylimin bzw. Benzylamid des Katalysators werden als zusätzlicher orientierender Faktor angenommen), wird über Wasserstoffbrückenbindungen zum Harnstoffmotiv des Katalysators an diesen herangeführt (Thioharnstoff ist der bessere Wasserstoffbrückendonator) und zwischen den katalytisch aktiven Ketten in die Struktur integriert. Raumbüllende Substituenten (oder fest koordinierte Reagenzien wie bei den cyclischen Strukturen angenommen) behindern dies, wie die Ergebnisse der Hydrocyanierung mit den Katalysatoren **200** und **132b-d** zeigen. Die in situ generierte Blausäure wird durch die Salicyliminfunktionalität reversibel gebunden, dadurch für die Hydrocyanierung des Substrats aktiviert und seitenselektiv an das koordinierte Substrat herangeführt (Ersetzen des voluminös substituierten Salicylimins durch das planare 2-Hydroxy-1-naphthylimin führt zu unselektiver Produktbildung). Für die Arabinosestruktur **212** ergibt sich die unten gezeigte räumliche Darstellung (s. Abb. 103) des postulierten Übergangszustandes. In gelb ist die Struktur des Substratimins gezeigt, die Wasserstoffbrückenbindungen zum Katalysator sind durch gestrichelte Linien angedeutet. Die Blausäure ist der Übersichtlichkeit wegen nicht gezeigt, sie wird nach Aktivierung durch das Salicylimin, von hinten unten (*si*-Seite) auf das Substrat übertragen, wodurch das Nitril mit der beobachteten (*R*)-Konfiguration entsteht.

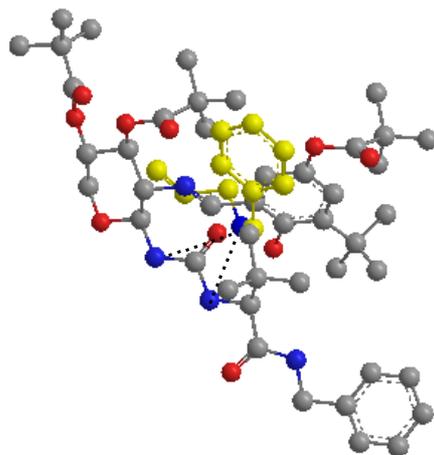
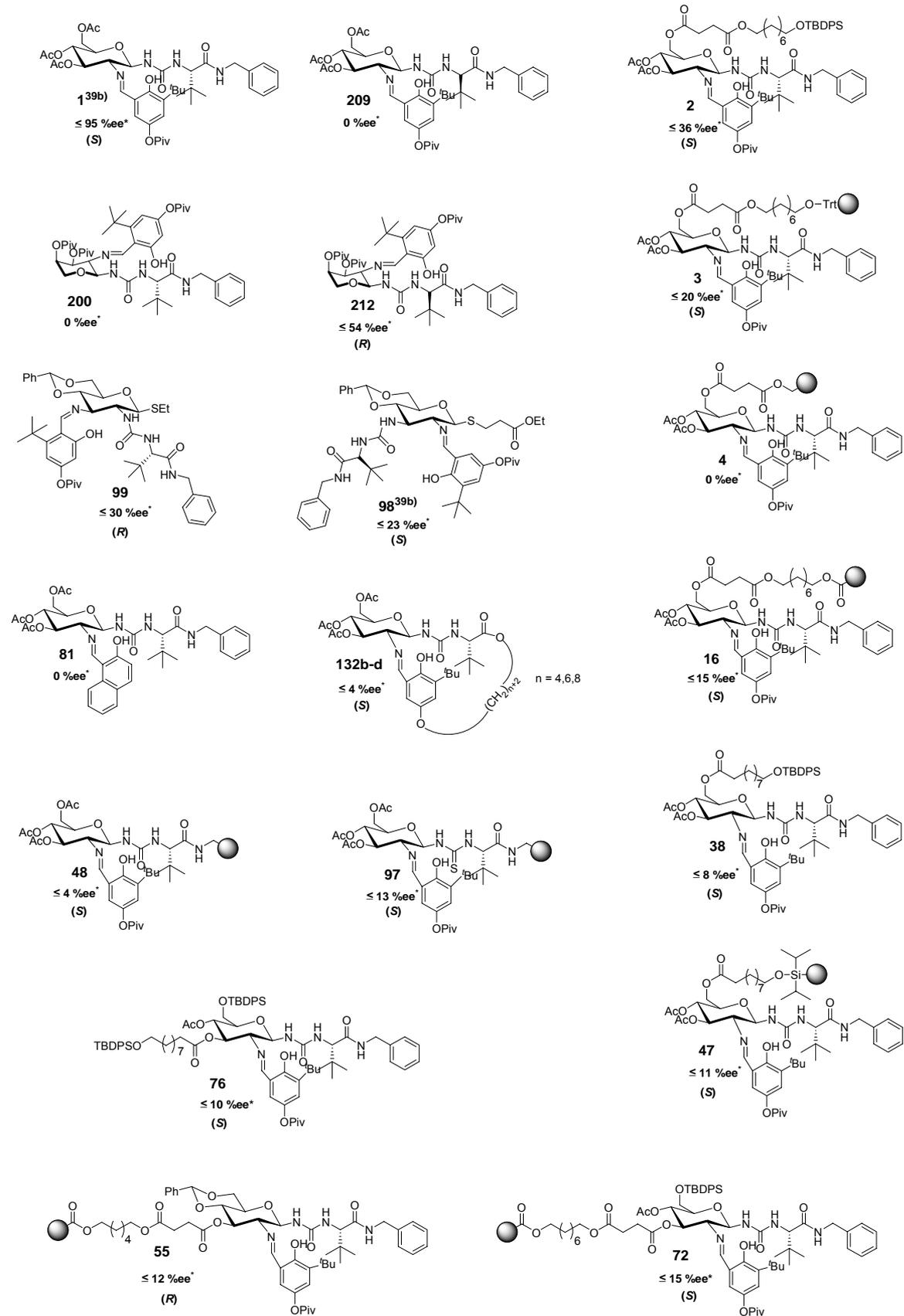


Abb. 103: Dreidimensionale Darstellung des postulierten Übergangszustandes für die Hydrocyanierung von Benzaldehyd-*N*-allylimin mit Katalysator **212** (die Blausäure ist aus Platzgründen nicht gezeigt)

6 Anhang

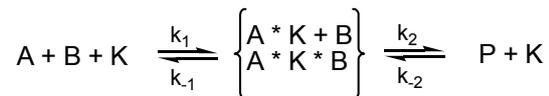
6.1 Übersicht der diskutierten Strukturen



* für Verbindung **18** (s. Abb. 5) mit diesem Katalysator maximal erreichter Enantiomerenüberschuß

6.2 Katalyse¹⁰⁴

Bereits 1835 fand *Berzelius*, dass es Stoffe gibt, die scheinbar durch ihre bloße Gegenwart den zeitlichen Ablauf einer chemischen Reaktion stark verändern können. *Ostwald* definierte 1907 einen Katalysator näher als einen Stoff, für den es charakteristisch ist, dass er chemisch und quantitativ unverändert aus der Reaktion hervorgeht, was bedeutet, dass sich bei der Reaktion Zwischenprodukte aus den Reaktanden A und B und dem Katalysator K bilden, die unter Rückbildung des Katalysators wieder zerfallen:



(Gl. 5)

Für die nicht katalysierte Reaktion wäre die Freie Aktivierungsenthalpie für die Bildung des Übergangskomplexes $\{A^*B\}^\ddagger$ $\Delta G^{0\ddagger}$. Die durch den Katalysator hervorgerufene Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bei Konstanthalten aller übrigen Reaktionsparameter zeigt, dass die Freie Aktivierungsenthalpie durch das Auftreten des Zwischenprodukts A^*K bzw. A^*K^*B erniedrigt sein muß. Das heißt, bei Vorhandensein eines Katalysators folgt die Reaktion einem anderen Mechanismus mit niedrigerer Freier Aktivierungsenergie als ohne Katalysator. Auf thermodynamische Machbarkeit der Umsetzung und Lage des Gleichgewichts hat dies keinen Einfluß.

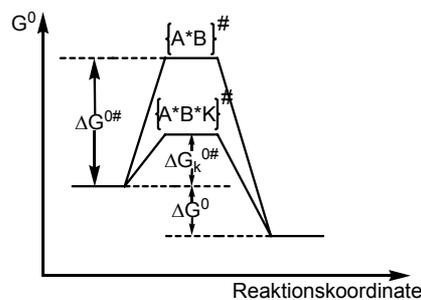


Abb. A1: energetischer Verlauf einer katalysierten Reaktion

¹⁰⁴ G. Wedler, Lehrbuch der physikalischen Chemie, 4. Aufl., Wiley-VCH, 1997.

6.3 Enzymkatalyse

Alle bekannten Enzyme sind Proteine und haben Moleküldurchmesser zwischen 10 nm und 100 nm. Sie zählen damit zu den Makromolekülen, und die enzymatische Katalyse wird daher bisweilen auch als mikro-heterogene Katalyse bezeichnet. Sie weist das für reine Homogenkatalyse nicht bekannte Phänomen der Sättigung an Substrat auf. Dazu passen folgende experimentelle Beobachtungen:

Bei konstanter Anfangskonzentration des Substrats S ist die Reaktionsgeschwindigkeit der Konzentration des Enzyms E proportional.

Wird die Enzymkonzentration konstantgehalten, so ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei kleiner Substratkonzentration dieser proportional, bei hoher Substratkonzentration konstant.

Das Substrat wird an das Enzym angelagert, bzw. auf dessen Oberfläche adsorbiert, anschließend erfolgt die Reaktion unter Bildung des Produktes P (Gleichung 6).



(Gl. 6)

Unter der Annahme, dass die Geschwindigkeitskonstanten für Bildung und Zerfall des Substrat-Katalysator-Adduktes ES (k_1 , bzw. k_{-1}) sowie für dessen Zerfall in Produkt und regenerierten Katalysator (k_2) von vergleichbarem und wesentlich größerem Betrag sind als die für die Rückreaktion des Produktes (k_{-2}), kann sich ein quasi-stationärer Zustand einstellen, in dem pro Zeiteinheit genauso viele Komplexe ES gebildet werden wie zerfallen (stationäre Konzentration $[ES]_{st}$). Die Bildungsgeschwindigkeit r eines Produktes, das in einer diesen Rahmenbedingungen genügenden Reaktion entsteht, lässt sich mit der sogenannten *Michaelis-Menten-Gleichung*¹⁰⁵ (Gleichung 7, $K_M = \text{Michaelis-Konstante}$) beschreiben.

$$r = \frac{d[P]}{dt} = k_2 [ES]_{st} = k_2 \frac{[E]_0 * [S]}{K_M + [S]} \quad \text{mit } K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

(Gl. 7)

Sie stellt für das ideale Enzym die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration dar und beschreibt in mathematischer Form die oben angeführten experimentellen Befunde.

¹⁰⁵ L. Michaelis, M. L. Menten, *Biochem. Z.* **1913**, 49, 333-369.

6.4 MM2-Methode¹⁰⁶

Die angewandte Theoretische Chemie, auch als Computer-Chemie bezeichnet, hat eine Reihe mathematischer Methoden entwickelt, mit deren Hilfe chemische Systeme von einzelnen Atomen bis zu Aggregaten komplexer Biomoleküle bezüglich ihrer geometrieabhängigen Energie beschrieben werden können. Eine exakte Lösung zu mathematischen Beschreibungen von chemischen Systemen ist nur für Eielektronensysteme möglich, d.h. für praktisch alle theoretischen Untersuchungen müssen Modelle herangezogen werden, die nur eine näherungsweise Lösung erlauben. Der einfachste Ansatz ist die rein klassische Molekülmechanik (Krauffeldmethoden), quantenmechanische Verfahren versuchen dagegen, die *Schrödinger*-Gleichung mit Näherungsverfahren zu lösen. Diese lassen sich wiederum in reine *ab initio*-Verfahren und semi-empirische Methoden untergliedern.

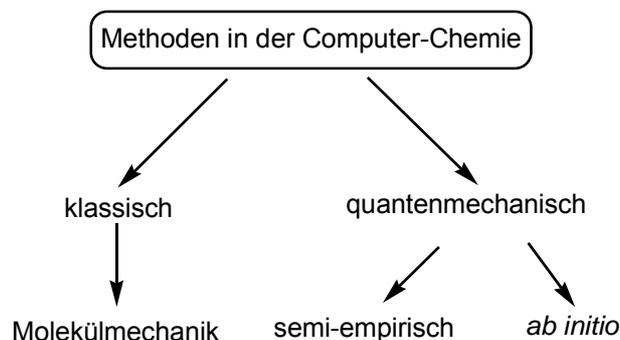


Abb. A2: Einteilung der computer-chemischen Verfahren

Die Wahl der geeigneten Methode richtet sich vor allem nach Molekülgröße (*ab initio*-Methoden lassen sich für Moleküle aus nur einigen wenigen Atomen durchführen) und Rechenleistung. In dieser Arbeit wird nur auf die verwendete molekülmechanische Krauffeldmethode MM2 eingegangen.

6.4.1 Potentialenergiehyperfläche

Ausgangspunkt einer computer-chemischen Untersuchung ist ein mathematisches Modell, das die Energie für das interessierende System liefert. Für eine gegebene Summenformel ist die Energie eine Funktion der Geometrie, d. h. der relativen Anordnung der Atome zueinander. Diese Funktion kann als Fläche (Potentialenergiehyperfläche) im n-

¹⁰⁶ Chem3D, Molecular Modeling and Analysis, User's Guide, CambridgeSoft

dimensionalen (Hyper-)Raum (mit n als der Zahl voneinander unabhängiger Geometrieparameter) gedacht werden, die den Energiewert für jede beliebige Energie angibt. Auf dieser Potentialenergiehyperfläche gibt es nun Punkte mit übergeordneter Bedeutung:

- Das globale Minimum: absolut niedrigste Energie, entspricht einer einzigen Konformation
- lokale Minima: existieren für alle außer den einfachsten Molekülen und zeichnen sich dadurch aus, dass eine Geometrieänderung in egal welche Richtung den Energieinhalt des Systems erhöht
- Sattelpunkte (Übergangszustände): sind Extrema zwischen lokalen Minima und zeichnen sich dadurch aus, dass sich die Energie in jede Richtung außer einer erhöht. D.h. sie sind der Punkt höchster Energie auf einem Pfad niedrigster Energie zwischen zwei lokalen Minima

6.4.2 Kraftfeld-Methoden

Kraftfeld-Methoden gehen von einer rein klassischen Beschreibung aus (Molekül-Mechanik, MM). Atome werden als Kugeln behandelt, die durch Federn zusammengehalten werden, Elektronen und Kerne werden dabei nicht explizit behandelt. Für die Bindung zwischen zwei Atomen muß zumindest ein typischer Abstand festgelegt werden und wie stark die Energie bei Abweichung von diesem Wert ansteigt. Dies entspricht der klassischen Federkonstante (Kraftkonstante). Analoges gilt für Bindungswinkel. Hinzu kommen in der Regel Energiebeiträge aus Wechselwirkungen nicht direkt gebundener Atome wie *van-der-Waals*- und elektrostatische Wechselwirkungen. Für jeden dieser Beiträge muß eine mathematische Formel aufgestellt werden, die die Energie in Abhängigkeit von Variablen (Abstand, Winkel etc.) und Konstanten (Parameter) angibt. Die Gesamtenergie ergibt sich als die Summe aller relevanten Beiträge und entspricht der „Spannungsenergie“ relativ zu einer idealen Struktur. Die erwähnten Parameter sind abhängig von den beteiligte Atomen (Elemente, aber auch Hybridisierungsgrad) und müssen anhand einer möglichst großen Auswahl gut bekannter Moleküle, für die sie entweder experimentell oder durch *ab initio*-Methoden bestimmt wurden¹⁰⁷, angepasst werden. Die Verlässlichkeit einer MM2-Energieminimierung hängt demnach entscheidend davon ab, wie gut das Molekül mithilfe der bekannten Parameter beschrieben werden kann.

¹⁰⁷ das verwendete Programm (CS Chem3D 4.0, Cambridge Soft) beruht auf Parametern von Dr. N. L. Allinger und Dr. J. Ponder: Burkert, Ulrich and N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, DC, **1982**.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

7.1.1 Reaktionen in Lösung

Alle Reaktionen in Lösung wurden, sofern nicht anders angegeben, in ausgeheizten Glasgefäßen und unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Kontrolle des Reaktionsfortschritts wurde in der Regel über Dünnschichtchromatographie mit Hilfe von DC-Fertigfolien der Fa. Merck, Darmstadt (Kieselgel 60 F₂₅₄) durchgeführt. Die Detektion der Substanzen auf dem Dünnschichtchromatogramm erfolgte durch Fluoreszenzlöschung nach Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und unter Verwendung der nachstehenden Anfärbereagenzien:

- „Zuckerreagenz“: 1:1-Mischung aus 0.2%-iger ethanolischer m-Methoxyphenol-Lösung und 2 N ethanolischer Schwefelsäure
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat und 6 ml konz. Schwefelsäure in 94 ml Wasser
- „Ninhydrin-Reagenz“: Lösung von 1.5 g Ninhydrin und 15 ml Eisessig in 500 ml Methanol
- „Permanganat-Reagenz“: Lösung von 1 g Kaliumpermanganat und 5 g Natriumcarbonat in 250 ml Wasser

7.1.2 Reaktionen an fester Phase

Die Reaktionen an fester Phase wurden je nach Ansatzgröße folgendermaßen durchgeführt:

- Durchführung in Standard-Laborglasgefäßen und Schütteln auf einem Kreisschüttler der Fa. IKA (KS 125) mit durchschnittlich 400 Moden pro Minute. Abfiltrieren des Harzes nach beendeter Reaktion über 20 μm -PE-Fritten der Fa. Separtis (Nachwaschen richtet sich in der Wahl der Lösemittel und der Anzahl der Waschzyklen nach den individuellen Gegebenheiten und ist bei der jeweiligen Reaktionsbeschreibung vermerkt)
- Durchführung in mit Fritte und Hahn ausgestatteten Festphasenreaktoren, die nach beendeter Reaktion den Filtrations- und Waschvorgang direkt im Reaktionsgefäß ermöglichen
- Durchführung in mit 20 μm -PE-Fritten der Fa. Separtis ausgestatteten PE-Säulen mit Verschlusskappe

7.1.3 Lösungsmittel, Reagenzien und Harze

Für die meisten Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, nach den üblichen Verfahren¹⁰⁸ erhaltene absolute Lösemittel verwendet. Absolutes DMF und absolutes Isopropanol, über Molsieb in Septenflaschen, wurden von der Fa. Fluka bezogen. Die Lösemittel zum Waschen der Harze wurden, sofern nicht anders angegeben, in p.a. Qualität eingesetzt. Deuterierte Lösemittel für die NMR Spektroskopie wurden von der Fa. Deutero bezogen.

Tritylharz (ca. 1.1 mmol/g, 100-200 mesh) wurde von der Fa. Fluka bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Aminomethylpolystyrol (ca. 0.7 mmol/g, 100-200 mesh) wurde von der Fa. Advanced ChemTech bezogen und ebenfalls ohne vorherige Reinigung zur Synthese verwendet. Hydroxymethylpolystyrol (ca. 0.87 mmol/g, 100-200 mesh) wurde von der Fa. Novabiochem bezogen und zur Entfernung von Verunreinigungen je dreimal mit Wasser, Wasser/Ethanol (1:1), Ethanol, THF, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und anschließend 24 h lang bei 60 °C *i. Hochvak.* getrocknet. Tentagel[®] (ca. 0.25 mmol/g) wurde von der Fa. Rapp Polymere bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

7.1.4 Chromatographische Methoden

Zur säulenchromatographischen Reinigung wurde, soweit nicht anders vermerkt, die Technik der Flashchromatographie¹⁰⁹ an Kiesegel der Fa. Merck der Korngröße 40-63 µm verwendet.

Zur HPLC-Trennung wurden folgende Säulen verwendet:

- Luna 5µ C18, 250 x 4.6 mm (Fa. Phenomenex)
- Chiralpak AS, 250 x 4.6 mm (Fa. Daicel)

Analytische HPLC wurde mit Hilfe einer Knauer Maxi-Star K-1000-Gradientenpumpe, einem Knauer Vierkanalentgaser sowie einem Diodenarraydetektor DAD 2062 bzw. K-2800 betrieben. Als Eluens wurden Gemische aus Acetonitril (Fa. Fisher, HPLC grade) und Wasser (Millipore) bzw. Hexan und Isopropanol (beide Fa. Fisher) verwendet; die Flussrate betrug 1 ml/min. Die Detektion erfolgte in der Regel bei $\lambda = 210$ nm und $\lambda = 315$ nm. Die Konzentration der zu analysierenden Substanz betrug in der Regel 1 mg/ml. Zusammensetzung der isokratischen Gemische bzw. die Gradientenverläufe sind bei der Beschreibung der jeweiligen Verbindung vermerkt.

¹⁰⁸ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

¹⁰⁹ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2927.

Für präparative HPLC-Trennungen wurde eine Luna 10 μ C18, 250 x 50 mm der Fa. Phenomenex verwendet. Hierbei wurden zwei Knauer Mini-Star K-500 Gradientenpumpen sowie ein variabler Wellenlängendetektor der Fa. Knauer verwendet. Die Flussraten betragen 20 ml/min

7.1.5 Messgeräte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur der Fa. Büchi (nach Dr. Tottoli) bestimmt und sind nicht korrigiert.

Spezifische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bei den Wellenlängen $\lambda = 546$ nm und $\lambda = 578$ nm gemessen und auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589.3$ nm) extrapoliert. Die Konzentrationen der vermessenen Lösungen und das jeweilige Lösemittel sind in g/100 ml Lösungsmittel bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer FT-IR-Spektrometer 1760X aufgenommen. In der Regel wurden die Substanzen in Form von KBr-Preßlingen vermessen.

NMR-Spektren wurden mit einem Bruker AC-200 (^1H : 200 MHz; ^{13}C : 50.3 MHz), einem Bruker AC-300 (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75.4 MHz) sowie einem Bruker AM-400 (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100.6 MHz) gemessen, wobei das jeweilige Lösemittel als Standard verwendet wurde.

FD-Massenspektren wurden mit einem MAT 95-Spektrometer (Fa. Finnigan) am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemessen.

ESI-Massenspektren wurden an dem arbeitskreiseigenen Navigtor 1-Instrument (Fa. ThermoQuest) mit Acetonitril/Wasser (70:30) als Eluens bei einer Flussrate von 0.75 ml/min gemessen.

Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

7.2 Synthesevorschriften und analytische Daten der dargestellten Verbindungen

7.2.1 Grundlegende Bausteine

***N*-(*p*-Methoxybenzyliden)-*D*-glucosamin (Anisal-Glucosamin) (G1)**

Die Verbindung wird aus *D*-Glucosaminhydrochlorid mit Anisaldehyd nach einer literaturbekannten Vorschrift⁴⁹ dargestellt und ohne Reinigung in die folgende Synthese eingesetzt.

Rohausb.: 96 %; (Lit⁴⁹.: 86 %).

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-anialglucosamin (G2)

Die Verbindung wird aus **G1** mit Acetanhydrid und Pyridin nach einer literaturbekannten Vorschrift⁴⁹ synthetisiert und ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Rohausb.: 72 %; (Lit⁴⁹.: 68 %).

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucosaminhydrochlorid (56)

Die Verbindung wird aus **G2** mit 5.5 N HCl nach einem literaturbekannten Verfahren synthetisiert und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Rohausb.: 72 %; (Lit⁴⁹.: 98 %).

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-*N*-allyloxycarbonyl- β -*D*-glucosamin (G3)

Die Verbindung wird aus **56** mit Chlorameisensäureallylester nach einer literaturbekannten Vorschrift synthetisiert^{39b}.

Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 5:1 – 1:5).

Ausbeute: 61 % ; farblos amorpher Feststoff; (Lit.^{39b}) (82 %)); R_f (PE/EE 1:8) = 0.69; $[\alpha]_D^{20} = 14.19$ (c=1, CHCl₃); (Lit^{39b}): $[\alpha]_D^{20} = 16.20$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.89-5.80 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.67 (d, $J=8.82$ Hz, 1H, H-1), 5.25-5.00 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$, H-2, H-3), 4.52 (d, $J=4.05$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.25 (dd, $J=4.77$ Hz, $J=12.48$ Hz, 1H, H-6), 4.08 (dd, $J=1.83$ Hz, $J=12.48$ Hz, 1H, H-6), 3.96-3.86 (m, 1H, H-4), 3.82-3.77 (m, 1H, H-5), 2.08, 2.05, 2.01, 2.00 (s, 3H, CH_3).

50.3 MHz ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

170.8, 170.6, 169.4 (CO^{Ac}), 155.6 (CO^{AlOc}), 132.5 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 117.7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 93.2 (C-1), 73.3, 73.0, 72.8 (C-2, C-3, C-4), 68.1 (C-5), 61.9 (C-6), 54.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_{11}\text{N}$ (431.6)

FD-MS : m/z (M)⁺

Gef.: 431.4 (M)⁺

($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$) ber.: C: 50.10 % H: 5.84 % N: 3.25 %

gef.: C: 49.95 % H: 6.07 % N: 3.28%

2-N-Allyloxycarbonyl- β -D-glucopyranosylazid (G4)

87.8 g (0.2 mol) **100** werden unter Argon in 1.05 l absol. Methanol gelöst und mit 300 ml einer 0.2 N methanolischen Natriummethanolat-Lsg. versetzt, etwa 2 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 1.5 äq. saurem Ionenaustauscher Dowex[®] 50WX8 (4.8 mÄq./g) versetzt und weitere 30 min geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers und Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* ist das Produkt rein genug für die weitere Umsetzung.

Rohausb.: 56.4 g (99 %); gelblicher amorpher Feststoff; (Lit.^{39b}) (85 %); R_f (PE/EE 1:2) = 0.29.

3,4-Di-O-acetyl-6-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2-N-allyloxycarbonyl- β -D-glucopyranosylazid (G5)

840 mg (1.6 mmol) **65** werden in 5 ml Pyridin bei 0 °C tropfenweise mit 1.44 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 15 h Rühren bei Raumtemp. wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und mit einem Überschuß ges. NaHCO_3 -Lsg. neutralisiert. Es wird mit Chloroform extrahiert und mehrfach mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und *i. Vak.* eingeeengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 3:1).

Ausbeute: 770 mg (79 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (PE/EE 1:5) = 0.81; $[\alpha]_D^{20} = -3.77$ (c=1, CHCl_3)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.70-7.61 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.45-7.33 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 5.96-5.79 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.82-5.19 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, NH), 4.67 (d, $J=9.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.57 (d, $J=4.9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.80-3.60 (m, 3H, H-5, H-6), 2.02, 1.91 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.03 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

170.9, 169.1 (CO^{Ac}), 155.6 (CO^{AlOc}), 133.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.4-127.7 (C^{Ar}), 118.0 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 88.6 (C-1), 72.5 (C-2), 68.2 (C-3), 66.1 (C-4), 62.3 (C-5), 55.8 (C-6), 26.2 (CH_3^{tBu}), 20.7 (CH_3^{Ac}), 19.2 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_4\text{Si}$ (610.3)

ESI-MS : m/z (M^+); Gef.: 633.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 605.1 ($\text{M}+\text{Na}-\text{N}_2^+$)

3,4-Di-O-acetyl-2-N-allyloxycarbonyl- β -D-glucopyranosylazid (8)

Zu einer Lsg. von 700 mg (1.15 mmol) **G5** in 30 ml THF werden 0.22 ml Essigsäure und anschließend 1.74 ml TBAF-Lsg. (1 N in THF) gegeben. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktion durch Zugabe von 1.4 ml Methanol abgebrochen und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 2:1).

Ausbeute: 350 mg (75 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (PE/EE 1:5) = 0.69

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

5.97-5.78 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30-5.00 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, NH), 4.68 (d, $J=9.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.55 (d, $J=4.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40-4.30 (m, 2H, H-6), 3.74-3.47 (m, 1H, H-5), 2.11, 2.09 (s, 3H, CH_3^{Ac}).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

171.8, 170.9 (CO^{Ac}), 155.8 (CO^{AlOc}), 132.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 88.9 (C-1), 74.6 (C-2), 68.5 (C-3), 65.0 (C-4), 62.9 (C-5), 55.5 (C-6), 20.8, 20.7 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ (372.1)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 372.5 (M^+)

($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$) ber.: C: 45.15 % H: 5.42 % N: 15.05 %

gef.: C: 45.22 % H: 5.16 % N: 14.92 %

***N*-{[3,4-Di-*O*-acetyl-2-*N*-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl}-L-*tert*-leucinyl-benzylamid (**G6**)**

240 mg Amin **10** (1.09 mmol) werden in 20 ml absol. DMF vorgelegt und die Lsg. mit CO₂ gesättigt. Nacheinander werden Lösungen von 660 mg Zucker **G5** (1.09 mmol) und 240 mg Triphenylphosphin (0.92 mmol) in jeweils 5 ml absol. DMF zugespritzt und der Ansatz unter CO₂-Durchleitung bei Raumtemp. gerührt. Nach 20 h wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) abgebrochen, das Lösemittel *i. Hochvak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 826 mg (92 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.64

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.58-7.56 (m, 4 H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.32-7.18 (m, 10 H, H_{meta, para}^{TBDPS}, H_{Ar}^{Bn}), 5.87-5.70 (m, 4H, NH^{Amid.}, H^{Hamst.}, -CH₂-CH=CH₂), 5.39-5.04 (m, H, H-1, H-2, H-3, -CH₂-CH=CH₂), 4.44 (bd, J=12.12 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.21-4.00 (m, 2H, H-6), 3.82-3.71 (m, 2H, H-4, H-5), 3.58 (bd, J=13.23 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 1.90, 1.86 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 0.95, 0.93 (s, 9H, CH₃^{tBu, tLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.4, 171.0 (CO^{Ac}), 169.2 (CO^{Amid}), 157.1, 157.0 (CO^{Alloc.}, H^{Hamst.}), 138.0 (-CH₂-CH=CH₂), 135.7, 133.5, 133.2 (C^{Ar}), 132.8 (C_{ipso}^{Ar}), 129.5, 128.0, 127.5, 127.4 (C^{Ar}), 117.3 (-CH₂-CH=CH₂), 80.9 (C-1), 75.2 (C-2), 74.2 (C-3), 69.0 (C-4), 62.6 (C-5), 61.0 (-CH₂-CH=CH₂), 55.4 (C-6), 43.5 (CH^{tLeu}), 35.0 (C_{quart}^{tLeu}), 27.2 (CH₃^{tBu, tLeu}), 20.6, 19.2 (CH₃^{Ac}).

C₄₄H₅₉O₁₀N₄Si (831.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 774.3 (M-^tBu)⁺, 832.4 (M+H)⁺

(C₄₄H₅₉O₁₀Si) ber.: C: 64.12 % H: 6.24 % N: 6.80 %

gef.: C: 64.00 % H: 7.13 % N: 6.89 %

***N*-Benzyloxycarbonyl-L-*tert*-leucin^{39b} (**G7**)**

5 g (38.12 mmol) L-*tert*-Leucin werden in 38 ml 2 N Natronlauge bei einer Temperatur von 5-10 °C mit 5.96 ml (41.93 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Die Emulsion wird etwa 1 h kräftig gerührt und nach abgeschlossener Reaktion mehrfach ausgeethert. Die wässrige Phase wird mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 angesäuert, anschließend mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organ. Phasen mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH/AcOH 270:10:1).

Ausbeute: 8.9 g (89 %); (Lit.^{39b}) (73 %)); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH/AcOH 270:10:1) = 0.36; $[\alpha]_D^{20} = 4.21$ (c=1, CHCl₃)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

11.68 (s, 1H, COOH), 7.33 (s, 5H, H^{Ar}), 5.67 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{tert}}^{\text{tLeu}}$), 1.03 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{tLeu}}$).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

176.3 ($\text{CO}^{\text{Säure}}$), 156.5 (CO^{Amid}), 128.3, 128.2, 127.2 (C^{Ar}), 67.3 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tLeu}}$), 43.6 ($\text{C}_{\text{tert}}^{\text{tLeu}}$), 34.6 (CH_2^{Bn}), 26.8 ($\text{CH}_3^{\text{tLeu}}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (265.1)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 265.6 (M) $^+$, 220.5 (M-CO_2) $^+$.

***N*-Benzyloxycarbonyl-*L*-tert-leucin-benzylamid^{39b} (G8)**

7.29 g (27.5 mmol) **G7** werden in 100 ml absol. DMF in rascher Folge mit Lösungen von 11.47 g (35.7 mmol) TBTU und 4.82 g (35.7 mmol) HOBt in DMF, sowie 12.48 ml (71.44 mmol) Hünigs-Base versetzt. Anschließend werden 4.5 ml (41.2 mmol) Benzylamin zugespritzt und der Ansatz unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Nach gut 4 h ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar, das Lösemittel wird *i. Hochvak.* entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und je mehrfach gegen 1 N Salzsäure, ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. geschüttelt. Die anschließende Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 4:1).

Ausbeute: 8.9 g (91 %); farbloser amorpher Feststoff; (Lit.^{39b}) (89 %)); R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$ 270:10:1) = 0.67; $[\alpha]_D^{20} = 2.41$ ($c=1$, CHCl_3)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.27 (dd, $J=3.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, 10H, H^{Ar}), 6.50 (s, 1H, NH^{Bn}), 5.64 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, NH^{tLeu}), 4.91 (s, 2H, OCH_2^{Bn}), 4.38 (pd, $J=5.9$ Hz, 2H, NCH_2^{Bn}), 3.99 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{tert}}^{\text{tLeu}}$), 1.02 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{tLeu}}$).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

148.3 ($\text{CO}^{\text{Urethan}}$), 136.5 (CO^{Amid}), 128.3, 128.2, 127.2 (C^{Ar}), 68.0 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tLeu}}$), 62.5 (NCH_2^{Bn}), 43.6 ($\text{C}_{\text{tert}}^{\text{tLeu}}$), 39.0 (OCH_2^{Bn}), 26.8 ($\text{CH}_3^{\text{tLeu}}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ (354.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 354.6 (M) $^+$.

***L*-tert-Leucin-*N*-benzylamid^{39b},⁵⁶ (10)**

7.88 g (22.24 mmol) **G8** werden in 200 ml absol. Methanol gelöst und mit 50 mg Pd auf Aktivkohle (10 %-ig) als Katalysator unter Durchleiten von Wasserstoff hydriert.

Anschließend wird über Hyflo-Supercel[®] filtriert und das Filtrat *i. Vak.* eingengt. Das Produkt ist auch ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen geeignet.

Ausbeute: 5.8 g (98 %); farbloser Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1) = 0.36; $[\alpha]_D^{20} = -17.22$ (c=1, CHCl₃)

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.28 (s, 5H, H^{Ar}), 7.04 (s, 1H, NH^{Amid}), 4.42 (d, J=5.9 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 3.11 (t, J=4.9 Hz, 1H, C_{tert}^{fLeu}), 1.35 (bs, 2H, NH₂), 1.02 (s, 9H, CH₃^{fLeu}).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

138.6 (CO^{Amid}), 128.3, 128.2, 127.2 (C^{Ar}), 64.5 (C_{quart}^{fLeu}), 62.5 (NCH₂^{Bn}), 43.6 (C_{tert}^{fLeu}), 26.8 (CH₃^{fLeu}).

C₁₃H₂₀ON₂ (220.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 220.5 (M)⁺.

4-O-Pivaloyl-2-tert-butylhydrochinon^{39b} (G9)

Zu 4 g (24.1 mmol) *tert*-Butylhydrochinon, 2.87 g (42.1 mmol) Imidazol und 0.44 g (3.62 mmol) DMAP, gelöst in 200 ml absol. Dichlormethan, werden bei 0 °C und unter Argonatmosphäre 3.27 ml (26.5 mmol) Pivalinsäurechlorid getropft und der Ansatz bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion (etwa nach 15 h) werden weitere 20 ml Dichlormethan zugegeben und die Lösung durch Schütteln mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen. Die organ. Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 8:1).

Ausbeute: 5.5 g (91 %); farbloser amorpher Feststoff; (Lit.^{39b}) (84 %)); R_f (PE/EE 3:1) = 0.79

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

6.86 (d, J=2.93 Hz, 1H, H_{meta}^{OH}), 6.69 (dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz, 1H, H_{ortho}^{OH}), 6.53 (d, J=8.3 Hz, 1H, H_{meta}^{OH}), 5.05 (s, 1H, OH), 1.36, 1.33 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

178.2 (CO^{Piv}), 152.0 (C_{Ar}^{ipso Piv}), 144.1 (C_{Ar}^{ipso OH}), 137.3 (C_{Ar}^{ortho OH}), 119.8 (C_{Ar}^{meta OH}), 116.9 (C_{Ar}^{ortho OH}), 39.1 (C_{quart}^{Piv}), 34.6 (CH₃^{Piv}), 30.9 (CH₃^{tBu}), 28.0 (C_{quart}^{tBu}).

C₁₅H₂₂O₃ (250.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 250.6 (M)⁺, 500.8 (2M)⁺

(C₁₅H₂₂O₃) ber.: C: 71.95 % H: 8.86 %

gef.: C: 71.94 % H: 8.86 %

2-Formyl-4-O-pivaloyl-6-*tert*-butylhydrochinon^{39b)} (37)

3 g (11.99 mmol) **G9** werden mit 3.36 g (23.98 mmol) Hexamethylentetramin in 30 ml Essigsäure etwa 2 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 90 ml Diethylether und 60 ml Wasser zugegeben. Es wird zweimal mit je 150 ml Diethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organ. Phasen anschließend mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O 15:1).

Ausbeute: 559 mg (17 %); gelblicher amorpher Feststoff; (Lit.^{39b)} (39 %)); R_f (PE/EE 15:1) = 0.49

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

11.67 (s, 1H, CHO), 9.80 (s, 1H, H^{Ar}), 7.14 (d, J=2.76 Hz, 1H, H^{Ar}), 1.39, 1.35 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

196.4 (CHO), 177.3 (CO^{Piv}), 158.8 (C^{Ar}-1), 142.8 (C^{Ar}-4), 140.0 (C^{Ar}-2), 127.9 (C^{Ar}-5), 123.1 (C^{Ar}-6), 120.4 (C^{Ar}-3), 39.1 (C_{quart}^{Piv}), 35.0 (CH₃^{Piv}, CH₃^{tBu}), 27.1 (C_{quart}^{tBu}).

C₁₆H₂₃O₄ (279.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 279.5 (M)⁺

(C₁₅H₂₂O₃) ber.: C: 69.03 % H: 7.97 %

gef.: C: 70.27 % H: 7.95 %

Benzaldehyd-*N*-allylimin⁵⁶ (G10)

17 g (141 mmol) wasserfreies MgSO₄ werden in 100 ml absol. Dichlormethan mit 4.8 ml (47 mmol) Benzaldehyd und 3.5 ml (47 mmol) Allylamin, jeweils frisch destilliert, bei Raumtemp. unter einer Argonatmosphäre gerührt. Nach 2 d ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Das MgSO₄ wird abfiltriert und Lösemittel sowie unverbrauchtes Allylamin werden *i. Vak.* entfernt. Das Produkt ist im rohen Zustand rein genug für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 6 g (97 %); gelbliche Flüssigkeit

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

8.28 (s, 1H, H^{imin}), 7.70-7.72 (m, 2H, H^{Ar}), 7.42-7.38 (m, 3H, H^{Ar}), 6.16-5.97 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.27 (dd, J=10.2 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.15 (dd, J=10.2 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 4.25 (pd, J=6.1 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

162.0 (C^{imin}), 136.2 (-CH₂-CH=CH₂), 128.6, 128.4, 128.2 (C^{Ar}), 116.1 (-CH₂-CH=CH₂), 63.6 (-CH₂-CH=CH₂).

C₁₀H₁₁N (145.1)

FD-MS : m/z (M)⁺

Gef.: 145.8 (M)⁺.

Allgemeine Vorschrift zur enantioselektiv katalysierten *Strecker*-Reaktion des *N*-Allylimins zum *N*-trifluoracetylierten α -Aminonitril (**18**)

4 ml absol. Toluol werden mit 0.58 ml Trimethylsilylcyanid (4.35 mmol) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dazu werden 0.86 ml absol. Methanol getropft und die Lsg. bei 0 °C 1 h gerührt. Die jeweilige Menge des gewählten Katalysators wird mit 73 mg (0.5 mmol) Benzaldehyd-*N*-allylimin **G10** in 6 ml absol. Toluol bei der gewählten Reaktionstemperatur vorgelegt. 1.27 ml der Toluol/Trimethylsilylcyanid/Methanol-Mischung (entspr. 1 mmol Trimethylsilylcyanid) werden langsam zugespritzt und der Ansatz 24 h bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.15 ml (1 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid, wird der Ansatz auf Raumtemp. auftauen lassen und weitere 3 h gerührt. Anschließend wird, sofern es sich um einen polymergebundenen Katalysator handelt, dieser abfiltriert, und in jedem Fall das Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Falls nötig, wird der Rückstand nochmals in wenigen Millilitern Toluol gelöst und mit weiteren 0.15 ml Trifluoressigsäureanhydrid über Nacht gerührt. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1). Das Verhältnis der gebildeten Enantiomere wird durch chirale HPLC (in der Regel Chiralpak AS, Hexan/*i*-PrOH 95:5) bestimmt.

Ausbeute und Enantiomerenüberschuß s. allgem. Teil.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.43 (s, 5H, H^{Ar}), 6.65 (s, 1H, CHCN), 5.66 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.20 (d, J=9.3 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.15 (d, J=16.6 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 4.15 (dd, J=5.0 Hz, J=11.7 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 3.87 (dd, J=6.4 Hz, J=10.7 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

131.1 (-CH₂-CH=CH₂), 130.1, 130.0, 129.4 (C^{Ar}), 120.3 (CN), 118.9 (-CH₂-CH=CH₂), 115.2 (CF₃), 49.8 (-CH₂-CH=CH₂), 48.6 (C_{tert}).

C₁₃H₁₁N₂OF₃ (268.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 268.5 (M)⁺.

7.2.2 Synthesen zu Kapitel 4.1.1

Triphenylsilyloxyoctanol (6)

3.65 g (25 mmol) 1,8-Octandiol und 875 mg (14 mmol) Imidazol werden in etwa 50 ml absol. DMF unter Argon als Schutzgas vorgelegt. Eine Lösung von Triphenylsilylchlorid in absolutem DMF wird zugetropft und der Ansatz 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 1.92 g (19 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.3

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.62-7.59 (m, 5H, H^{Ar}), 7.42-7.34 (m, 10H, H^{Ar}), 3.78 (t, $J=6.44$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.61 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OSi), 1.62-1.55 (m, 4H, CH_2), 1.48-1.27 (m, 8H, CH_2).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

135.4 (C^{Ar}), 134.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 128.6, 127.9 (C^{Ar}), 63.9 (CH_2OH), 63.0 (CH_2OSi), 32.5, 29.3, 25.6 (CH_2).

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (404.3)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 406.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), 260.2 (M-TPS^+), 809.6 (2M^+)

($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$) ber.: C: 77.17 % H: 7.98 %

gef.: C: 77.00 % H: 7.94 %

Bernsteinsäure-(ω -triphenylsilyloxy)octylester (7)

1g (2.47 mmol) Silylether **6** werden zusammen mit 371 mg (3.71 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 43 mg (0.35 mmol) Dimethylaminopyridin in 20 ml absol. DMF auf 100°C erwärmt. Nach 22 h ist lt. DC-Kontrolle noch kein vollständiger Umsatz erreicht, und es werden weitere 43 mg (0.35 mmol) Dimethylaminopyridin zugegeben. Nach weiteren 30 min ist kein Edukt mehr nachzuweisen und nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 592 mg (48 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.33

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.61-7.59 (m, 5H, H^{Ar}), 7.39-7.36 (m, 10H, H^{Ar}), 4.06 (t, $J=6.69$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.77 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.65-2.59 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 1.58-1.54 (m, 4H, CH_2), 1.24 (m, 8H, CH_2).

75.5 MHz ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

176.9, 172.2 (CO), 135.4 (C^{Ar}), 134.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.9, 127.8 (C^{Ar}), 65.0 (CH_2OCO), 63.9 (CH_2OSi), 32.4-25.6 (CH_2).

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$ (504.3)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 506.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-acetyl-6-*O*-((ω -triphenylsilyloxy)octanoyl)butoxy]- β -D-glucopyranosylazid (9)

Hydroxylkomponente, 388 mg (1.04 mmol) Zucker **8**, Säure, 526 mg (1.04 mmol) Bernsteinsäure und 177 mg (1.45 mmol) Dimethylaminopyridin werden in 20 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Eine Lösung von 225 mg (1.09 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in absolutem Dichlormethan wird über eine Spritze zugetropft. Nach 24 h werden weitere 100 mg ($8.19 \cdot 10^{-4}$ mol) DMAP zugegeben und die Reaktion nach insgesamt 25 h abgebrochen. Nach Abfiltrieren des gebildeten Dicyclohexylharnstoffs, Nachwaschen mit kaltem Dichlormethan und Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt dessen Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 585 mg (66%); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:5) = 0.85; $[\alpha]_D^{20} = -8.21$ ($c=1$, CHCl_3)

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm]

7.61-7.58 (m, 5H, H^{Ar}), 7.39-7.35 (m, 10H, H^{Ar}), 5.94-5.81 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.30-4.90 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.74 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 4.56 (d, $J=4.41$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 4.33-3.99 (m, 5H, H-5, H-6, CH_2OCO), 3.77 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.64-2.49 (m, 4H, $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$), 2.07-2.00 (m, 6H, CH_3^{Ac}), 1.77-1.51 (m, 12H, CH_2).

75.5 MHz ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

172.2, 172.0, 171.1, 170.9, 170.6 (C=O), 135.4 (C^{Ar}), 134.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 132.3, 129.9, 127.8 (C^{Ar}), 117.9 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 88.7 (C-1), 74.0 (C-3), 68.2 (C-4), 66.1 (C-5), 65.0 (CH_2OCO), 63.9 (CH_2OSi), 61.8 (C-6), 55.8 (C-2), 32.4-25.6 (CH_2), 21.0-20.6 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{Si}$ (858.5)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 1006.6 ($\text{M} + 2\text{THF}$) $^+$.

***N*-[*N*-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-acetyl-6-*O*-((ω -triphenylsilyloxy)octanoyl)butoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinylbenzylamid (11)**

178 mg Amin **10** (0.806 mmol) werden in 10 ml absol. DMF vorgelegt und die Lösung mit CO₂ gesättigt. Anschließend werden unter CO₂-Durchleitung nacheinander die Lösungen von 555 mg (0.647 mmol) Zucker **9** und 178 mg (0.681 mmol) Triphenylphosphin, jeweils in absol. DMF, zugetropft. Nach 4 h unter konstantem CO₂-Strom ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Es folgt Einengen der Lösung *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 475 mg (67 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.30; [α]_D²⁰ = 8.29 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.62-7.60 (m, 6H, H_{ortho}^{TPS}), 7.38-7.35 (m, 9H, H_{meta, para}^{TPS}), 6.13 (bd, J=9.57 Hz, NH^{Harnst.}), 6.00 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 5.87-5.75 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.49-5.39 (m, 2H, H-1, H-3), 5.27-4.99 (m, 2H, H-4, H-2), 4.68-4.28 (m, 4H, H-6, CH₂^{Bn}), 4.14-3.93 (m, 3H, H-5, CH₂OCO), 3.76 (t, J=6.43 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.60-2.49 (m, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.98, 1.92 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.58-1.53 (m, 4H, CH₂), 1.28-1.23 (m, 8H, CH₂), 0.94 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

172.1, 172.0, 171.3, 171.1 (CO^{Amid, Ester}), 157.2, 157.0 (CO^{Harnst., Alloc}), 137.9 (CH₂-CH=CH₂), 135.4 (C^{Ar}), 135.3, 135.0, 134.4 (C_{ipso}^{Ar}), 132.6, 130.0, 129.9, 128.0, 127.8 (C^{Ar}), 117.4 (CH₂-CH=CH₂), 81.2 (C-1), 72.9 (C-3), 68.9 (C-4), 65.9 (C-5), 64.9 (CH₂-CH=CH₂), 63.9 (CH₂OCO), 62.9 (CH₂OSi), 62.0 (C-6), 61.0 (CH^{Leu}), 55.4 (C-2), 43.4 (CH₂^{Bn}), 35.1 (C_{quart}^{Leu}), 32.7 (CH₂^{Bernsteins.}), 29.0 (CH₂), 28.7, 28.5, 26.6, 25.7 (CH₃).

C₅₈H₇₄O₁₄N₄Si (1078.6)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1079.4 (M + H)⁺, 821.7 (M-TPS)⁺.

***N*-[*N*-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-actyl-6-*O*-((ω -hydroxy)octanoyl)butoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinylbenzylamid (12)**

440 mg (0.398 mmol) des Zuckers **11** werden in einer Mischung aus 18.3 ml Essigsäure, 6.1 ml THF und 6.1 ml Wasser 1 h lang bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen der Lösung *i. Vak.* wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:5) gereinigt. Ausbeute: 319 mg (97 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:5) = 0.26; $[\alpha]_D^{20} = 5.18$ ($c=1$, CHCl_3)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.24-7.18 (m, 5H, H^{Ar}), 6.03-5.74 (m, 4H, NH, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.42-5.20 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15-4.99 (m, 3H, H-1, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.48-4.26 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, CH^{Leu}), 4.13-3.39 (m, 3H, H-5, H-6), 3.77-3.65 (m, 2H, CH_2^{Bn}), 3.61 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.59-2.50 (m, 2H, CH_2), 2.08-1.93 (m, 6H, CH_2), 1.57-1.54 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 1.30-1.21 (s, 6H, CH_3^{Ac}), 0.93 (s, 9H, CH_3^{Leu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

172.1, 172.0, 171.4, 171.1, 170.7 ($\text{CO}^{\text{Ester, Amid}}$), 157.2, 157.0 ($\text{CO}^{\text{Hamst., Urethan}}$), 137.9 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.6 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 128.5, 127.9, 127.4 (C^{Ar}), 117.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 81.1 (C-1), 73.6, 72.1, 69.0 (C-5, C-3, C-4), 62.8 (C-6), 62.1, 61.0 ($\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 55.4 (C-2), 43.4 (CH_2^{Bn}), 35.1 (CH^{Leu}), 32.6 (CH_2OH), 29.2, 28.4, 26.6, 25.7 (CH_2), 20.7 (CH_3^{Ac}), 14.2 (CH_3^{Leu}).

$\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_{14}\text{N}_4$ (820.4)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 821.7 (M + H) $^+$.

***N*-[*N*-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-actyl-6-*O*-((ω -hydroxy)octanoyl)butoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinylbenzylamid, polymer gebunden (14)**

680 mg Harz (Tentagel[®] S COOH; 0.26 mol/g; $1.77 \cdot 10^{-4}$ mol fkt. Gruppen) werden in 5 ml absol. DMF vorgequollen. Zu dieser Suspension werden 290 mg ($3.53 \cdot 10^{-4}$ mol) des Zuckers **12** und 48 mg ($3.53 \cdot 10^{-4}$ mol) HOBt, jeweils gelöst in etwa 2 ml absol. DMF, und 55 μl DIC ($3.53 \cdot 10^{-4}$ mol) gespritzt. Nach kurzem Schütteln unter Argonatmosphäre wird eine Lsg. von 2.2 mg DMAP ($0.177 \cdot 10^{-4}$ mol) in DMF zugesetzt und der Ansatz über Nacht bei Raumtemp. unter Argon geschüttelt. Nach 21 h wird das beladene Harz abfiltriert, je dreimal mit DMF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Kupplungsausbeute wird aus der Gewichtszunahme des Harzes bestimmt.

Ausbeute: 741 mg (7.5 % Kupplungsausbeute); gelbliches Harz

***N*-[*N*-{2-Amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-actyl-6-*O*-((ω -hydroxy)octanoyl)butoxy}- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylbenzylamid, polymer gebunden (15)**

740 mg Harz **14** (ca. $1.33 \cdot 10^{-5}$ mol fkt. Gruppen) werden in 5 ml absol. THF vorgequollen und mit einer Lsg. von 39 mg ($2.66 \cdot 10^{-4}$ mol) Dimedon in 2 ml THF versetzt. Nach einigen Minuten Schütteln unter Argon bei Raumtemp. wird der Katalysator, 5 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in THF, zugespritzt und der Ansatz unter Lichtausschluß weitere 24 h geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, je dreimal mit THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und anschließend *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

***N*-[*N*-{2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-*tert*-butyl-5'-pivaloyl-benzylidenamino)-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-actyl-6-*O*-((ω -hydroxy)octanoyl)butoxy}- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylbenzylamid, polymer gebunden (16)**

Harz **15** wird in 5 ml einer Mischung aus Toluol und Essigsäure mit einem pH von 4 suspendiert und mit einer Lsg. von 19 mg ($0.7 \cdot 10^{-4}$ mol) des Aldehyden **37** in 2 ml der gleichen Lösemittelmischung versetzt. Nach 6 h Schütteln bei Raumtemp. wird das Harz abfiltriert, jeweils mehrfach mit Toluol, THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und anschließend *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 655 mg; gelbes Harz

7.2.3 Synthesen zu Kapitel 4.1.2

Triethylenglycol- ω -(*tert*-butyldiphenyl)silylether (19)

3 g (20 mmol) Triethylenglycol und 666 mg (10.7 mmol) Imidazol werden unter Argon als Schutzgas in 40 ml absol. DMF vorgelegt und tropfenweise mit 1.71 ml (6.7 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt. Nach Rühren bei Raumtemp. (52 h) wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und die Lösung *i. Vak.* erneut eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 1.51 g (58 %); (Lit¹¹⁰ : 74 %); farbloses Öl; R_f (PE/EE 2:1) = 0.35

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.71-7.66 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.40-7.36 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 3.84-3.78 (m, 2H, CH₂OSi), 3.73-3.68 (m, 2H, CH₂OH), 3.63-3.57 (m, 8H, CH₂), 2.57 (s, 1H, OH), 1.05 (s, 9H, CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

135.6 (C_{ortho}^{TBDPS}), 133.7 (C_{ipso}^{TBDPS}), 129.7, 127.6 (C_{meta, para}^{TBDPS}), 72.5, 70.8, 70.6 (CH₂), 63.4 (CH₂OSi), 61.8 (CH₂OH), 26.8 (CH₃^{tBu}), 19.2 (C_{quart}^{tBu}).

C₃₈H₅₀O₄Si₂ (626.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 569.7 (M-^tBu)⁺

(C₉H₂₂O₂Si) ber.: C: 67.99 % H: 8.31 %

gef.: C: 68.00 % H: 8.28 %

***tert*-Butyldiphenylsilyloxy-triethylenglycolbutandisäureester (20)**

1.8 g (4.7 mmol) Silylether **19** werden mit 81 mg (0.67 mmol) DMAP und 0.7 g (7.0 mmol) Bernsteinsäureanhydrid in 20 ml trockenem DMF auf 100°C erwärmt. Der Ansatz färbt sich zunehmend gelb bis orange. Nach 4 h ist der Umsatz lt. DC-Kontrolle abgeschlossen, und die Reaktion wird abgebrochen. Nach Einengen der Lsg. *i. Vak.* erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1 + 1 % AcOH).

Ausbeute: 1.94 g (85 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.25

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.68-7.64 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.38-7.35 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 4.24 (t, J=6.60 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.82 (t, J=7.32 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.70-3.60 (m, 8H, CH₂), 2.63 (s, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.04 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

¹¹⁰ A. P. Breen, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 23, 2979-2990.

50.3 MHz ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

177.0, 172.1 (CO), 135.6 (C^{Ar}), 133.7 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.7, 129.1, 127.7 (C^{Ar}), 72.5, 70.8, 70.6, 69.1, 63.9, 63.4 (CH_2), 26.8 (CH_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Si}$ (488.3)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 489.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 431.2 ($\text{M} - \text{tBu}$) $^+$

($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Si}$) ber.: C: 63.90 % H: 7.43 %

gef.: C: 64.02 % H: 7.38 %

[3,4-Di-O-acetyl-2-N-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-O-((ω -tert-butylidiphenylsilyloxy)-triethylglycolyl)butoxy]- β -D-glucopyranosylazid (21)

380 mg (1.34 mmol) Azidozucker **8** werden, gelöst in 20 ml absolutem Dichlormethan, unter Argon als Schutzgas vorgelegt. 545 mg (1.11 mmol) Bernsteinsäureester **20**, 190 mg DMAP (1.56 mmol) und wenig später 242 mg (1.17 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden, jeweils als Lsg. in etwa 5 ml trockenem Dichlormethan, zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemp. über einen Zeitraum von 41 h, wird die Reaktion, obwohl lt. DC-Kontrolle kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte, abgebrochen, der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und mit kaltem Dichlormethan gewaschen. Nach Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt dessen Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 397 mg (35 %); farbloser, harziger Feststoffs; R_f (CH/EE 1:5) = 0.8; $[\alpha]_D^{20} = -2.13$ (c=1, CHCl_3)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

7.67-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{Ar}}$), 7.37-7.34 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{Ar}}$), 5.97-5.77 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30-4.96 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-4, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 4.74 (d, J=8.3 Hz, 1H, NH), 4.55 (d, J=5.38 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.29-4.04 (m, 5H, CH_2OCO , H-6, H-5), 3.81-3.72 (m, 2H, CH_2OSi), 3.65-3.43 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 2.60-2.46 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernst.}}$), 2.06, 2.02 (s, 6H, CH_3^{Ac}), 1.02 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

75.5 MHz ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

171.9, 170.9, 170.8, 170.6 (CO^{Ester}), 155.5 (CO^{Aloc}), 135.6 (C^{Ar}), 133.7 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 132.3 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.6, 127.6 (C^{Ar}), 117.9 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 88.7 (C-1), 72.4 (C-3), 70.7 (C-4), 68.2 (C-5), 66.1 (C-6), 61.8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 55.8 (C-2), 70.6, 69.0, 63.9, 63.4, 60.8 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 28.8 ($\text{CH}_2^{\text{Bernst.}}$), 26.8 (CH_3^{tBu}), 19.1 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_{14}\text{N}_4\text{Si}$ (842.4)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 865.7 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 785.8 ($\text{M} - \text{tBu}$) $^+$.

[3,4-Di-O-acetyl-2-N-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-O-((ω -trimethylsilyloxy)triethylenglycolyl)butoxy]- β -D-glucopyranosylazid (22)

Zu 380 mg Zucker **21** (0.45 mmol) in 20 ml THF werden 0.08 ml Essigsäure und 0.68 ml TBAF-Lsg. (1M in THF) getropft und der Ansatz bei Raumtemp. gerührt. Nach 2 d ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen, das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 und einengen *i. Vak.* wird das Produkt unchromatographiert weiter umgesetzt.

Zu 272 mg (0.45 mmol) des Zuckers in 10 ml absol. DMF, werden 1.03 ml einer Lösung aus 0.315 ml (2.25 mmol) Triethylamin und 0.288 ml (2.25 mmol) Trimethylsilylchlorid in 5 ml absol. DMF, getropft. Nach schrittweiser Zugabe weiterer Äquivalente Silylierungslösung (insges. 4 äq.) wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) nach 3 d abgebrochen. Das Lösemittel wird *i. Vak.* abdestilliert, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die organ. Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Es folgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 84 mg (28%); gelbes Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.58; $[\alpha]_D^{20} = -3.84$ (c=1, CHCl_3)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

5.96-5.77 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.29-5.04 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.75 (d, J=8.78 Hz, 1H, NH), 4.55 (d, J=5.36 Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.23-4.03 (m, 4H, H-6, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.79-3.71 (m, 1H, H-5), 3.67-3.51 (m, 12H, CH_2), 2.70-2.47 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 2.06, 2.03 (s, 6H, CH_3^{Ac}), 0.09 (s, 9H, CH_3^{TMS}).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

171.9, 170.9, 170.8, 170.6 (CO^{Ester}), 155.6 (CO^{Alc}), 132.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 117.9 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 88.7 (C-1), 72.4 (C-3), 70.7 (C-4), 68.2 (C-5), 66.1 (C-6), 61.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 55.7 (C-2), 70.6, 69.0, 63.9, 63.4, 60.8 (CH_2), 28.9 ($\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 20.7, 20.6 (CH_3^{Ac}), 1.9 (CH_3^{TMS}).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_{14}\text{Si}$ (672.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 627.8 (M-N₃)⁺, 600.0 (M-TMS+H)⁺.

Trimethylsilyloxyhexanol (23a)

In 150 ml absolutem DMF legt man 6 g (50 mmol) 1,6-Hexandiol und 1.75 g (28 mmol) Imidazol vor. Zu dieser Lösung werden 2.25 ml (17.5 mmol) Trimethylsilylchlorid mit Hilfe einer Spritze zugetropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* nimmt man den

Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit Wasser, trocknet über MgSO_4 und engt erneut *i. Vak.* ein. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 1.47 g (47%); hellgelbe Flüssigkeit; R_f (CH/EE 2:1) = 0.41

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

3.65-3.51 (m, 4H, CH_2OH , CH_2OSi), 1.62-1.32 (m, 8H, CH_2), 0.08 (s, 9H, CH_3).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

62.8, 62.6 (CH_2OH , CH_2OSi), 32.7 (CH_2), 0.5 (CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ (190.2)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 120.4 (M-TMS+H^+)

($\text{C}_9\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$) ber.: C: 56.78 % H: 11.66 %

gef.: C: 56.33 % H: 11.85 %

Trimethylsilyloxyoctanol (23b)

7.3 g (50 mmol) 1,8-Octandiol und 1.75 g (28 mmol) Imidazol werden in 30 ml absol. DMF vorgelegt und tropfenweise mit 2.24 ml (28 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach 30 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 2.19 g (57%); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.47

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

3.57 (m, 4H, CH_2OSi , CH_2OH), 1.53-1.49 (m, 4H, CH_2), 1.31-1.27 (m, 8H, CH_2), 0.08 (s, 9H, CH_3).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

63.0, 62.7 (CH_2OH , CH_2OSi), 32.7, 29.4, 25.7 (CH_2), 0.5 (CH_3^{TMS}).

$\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (218.3)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 148.3 (M-TMS+H^+), 435.4 (2M^+)

($\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$) ber.: C: 60.47 % H: 12.00 %

gef.: C: 59.02 % H: 12.18 %

Trimethylsilyloxytriethylenglycol (24)

2.04 ml Trimethylsilylchlorid (15.96 mmol) und 2.24 ml Triethylamin (7.97 mmol) werden bei Raumtemp. unter Argon vorgelegt und einige Minuten gerührt. 2.14 ml dieser Lsg. werden anschließend zu 3 g (19.98 mmol) Triethylenglykol in 20 ml absol. DMF gegeben und die Lsg. bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organ. Phase mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 400 mg (23 %); gelbliche Flüssigkeit (Nebenprodukte: 18 % beidseitig silyliert, 50 % unumgesetztes Edukt); R_f (CH/EE 2:1) = 0.23

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

3.73-3.52 (m, 12H, CH₂), 2.63 (bs, 1H, OH), 0.09 (s, 9H, CH₃^{TMS}).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

72.6, 70.7, 70.4, 62.0, 61.8 (CH₂), 0.43 (CH₃).

C₉H₂₂O₄Si (222.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 152.3 (M-TMS +H)⁺

(C₉H₂₂O₄Si) ber.: C: 48.60 % H: 9.98 %

gef.: C: 47.94 % H: 9.96 %

Hexansäure-(2,2,2-trichloro)ethylester¹¹¹ (25)

Unter Schutzgas werden 26.3 mg (0.22 mmol) DMAP in 2 ml DMF und 0.2 ml Trichlorethanol (2.28 mmol) zu einer Lösung von 1 g Adipinsäure (6.8 mmol) in 5 ml DMF getropft. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur etwa 1 h über die beendete Zugabe von 1.55 g (7.5 mmol) Diisopropylcarbodiimid hinaus gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemp. fällt ein farbloser Feststoff aus, der nach einer Gesamtreaktionszeit von 22 h abfiltriert wird. Es folgt Einengen des Filtrats *i. Vak.* und Aufnehmen des Rückstandes in Dichlormethan. Die Lösung wird je 2 mal mit 0.5 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 442 mg (70 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 3:1) = 0.33

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.52 (bs, 1H, OH), 4.71 (s, 2H, CH₂CCl₃), 2.49-2.44 (m, 4H, CH₂).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

¹¹¹ D. C. Bishop, *J. Chem. Soc.* **1966**, 670-673.

171.6 (COOH), 153.8 (CO^{Ester}), 95.0 (CCl₃), 73.9 (CH₂CCl₃), 48.2, 42.7 (CH₂).

C₈H₁₁O₄Cl₃ (277.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 512.8 (2M-CO₂)⁺.

tert-Butyldiphenylsilyloxytriethylenglycol-6-(2,2,2-trichloro)ethoxyhexansäureester (26)

400 mg (1.44 mmol) der Säure **25** werden in 10 ml DMF vorgelegt und mit 16.6 mg (0.14 mmol) DMAP und 560 mg (1.44 mmol) des Alkohols **19** versetzt. Nach Kühlen auf 0 °C werden 0.22 ml (1.44 mmol) Diisopropylcarbodiimid zugetropft. Der Ansatz wird auf Raumtemp. auftauen lassen und 5 h gerührt. Nach Erwärmen auf 70 °C und anschließendem Rühren bei 100 °C ist auch nach 2 d keine Harnstoffbildung erkennbar. Einengen *i. Vak.* geht Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel voraus (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 697 mg (75 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 3:1) = 0.65

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.68-7.64 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.38-7.35 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 4.73 (s, 2H, CH₂CCl₃), 3.64-3.56 (m, 12H, CH₂^{Ethylengl.}), 2.49-2.47 (m, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.03 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

C₃₀H₄₁O₇NCl₃Si (647.7)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 404.8 (M-TBDPS)⁺.

tert-Butyldiphenylsilyloxy-triethylenglycol-hexansäureester (27)

Man legt 697 mg (1.08 mmol) **26** zusammen mit 2.34 g (35.8 mmol) Zinkstaub in 12 ml THF vor und gibt 2.31 ml einer 1M Ammoniumacetat-Lösung zu. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und das Zink über Hyflo-Supercel[®] abfiltriert. Das Filtrat wird nacheinander mit 10 %iger wässriger Zitronensäure, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 535 mg; gelbes Öl

C₂₈H₄₀O₇Si (480.4).

Triphenylsilyloxytriethylenglycol (28)

In absol. DMF werden 2.70 ml (20.25 mmol) Triethylenglykol und 674 mg (10.83 mmol) Imidazol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 2 g (6.78 mmol) Triphenylsilylchlorid versetzt. Nach 25 h bei Raumtemp. wird die Reaktion abgebrochen und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 1.54 g (56 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.19

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.63 (d, $J=7.74$ Hz, 6H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{Ar}}$), 7.39-7.37 (m, 10H, H^{Ar}), 3.95 (t, $J=5.56$ Hz, 2H, CH_2OSi), 3.66-3.56 (m, 12H, CH_2OH , CH_2), 2.39 (bs, 1H, OH).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

135.4, 130.0, 127.9 (C^{Ar}), 72.6, 72.5, 70.7, 70.4, 63.3, 61.6 (CH_2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ (408.3)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 410.2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 277.2 ($\text{M} - 2\text{Ph} + \text{Na}^+$).

Triphenylsilyloxytriethylenglycolbutandisäureester (29)

In 20 ml absol. DMF werden 1.48 g (3.62 mmol) Silylether **28**, 544 mg (5.44 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 63 mg (0.516 mmol) DMAP auf 100 °C erwärmt und der Ansatz über einen Zeitraum von 19 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 630 mg (34 %); gelbliches Öl, welches beim Trocknen erstarrt; R_f (CH/EE 1:1) = 0.40

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.62-7.60 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TPS}}$), 7.38-7.35 (m, 9H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TPS}}$), 4.21 (t, $J=4.77$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.93 (t, $J=5.13$ Hz, 2H, CH_2OSi), 3.65-3.53 (m, 8H, CH_2), 2.59 (ps, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

176.3, 172.0 (CO), 135.4 (C^{Ar}), 134.0 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 130.0, 127.8 (C^{Ar}), 72.3, 70.7, 70.4, 69.0 (CH_2), 63.8 (CH_2OCO), 63.2 (CH_2OSi), 29.1, 29.0 ($\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Si}$ (508.3)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 531.9 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 509.9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

***N*-[3,4-Di-*O*-actyl-2-*N*-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-*O*-((ω -triphenylsilyloxy)triethylglycolyl)butoxy]- β -D-glucopyranosylazid (**30**)**

Säure, 370 mg (0.725 mmol) **29**, Hydroxylkomponente, 270 mg (0.725 mmol) Zucker **8**, und 123 mg (1.01 mmol) DMAP werden in etwa 20 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Eine Lösung von 157 mg (0.76 mmol) DCC in 5 ml absol. Dichlormethan wird zugespritzt und der Ansatz bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Wegen ungenügenden Reaktionsfortschritts werden weitere 100 mg (0.82 mmol) DMAP, sowie weitere 100 mg (0.48 mmol) DCC, jeweils gelöst in absol. Dichlormethan, zugegeben. Nach insgesamt 27 h wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 198 mg (32 %); farbloser, faseriger Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.56; $[\alpha]_D^{20} = -3.30$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.62-7.60 (m, 6H, H_{ortho}^{TPS}), 7.38-7.35 (m, 9H, H_{meta, para}^{TPS}), 5.92-5.80 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.29-5.02 (m, 4H, H-1, H-3, CH₂-CH=CH₂), 4.97 (m, 1H, H-4), 4.55 (bs, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.39-4.06 (m, 5H, H-2, H-6, CH₂OCO), 3.96 (t, J=4.05 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.77-3.73 (m, 1H, H-5), 3.68-3.50 (m, 8H, CH₂), 2.62-2.50 (m, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 2.01, 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.8, 170.9, 170.8, 170.6 (CO^{Ester}), 155.5 (CO^{Alc}), 135.4 (CH₂-CH=CH₂), 135.0, 134.1, 132.3 (C_{ipso}^{Ar}), 130.0, 127.8 (C^{Ar}), 117.9 (CH₂-CH=CH₂), 88.8 (C-1), 74.0 (C-3), 72.3, 72.0, 71.7, 70.6, 70.5 (CH₂), 69.0 (C-4), 66.0 (C-5), 63.9 (CH₂-CH=CH₂), 63.3 (CH₂OCO), 61.8 (C-6), 60.0 (CH₂OSi), 55.8 (C-2), 33.7 (CH₂^{Bernsteins.}), 20.7, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₄₂H₅₀O₁₄N₄Si (862.4).

7.2.4 Synthesen zu Kapitel 4.1.3

ω -tert-Butyldiphenylsilyloxydecanol (31**)**

4 g 1,10-Decandiol (23 mmol) und 1.6 g Imidazol (13 mmol) werden unter Argon in etwa 30 ml absol. DMF mit 4.2 ml (16.1 mmol) TBDPSCI versetzt. Nach Rühren über Nacht wird die Reaktion abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wird gegen Wasser geschüttelt, die vereinigten organ. Phasen mit MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt. Ausbeute: 4.41 g (66 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.75

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.67-7.64 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.38-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 3.65-3.60 (m, 4H, CH_2OH , CH_2OSi), 1.56-1.52 (m, 4H, CH_2), 1.41-1.29 (m, 12H, CH_2), 1.03 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

135.6 (C^{Ar}), 134.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.4, 127.5 (C^{Ar}), 64.0 (CH_2OH), 63.1 (CH_2OSi), 32.8, 32.6, 29.5, 29.4, 25.7 (CH_2), 26.9 (CH_3), 19.2 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$ (412.4).

ω -tert-Butyldiphenylsilyloxyhexanal (32a)

0.14 ml Oxalylchlorid (1.5 mmol) werden in 5 ml absol. Dichlormethan auf -78°C gekühlt. Nach einigen Minuten werden unter Rühren 0.24 ml Dimethylsulfoxid (3.1 mmol) in 2 ml Dichlormethan zugespritzt. Nach kurzem Rühren werden 300 mg Silylether **31a**¹¹² (1.4 mmol) in 5 ml Dichlormethan portionsweise zugegeben. Nach etwa 15 min wird 1 ml Triethylamin (7.0 mmol) zugespritzt und der Ansatz wenig später auf Raumtemp. auftauen lassen. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion abgebrochen. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organ. Phase nacheinander mit ges. NaCl-Lsg., 1 %iger H_2SO_4 -Lsg., Wasser und ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 463 mg (93 %); (Lit¹¹³: 92 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.83

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

9.73 (s, 1H, CHO), 7.66-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.38-7.36 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 3.65 (t, $J=6.24$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.41-2.36 (m, 2H, CH_2CHO), 1.62-1.34 (m, 6H, CH_2), 1.03 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

202.7 (CO), 135.5 ($\text{C}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.5, 127.6 ($\text{C}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 63.5 (CH_2CHO), 43.8 (CH_2OSi), 32.2 (CH_2), 26.8 (CH_3^{tBu}), 25.4 (CH_2), 21.8 (CH_2), 19.2 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (354.4)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 355.6 ($\text{M}+\text{H}^+$), 297.5 ($\text{M}-\text{tBu}^+$), 710.5 ($2\text{M}+\text{H}^+$)

($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$) ber.: C: 74.51 % H: 8.53 %

gef.: C: 74.20 % H: 8.50 %

¹¹² G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 811-814.

¹¹³ J. A. Murphy, F. Rosheed, S. J. Roome, A. K. Scott, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2331-2340.

ω -tert-Butyldiphenylsilyloxydecanal (32b)

Zu 1.03 ml (11 mmol) Oxalylchlorid, gelöst in 10 ml absol. Dichlormethan, werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.75 ml DMSO (22 mmol), ebenfalls verdünnt als Lsg. in 5 ml Dichlormethan, zugespritzt. Nach kurzem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 4.24 g (10.3 mmol) des Alkohols **31b** portionsweise in 5 ml Dichlormethan gelöst zugegeben. Nach etwa 15 min werden 7.32 ml Triethylamin (50 mmol) zugegeben und der Ansatz wenig später auf Raumtemp. auftauen lassen. Man hydrolysiert und extrahiert mit Dichlormethan. Die organ. Phase wird nacheinander mit ges. NaCl-Lsg. 1 % iger H_2SO_4 , Wasser und ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.12 g (98 %); (Lit¹¹⁴ : 71 %); hellgelbes Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.78

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

9.74 (s, 1H, CHO), 7.66-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.38-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 3.63 (t, $J=6.63\text{ Hz}$, 2H, CH_2CHO), 2.39 (t, $J=7.35\text{ Hz}$, 2H, CH_2OSi), 1.62-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.41-1.25 (m, 10 H, CH_2), 1.03 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

202.9 (CHO), 135.6 (C^{Ar}), 134.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.4, 127.5 (C^{Ar}), 64.0 (CH_2CHO), 43.9 (CH_2OSi), 32.5, 29.3, 26.9 (CH_3^{tBu}), 25.7, 22.1 (CH_2), 19.2 (CH_{quart}).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ (410.4)

ESI-MS : m/z (M^+); Gef.: 412.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 353.8 ($\text{M}-\text{tBu}^+$).

 ω -tert-Butyldiphenylsilyloxyhexansäure (33a)

440 mg (1.24 mmol) Aldehyd **32a** werden in 20 ml THF (p.a.) vorgelegt und die Lsg. auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 684 mg NaH_2PO_4 (4.96 mmol) und 562 mg 80 %iges Natriumchlorit (80 %ig; 4.96 mmol), jeweils als wässrige Lösung, zugegeben. Entstehendes Chlorgas färbt den Ansatz bald hellgrün, später gelb. Nach Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand mit 1N HCl aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte werden anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 4:1:0.1).

Ausbeute: 425 mg (93 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE/AcOH 2:1:0.1) = 0.61

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

¹¹⁴ E. La Porta, U. Piarulli, F. Carbullo, A. Paio, S. Provera, P. Seneci, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 761-766.

7.67-7.64 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.41-7.34 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 3.66 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.35-2.30 (m, 3H, CH₂COOH), 1.65-1.38 (m, 6H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

179.9 (COOH), 135.6 (C_{ortho}^{TBDPS}), 134.0 (C_{ipso}^{Ar}), 129.5, 127.6 (C_{meta, para}^{TBDPS}), 63.6 (CH₂OSi), 34.0 (CH₂COOH), 32.1 (CH₂CH₂OSi), 26.9 (CH₃^{tBu}), 25.3, 24.4 (CH₂).

C₂₂H₃₀O₃Si (370.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 371.7 (M+H)⁺, 313.5 (M-^tBu)⁺

(C₂₂H₃₀O₃Si + H₂O) ber.: C: 67.98 % H: 7.78 %

gef.: C: 67.28 % H: 7.15 %

ω-tert-Butyldiphenylsilyloxydecansäure (33b)

5.23 g Aldehyd **32b** (12.74 mmol) werden in 50 ml THF (p.a.) auf 0 °C abgekühlt. 7.03 g NaH₂PO₄ (50.96 mmol) und 5.77 g Natriumchlorit (80 %ig; 50.96 mmol), jeweils als wässrige Lsg., werden zugegeben. Grünfärbung zeigt die Entstehung molekularen Chlors und damit das Ende der Umsetzung an. Der Ansatz wird *i. Vak.* eingeeengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 2:1:0.1).

Ausbeute: 5.21 g (95 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE/AcOH 2:1:0.1) = 0.59

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

11.00 (bs, 1H, OH), 7.66 (d, J=7.35 Hz, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.37 (d, J=7.71 Hz, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 3.64 (t, J=3.33 Hz, 2H, CH₂OCO), 2.33 (t, J=3.33 Hz, 2H, CH₂OSi), 1.64-1.49 (m, 4H, CH₂), 1.31 (bs, 10H, CH₂), 1.03 (s, 9H, CH₃).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

179.7 (CO), 135.6 (C_{ortho}^{Ar}), 134.1 (C_{ipso}^{Ar}), 129.4, 127.5 (C_{meta, para}^{Ar}), 64.0 (CH₂OCO), 34.0, 32.5, 29.3 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.7, 24.7 (CH₂), 19.2 (C_{quart}).

C₂₆H₃₈O₃Si (426.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 427.3 (M+H)⁺, 369.2 (M-^tBu)⁺

(C₂₆H₃₈O₃Si) ber.: C: 72.40 % H: 8.98 %

gef.: C: 72.49 % H: 8.97 %

N*-[*(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-O-acetyl-6-O-(ω -tert-butyl)diphenylsilyloxy)decanoyl)- β -D-glucopyranosylazid (34)

600 mg Zucker **8** (1.61 mmol) werden in 20 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und unter Argon mit 819 mg der Säure **33b** (1.92 mmol) und 326 mg DMAP (2.60 mmol), jeweils in etwa 5 ml absol. Dichlormethan gelöst, versetzt. Nach kurzem Rühren bei Raumtemp. werden 413 mg DCC (2.04 mmol), ebenfalls gelöst in etwa 5 ml absol. Dichlormethan, zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen, es wird von ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat *i. Vak.* konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 978 mg (78 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.70; $[\alpha]_D^{20} = -7.93$ ($c=1.5$, CHCl_3)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.66-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.37-7.24 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 5.92-5.83 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30-5.23 (m, 2H, H-1, H-3), 5.08 (t, $J=9.18$ Hz, 1H, H-2), 4.79 (dd, $J=8.43$ Hz, $J=20.58$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.56 (d, $J=4.05$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.26-4.21 (m, 3H, H-6, H-4), 3.77-3.72 (m, 1H, H-5), 3.64-3.56 (m, 2H, CH_2OCO), 2.27-2.24 (m, 2H, CH_2OSi), 2.07, 2.00 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.55-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.29-1.22 (m, 10 H, CH_2), 1.02 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

172.1 (CO^{Ac}), 170.6 (CO^{Anker}), 155.5 (CO^{Aloc}), 135.4 (C^{Ar}), 134.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 132.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.4, 127.5 (C^{Ar}), 117.9 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 88.7 (C-1), 74.0 (C-3), 71.8 (C-4), 71.1 (CH_2OCO), 68.5 (C-5), 67.8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.1 (C-6), 63.7 (CH_2OSi), 55.8 (C-2), 34.0, 32.5 (CH_2), 30.9 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$), 29.3, 29.1, 29.0 (CH_2), 25.7 (CH_3^{tBu}), 24.7, 20.7 (CH_2), 20.6 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{Si}$ (780.5)

ESI-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 803.7 (M+Na) $^+$, 369.2 (M-tBu) $^+$.

(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-O-acetyl-6-O-(ω -tert-butyl)diphenylsilyloxy)hexanoyl)- β -D-glucopyranosylazid (34b)

340 mg Zucker **8** (0.91 mmol) werden in 20 ml absol. Dichlormethan bei Raumtemp. unter Argon nacheinander mit 400 mg der Säure **33a** (1.08 mmol) und 184 mg DMAP (1.47 mmol), jeweils gelöst in etwa 10 ml Dichlormethan, versetzt. Anschließend wird langsam eine Lsg. von 233 mg DCC (1.13 mmol) in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wird von ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, mit

wenig kaltem Dichlormethan nachgewaschen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 547 mg (83 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.69; $[\alpha]_D^{20} = -5.56$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.65-7.61 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.40-7.35 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 5.39 (d, J=3.33 Hz, NH^{Acetamid}), 5.14 (dd, J=8.82 Hz, J=10.29 Hz, 1H, H-2), 5.00 (dd, J=3.33 Hz, J=10.29 Hz, 1H, H-3), 4.56 (d, J=8.82 Hz, 1H, H-1), 4.16-4.08 (m, 2H, H-4, H-6), 3.97 (dd, J=6.27 Hz, J=12.51 Hz, 1H, H-6), 3.65-3.60 (m, 2H, CH₂OCO), 3.20-3.14 (m, 1H, H-5), 2.27 (t, J=7.35 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.13, 2.07, 1.96 (CH₃^{Ac, Acetamid}), 1.57-1.51 (m, 6H, CH₂), 1.02 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

173.0, 170.0, 169.9, 169.3 (CO^{Ester, Amid}), 135.5, 129.5, 127.6 (C_{Ar}^{TBDPS}), 134.0 (C_{ipso}^{Ar}), 88.3 (C-1), 72.9, 70.7, 68.1, 66.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 63.6 (CH₂OCO), 61.2 (C-6), 34.9 (CH₂OSi), 26.9 (CH₃^{tBu}), 25.4, 25.3 (CH₂), 20.6 (CH₃^{Ac}), 20.5 (CH₃^{Acetamid}).

C₃₄H₄₆O₉N₄Si (682.4)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 683.6 (M+H)⁺, 626.5 (M-^tBu+H)⁺

(C₃₄H₄₆O₉N₄Si) ber.: C: 59.63 % H: 6.68 % N: 7.73 %

gef.: C: 61.58 % H: 6.29 % N: 6.90 %

***N*-[(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-acetyl-6-*O*-(ω -*tert*-butyldiphenylsilyloxy)decanoyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (35)**

Zu einer mit CO₂ gesättigten Lsg. von 88 mg Amin **10** (0.40 mmol) in 5 ml absol. DMF werden nacheinander unter stetiger CO₂-Durchleitung Lösungen von 500 mg Zucker **34** (0.64 mmol) und 88 mg Ph₃P (0.34 mmol) in etwa 5 ml absol. DMF zugetropft. Nach 22 h wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 516 mg (80 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.50; $[\alpha]_D^{20} = 3.05$ (c=1, CHCl₃)

C₅₄H₇₆O₁₂SiN₄ (1000.6)

(C₅₄H₇₆O₁₂SiN₄) ber.: C: 64.76 % H: 7.65 % N: 5.60 %

gef.: C: 64.91 % H: 7.57 % N: 5.41 %

Nebenprodukt: Acetamid **40**

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.66-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.39-7.24 (m, 10H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$, H^{Benzyl}), 6.75 (bs, NH), 6.03 (d, $J=9.21$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Hamst. f. Leu}}$), 5.88 (d, $J=8.82$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Hamst. Zucker}}$), 5.34 (d, $J=3.33$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Acetamid}}$), 5.22-5.06 (m, 4H, H-1, H-3, H-2, H-4), 4.53 (dd, $J=6.24$ Hz, $J=14.7$ Hz, 1H, H-6), 4.30-4.18 (m, 2H, H-6, CH^{fLeu}), 4.08-4.01 (m, 3H, H-5, CH_2^{Bn}), 3.45 (t, $J=6.24$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.21 (t, $J=7.35$ Hz, 2H, CH_2OSi), 1.97, 1.94 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.87 (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetamid}}$), 1.59-1.47 (m, 4H, CH_2), 1.39-1.21 (m, 10H, CH_2), 1.01, 0.96 (s, 9H, CH_3^{fBu} , $\text{CH}_3^{\text{fLeu}}$).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

173.1, 171.2, 170.9, 170.1, 170.0, 156.6 ($\text{CO}^{\text{Ester, Amid}}$), 137.7, 134.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 135.5 ($\text{C}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 129.4, 128.7, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5 ($\text{C}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$, $\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Benzyl}}$), 80.5 (C-1), 71.7 (C-5), 71.1, 68.5, (C-2, C-3, C-4, C-5), 67.5 (CH_2OCO), 64.0 (CH^{fLeu}), 63.7 (CH_2^{Bn}), 60.6 (C-6), 34.8, 32.5 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{fLeu, fBu}}$), 31.6 (CH_2OSi), 29.43, 29.3, 29.2 (CH_2), 26.9 ($\text{CH}_3^{\text{fLeu}}$), 26.7 (CH_3^{fBu}), 20.6, 20.5, 20.4 ($\text{CH}_3^{\text{Ac, Acetamid}}$).

$\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{O}_{11}\text{N}_4\text{Si}$ (958.6)

ESI-MS : m/z (M^+); Gef.: 982.5 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 899.8 ($\text{M}-\text{tBu}^+$)

($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$) ber.: C: 65.09 % H: 7.78 % N: 5.84 %

gef.: C: 65.48 % H: 7.93 % N: 5.55 %

***N*-[*(2-Amino-2-desoxy-3,4-di-O-acetyl-6-O-(ω -tert-butyl)diphenylsilyloxy)decanoyl*]- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (**36**)**

190 mg Zucker **35** ($1.9 \cdot 10^{-4}$ mol) werden zusammen mit 11 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($9.5 \cdot 10^{-6}$ mol) in 20 ml absol. Dichlormethan vorgelegt, mit 0.09 ml ($5.7 \cdot 10^{-4}$ mol) Trimethylsilyldimethylamin versetzt und der Ansatz zum Rückfluß erwärmt. Nach 2 h ist mittels Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachzuweisen und die Reaktion wird abgebrochen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

Ausbeute: 159 mg (91 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) = 0.35

Das Produkt wird uncharakterisiert weiter umgesetzt.

***N*-[(3,4-Di-*O*-acetyl-2-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy)benzyliden-2-amino-2-desoxy-6-*O*-(ω -*tert*-butyldiphenylsilyloxy)decanoyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (**38**)**

Zucker , 150 mg ($1.64 \cdot 10^{-4}$ mol) **36**, Aldehyd, 46 mg ($1.64 \cdot 10^{-4}$ mol) **37** und eine Spatelspitze MgSO₄ werden in 10 ml absol. Isopropanol auf 70 °C erwärmt. Nach 14 h ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Man filtriert von MgSO₄ ab, wäscht diese gründlich mit Isopropanol und entfernt das Lösemittel *i. Vak.* Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 135 mg (70 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) = 0.88; $[\alpha]_D^{20} = 11.04$ (c=6, CH₂Cl₂)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

12.72 (s, 1H, OH), 8.17 (s, 1H, HC=N), 7.66-7.63 (m, 5H, H_{ortho}^{TBDPS}, NH^{Bn}), 7.41-7.32 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 7.28-7.16 (m, 5H, H^{Bn}), 6.92 (s, 1H, H_{ortho}^{Ar}), 6.80 (s, 1H, H_{para}^{Ar}), 5.99 (m, 2H, NH^{Harnst.}), 5.26 (t, J=9.38 Hz, 1H, H-3), 5.03-5.00 (m, 2H, H-1, H-4), 4.45-4.34 (m, 2H, H-6, CH₂^{Bn}), 4.20-4.12 (m, 2H, H-5, CH^{Leu}), 4.02-3.99 (m, 2H, H-6, CH₂^{Bn}), 3.65-3.58 (m, 3H, H-2, CH₂OCO), 2.27-2.22 (m, 2H, CH₂OSi), 2.05, 1.99 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.57-1.48 (m, 4H, CH₂), 1.40-1.23 (m, 28H, CH₂, CH₃^{tBu lmin}, CH₃^{Piv}), 1.02 (s, 9H, CH₃^{Leu}), 0.92 (s, 9H, CH₃^{TBDPS}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

177.4 (CO^{Amid}), 173.4 (CO^{Ester Anker}), 171.2 (CO^{Ester Piv}), 168.6 (C=N), 169.8, 169.6 (CO^{Ester Ac}), 157.9 (CO^{Harnst.}), 156.6 (C_{OH}^{Ar}), 142.1 (C_{ipso Piv}^{Ar}), 138.9 (C_{ipso Bn}), 137.9 (C_{ipso}^{TBDPS}), 135.5 (C_{ortho}^{TBDPS}), 134.2 (C_{ipso tBu}^{Ar}), 129.5 (C_{para}^{TBDPS}), 128.7 (C_{meta}^{TBDPS}), 127.6, 127.5 (C_{ortho, para}^{Bn}), 123.8 (C_{para lmin}^{Ar}), 121.8 (C_{ortho lmin}^{Ar}), 117.6 (C_{ipso lmin}^{Ar}), 81.5 (C-1), 74.2 (CH^{Leu}), 73.3 (C-3), 71.5 (C-5), 71.2 (C-4), 68.5 (C-6), 68.3 (CH₂OSi), 61.4 (C-2), 43.3 (CH₂^{Bn}), 39.0 (C_q^{Piv}), 34.9 (CH₂CH₂OSi), 32.6 (CH₂), 31.6 (CH₃^{tBu lmin}), 29.5, 29.3, 29.3, 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₃^{Piv}), 27.2 (CH₃^{Leu}), 26.9, 26.7 (CH₂), 20.7, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₆₆H₇₂N₄O₁₃Si (1176.8)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1177.1 (M+H)⁺

(C₆₆H₇₂O₁₃N₄Si) ber.: C: 67.30 % H: 7.88 % N: 4.70 %

gef.: C: 66.26 % H: 8.30 % N: 3.94 %

N*-[*(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-O-(ω -hydroxy)hexanoyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (43)

500 mg (0.5 mmol) Zucker **35** werden in 20 ml THF gelöst und zunächst mit 0.09 ml (1.56 mmol) Essigsäure und nach 5 min mit 0.72 ml einer 1 M Lsg. von TBAF in THF (0.72 mmol) versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. werden wegen mangelnden Reaktionsfortschritts weitere 0.09 ml Essigsäure und 0.72 ml TBAF-Lsg. zugegeben. Nach 24 h wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 1 ml Methanol abgebrochen. Nach Einengen *i. Vak.* können durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:4) 34 % Produkt (130 mg farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:4) = 0.33) und 55 % Edukt (237 mg) isoliert werden.

$C_{38}H_{58}O_{12}N_4$ (762.4)

Das Produkt wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Kupplungsreaktion eingesetzt.

N*-[*(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-O-(ω -hydroxy)decanoyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnamid, polymer gebunden (45)

Zum Vorquellen werden 430 mg silyliertes Harz **44*** ($7.31 \cdot 10^{-4}$ mol reakt. Gruppen) in etwa 5 ml absol. Dichlormethan suspendiert. 130 mg Zucker **43** ($1.71 \cdot 10^{-4}$ mol) und 87 mg Imidazol ($1.39 \cdot 10^{-4}$ mol) werden, jeweils in etwa 2 ml absol. Dichlormethan gelöst, zugespritzt. Unter Argonatmosphäre wird 24 h lang bei Raumtemp. geschüttelt. Durch Zugabe von 0.3 ml absol. Methanol werden unumgesetzte Silylgruppen verschlossen. Nach Absaugen des Lösemittels wird das Harz abwechselnd je dreimal mit Dichlormethan und Diethylether, anschließend viermal mit DMF und nochmals je dreimal abwechselnd mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen. Das Eluat wird auf unumgesetzten Zucker hin untersucht. Das Harz wird 12 h (bis zur Gewichtskonstanz) *i. Hochvak.* getrocknet. Da kein unumgesetzter Zucker zurückgewonnen wurde, berechnet sich folgende Summenformel** (vollständiger Umsatz):

$(C_8H_8)_{0.959}(C_{10}H_{10})_{0.013}(C_8H_7Si(iPr)_2OX)_{0.074}(C_8H_7Si(iPr)_2OMe)_{0.246}$ mit $X = C_{38}H_{58}O_{12}N_4$

zu

$C_{15.34}H_{19.552}O_{1.208}N_{0.296}Si_{0.32}$ (236.2)

$(C_{15.34}H_{19.552}O_{1.208}N_{0.296}Si_{0.32})$ ber.: C: 77.92 % H: 8.34 % N: 1.75 %

gef.: C: 77.93 % H: 8.65 % N: 1.67 %

* freundlichlicherweise von Dr. G. Zech zur Verfügung gestellt

** Mathematischer Anhang, G. Zech, *Dissertation*, Universität Mainz 2003

***N*-[2-Amino-2-desoxy-6-*O*-(ω -hydroxy)decanoyl]- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid, polymer gebunden (46)**

Harz **45** ($1.71 \cdot 10^{-4}$ mol reakt. Gruppen) wird in 5 ml absol. Dichlormethan suspendiert. 46 mg ($3.98 \cdot 10^{-5}$ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), in 1 ml absol. Dichlormethan, und 5 min später 0.38 ml ($2.4 \cdot 10^{-3}$ mol) Trimethylsilyldimethylamin werden zugegeben und die Suspension unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluss bei Raumtemp. über einen Zeitraum von 20 h geschüttelt. Das Waschen des Harzes folgt der bei **45** beschriebenen Prozedur.

Unter der Annahme vollständigen Umsatzes ergibt sich eine Summenformel von:



($\text{C}_{15.044}\text{H}_{19.256}\text{O}_{1.06}\text{N}_{0.296}\text{Si}_{0.32}$) ber.: C: 78.48 % H: 8.44 % N: 1.80 %

gef.: C: 76.20 % H: 8.05 % N: 1.57 %

***N*-[(3,4-Di-*O*-acetyl-2-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy)benzyliden-2-amino-2-desoxy-6-*O*-(ω -*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hexanoyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnamid, polymer gebunden (47)**

In 2 ml Toluol, das durch Zugabe von Essigsäure auf pH 3-4 angesäuert wurde, wird Harz **46** (0.17 mmol reakt. Gruppen) suspendiert und mit 180 mg (0.66 mmol) des Aldehyds **37**, gelöst in 2 ml des gleichen Lösemittelgemischs, versetzt. Nach 23 h Schütteln bei Raumtemp. wird abfiltriert und wie beschrieben (s. **45**) gewaschen. Nicht umgesetzter Aldehyd wird aus den vereinigten Eluaten isoliert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1) gereinigt. Es können 130 mg Aldehyd zurückgewonnen werden, was einer quantitativen Kupplungsausbeute entspricht. Daher ergibt sich eine Summenformel von



Ausbeute: 467 mg; gelbes Harz

($\text{C}_{16.228}\text{H}_{20.736}\text{N}_{0.296}\text{Si}_{0.32}$) ber.: C: 78.12 % H: 8.38 % N: 1.66 %

gef.: C: 77.55 % H: 8.31 % N: 1.64 %

7.2.5 Synthesen zu Kapitel 4.1.4

***N*-[*N*-{2-(2-Hydroxy-3-*tert*-butyl-5-pivaloyl-benzylidenamino)-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylcarbamoyl}]*L*-*tert*-leucin, polymer gebunden (48)**

In 100 ml absolutem Dichlormethan werden 2 g (7.54 mmol) der *N*-terminal Z-geschützten Aminosäure **10** mit 0.91 ml (9.05 mmol) Trichlorethanol und 461 mg (3.88 mmol) DMAP gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.4 ml (9.0 mmol) DIC zugespritzt und der Ansatz nach 2 h auf Raumtemp. erwärmt. Nach 3 d wird von ausgefallenem Diisopropylharnstoff abfiltriert, das Filtrat mit Dichlormethan verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 1.96 g (66%); farbloses Öl; R_f(CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 27:1:0.1) = 0.8

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.34 (s, 5H, H^{Ar}), 5.31 (d, 1H, J=9.76 Hz, NH), 5.09 (s, 2H, CH₂Cl₂), 4.70 (s, 2H, CH₂Ph), 4.30 (d, 1H, J=9.76 Hz, CH^{fLeu}), 5.02 (s, 9H, CH₃^{fLeu}).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.1 (CO), 128.6, 128.3, 128.2 (C^{Ar}), 95.0 (CCl₃), 74.6 (CH₂CCl₃), 67.3 (C_{quart}^{fLeu}), 62.4 (C_{tert}^{fLeu}), 34.8 (CH₂Ph), 26.5 (CH₃^{fLeu}).

C₁₆H₂₀O₄NCl₃ (396.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 396.3 (M)⁺, 397.3 (M+H)⁺

Mit 20 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle als Katalysator werden 1.9 g (7.21 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-*L*-*tert*-leucinyll-(2,2,2-trichloro)ethylester in 40 ml Methanol unter Durchleiten von Wasserstoff *N*-terminal deblockiert. Nach 5 h wird die Reaktion abgebrochen, der Katalysator durch Filtrieren über Hyflo-Supercel[®] abgetrennt und das Filtrat *i. Vak.* eingengt.

Rohausbeute: 1.23 g (65 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.38; [α]_D²⁰ = -2.33 (c=1, CHCl₃)

Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der folgenden Synthese verwendet.

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

167.0 (CO), 94.0 (CCl₃), 75.1 (CH₂CCl₃), 62.2 (C_{quart}^{fLeu}), 30.4 (C_{tert}^{fLeu}), 26.9 (CH₃^{fLeu}).

C₈H₁₄O₂NCl₃ (262.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 263.5 (M+H)⁺, 204.5 (M-^tBu)⁺, 129.9 (M-Cl₃CH₂O)⁺

(C₈H₁₄O₂NCl₃) ber.: C: 36.58 % H: 5.38 % N: 5.34 %

gef.: C: 35.85 % H: 5.37 % N: 5.21 %

0.748 g (3.0 mmol) *L*-*tert*-Leucinyl-(2,2,2-trichloro)ethylester werden in 25 ml DMF mit CO₂ gesättigt. Unter Rühren und CO₂-Durchleitung wird 1 g (2.41 mmol) **100** in 5 ml DMF zugegeben. Sofort setzt lebhaft Stickstoffentwicklung ein. Nach 2.5 h ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar und die Reaktion wird abgebrochen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 594 mg (38 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.63

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

171.1 (CO^{AlOc}), 170.8, 170.7 (CO^{Amid, Ester}), 169.5 (CO^{Harnst.}), 157.0 (CO^{Trichlorethoxy}), 133.5 (-CH₂-CH=CH₂), 117.7 (-CH₂-CH=C_H2), 94.5 (CCl₃), 81.8 (C-1), 74.6 (CH₂CCl₃), 73.2 (C-2), 68.2 (C-3), 66.1 (-CH₂-CH=CH₂), 62.1 (C-4), 61.4 (C-5), 60.8 (C-6), 55.1 (CH^{Leu}), 34.6 (C_{quart}^{Leu}), 26.6, 26.5, 23.5 (CH₃^{Leu}), 20.7, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₂₅H₃₆O₁₂N₃Cl₃ (676.6)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 676.5 (M)⁺, 574.6 (M-^tBu-Ac)⁺

0.5 g (0.77 mmol) des gebildeten *N*-[*N*-{2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosylcarbonyl}]-*L*-*tert*-leucinyl-2,2,2-trichlorethylester werden zusammen mit 1.67 g Zinkstaub in 20 ml THF vorgelegt. Unter starkem Rühren werden 1.65 ml einer 1 M wässrigen Ammoniumacetat-Lsg. zugegeben und der Ansatz 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Suspension wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und das Zink über Hyflo-Supercel[®] abgesaugt. Das Filtrat wird nacheinander mit 10 %iger wässriger Zitronensäure, Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* ist die Verbindung für die folgende Umsetzung rein genug.

Rohausbeute: 309 mg (74 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.33

C₂₃H₃₅O₁₂N₃ (545.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 546.2 (M)⁺.

Zur Verankerung des erhaltenen *N*-[*N*-{2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosylcarbonyl}]-*L*-*tert*-leucin an fester Phase werden 310 mg Aminomethylpolystyrol (0.22 mmol reakt. Gruppen) in wenig, etwa 5 ml DMF vorgequollen. 300 mg des Zuckers (0.55 mmol) und 74 mg (0.55 mmol) HOBt werden als Lsg. in jeweils etw 5 ml DMF zu der Harzsuspension gespritzt. Anschließend werden 0.09 ml (0.55 mmol) DIC zugegeben und der Ansatz 4 h unter Argon bei Raumtemp. geschüttelt. Zum Verschließen nicht umgesetzter Aminofunktionen werden anschließend 0.04 ml (0.44 mmol) Acetanhydrid und 0.036 ml (0.44 mmol) Pyridin zugegeben und die Suspension nochmals 30 min geschüttelt. Anschließend wird das Harz abfiltriert, nacheinander je dreimal mit DMF,

Dichlormethan und Methanol gewaschen und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 1752 (CO, ges. Ester), 1740 (CO, Urethan), 1656 (Amid I), 1551 (Amid II), 1368 (CH_3 , Ac), 1029 (C-O, C=C).

460 mg (0.287 mmol reakt. Gruppen) des beladenen Harzes werden in 5 ml absol. Dichlormethan unter Argon suspendiert und mit 102.6 mg (6 äq.) Dimethylaminborankomplex, gelöst in wenig, etwa 2 ml absol. Dichlormethan, versetzt. Nach 5 min Schütteln wird eine Lsg. von 33.4 mg ($2.9 \cdot 10^{-5}$ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator in 1 ml Dichlormethan zugespritzt und der Ansatz 10 min geschüttelt. Nach Abfiltrieren und Waschen des Harzes, wird die Reaktion noch einmal wiederholt, das Harz erneut gewaschen und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das so gewonnene polymergebundene Amin wird in 5 ml einer Lsg. aus Toluol und Essigsäure mit einem pH von 2 gequollen und mit 5 äq. des Aldehyds **37**, ebenfalls in 5 ml dieser Mischung gelöst, 6.5 h bei Raumtemp. geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert, nacheinander je mehrfach mit Toluol, THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 1752 (CO, ges. Ester), 1740 (CO, Urethan), 1656 (Amid I), 1551 (Amid II), 1422 (Deformationsschw. phenol. OH), 1368 (CH_3 , Ac), 1113 (C-O-Valenz, Phenol), 1029 (C-O, C=C).

4,6-O-Benzyliden-2-N-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosylazid (**50**)

Zu einer Mischung aus 708 mg (2.48 mmol) feingepulvertem 2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosylazid **G4** und 47.1 mg (0.248 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat werden 30 ml (0.2 mol) Benzaldehyddimethylacetal gegeben, der Ansatz solange geschüttelt, bis er gelartig erstarrt. Anschließend wird 2 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Das Gel wird in 20 ml einer Mischung aus gleichen Anteilen Cyclohexan und Diethylether aufgenommen, durch Zugabe von 0.03 ml Triethylamin neutralisiert, von ausgefallenem Feststoff durch Filtration befreit und *i. Vak.* eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1 \rightarrow EE/EtOH 1:1).

Ausbeute: 537 mg (58 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.5; $[\alpha]_D^{20} = -5.30$ (c=1, DMSO)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm]

7.38-7.36 (m, 5H, H_{Ar}^{Acetal}), 5.96-5.87 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.61 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.52 (d, J=5.52 Hz, 1H, OH), 5.37-5.16 (pq, J=10.65 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 4.61 (d, J=9.21 Hz, H-1),

4.49 (d, $J=5.13$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=CH}_2$), 4.23 (dd, $J=2.94$ Hz, $J=13.70$ Hz, 1H, H-6), 3.79-3.73 (m, 1H, H-6), 3.61-3.46 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm]

156.1 (CO^{AlOc}), 133.6 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H=CH}_2$), 129.0 (C^{Ar}), 128.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 128.2, 126.5 (C^{Ar}), 117.2 ($\text{CH}_2\text{-CH=}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 100.8 ($\underline{\text{C}}\text{HAr}$), 89.2 (C-1), 80.9 (C-4), 70.3 (C-5), 68.3 (C-3), 67.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=CH}_2$), 64.7 (C-6), 57.6 (C-2).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_4$ (376.1)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 378.1 (M +H) $^+$.

Bernsteinsäure-(ω -*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hexylester (51)

Eine Lsg. von 2.2 g einseitig als TBDPS-Ether geschütztem 1,6-Hexandiol (6.23 mmol), 9.36 mg Bernsteinsäureanhydrid (9.36 mmol) und 108 mg DMAP (0.89 mmol) in 30 ml absol. DMF wird auf 100 °C erwärmt, 2 h bei dieser und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.5 g (88 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.37

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.67-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.44-7.33 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 4.06 (t, $J=6.80$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.64 (t, $J=6.35$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.70-2.54 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 1.66-1.51 (m, 4H, CH_2), 1.35-1.20 (m, 4H, CH_2), 1.06 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

50.3 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

177.7 (COOH), 172.2 (CO^{Ester}), 135.6 (C^{Ar}), 134.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.5, 127.6 (C^{Ar}), 65.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCO}$), 63.8 (CH_2OSi), 32.4, 28.6, 27.0, 25.6 (CH_2), 29.0, 28.4 ($\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 25.4 (CH_3^{tBu}), 19.2 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$ (456.3)

($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$) ber.: C: 68.37 % H: 7.95 %

gef.: C: 67.47 % H: 7.66 %

[2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-((ω -*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)hexanoyl]- β -D-glucopyranosylazid (52**)**

Zu einer Suspension aus 500 mg (1.33 mmol) Zucker **50**, 333 mg (1.28 mmol) BOP-Cl und 584 mg (1.28 mmol) Anker **51** in 20 ml absol. Dichlormethan werden 0.36 ml (2.56 mmol) Triethylamin gegeben, woraufhin nach kurzer Zeit eine klare Lösung entsteht. Nach Rühren über Nacht wird die Reaktion abgebrochen, der Ansatz mit weiterem Dichlormethan verdünnt und gegen ges. NaHCO₃-Lsg. und Wasser geschüttelt. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1). Ausbeute: 309 mg (29 %); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.56; $[\alpha]_D^{20} = -4.71$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.61-7.58 (m, 5H, H^{Ar}), 7.39-7.35 (m, 10H, H^{Ar}), 5.89-5.84 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.52 (s, 1H, CH-Ar), 5.33-5.20 (m, 3H, CH₂-CH=CH₂, H-1), 4.77 (bs, 1H, NH), 4.58 (d, J=5.52 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.35 (dd, J=4.41 Hz, J=10.65 Hz, 1H, H-6), 4.04 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.88-3.84 (m, 1H, H-3), 3.63 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.61-3.51 (m, 3H, H-6, H-4, H-2), 3.35 (m, 1H, H-5), 2.73-2.63 (m, 4H, CH₂^{Bn}), 1.62-1.51, 1.40-1.30 (m, 8H, CH₂), 1.02 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

135.6 (CH₂-CH=CH₂), 134.5, 129.8, 129.5, 129.4, 129.0, 128.4, 127.6 (C^{Ar}), 118.2 (CH₂-CH=CH₂), 101.9 (CH-Ar), 81.1 (C-1), 68.3 (CH₂OCO), 68.2 (CH₂-CH=CH₂), 65.0 (CH₂OSi), 63.8 (C-6), 58.0 (C-2), 32.4, 29.0, 28.7, 28.5 (CH₂), 26.9 (CH₃^{tBu}), 25.6, 25.4 (CH₂).

C₄₃H₅₄O₁₀N₄Si (814.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 519.9 (M-TBDPS-Aloc +H)⁺.

***N*-[*N*-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-((ω -*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)hexanoyl)-butoxy]- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinylbenzylamid (**53**)**

150 mg Amin **10** (0.68 mmol) werden in 10 ml absol. DMF mit CO₂ gesättigt. Anschließend werden unter CO₂-Durchleitung nacheinander die Lösungen von 444 mg (0.545 mmol) Zucker **52** und 150 mg (0.572 mmol) Triphenylphosphin, jeweils in 5 ml absol. DMF, zugetropft. Nach 2 h unter konstantem CO₂-Strom ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Es folgt Einengen *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 350 mg (63 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 3:1) = 0.59; $[\alpha]_D^{20} = -6.10$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.63-7.59 (m, 5H, H^{Ar}), 7.38-7.09 (m, 15H, H^{Ar}), 6.62-6.51 (m, 1H, NH^{Amid}), 6.31-6.10 (m, 3H, NH^{Harnst.}, NH^{AlOc}), 5.82-5.70 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.51 (d, J=9.54 Hz, 1H, H-1), 5.27 (s, 1H, CH₂-Ar), 5.17-5.04 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.53-4.23 (m, 6H, H-3, H-4, CH₂-CH=CH₂, CH₂^{Bn}), 4.07-3.92 (m, 5H, H-2, H-5, H-6, CH^{Leu}), 3.74-3.60 (m, 6H, CH₂OCO, CH₂OSi), 2.67-2.50 (m, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.62-1.20 (m, 12H, CH₂), 1.02, 0.96 (s, 9H, CH₃^{Leu, tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

175.5, 172.5, 171.8, 170.5 (CO^{Ester}), 157.3 (CO^{AlOc}), 137.9, 137.0 (C_{ipso}^{Ar}), 135.5 (C_{Ar}^{Bn}), 134.0 (C_{ipso}^{Ar}), 132.7 (CH₂-CH=CH₂), 129.5, 128.7, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 126.2 (C^{Ar}), 117.5 (CH₂-CH=CH₂), 101.2 (CH-Ar), 81.8 (C-1), 79.0 (C-3), 77.2 (C-4), 68.7 (C-5), 68.0 (CH₂OCO), 66.0 (C-6), 64.6 (CH₂-CH=CH₂, CH₂OSi), 60.8 (C-2), 56.2 (CH^{Leu}), 43.2 (CH₂^{Bn}), 34.7 (C_{quart}^{Leu}), 34.8 (C_{quart}^{tBu}), 32.4, 31.1, 29.6, 29.2 (CH₂), 26.7 (CH₃), 25.5 (CH₂).

C₅₇H₇₄O₁₂N₄Si (1034.6)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1035.5 (M + H)⁺

(C₅₇H₇₄O₁₂N₄Si) ber.: C: 76.11 % H: 7.21 % N: 5.41 %

gef.: C: 75.94 % H: 7.23 % N: 5.40 %

***N*-[*N*-(2-*N*(2'-Hydroxy-3'-*tert*-butyl-5'-pivaloyl-benzylidenamino)-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*(ω-hydroxy)octanoyl)-butoxy]-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinyll-benzylamid, polymer gebunden (55)**

Zu einer Lsg. von 325 mg Zucker **53** ($3.18 \cdot 10^{-4}$ mol) in 20 ml THF werden nacheinander 0.06 ml Essigsäure (1.04 mmol) und 0.47 ml einer TBAF-Lsg. (1M in THF) zugetropft. Nach 42 h Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 0.4 ml Methanol (9.88 mmol) abgebrochen und die Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:4). Ausbeute: 121 mg (49 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:5) = 0.28; $[\alpha]_D^{20} = -5.83$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.28-7.09 (m, 10H, H^{Ar}), 6.47-6.39 (m, 3H, NH), 5.89-5.80 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.51-5.45 (m, 2H, H-1, NH), 5.24-5.05 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.53-4.21 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, CH^{Leu}, H-6), 4.05-3.92 (m, 4H, CH₂^{Bn}, H-6, H-5), 3.73 (bs, 2H, CH₂OCO), 3.59 (t, J=6.60 Hz, 2H, CH₂OH), 2.55-2.49 (m, 2H, CH₂^{Bernsteins.}), 2.43-2.38 (m, 2H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.59-1.49 (m, 4H, CH₂), 1.34-1.30 (4H, CH₂), 0.93 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

$C_{41}H_{56}O_{12}N_4$ (796.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 797.7 (M +H)⁺

($C_{41}H_{56}O_{12}N_4$) ber.: C: 61.19 % H: 7.19 % N: 7.14 %

gef.: C: 60.70 % H: 8.09 % N: 8.66 %

300 mg Tentagel[®] S COOH (0.26 mmol/g; $7.67 \cdot 10^{-5}$ mol reakt. Gruppen) wird in wenig, etwa 2 ml DMF suspendiert und anschließend in rascher Folge mit Lösungen von 120 mg Zucker ($1.53 \cdot 10^{-4}$ mol) und 20.7 mg HOBt ($1.53 \cdot 10^{-4}$ mol) in jeweils etwa 5 ml DMF versetzt. Weiterhin werden 24 μ l DIC ($1.53 \cdot 10^{-4}$ mol) und 0.95 mg DMAP ($7.77 \cdot 10^{-6}$), als Lsg. in 2 ml DMF zugegeben. Nach Schütteln über Nacht wird das Harz abfiltriert, nacheinander mehrfach mit DMF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz *i. Hochvak.* getrocknet.

98 mg des eingesetzten Zuckers werden aus dem Eluat durch Säulenchromatographie zurückgewonnen, das entspricht einer Kupplungsausbeute von 20 %.

Das Harz wird in 5 ml absol. THF gequollen, mit einer Lsg. von 226 mg Dimedon (1.61 mmol) und nach 5 min mit einer Lsg. von 29 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($2.51 \cdot 10^{-5}$ mol), in 5 bzw. 2 ml absol. THF, versetzt. Nach 24 h Schütteln unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. wird das Harz abfiltriert und nacheinander mehrfach mit THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen. Nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz *i. Hochvak.* wird das Harz in einer Mischung von Toluol und Essigsäure mit einem pH von 4 suspendiert und mit einer Lsg. von 110 mg Aldehyd **37** ($3.95 \cdot 10^{-4}$ mol), ebenfalls in mit Essigsäure acidifiziertem Toluol, versetzt. Nach 3 d Schütteln bei Raumtemp. wird erneut abfiltriert, das Harz mit Toluol, THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Aus der Menge des aus den gesammelten Eluaten zurückgewonnenen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigten Aldehyd, wird die Kupplungsausbeute zu 76 % bestimmt.

2-N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose (57)

22.7 g 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosaminhydrochlorid **G2** (59.2 mmol) werden in 230 ml Wasser gelöst und mit 19.3 g NaHCO₃ (0.23 mol) versetzt. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen ist, werden 22.5 g FmocCl (88.8 mmol) in 230 ml absol. Chloroform, zugetropft und der Ansatz bei Raumtemp. über Nacht kräftig gerührt. Die Wasserphase wird mehrfach mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organ. Phasen anschließend mit ges. NaCl-

Lsg. gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 10.7 g (32 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.37

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.82 (d, $J=8.82$ Hz, 2H, H4-, H5-Fmoc), 7.75-7.24 (m, 6H, H1-, H8-, H2-, H3-, H-6, H7-Fmoc), 5.72 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, H-1), 5.22-5.07 (m, 2H, H-3, H-4), 4.42-4.11 (m, 4H, H-2, H-5, H-6), 3.99-3.80 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Fmoc}}$), 2.09, 2.01, 1.97 (CH_3^{Ac}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

170.9, 170.6, 169.3 (CO^{Ac}), 155.7 (CO^{Fmoc}), 143.6 (C1a-, C8a-Fmoc), 141.3 (C4a-, C5a-Fmoc), 127.8, 127.1, 124.9, 120.0 (C1 – C8-Fmoc), 92.5 (C-1), 72.3 (C-3), 67.9 (C-4), 67.2 (C-5), 61.6 (C-6), 47.0 (C-2), 20.8, 20.6, 20.5 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{N}$ (568.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 569.7 (M+H) $^+$.

2-N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylazid (58)

Man legt 2 g Zucker **57** (3.52 mmol) unter Argon in 50 ml absol. Dichlormethan vor und tropft nacheinander 0.73 ml Trimethylsilylazid (5.48 mmol) und 83 μl Zinn(IV)chlorid (0.71 mmol) hinzu. Nach Stehen über Nacht ist die Umsetzung beendet und die Reaktion wird durch Hydrolyse abgebrochen. Man wäscht zweimal mit Wasser, entsäuert mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und wäscht nochmals mit Wasser. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.7 g (88 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.67

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.74 (d, $J=7.35$ Hz, 2H, H4-, H5-Fmoc), 7.53-7.24 (m, 6H, H1-, H8-, H2-, H3-, H-6, H7-Fmoc), 5.24-4.76 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.41-4.11 (m, 4H, H-2, H-5, H-6), 3.99-3.57 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Fmoc}}$), 2.09, 2.01, 1.97 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}_4$ (551.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 552.4 (M+H) $^+$

IR [cm^{-1}] : ν = 2118.9 (N_3).

[2-*N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-amino-2-desoxy-6-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy]- β -D-glucopyranosylazid (60)

Zu 7 g Zucker **58** (12.7 mmol) in 70 ml einer Mischung von absol. Chloroform und absol. Methanol (6:1) werden unter Argon 16 ml einer 0.2 N Natriummethanolat-Lsg. zugetropft und der Ansatz bei Raumtemp. gerührt. Nach 5 min trübt sich die Lsg. und der Ansatz erstarrt gelartig. Nach Absaugen wird der erhaltene farblose Feststoff ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Rohausb.: 5.4 g (quant.)

5.4 g (12.7 mmol) Zucker werden zusammen mit 1.74 g (25.7 mmol) Imidazol in 50 ml absol. DMF unter Argon mit 4.41 ml (16.7 mmol) TBDPS-Cl versetzt. Nach etwa 4 h Rühren bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und die Reaktion wird durch Zugabe von 3.6 ml (0.09 mol) Methanol abgebrochen. Das Lösemittel wird *i. Hochvak.* entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 4.86 g (58 %); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.61; $[\alpha]_D^{20} = -12.32$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.74-7.66 (m, 6H, H_{ortho}^{TBDPS}, d, J=7.71 Hz, 2H, H₄-, H₅-Fmoc), 7.57-7.29 (m, 12H, H_{meta},
para^{TBDPS}, H₁-, H₈- H₂-, H₃-, H₆-, H₇-Fmoc), 5.02 (bs, 1H, H-1), 4.60-4.45 (m, 3H, H-2, H-3,
H-4), 4.19 (pt, 1H, J=6.24 Hz, 1H, H-6), 4.11 (pt, J=7.35 Hz, J=6.99 Hz, 1H, H-6), 3.91 (bs,
2H, CH₂^{Fmoc}), 3.64 (bs, 1H, H-5), 3.44 (bs, 1H, OH), 3.25 (bs, 1H, OH), 1.05 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

156.6 (CO^{Fmoc}), 143.7 (C_{1a}- C_{8a}-Fmoc), 141.3 (C_{4a}-, C_{5a}-Fmoc), 135.6 (C_{Ar}^{TBDPS}), 132.9,
132.7 (C_{ipso}^{Ar,TBDPS}), 129.9 (C_{Ar}^{TBDPS}), 129.0, 128.2 (C₃-, C₆-Fmoc), 127.8, 127.1 (C₂-, C₇-
Fmoc), 125.3 (C₁-, C₈-Fmoc), 120.0 (C₄-, C₅-Fmoc), 88.1 (C-1), 74.2 (C-3), 72.0 (C-4), 67.1
(CH₂-Fmoc), 64.0 (C-6), 47.1 (C-2), 26.8 (CH₃^{tBu}), 21.0 (C_{quart}^{tBu}).

C₃₇H₄₀O₆N₄Si (664.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 607.9 (M-^tBu)⁺.

[2-*N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-acetyl]- β -D-glucopyranosylazid (62)

Zu einer Lsg. von 4.76 g (7.16 mmol) Zucker **60** in 26 ml Pyridin werden bei 0 °C 6.4 ml (67.7 mmol) Essigsäureanhydrid getropft. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. und 6 h Rühren zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz an. Das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt, der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt und das Produkt ohne weitere Charakterisierung für die folgende Umsetzung verwendet.

Ausbeute: 5.3 g (98 %); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.69

$C_{41}H_{44}O_8N_4Si$ (748.4)

Zu 5.1 g des Zuckers (6.75 mmol) in einer Mischung aus 82 ml THF und 1.3 ml Essigsäure werden bei Raumtemp. 10.2 ml TBAF-Lsg. (1M in THF) gegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 8.5 ml Methanol abgebrochen und die Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 2.94 g (85 %); farbloser aufgeschäumter Feststoff; $[\alpha]^{20}_D = -30.44$ (c=1, $CHCl_3$)

300 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm]

7.74 (d, $J=7.35$ Hz, 2H, H4-, H5-Fmoc), 7.53-7.24 (m, 6H, H1-, H8-, H2-, H3-, H6-, H7-Fmoc), 5.24-4.76 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.41-4.11 (m, 4H, H-2, H-5, H-6), 3.99-3.57 (m, 2H, CH_2^{Fmoc}), 2.09, 2.01 (CH_3^{Ac}).

$C_{25}H_{26}O_8N_4$ (510.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 510.1 (M) $^+$

($C_{25}H_{26}O_8N_4$) ber.: C: 58.80 % H: 5.14 % N: 10.98 %

gef.: C: 57.92 % H: 5.11 % N: 10.82 %

[2-*N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-acetyl-6-*O*-benzyloxy]- β -D-glucopyranosylazid (63)

1.9 g Zucker **62** (3.80 mmol) in 5 ml absol. Dichlormethan werden zu einer Suspension von 1.31 g Silber(I)oxid (Darstellung s. **64**) (5.56 mmol) in 20 ml absol. Dichlormethan gegeben. Zu dieser Mischung werden 0.5 ml Benzylbromid (4.47 mmol) getropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Silberoxid wird durch Filtrieren über Hyflo-Supercel[®] entfernt und das Filtermaterial mit Dichlormethan gewaschen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 1.15 g (45 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.37

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.74 (d, $J=7.71$ Hz, 2H, H4-, H5-Fmoc), 7.56-7.24 (m, 11H, H1-, H8-, H2-, H3-, H-6, H7-Fmoc, $\text{H}_{\text{Ar}}^{\text{Bn}}$), 5.27-5.00 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.75-4.20 (m, 4H, H-2, H-5, H-6), 3.70-3.60 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Fmoc}}$, CH_2^{Bn}), 2.09, 2.01 (CH_3^{Ac}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

170.8, 169.4 (CO^{Ac}), 155.6 (CO^{Fmoc}), 143.7 (C1a-, C8a-Fmoc), 141.3 (C4a-, C5a-Fmoc), 128.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 125.2, 124.9 120.0 (C1 – C8-Fmoc, $\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Bn}}$), 88.6 (C-1), 75.5 (C-3), 73.6 (CH_2^{Bn}), 72.0 (C-4), 68.9 (C-5), 68.5 ($\text{CH}_2^{\text{Fmoc}}$), 67.1 (C-6), 55.8 (C-2), 20.7, 20.6 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}_4$ (600.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 600.8 (M) $^+$.

Bernsteinsäure-(8-benzyloxy)octylester¹¹⁵ (64)

Darstellung des Silberoxids :

13.8 g (0.344 mol) Natriumhydroxid werden in 300 ml Wasser auf 80 – 90 °C erwärmt und zu einer ebenfalls auf diese Temperatur erhitzten Lösung von 60 g (0.354 mol) Silbernitrat in 300 ml Wasser gegeben. Die entstehende Suspension wird rasch filtriert und der Filterkuchen nacheinander mit 400 ml heißem Wasser, 400 ml 95 %igem Ethanol und 400 ml reinem Ethanol gewaschen. Die Kristalle werden *i. Vak.* getrocknet.

Das frisch hergestellte Silber(I)oxid wird in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und die Suspension mit 7.75 g (53 mmol) 1,8-Octandiol und 6.91 ml (58 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach 8 h Rühren bei Raumtemp. wird über Hyflo-Supercel[®] abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und das Eluat *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 3.06 g (22 %); (Lit¹¹⁶.: 78 %); gelbe Flüssigkeit; R_f (CH/EE 1:1) = 0.47

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ [ppm]

7.40-7.30 (m, 5H, H^{Ar}), 4.72 (s, 2H, PhCH_2O), 3.60 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.45 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.64-1.49 (m, 4H, CH_2), 1.31-1.22 (m, 8H, CH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 238.0 (M+H) $^+$

($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2 + 0.5 \text{CHCl}_3$) ber.: C: 62.87 % H: 8.34 %

gef.: C: 63.94 % H: 8.57 %

¹¹⁵ M. Tanabe, R. H. Peters, *Org. Synth. Coll. Vol. VII* **1990**, 386. (Ag_2O); A. Bouzide, G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5945-5948.

¹¹⁶ A. B. Kulkarni, A. Sharma, S. Gamre, S. Chattopadlya, *Synthesis* **2004**, 4, 595-599.

Zu 1.95 g (19.5 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 226 mg (1.86 mmol) DMAP in 20 ml absol. DMF wird eine Lösung von 3.06 g (12.97 mmol) Benzyloxyoctanol, in 10 ml absol. DMF, getropft und der Ansatz auf 100 °C erwärmt. Es ist eine Farbvertiefung nach rot-braun zu beobachten und nach 3 h mittels DC kein Edukt mehr zu detektieren. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 4.18 g (96 %); gelbes Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.45

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.32-7.24 (m, 5H, H^{Ar}), 4.49 (s, 2H, CH_2^{Bn}), 4.07 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.45 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OBn), 2.68-2.56 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 1.61-1.57 (m, 4H, CH_2), 1.29-1.21 (m, 8H, CH_2).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

177.3, 172.2 (CO), 138.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 128.6, 128.2, 127.7, 127.5 (C^{Ar}), 72.8, 70.4 ($\text{CH}_2^{\text{Bernsteins.}}$), 64.9 (CHOCO), 29.6, 29.2, 28.9, 28.5, 25.7 (CH_2), 21.0 (CH_2OBn), 14.2 (CH_2^{Bn}).

$\text{C}_{57}\text{H}_{74}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{Si}$ (1034.6)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 987.5 ($\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}^+$), 1036.6 ($\text{M}+\text{H}^+$)

($\text{C}_{57}\text{H}_{74}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{Si}$) ber.: C: 66.11 % H: 7.20 %

gef.: C: 66.20 % H: 7.26 %

6-O-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-2-N-allyloxycarbonyl- β -D-glucoopyranosylazid (65)

920 mg (1.75 mmol) **G4** werden in 4 ml absol. DMF mit 240 mg (3.54 mol) Imidazol versetzt. Zu dieser Mischung werden 0.61 ml (2.3 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid gegeben und der Ansatz bei Raumtemp. unter Argon 3 h gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktion durch Zugabe von 0.5 ml Methanol abgebrochen und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen und die organ. Phase nachfolgend über MgSO_4 getrocknet und *i. Vak.* eingeeengt. Reinigung des erhaltenen gelben Öls erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 1:4).

Ausbeute: 834 mg (91 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (PE/EE 1:8) = 0.70; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.3$ ($c=1$, CHCl_3)

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.68-7.66 (m, 4H, H^{Ar}), 7.42-7.37 (m, 6H, H^{Ar}), 5.94-5.84 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (d, $J=18.4$ Hz, 1H, H-1), 5.21 (d, $J=11.1$ Hz, 1H, H-4), 4.57 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, H-2), 3.92 (m, 2H, H-6), 3.67 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.51 (m, 1H, H-5), 1.03 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_4\text{Si}$ (526.3)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 594.3 (M+Na)⁺, 466.3 (M+Na-*tert*-Butyl-N₂)⁺.

[2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-O-((*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-O-(ω -benzyloxy)octanoyl)-butoxy]- β -D-glucopyranosylazid (66)

9 g Zucker **65** (17.4 mmol) werden zusammen mit 1.40 g BOP-Cl (5.4 mmol) und 1.9 g der Ankersäure **64** (5.4 mmol) als Suspension in 50 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Bei Zugabe von 1.62 ml Triethylamin (11.4 mmol) klärt sich der Ansatz zu einer gelblichen Lösung. Nach 22 h Rühren unter Argon bei Raumtemp. wird mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organ. Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* konzentriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.92 g (40 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.70

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.65-7.62 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.42-7.35 (m, 11 H, H_{meta, para}^{TBDPS}, H_{Ar}^{Bn}), 5.93-5.57 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.31-5.18 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 5.10-4.99 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.63-4.49 (m, 3H, H-4, CH₂^{Bn}), 4.05 (pt, J=6.27 Hz, 2H, H-6), 3.96 (d, J=3.66 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 3.68-3.64 (m, 1H, H-5), 3.58 (s, 2H, CH₂OBn), 2.70-2.64 (m, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.60-1.58 (m, 4H, CH₂), 1.30-1.22 (m, 8H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

173.0, 172.9 (CO^{Bernsteins.}), 155.8 (CO^{Alloc}), 138.7 (-CH₂-CH=CH₂), 135.7, 135.6, 135.5, 129.6, 127.8, 127.7, 127.6 (C^{Ar}), 117.8 (-CH₂-CH=CH₂), 88.7 (C-1), 77.5 (C-3), 75.7 (C-4), 72.9 (CH₂^{Bn}), 70.4 (CH₂OCO), 69.3 (C-5), 66.0 (C-6), 65.4 (CH₂OBn), 63.3 (-CH₂-CH=CH₂), 52.2 (C.2), 29.7, 29.5, 29.2, 28.5, 27.5 (CH₂), 26.8 (CH₃^{tBu}), 26.1, 25.8 (CH₂).

C₄₅H₆₀O₁₀N₄Si (844.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 764.1 (M-Ph)⁺, 708.9 (M-^tBu-Ph)⁺

[2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4-*O*-acetyl-6-*O*-((*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω -benzyloxy)octanoyl)-butoxy]- β -D-glucopyranosylazid (67)

Bei 0 °C wird eine Lösung von 370 mg (0.44 mmol) Zucker **66** in 5 ml Pyridin tropfenweise mit 0.2 ml (2.1 mmol) Acetanhydrid versetzt und der Ansatz 21 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* wird der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach erneutem Einengen *i. Vak.* mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 322 mg (83 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.54; $[\alpha]_D^{20} = -2.51$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.68-7.59 (m, 5H, H_{Ar}^{Bn}), 7.43-7.31 (m, 10H, H_{Ar}^{TBDPS}), 5.93-5.82 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.30-5.20 (m, 5H, H-1, H-3, H-4, CH₂-CH=CH₂), 4.56 (d, J=5.13 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.48 (s, 2H, CH₂^{Bn}), 4.03 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.78-3.68 (m, 2H, H-6), 3.58-3.54 (m, 1H, H-5), 3.45 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.56 (ps, 4H, CH₂^{Bernsteins.}), 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.59-1.57 (m, 4H, CH₂), 1.40-1.30 (m, 8H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

172.3, 171.0, 169.2 (CO), 138.7 (C_{ipso}^{Ar}), 135.7, 134.8 (C^{Ar}), 133.1, 132.5 (C_{ipso}^{Ar}), 129.7, 128.4, 127.7, 127.5 (C^{Ar}), 88.3 (C-1), 76.7 (C-3), 72.9 (CH₂OCO), 72.6 (C-4), 70.4 (CH₂OBn), 67.9 (C-5), 65.0 (CH₂-CH=CH₂), 62.3 (C-6), 56.0 (C-2), 29.7, 29.3, 29.2, 29.0 (CH₂), 26.9 (C_{quart}^{tBu}), 26.6 (CH₃^{tBu}), 26.1, 25.8 (CH₂), 20.6 (CH₃^{Ac}).

***N*-[*N*-{2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4-*O*-acetyl-6-*O*-((*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω -benzyloxy)octanoyl)-butoxy}- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinyll-benzylamid (68)**

95 mg Amin **10** (0.43 mmol) werden in 5 ml absol. DMF mit CO₂ gesättigt. Unter konstanter CO₂-Durchleitung werden nacheinander Lösungen von 306 mg (0.345 mmol) Zucker **67** und 95 mg (0.36 mmol) Triphenylphosphin in jeweils 5 ml absol. DMF zugespritzt und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen *i. Hochvak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 300 mg (79 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.77; $[\alpha]_D^{20} = 3.80$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.66-7.63 (m, 5H, H^{Ar}), 7.32-7.20 (m, 20 H, H^{Ar}), 6.89 (bs, 1H, NH), 5.84-5.72 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.60 (bs, 3H, NH), 5.14-5.04 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-4, -CH₂-CH=CH₂), 4.17-4.11 (m, 2H, H-5, H-6), 3.98 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.88-3.80 (m, 1H, H-6), 3.76-3.54 (m,

4H, OCH₂^{Bn}, NCH₂^{Bn}), 3.44 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.53-2.42 (m, 4H, CH₂^{Bernteins.}), 1.91 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.61-1.57 (m, 4H, CH₂), 1.54-1.40 (m, 8H, CH₂), 0.97, 0.93 (s, 9H, CH₃^{tBu, tLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

172.9, 171.9, 170.9, 169.3 (CO^{Ester, Amid}), 157.0, 156.6 (CO^{Urethan, Harnst.}), 138.7, 138.0 (C_{ipso}^{Ar}, -CH₂-CH=CH₂), 135.7 (C^{Ar}), 133.2, 133.2 (C_{ipso}^{Ar}), 132.7, 129.8, 129.5, 129.4, 128.3, 127.9, 127.5 (C^{Ar}), 117.6 (-CH₂-CH=CH₂), 81.0 (C-1), 75.2 (C-3), 74.1 (C-4), 72.9 (CH₂OCO), 70.4 (-CH₂-CH=CH₂), 68.4 (C-2), 66.0 (C-6), 64.8 (CH₂OBn), 62.4 (OCH₂^{Bn}), 55.3 (CH^{tLeu}), 43.4 (NCH₂^{Bn}), 29.7, 29.4, 29.2, 29.1, 28.7, 28.6, 26.9 (CH₂), 26.7 (CH₃^{Ac}), 26.6 (CH₃^{tBu, tLeu}).

C₆₁H₈₂O₁₃N₄Si (1106.7)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1129.1 (M+Na)⁺.

***N*-[*N*-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4-*O*-acetyl-6-*O*-((*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω-hydroxy)octanoyl)-butoxy)-β-*D*-glucopyranosyl]-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinyll-benzylamid (69)**

1.4 g (1.23 mmol) Zucker **68** werden in 24 ml einer Mischung von Trifluoressigsäure, Wasser und Dimethylsulfid im Verhältnis 85:5:10 gelöst und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Lsg. eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit MgSO₄ und erneutem Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:4).

Ausbeute: 954 mg (74 %); farbloser aufgeschäumter Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.14

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.24-7.18 (m, 15H, H^{Ar}), 6.09-5.73 (m, 5H, NH, -CH₂-CH=CH₂), 5.47 (bs, 1H, OH), 5.24-5.13 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-4, -CH₂-CH=CH₂), 4.47-4.11 (m, 4H, H-5, H-6, -CH₂-CH=CH₂), 3.98 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.88-3.80 (m, 1H, H-6), 3.76-3.54 (m, 2H, NCH₂^{Bn}), 3.44 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OH), 2.53-2.42 (m, 4H, CH₂^{Bernteins.}), 1.91 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.61-1.57 (m, 4H, CH₂), 1.54-1.40 (m, 8H, CH₂), 0.97, 0.93 (s, 9H, CH₃^{tBu, tLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

173.0, 172.8, 171.5 (CO^{Ester, Amid}), 157.1 (CO^{Urethan, Harnst.}), 138.0 (-CH₂-CH=CH₂), 133.6, 133.2 (C^{Ar}), 128.5, 127.9, 127.4 (C^{Ar}), 117.5 (-CH₂-CH=CH₂), 83.0 (C-1), 75.2 (C-3), 74.1 (C-4), 72.9 (CH₂OCO), 70.4 (-CH₂-CH=CH₂), 68.4 (C-2), 66.0 (C-6), 64.8 (CH₂OH), 55.3 (CH^{tLeu}), 43.4 (NCH₂^{Bn}), 29.7, 29.4, 29.2, 29.1, 28.7, 28.6, 26.9 (CH₂), 26.7 (CH₃^{Ac}), 26.6 (CH₃^{tBu, tLeu}).

C₅₄H₇₆O₁₃N₄Si (1016.6)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 899.3 (M-Aloc-^tBu+Na)⁺.

***N*-[*N*-{2-*N*(2'-Hydroxy-3'-*tert*-butyl-5'-pivaloyl-benzylidenamino)-2-desoxy-4-*O*-acetyl-6-*O*-((*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω -hydroxy)octanoyl)-butoxy}- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinyll-benzylamid, polymer gebunden (72)**

930 mg Zucker **69** ($9.16 \cdot 10^{-4}$ mol), sowie 124 mg (0.92 mmol) HOBt, jeweils gelöst in 10 ml absol. DMF, werden unter Argon zu in 5 ml absol. DMF vorgequollenem Harz (Tentagel® S COOH; 0.26 mmol/g; $4.59 \cdot 10^{-4}$ mol reakt. Gruppen) gespritzt. Nach 5 min Schütteln werden 0.14 ml DIC ($9.0 \cdot 10^{-4}$ mol) und nach weiteren 5 min 6 mg DMAP ($5 \cdot 10^{-5}$ mol), gelöst in 2 ml absol. DMF, zugegeben. Nach Schütteln über Nacht bei Raumtemp. wird das Harz abfiltriert, jeweils mehrfach mit DMF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und anschließend *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Anhand der Menge des aus dem Eluat zurückgewonnenen Zuckers wird eine Kupplungsausbeute von etwa 60 % ermittelt.

Das Harz ($2.76 \cdot 10^{-4}$ mol reakt. Gruppen) wird in 5 ml absol. THF vorgequollen. Zu dieser Suspension wird eine Lsg. von 1.35 g (9.2 mmol) Dimedon in absol. 10 ml THF gespritzt. Nach 5 min Schütteln 173 mg Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0), als Lsg. in 2 ml THF, zugesetzt. Der Ansatz wird unter Licht- und Luftausschluß 24 h geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert, jeweils mehrfach mit THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und anschließend *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 1.74 g beladenes Harz

105 mg des Harzes ($2.6 \cdot 10^{-5}$ mol reakt. Gruppen) werden in 2 ml Toluol/Essigsäure (pH = 4) vorgequollen und mit einer Lsg. von 37 mg ($1.3 \cdot 10^{-4}$ mol) Aldehyd **37** in 2 ml Toluol 48 h bei Raumtemp. geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert, jeweils mehrfach mit Toluol, THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und anschließend *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die Ausbeute wird anhand des aus den vereinigten Eluaten zurückgewonnenen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigten Aldehyds zu 35 % bestimmt.

(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-6-*O*-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω -(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decanoyl)- β -D-glucopyranosylazid (73)

6.9 g Zucker **65** (13.11 mmol), 1.13 g BOP-Cl (4.37 mmol) und 1.86 g der Säure **33b** (4.37 mmol) werden als Suspension in 50 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Es werden 1.3 ml Triethylamin (8.74 mmol) zugetropft, wodurch eine schwach gelbe, klare Lsg. entsteht. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle beendet. Der Ansatz wird anschließend dreimal mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen, die vereinigten organ. Phasen mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.26 g (31 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 6:1) = 0.26; [α]_D²⁰ = -39.7 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.72-7.65 (m, 8H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.49-7.35 (m, 12H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 5.96-5.85 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.20 (pt, J=7.71 Hz, 1H, H-1), 4.97 (dd, J=9.57 Hz, J=1.1 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.71 (d, J=5.16 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.20 (t, J=4.77 Hz, 1H, H-2), 3.95-3.82 (m, 3H, H-3, H-4, H-6), 3.62-3.57 (m, 3H, CH₂OCO, H-6), 3.53-3.43 (m, 1H, H-5), 2.88 (bs, 1H, OH), 2.36 (t, J=7.35 Hz, CH₂OSi), 1.61-1.49 (m, 4H, CH₂), 1.36-1.25 (m, 10H, CH₂), 1.03 (s, 18H, CH₃^{TBDPS}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

174.7 (CO^{Ester}), 155.8 (CO^{Alc}), 135.6 (C_{ortho}^{Ar}), 135.5 (-CH₂-CH=CH₂), 135.4 (C_{ipso}^{Ar}), 129.9, 129.4, 127.8, 127.5 (C_{meta, para}^{Ar}), 117.8 (-CH₂-CH=CH₂), 88.9 (C-1), 76.6 (C-5), 74.6 (C-3), 70.1 (C-4), 66.0 (CH₂OCO), 64.0 (C-6), 63.9 (-CH₂-CH=CH₂), 60.4 (CH₂OSi), 55.4 (C-2), 34.3, 33.7, 32.6, 30.2, 29.4 (CH₂), 26.9 (CH₃^{tBu}), 29.8, 24.9 (CH₂).

C₅₂H₇₀O₈N₄Si₂ (934.7)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 877.7 (M-^tBu)⁺

(C₅₂H₇₀O₈N₄Si₂) ber.: C: 66.76 % H: 7.55 % N: 5.99 %

gef.: C: 66.63 % H: 7.85 % N: 5.20 %

(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω -(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decanoyl)- β -D-glucopyranosylazid (74)

Eine Lsg. von 1.26 g Zucker **73** (1.35 mmol) in 20 ml Pyridin wird auf 0 °C gekühlt und mit 0.6 ml Acetanhydrid (6.39 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 1.18 g (89 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.63; $[\alpha]_D^{20} = -6.91$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.66-7.63 (m, 8H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.39-7.33 (m, 12H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 5.88-5.84 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.29-5.18 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.81 (d, J=8.46 Hz, 1H, NH), 4.55 (pd, J=4.77 Hz, -CH₂-CH=CH₂), 3.78-3.59 (m, 5H, H-5, H-6, CH₂OCO), 2.26 (t, J = 7.35 Hz, 2H, CH₂OSi), 1.90 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.58-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.24-1.22 (m, 10H, CH₂), 1.03 (s, 18H, CH₃^{TBDPS}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

173.8 (CO^{Ester}), 168.9 (CO^{Ac}), 155.5 (CO^{AlOc}), 135.6 (C_{ortho}^{Ar}), 135.5 (-CH₂-CH=CH₂), 135.5 (C_{ipso}^{Ar}), 129.0, 128.2, 127.7, 127.5 (C_{meta, para}^{Ar}), 117.9 (-CH₂-CH=CH₂), 88.6 (C-1), 76.7 (C-5), 72.1 (C-3), 68.0 (C-4), 66.1 (CH₂OCO), 64.0 (C-6), 62.2 (-CH₂-CH=CH₂), 60.4 (CH₂OSi), 55.8 (C-2), 34.1, 32.6, 29.4 (CH₂), 26.9, 26.6 (CH₃^{tBu}), 25.8, 24.9 (CH₂), 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₅₂H₇₃O₉N₄Si (977.7)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 920.8 (M-^tBu)⁺

(C₅₂H₇₃O₉N₄Si) ber.: C: 66.28 % H: 7.52 % N: 5.73 %

gef.: C: 66.29 % H: 7.73 % N: 5.12 %

***N*[(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-(ω-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decanoyl)-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylbenzylamid (75)**

Zu einer mit CO₂ gesättigten Lsg. von 330 mg Amin **10** (1.5 mmol) in 5 ml absol. DMF werden nacheinander Lösungen von 976 mg Zucker **74** (1.2 mmol) und 330 mg PPh₃ (1.26 mmol), ebenfalls gelöst in jeweils 5 ml absol. DMF, unter permanenter CO₂-Durchleitung zugespritzt. Nach 2 h im CO₂-Durchstrom und weiteren 14 h unter CO₂-Atmosphäre ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (72 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.62; $[\alpha]_D^{20} = 16.96$ (c=1.67, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.60-7.58 (m, 8H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.40-7.21 (m, 17H, H_{meta, para}^{TBDPS}, H_{Ar}^{Bn}), 6.75 (bs, 1H, NH), 5.84-5.71 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.56 (bs, 3H, NH, H-1), 5.33-5.06 (m, 6H, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, H-2, H-3), 4.55-4.47 (m, 3H, H-4, CH₂^{Bn}), 4.18-4.07 (m, 1H, H-5), 3.79-3.52

(m, 6H, CH₂OSi, CH₂OCO, H-6), 1.87 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.55-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.40-1.29 (m, 10H, CH₂), 1.02, 0.98, 0.93 (s, 1H, CH₃^{Bu, Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

174.4, 170.9, 169.0 (CO^{Ester, Amid}), 157.0 (CO^{Harnst.}), 156.6 (CO^{Aloc}), 138.0 (-CH₂-CH=CH₂), 125.8, 135.7, 135.6 (C^{Ar}), 134.1, 133.2, 132.6 (C_{ipso}^{Ar}), 129.5, 128.6, 127.6, 127.5 (C^{Ar}), 117.5 (-CH₂-CH=CH₂), 81.1 (C-1), 75.1 (C-5), 73.4 (C-3), 68.5 (C-4), 65.9 (C-6), 64.0 (CH₂-CH=CH₂), 62.4 (C-2), 43.5 (CH₂^{Bn}), 35.0 (C_q^{Leu}), 34.1 (CH₂OCO), 32.6 (CH₂OSi), 29.5, 29.4, 29.1 (CH₂), 26.9, 26.7, 26.6 (CH₃^{Bu, Leu}), 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₆₈H₉₂O₁₁N₄Si₂ (1196.8)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1139.9 (M^{-Bu})⁺, 1197.9 (M+H)⁺

(C₆₈H₉₂O₁₁N₄Si₂ + 1.5 CHCl₃) ber.: C: 60.61 % H: 6.85 % N: 4.07%

gef.: C: 60.84 % H: 6.47 % N: 4.71 %

***N*[(3-*O*-Acetyl-2-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy)benzyliden-2-amino-2-desoxy-6-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3-*O*-(ω-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decanoyl)-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (76)**

1.0 g Zucker **75** (0.84 mmol) werden mit 8.2 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (7.1 * 10⁻⁶ mol) als Katalysator und 0.38 ml Trimethylsilyldimethylamin (2.37 mmol) als Allylfänger in 20 ml absol. Dichlormethan unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß bei Raumtemp. gerührt, bis die Abspaltung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen ist (ca. 30 min). Anschließend wird der Ansatz mit Wasser gewaschen, die organ. Phase mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Es erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 40:1).

Ausbeute: 810 mg (87 %); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.76

Das Produkt wird ohne weitergehende Charakterisierung zur folgenden Iminbildung verwendet.

810 mg (8.76 * 10⁻⁴ mol) des Zuckers und 244 mg (8.76 * 10⁻⁴ mol) des Aldehyds **37** werden zusammen mit MgSO₄ in 20 ml absol. Isopropanol unter einer Argonatmosphäre bei Raumtemp. gerührt. Nach Rühren über Nacht wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) abgebrochen. Es wird von Magnesiumsulfat abfiltriert, das Filtrat *i. Vak.* eingengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 596 mg (50 %); gelber, aufgeschäumter Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.56; [α]_D²⁰ = 76.63 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

13.28 (s, 1H, N=CH), 8.53 (s, 1H, OH), 7.67-7.57 (m, 9H, H_{ortho}^{TBDPS}, H-4), 7.46-7.40 (m, 12H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 7.15 (bs, 5H, H_{Ar}^{Bn}), 7.06 (d, J=2.55 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.00 (d, J=9.93 Hz, 1H, NH), 6.92 (d, J=2.55 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.37 (d, J=9.54 Hz, 1H, NH), 5.48 (t, J=9.54 Hz, 1H, H-1), 5.36 (t, J=9.18 Hz, 1H, H-3), 5.18 (t, J=9.54 Hz, 1H, H-2), 4.26 (dd, J=6.24 Hz, J=15.06 Hz, 1H, H-6), 4.11-4.06 (m, 3H, H-6, CH₂OCO), 3.92 (d, J=9.57 Hz, 1H, CH^{Leu}), 3.70 (bs, 2H, CH₂^{Bn}), 3.60 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.44-3.38 (m, 1H, H-5), 2.12-2.06 (m, 2H, CH₂), 1.91 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.52-1.41 (m, 2H, CH₂), 1.30, 1.24 (s, 9H, CH₃^{tBu}), 1.22-1.09 (m, 2H, CH₂), 0.97, 0.90, 0.85 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

177.2, 172.5, 170.9, 169.5 (CO^{Ester, Amid}), 168.2 (CH=N), 157.9 (CO^{AlOc}), 142.1, 139.0, 137.5 (C_{ipso}^{Ar}), 135.8, 135.7, 135.5 (C^{Ar}), 134.2, 133.5, 133.2 (C_{ipso}^{Ar}), 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 127.8, 127.7, 127.5 (C^{Ar}), 123.7, 121.6 (CH^{Ar}), 117.6 (C_{Ar}^{OH}), 81.1 (C-1), 75.7 (C-5), 74.1 (C-3), 72.1 (C-4), 68.2 (C-2), 64.0 (CH₂OSi), 62.4 (C-6), 61.6 (CH₂OCO), 43.6, 39.0, 35.0, 34.0, 32.6 (CH₂), 29.3 (CH^{Leu}), 29.1, 29.0 (CH₃), 27.2, 27.1, 26.8, 26.7 (CH₃), 25.7, 24.8, 20.7, 19.2 (CH₂).

C₈₀H₁₀₈O₁₂N₄Si₂ (1373.0)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1374.3 (M+H)⁺

(C₂₆H₃₈O₃Si) ber.: C: 69.92 % H: 7.93 % N: 4.08 %

gef.: C: 69.88 % H: 7.98 % N: 3.97 %

7.2.6 Synthesen zu Kapitel 4.2.1

Versuchte Darstellung von

***N*-(2-*N*-(2-Hydroxy)-naphthyl-imino)-3,4-di-*O*-acetyl-6-*O*-(ω-*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)octanoyl-β-D-glucopyranosylazid (78)**

Unter Argon werden 970 mg DCC (4.70 mmol) in 10 ml absol. Dichlormethan, zu einer Lsg. aus 1.67 g 3,4-Di-*O*-acetyl-2-*N*-allyloxycarbonyl-β-D-glucopyranosylazid **8** (4.49 mmol), 2.05 g Bernsteinsäureester **51** (4.49 mmol) und 763 mg DMAP (6.12 mmol) in 50 ml absol. Dichlormethan getropft. Nach etwa 30 min Rühren bei Raumtemp. fällt ein farbloser Feststoff aus. Nach 24 h ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar und die Reaktion wird abgebrochen. Nach Abfiltrieren des entstandenen Dicyclohexylharnstoffs und Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 3:1).

Ausbeute: 2.83 g (78 %); farbloses Öl; R_f (PE/EE 2:1) = 0.89; [α]_D²⁰ = -8.18 (c=1, CHCl₃)

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.66-7.62 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.38-7.35 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 5.95-5.78 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.30-5.03 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.93 (d, J=7.8 Hz, 1H, NH), 4.75 (d, J=9.3 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.56 (d, J=4.9 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.20 (dd, J=7.7 Hz, J=17.5 Hz, 1H, H-6), 4.06 (dd, J=7.7 Hz, J=17.5 Hz, 1H, H-6), 4.08 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.79-3.73 (m, 1H, H-5), 3.63 (t, J=6.2 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.55 (m, 4H, CH₂), 2.06, 2.04 (s, 6H, CH₃^{Ac}), 1.57-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.35-1.20 (m, 4H, CH₂), 1.02 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

100.6 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

171.0, 170.6 (CO^{Ac}), 172.2, 172.0 (CO^{Ester}), 155.5 (CO^{Alloc}), 135.5 (C^{Ar}), 134.1 (C_{ipso}^{Ar}), 129.5, 127.6 (C^{Ar}), 117.9 (-CH₂-CH=CH₂), 88.7 (C-1), 74.0, 71.6, 68.1, 66.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 64.8 (CH₂OCO), 63.8 (CH₂OSi), 61.8 (C-6), 32.4 (-CH₂-CH=CH₂), 29.0, 28.8, 28.6, 28.5 (CH₂), 26.8, 25.6 (CH₂^{Bernsteins.}), 20.7, 20.6 (CH₃^{tBu}), 19.2 (C_{quat}^{tBu}), 15.3, 14.2 (CH₃^{Ac}).

C₄₀H₅₄O₁₂N₄Si (810.5)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 833.3 (M+Na)⁺, 805.2 (M+Na-N₂)⁺

(C₄₀H₅₄O₁₂N₄Si) ber.: C: 59.23 % H: 6.71 % N: 6.91 %

gef.: C: 59.18 % H: 6.41 % N: 6.79 %

500 mg des Zuckers **79** ($6.17 \cdot 10^{-4}$ mol) werden zusammen mit 71.2 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($6.16 \cdot 10^{-5}$ mol) in 20 ml absol. THF vorgelegt. Zu dieser Lsg. werden 688 mg Dimedon (4.9 mmol) in 10 ml absol. THF, gegeben und der Ansatz unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 85 mg (19 %); gelblicher aufgeschäumter Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.14

Das Produkt **80** wird ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

85 mg ($1.17 \cdot 10^{-4}$ mol) Zucker werden mit 40.4 mg 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd ($2.3 \cdot 10^{-4}$ mol) und einer Spatelspitze MgSO₄ in 10 ml absol. Isopropanol suspendiert und unter Argon auf 70 °C erwärmt. Es lässt sich allerdings dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung feststellen.

2-Amino-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylazid (80)

500 mg des Zuckers **79** ($6.17 \cdot 10^{-4}$ mol) werden zusammen mit 71.2 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($6.16 \cdot 10^{-5}$ mol) in absol. 30 ml THF vorgelegt. Zu dieser Lsg. werden 688 mg Dimedon (4.9 mmol) in 10 ml absol. THF, gegeben und der Ansatz unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

Ausbeute: 85 mg (19 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.14

Das Produkt wird ohne nähere Charakterisierung weiter umgesetzt.

***N*-[*N*-(2-*N*-(2-Hydroxy)naphthylimino-3,4,6-tri-O-acetyl)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (81)**

In 40 ml absol. Toluol werden 640 mg (1.94 mmol) 2-Amino-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylazid **80** und 670 mg (3.89 mmol) 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd zusammen mit wasserfreiem MgSO_4 auf 70 °C erwärmt. Nach 4 h bei dieser Temperatur und anschließendem Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist die Reaktion abgeschlossen, das MgSO_4 wird abfiltriert und das Filtrat *i. Vak.* eingeeengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 657 mg (70 %); gelber amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.47

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

9.16 (s, 1H, CH=N), 8.06 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Naphht.}-8}$), 7.82 (d, $J=9.21$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Naphht.}-4}$), 7.75 (d, $J=7.71$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Naphht.}-5}$), 7.55 (dd, $J=8.46$ Hz, $J=7.71$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Naphht.}-7}$), 7.36 (dd, $J=8.46$ Hz, $J=7.71$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Naphht.}-6}$), 7.22 (d, $J=6.63$ Hz, $\text{H}^{\text{Naphht.}-3}$), 5.52 (t, $J=9.54$ Hz, 1H, H-3), 5.19-5.10 (m, 2H, H-1, H-4), 4.37 (dd, $J=4.77$ Hz, $J=12.51$ Hz, 1H, H-6), 4.19 (dd, $J=1.83$ Hz, $J=12.51$ Hz, 1H, H-6), 3.99-3.93 (m, 1H, H-5), 3.41 (t, $J=9.54$ Hz, H-2), 2.11, 2.03, 2.02 (s, 3H, CH_3^{Ac}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

170.6, 169.7 (CO), 165.1 (CH=N), 163.8 ($\text{C}_{\text{OH}}^{\text{Ar}}$), 135.7 ($\text{C}_{\text{CH=N}}^{\text{Ar}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Ar}}$), 129.3, 128.2, 127.7, 123.7, 119.9, 119.0 (C^{Ar}), 89.2 (C-1), 74.1 (C-5), 73.1 (C-3), 72.2 (C-4), 67.9 (C-6), 61.9 (C-2), 20.7, 20.6, 20.4 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_4$ (484.2)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 484.5 (M^+), 485.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

297 mg des Amins **10** (1.34 mmol) werden in 10 ml absol. Dichlormethan gelöst. Die Lsg. wird mit CO₂ gesättigt. Unter konstanter CO₂-Durchleitung werden nacheinander Lösungen von 520 mg [2-*N*-(2-Hydroxy)naphthylimino-3,4,6-tri-*O*-acetyl]-β-D-glucopyranosylazid (1.09 mmol) und 297 mg Ph₃P (1.13 mmol), jeweils in 5 ml absol. Dichlormethan zugegeben. Nach 3 h ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Ausbeute: 620 mg (81 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.25; [α]_D²⁰ = 24.15 (c=1, CHCl₃)

C₃₇H₄₄O₁₀N₄ (704.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 704.4 (M)⁺

(C₃₇H₄₄O₁₀N₄ + 0.5 Ph₃PO) ber.: C: 64.23 % H: 6.04 % N: 6.71 %

gef.: C: 65.21 % H: 5.80 % N: 7.33 %

2,5-Dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-5-oxo-1*H*-pyrrol-2,3-diethylester⁷³ (**83**)

Die durch Lösen von 6.9 g (0.3 mol) Natrium in 150 ml absol. Ethanol hergestellte Natriumethanolatlösung wird im Eis-Kochsalz-Bad auf unter -10 °C gekühlt und unter Luftausschluss mit 14.5 ml (0.1 mol) Oxalsäurediethylester versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 18.1 ml (0.1 mol) Maleinsäurediethylester und 8.6 ml (0.1 mol) Isopropylamin, nachdem sie über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen wurde, zugegeben, wobei sich der Ansatz orange färbt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist eine Farbvertiefung nach rot eingetreten. Etwa die Hälfte des Ethanols wird *i. Vak.* entfernt und der konzentrierte Ansatz unter Rühren in 600 ml kaltes Wasser gegossen. Beim Ansäuern mit 20 %iger Salzsäure fallen faserige, farblose Kristalle aus. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser werden sie aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 5.58 g (20 %); farblose Kristalle; Schmp.: 112 °C; (Lit⁷³: 112-113 °C)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

9.08 (s, 1H, OH), 4.72 (s, 1H, CHCOOC), 4.39-4.11 (m, 5H, CH₂, CH(CH₃)₂), 1.31-1.16 (m, 12H, CH₃).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

168.5 (NC₂OOEt), 164.4 (C₂OOEt), 163.7 (CO), 158.3 (HOC=C), 108.0 (HOC=C), 62.2 (COOCH₂CH₃), 61.3 (NCCOOCH₂CH₃), 57.4 (NCCOOEt), 45.6 (CH^{Pr}), 20.3, 20.0 (CH₃^{Pr}), 14.1, 13.9 (CH₃^{Et}).

C₁₃H₁₉O₆N (258.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 258.2 (M)⁺, 212.2 (M-CO₂Et)⁺.

4-Ethoxy-2,5-dihydro-1-isopropyl-5-oxo-1H-pyrrol-3-carbonsäure⁷³ (84)

5.58 g 2,5-Dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-5-oxo-1H-pyrrol-2,3-diethylester **83** (19.57 mmol), 125 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ($6.47 \cdot 10^{-4}$ mol) und 14 ml Triethylorthoformiat (84.08 mmol) werden in 60 ml absol. DMF gelöst und in einer Destillationsapparatur so erwärmt, dass gebildetes Ethanol und entstandener Ameisensäureethylester abdestilliert werden, nicht jedoch DMF oder Orthoester. Nachdem die Destillation beendet ist, wird der Ansatz *i. Vak.* eingengt und das verbleibende Öl in 50 ml einer Mischung aus EtOH/H₂O (v/v 1:1) und 4 g NaOH (0.1 mol) aufgenommen und 45 min lang zum Rückfluß erhitzt. Der ausfallende Feststoff wird *i. Vak.* von den Lösemitteln befreit, in 25 ml Wasser aufgenommen und die Lsg. bei 0 °C mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle aus, die abgesaugt und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet werden.

Ausbeute: 2.4 g (59 %); farblose Kristalle

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

165.4 (COOH), 163.7 (NC=O), 155.0 (=COEt), 112.2 (=CCOOH), 68.5 (CH₂^{Et}), 43.6 (C_{tert}^{Pr}), 42.2 (CH₂), 20.5 (CH₃^{Pr}), 15.8 (CH₃^{Et}).

C₁₀H₁₅O₄N (213.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 213.2 (M)⁺

(C₁₀H₁₅O₄N) ber.: C: 56.31 % H: 7.09 % N: 6.57 %

gef.: C: 56.18 % H: 6.88 % N: 6.81 %

3-Ethoxy-1-isopropyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-on⁷³ (85)

Eine Mischung aus 8.7 ml (0.163 mol) konz. Schwefelsäure und 0.6 ml (13.1 mmol) rauchender Salpetersäure wird auf -5 °C gekühlt. Unter Rühren wird 1 g (4.7 mmol) **84** portionsweise so in diese Lösung eingetragen, dass die Temperatur -3 °C nicht übersteigt. Der Ansatz wird 3 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend auf 125 g Eis gegossen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 332 mg (33 %); hellgelbe Kristalle; Schmp.: 94 °C; (Lit⁷³: 49-50 °C)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

4.95 (q, J=6.99 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 4.44 (sp, J=6.66 Hz, 1H, CH^{Pr}), 4.17 (s, 2H, CH₂), 1.43 (t, J=6.99 Hz, 3H, CH₃^{Et}), 1.23 (d, J=6.66 Hz, 6H, CH₃^{Pr}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

162.1 (CO), 148.6 (C=C-O-Et), 129.7 (O₂N-C=C), 69.1 (CH₂^{Et}), 43.7 (C_{tert}^{Pr}), 41.0 (CH₂), 20.3 (CH₃^{Pr}), 15.8 (CH₃^{Et}).

C₉H₁₄O₄N₂ (214.1); FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 215.2 (M+H)⁺.

7.2.7 Synthesen zu Kapitel 4.2.2

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-N-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosylamin (90)

500 mg (1.2 mmol) Azidozucker **100** werden in 15 ml absol. DMF vorgelegt. Nacheinander werden 0.48 ml (4.8 mmol) 1,3-Propandithiol und 0.67 ml (4.8 mmol) Triethylamin zugegeben und der Ansatz bei Raumtemp. 22 h lang gerührt. Die Lösung färbt sich nach kurzer Zeit gelblich. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1 + 1 % Et₃N).

Ausbeute: 318 mg (69 %); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.53

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.94-5.84 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.30-5.15 (m, 1H, H-1), 5.04 (dd, J=2.44 Hz, J=7.31 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.87 (d, J=9.26 Hz, 1H, NH), 4.54 (d, J=5.36 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.25-4.04 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-6), 3.67-3.55 (m, 2H, H-5, H-6), 2.07, 2.02, 2.00 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.1, 170.7, 169.5 (CO^{Ac}), 157.2 (CO^{AlOc}), 132.5 (-CH-CH=CH₂), 117.7 (-CH₂-CH=CH₂), 86.5 (C-1), 73.2 (C-5), 72.8 (C-3), 68.7 (C-4), 65.9 (-CH₂-CH=CH₂), 62.4 (C-6), 56.9 (C-2), 20.8, 20.7, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₁₆H₂₂O₉N₂ (388.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 390.0 (M+H)⁺.

N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-tert-leucin¹¹⁷ (91)

2 g (15.3 mmol) L-tert-Leucin werden zusammen mit 3.9 g (15.3 mmol) Fmoc-Cl und 4.04 g (38.13 mmol) Natriumcarbonat in 80 ml einer Mischung von Wasser und Dioxan im Verhältnis 25:15 4 h lang bei 0°C gerührt. Anschließend lässt man den Ansatz auftauen und rührt bei Raumtemp. über Nacht. Die Lösung wird mehrfach ausgeethert, die wässrige Phase mit 1N Salzsäure auf pH 3-4 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Es folgt Trocknen der organ. Phase mit MgSO₄, einengen *i. Vak.* und Reinigen des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 27:1:0.1).

Ausbeute: 5.6 g (90 %); farbloser amorpher Feststoff; (Lit¹¹⁷.: 84 %); R_f (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 27:1:0.1) = 0.42; [α]²³_D = -4.78 (c=1, CHCl₃); (Lit^{39b}.: [α]²³_D = -8.69 (c=1, CHCl₃))

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.83 (d, J=6.83 Hz, 2H, H4-, H5-Fmoc), 7.72 (d, J=6.84 Hz, 2H, H1-, H8-Fmoc), 7.26-7.43 (m, 4H, H2-, H3-, H6-, H7-Fmoc), 6.17 (d, J=8.30 Hz, 1H, NH), 5.39 (d, J=9.76 Hz, 2H, CH₂-Fmoc), 4.50 -4.41 (m, 1H, H9-Fmoc), 4.23 (d, J=8.30 Hz, 1H, CH^{Leu}), 0.95 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

50.3 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

177.2 (COOH), 157.0 (CO^{Urethan}), 143.7 (C1a- C8a-Fmoc), 141.3 (C4a-, C5a-Fmoc), 129.0, 128.2 (C3-, C6-Fmoc), 127.8, 127.1 (C2-, C7-Fmoc), 125.3 (C1-, C8-Fmoc), 120.0 (C4-, C5-Fmoc), 67.1 (CH₂-Fmoc), 47.2 (CH^{Leu}).

C₂₁H₂₃O₄N (353.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 354.0 (M+H)⁺

(C₂₁H₂₃O₄N) ber.: C: 71.36 % H: 6.56 % N: 3.97 %

gef.: C: 70.11 % H: 6.68 % N: 3.55 %

N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-tert-leucinylamid^{75a}, polymer gebunden (92)

500 mg (0.59 mmol fkt. Gruppen) Aminomethylpolystyrol (200-400 mesh, Kapazität 1.19 mmol/g) werden in 7.5 ml DMF suspendiert. 522 mg (1.5 mmol) N-terminal Fmoc-geschützter Aminosäure **91**, sowie 203 mg (1.5 mmol) HOBt als Kupplungsreagenz werden jeweils in wenig DMF gelöst und die entstandenen Lösungen zum Harz gegeben. Nach kurzem Schütteln bei Raumtemp. werden 0.09 ml (0.595 mmol) Diisopropylcarbodiimid zugespritzt. Nach 2-3 h Schütteln bei Raumtemp. werden zum Verschließen unumgesetzter funktioneller Gruppen 0.1 ml (1.22 mmol) Pyridin und 0.11 ml (1.19 mmol) Acetanhydrid zugegeben und der Ansatz weitere 30 Minuten geschüttelt. Das beladene Harz wird aus der Suspension abfiltriert und nacheinander je dreimal mit DMF, Dichlormethan und Methanol

¹¹⁷ J. D. Brian, A. D. Wacker, E. E. Kuo, A. R. Chamberlin, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2389-2400.

gewaschen. Nach Trocknen *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz erfolgt die Charakterisierung durch Aufnahme eines IR-Spektrums.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 1735 (CO, Urethan)

L-*tert*-Leucinylamid, polymer gebunden (93)

Die polymergebundene Fmoc-geschützte Aminosäure **92** wird 30 min bei Raumtemp. in 5 ml einer 30 %-igen Lösung von Piperidin in DMF geschüttelt, anschließend abfiltriert. Nach dreimaligem Waschen mit DMF, Dichlormethan und Methanol wird *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und die Umsetzung durch das Verschwinden der charakteristischen Fmoc-Urethan-Bande im IR-Spektrum belegt.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 1650 (CO, Fmoc)

N-(Pyrazol-1-carbothioamido)-L-*tert*-leucinamid, polymer gebunden (94)

Beladenes Harz **93** wird in 5 ml einer 0.5 M Lösung von Thiocarbonyldiimidazol in THF 30 min lang bei Raumtemp. geschüttelt. Nach Abfiltrieren und mehrmaligem Waschen mit THF und Dichlormethan wird das Harz *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 2070 (CO, Thioharnstoff)

N-[3,4,6-Tri-O-acetyl-2-N-(allyloxycarbonyl)-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-thiocarbamoyl-L-*tert*-leucinylamid, polymer gebunden (95)

297 mg (0.77 mmol) des Glucosylamins **90**, gelöst in 10 ml DMF, werden zusammen mit 0.108 ml (0.77 mmol) Triethylamin zu einer Suspension des Harzes **94** in 5 ml DMF gespritzt und der Ansatz bei Raumtemp. etwa 4 h geschüttelt. Nach Abfiltrieren und jeweils mehrmaligem Waschen mit DMF, Dichlormethan und Methanol erfolgt Trocknen des Harzes *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz.

***N*-[3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-thiocarbamoyl-L-*tert*-leucinylamid, polymer gebunden (96)**

380 mg beladenes Harz **95** ($\cong 0.455$ mmol Substanz) werden unter Argon in 5 ml absol. Dichlormethan suspendiert. Unter Schutzgas werden 6 Äquivalente Dimethylaminborankomplex (163 mg) und nach einigem Schütteln 10 mol% (52.9 mg) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator zugegeben. Nach 10 min ist die Reaktion beendet, das Harz wird abfiltriert und gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Die Reaktion wird ein weiteres mal durchgeführt.

***N*-[*N*-(2-(2'-Hydroxy-3'-*tert*-butyl-5'-pivaloyl-benzylidenamino)-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-thiocarbamoyl-L-*tert*-leucinylamid, polymer gebunden (97)**

353 mg beladenes Harz **96** ($\cong 4.23 \cdot 10^{-4}$ mol Substanz) werden in 5 ml einer Mischung von Toluol und Essigsäure von pH 3-4 vorgequollen. 5 Äquivalente (586 mg) des Aldehyden **37** werden in 10 ml diesem Lösungsmittel zugespritzt. Nach 6 h Schüttelns bei Raumtemp. wird das Harz abfiltriert und jeweils mehrfach mit Toluol, THF, Dichlormethan und Methanol gewaschen. Das Harz wird bis zur Gewichtskonstanz *i. Hochvak.* getrocknet.

7.2.8 Synthesen zu Kapitel 4.2.3

***S*-[(4,6-*O*-Benzyliden-3-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy)benzyliden-3-amino-3-desoxy-2-*N*-(carbamoyl-L-*tert*-leucinylobenzylamido)2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]ethylmercaptan (99)**

In 20 ml absol. Isopropanol werden 195 mg Zucker **111** ($3.5 \cdot 10^{-4}$ mol) und 97.4 mg ($3.5 \cdot 10^{-4}$ mol) Aldehyd **37** über MgSO₄ gerührt. Nach 6 h ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle beendet und nach Abfiltrieren von MgSO₄ und Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 256 mg (90 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.58; $[\alpha]_D^{20} = -4.19$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

8.14 (s, 1H, CH=N), 7.29-7.16 (m, 10H, H^{Bn, Benzyliden}), 6.91 (s, 1H, H_{Imin}^{Ar}), 6.63 (s, 1H, H_{Imin}^{Ar}), 6.26 (s, 1H, NH^{Harnst.}), 5.94 (s, 1H, NH^{Harnst.}), 5.17 (s, 1H, CH^{Benzyliden}), 4.54-3.64 (m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.26 (ps, 2H, CH₂^{Bn}), 2.63 (pd, J=7.35 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 1.40 (ps, 3H, CH₃^{Et}), 1.30, 1.28 (s, 9H, CH₃^{tBu, tLeu}), 0.77 (s, 9H, CH₃^{Piv}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

176.6 (CO^{Piv}), 171.2 (CO^{Amid}), 168.0 (CH=N), 157.3 (CO^{Harnst.}), 141.7, 139.4, 137.6, 137.4 (C_{ipso}^{Ar}), 128.9, 128.2, 127.8, 127.4, 126.8 (C_{Ar}^{Bn}), 122.8, 122.3 (C^{Ar}), 118.2 (C_{ipso}^{Ar}), 100.5 (C_{HPH}), 85.1 (C-1), 79.0 (C-3), 70.6 (C-4), 68.0 (C-5), 60.1 (C-6), 53.7 (C-2), 42.0 (CH₂^{Bn}), 39.9 (C_{quart}^{Piv, tBu}), 29.1 (CH₃^{Piv}), 26.4, 26.3 (CH₃^{tBu, tLeu}), 23.1 (CH₂^{SEt}), 15.0 (CH₃^{SEt}).

C₄₅H₆₀O₈N₄S (816.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 818.0 (M+H)⁺

(C₄₅H₆₀O₈N₄S) ber.: C: 66.14 % H: 7.41 % N: 6.86 % S: 3.93 %

gef.: C: 65.06 % H: 8.07 % N: 6.32 % S: 4.01 %

3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-N-allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosylazid^{39b} (100)

In 100 ml absol. Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre 129.6 g (0.3 mol) **G3** mit 60.35 ml Trimethylsilylazid (0.45 mol) und 5.28 ml Zinntetrachlorid (0.04 mol) versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung färbt sich bei Zugabe des Zinntetrachlorids orange. Nach 4 h zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz an. Der Ansatz wird zweimal mit Wasser gewaschen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. entsäuert und anschließend nochmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten organ. Phasen werden über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und *i. Vak.* eingeeengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE 3:1).

Ausbeute: 110 g (89 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (PE/EE 3:1) = 0.09; [α]_D²⁰ = -67.25 (c=1, CHCl₃); (Lit¹¹⁸: [α]_D²⁰ = -23.5 (c=0.1, CHCl₃))

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

5.94-5.78 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.29 (d, J=8.8 Hz, 1H, H-1), 5.22-5.01 (m, 2H, H-2, H-3), 4.91 (bs, 1H, NH), 4.77 (d, J=5.4 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.56 (d, J=4.9 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.26 (dd, J=7.8 Hz, J=17.6 Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, J=7.8 Hz, J=17.6 Hz, 1H, H-6), 3.80-3.71 (m, 1H, H-5), 3.58 (dd, J=9.3 Hz, J=9.8 Hz, 1H, H-4), 2.08, 2.02, 2.00 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

(C₁₆H₂₂O₉N₄) ber.: C: 46.36 % H: 5.35 % N: 13.52 %

gef.: C: 46.41 % H: 5.68 % N: 13.30%

¹¹⁸ P. Boullanger, V. Maunier, D. Lafont, *Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 97-106.

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid (101)

Man legt 500 mg (1.16 mmol) 2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose **G3** in 30 ml absol. Dichlormethan vor und kühlt die Lösung auf -78 °C. Bei dieser Temperatur werden zunächst 0.35 ml (4.64 mmol) Ethanthiol und anschließend tropfenweise 3 ml (11.6 mmol) einer 48 %igen BF₃*OEt₂-Lösung zugegeben. Nach 6 h wird die Mischung langsam auf Raumtemp. aufgewärmt und in etwa 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung gegossen. Die Phasen werden getrennt und die organ. Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 452 mg (90 %); farbloser Feststoff

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.91-5.80 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.29-5.01 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.83 (d, J=7.71 Hz, 1H, NH), 4.55 (m, 3H, CH₂-CH=CH₂, H-6), 4.22 (dd, J=12.48 Hz, J=5.13 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.10 (dd, J=12.48 Hz, J=2.58 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 3.77-3.63 (m, 2H, H-6, H-5), 2.70 (q, J=7.35 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 2.05, 2.01, 2.00 (3s, 9H, CH₃^{Ac}), 1.25 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.7, 170.6, 169.4 (CO^{Ac}), 155.4 (CO^{AlOc}), 132.5 (CH₂-CH=CH₂), 117.6 (CH₂-CH=CH₂), 84.7 (C-1), 77.8 (C-3), 73.5 (C-4), 68.6 (C-5), 62.4 (C-6), 55.1 (C-2), 24.4 (CH₂^{Et}), 20.7, 20.6 (CH₃^{Ac}), 14.8 (CH₃^{Et}).

C₁₈H₂₇O₉NS (433.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 433.6 (M)⁺, 434.7 (M+H)⁺.

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy)-1-thio- β -D-glucopyranosid (102)

Gelöst in 40 ml absol. Methanol werden 436 mg (1.01 mmol) Zucker **101** bei Raumtemp. mit 1.5 ml Natriummethanolat-Lösung (0.2 N in Methanol) versetzt und 3 h unter Luftausschluss gerührt. Durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher Dowex[®] 50WX8 wird die Reaktion abgebrochen und der Ansatz neutralisiert. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauscherharzes und Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:8).

Ausbeute: 133 mg (43 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:2) = 0.16; $[\alpha]_D^{20} = -19.34$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ [ppm]

6.05-5.92 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.37 (dd, J=1.47 Hz, J=7.25 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.21 (dd, J=1.11 Hz, J=10.65 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.64-4.49 (m, 4H, H-1, H-3, CH₂-CH=CH₂), 3.90 (dd, J=12.13 Hz, J=2.03 Hz, 1H, H-6), 3.70 (dd, J=12.13 Hz, J=6.61 Hz, 1H, H-6), 3.49-3.41 (m, 1H, H-2), 3.38-3.26 (m, 2H, H-4, H-5), 2.86-2.67 (m, 2H, CH₂^{Et}), 1.29 (t, J=7.54 Hz, 3H, CH₃^{Et}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (MeOH-d₄): δ[ppm]

158.7 (CO), 134.5 (CH₂-CH=CH₂), 117.3 (CH₂-CH=CH₂), 85.9 (C-1), 82.1 (C-3), 77.4 (C-5), 72.1 (C-4), 66.4 (CH₂-CH=CH₂), 63.0 (C-6), 58.1 (C-2), 24.9 (CH₂^{Et}), 15.2 (CH₃^{Et}).

C₁₂H₂₁O₆NS (307.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 307.6 (M)⁺, 308.5 (M+H)⁺

(C₁₂H₂₁NO₆S) ber.: C: 46.88 % H: 6.89 % N: 4.56 % S: 10.44 %

gef.: C: 46.91 % H: 6.87 % N: 4.41 % S: 10.36 %

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden)-1-thio-β-*D*-allopyranosid (103)

4.29 g Zucker **102** (13.9 mmol) werden in 100 ml absol. Acetonitril vorgelegt und mit 3.7 ml Benzaldehyddimethylacetal (23.6 mmol) versetzt. Nach Zugabe von 345 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.8 mmol) rührt man bei Raumtemp. und einem pH von 3 bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle). Anschließend neutralisiert man durch Zugabe von 0.6 ml Triethylamin (4 mmol) und engt die Lsg. *i. Vak.* bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.74 g (86 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.62; [α]_D²⁰ = -38.35 (c=0.7, DMF)

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

7.42-7.35 (m, 5H, H^{Ar}), 7.27 (d, J=9.54 Hz, 1H, NH), 5.96-5.83 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.59 (s, 1H, -CHPh), 5.54 (d, J=5.88 Hz, 1H, OH), 5.30 (dd, J=1.11 Hz, J=17.1 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.16 (dd, J=1.11 Hz, J=10.65 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 4.54-4.40 (m, 3H, H-1, -CH₂-CH=CH₂), 4.18 (dd, J=9.93 Hz, J=4.78 Hz, 1H, H-6), 4.02 (dd, J=9.93 Hz, J=6.99 Hz, 1H, H-6), 3.71-3.22 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5), 2.61 (m, 2H, CH₂^{Et}), 1.16 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

156.2 (CO^{AlOc}), 136.9 (C_{ipso}^{Ar}), 134.4 (-CH₂-CH=CH₂), 132.4, 129.7, 129.3, 128.3, 126.3 (C^{Ar}), 117.9 (-CH₂-CH=CH₂), 101.7 (-CHPh), 81.3 (C-1), 76.6 (C-3), 72.7 (C-4), 70.3 (C-5), 68.6 (C-6), 66.1 (-CH₂-CH=CH₂), 57.5 (C-2), 24.4 (CH₂^{Et}), 14.9 (CH₃^{Et}).

C₁₉H₂₅NO₆S (395.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 418.3 (M+Na)⁺

Ethyl-(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-O-benzyliden-3-O-phenyloxycarbonyl)-1-thio-β-D-allopyranosid (104)

558 mg (1.44 mmol) Zucker **103**, 685 mg (5.6 mmol) Benzoesäure und 738 mg (2.82 mmol) Triphenylphosphin werden in 30 ml absol. Toluol suspendiert. Unter Rühren bei Raumtemp. wird langsam eine Lösung von 0.44 ml (2.40 mmol) DEAD in 11 ml absol. Toluol zugetropft. Die Suspension klärt sich vorübergehend zu einer gelben Lösung, trübt sich beim Rühren über Nacht jedoch erneut ein. Nach 19 h werden weitere 340 mg (2.77 mmol) Benzoesäure, 366 mg (1.40 mmol) Triphenylphosphin und 0.22 ml DEAD (gelöst in 5 ml absol. Toluol) zugegeben und die Reaktion schließlich nach 6 d trotz unvollständigen Umsatzes abgebrochen. Nach Einengen der Lösung *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 20:1).

Ausbeute: 270 mg (40 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.82; [α]²⁰_D = -63.57 (c=1.33, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

8.05 (d, J=7.35 Hz, 2H, H_{ortho}^{Ar}), 7.58-7.52 (m, 1H, H_{para}^{Ar}), 7.47 (t, J=7.35 Hz, 2H, H_{meta}^{Ar}), 7.30-7.22 (m, 5H, H^{Ar}), 6.00 (t, J=2.55 Hz, 1H, H-3), 5.93-5.81 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.55 (s, 1H, CHPh), 5.30-5.17 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.90 (d, J=10.66 Hz, 1H, H-1), 4.63 (bs, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.38 (dd, J=10.29 Hz, J=5.16 Hz, 1H, H-6), 4.24-4.18 (m, 1H, H-6), 4.13-3.99 (m, 1H, H-2), 3.87-3.75 (m, 2H, H-5, H-4), 2.77 (q, J=7.35 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 1.25 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

171.1 (COO), 165.2 (NHCOO), 136.8 (-CH=CH₂), 133.4 (C_{ipso}^{Ar}), 132.4 (C_{para}^{Ar}), 130.0 (C_{ipso}^{Ar}), 129.8, 129.5, 129.0, 128.6, 128.3, 128.1, 126.0 (C^{Ar}), 118.0 (CH₂=CH-), 101.5 (CHPh), 83.1 (C-1), 77.4 (C-3), 70.1 (C-4), 69.0 (C-6), 67.7 (-CH₂-CH=CH₂), 66.2 (C-5), 52.2 (C-2), 23.8 (CH₂^{Et}), 14.7 (CH₃^{Et}).

C₂₆H₂₉O₇NS (499.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 499.8 (M)⁺, 500.8 (M+H)⁺

(C₂₆H₂₉O₇NS) ber.: C: 62.50 % H: 5.85 % N: 2.81 % S: 6.42 %

gef.: C: 62.57 % H: 5.83 % N: 2.81 % S: 6.52 %

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden)-1-thio- β -D-allopyranosid (105)

In 8.5 ml einer methanolischen Natriummethanolat-Lsg. von pH = 10.5 werden 228 mg (0.457 mmol) Zucker **104** gelöst. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktion durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher vom Typ Amberlite® IR 120 abgebrochen und die Lösung neutralisiert. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauscherharzes und Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 122 mg (68 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.72; $[\alpha]_D^{20} = -68.77$ (c=1.33, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.47-7.30 (m, 5H, H^{Ar}), 5.98-5.85 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.58 (s, 1H, CHPh), 5.39 (d, J=9.54 Hz, H-4), 5.31 (dd, J=1.11 Hz, J=17.25 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.71 (d, J=10.66 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, J=5.52 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.36 (dd, J=10.29 Hz, J=4.78 Hz, 1H, H-6), 4.26 (bs, 1H, H-6), 3.99-3.90 (m, 1H, H-5), 3.75 (t, J=10.30 Hz, 1H, H-2), 3.63 (dd, J=9.50 Hz, J=2.40 Hz, 1H, H-3), 2.72 (q, J=7.35 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 2.40 (bs, 1H, OH), 1.26 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

155.6 (CO), 136.9 (C_{ipso}^{Ar}), 132.6 (CH₂-CH=CH₂), 129.7, 129.3, 128.4, 126.1 (C^{Ar}), 117.8 (CH₂-CH=CH₂), 101.7 (CHPh), 82.9 (C-1), 78.7 (C-3), 69.0 (C-4), 68.5 (C-5), 66.2 (CH₂-CH=CH₂), 65.9 (C-6), 52.8 (C-2), 24.2 (CH₂^{Et}), 14.8 (CH₃^{Et}).

C₁₉H₂₅O₆NS (395.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 395.7 (M)⁺

(C₁₉H₂₅NO₆S) ber.: C: 57.69 % H: 6.37 % N: 3.54 % S: 8.11 %

gef.: C: 55.18 % H: 6.38 % N: 3.48 % S: 8.43 %

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-methansulfonyl)-1-thio- β -D-allopyranosid (106)

110 mg (0.278 mmol) Zucker **105** werden in 10 ml Pyridin auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.08 ml (1.03 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Argonatmosphäre zugetropft und der Ansatz auf Raumtemp. erwärmt. Nach 20 h ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 100 mg (76 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.71

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.39-7.33 (m, 5H, H^{Ar}), 5.94-5.83 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.56 (s, 1H, CHPh), 5.33-5.28 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (d, $J=11.40$ Hz, 1H, NH), 5.10 (d, $J=9.20$ Hz, 1H, H-3), 4.71 (d, $J=10.66$ Hz, 1H, H-1), 4.37 (d, $J=5.50$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40 (dd, $J=4.77$ Hz, $J=10.29$ Hz, 1H, H-6), 4.11-4.03 (m, 1H, H-2), 3.96-3.86 (m, 1H, H-5), 3.81-3.71 (m, 2H, H-4, H-6), 2.98 (s, 3H, CH_3SO_2), 2.72 (q, $J=7.50$ Hz, 2H, CH_2^{Et}), 1.26 (t, $J=7.50$ Hz, 3H, CH_3^{Et}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

155.4 (CO), 136.6 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 134.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.4, 129.7, 129.4, 128.4, 126.1 (C^{Ar}), 117.7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2=\text{CH}-$), 101.9 (CHPh), 82.2 (C-1), 78.7 (C-3), 69.0 (C-4), 68.5 (C-6), 66.9 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 62.5 (C-5), 52.4 (C-2), 39.1 (CH_3SO_2), 24.1 (CH_2^{Et}), 14.8 (CH_3^{Et}).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{NS}_2$ (473.3)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 473.6 (M) $^+$, 474.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 395.5 ($\text{M}-\text{Ms}$) $^+$

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-azido-3-desoxy)-1-thio- β -D-glucopyranosid (107)

Zu einer Suspension von 137 mg (2.1 mmol) Natriumazid in 10 ml absol. DMF werden 125 mg (0.264 mmol) Zucker **106**, gelöst in 5 ml absol. DMF, gespritzt und der Ansatz bei 80 °C über Nacht gerührt. Nachdem sich die Suspension in der Wärme klärt, fällt nach einiger Zeit erneut ein farbloser Feststoff aus. Die Reaktion wird nach 22 h abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 94 mg (85 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.81

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]

7.62 (d, $J=9.54$ Hz, 1H, NH), 7.40-7.36 (m, 5H, H^{Ar}), 5.96-5.84 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.70 (s, 1H, CHPh), 5.29 (d, $J=17.28$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.18 (d, $J=10.29$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.60 (d, $J=10.29$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (d, $J=5.13$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.21 (dd,

$J=4.80$ Hz, $J=9.93$ Hz, 1H, H-6), 3.81-3.72 (m, 3H, H-3, H-4, H-6), 3.69-3.32 (m, 2H, H-2, H-5), 2.72 (m, 2H, CH_2^{Et}), 1.18 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_3^{Et}).

75.5 MHz ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ [ppm]

155.7 (CO), 137.3 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 133.6 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 129.1, 128.4, 128.3, 126.1 (C^{Ar}), 117.0 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 100.4 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 84.9 (C-1), 78.8 (C-3), 70.6 (C-4), 67.7 (C-6), 64.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 64.3 (C-5), 54.9 (C-2), 23.4 (CH_2^{Et}), 15.1 (CH_3^{Et}).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$ (420.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 420.7 (M) $^+$, 392.2 (M-N $_2$) $^+$

($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$) ber.: C: 54.25 % H: 5.76 % N: 13.33 % S: 7.63 %

gef.: C: 55.17 % H: 5.68 % N: 12.43 % S: 7.43 %

Ethyl-(2-Amino-2-desoxy-3-azido-3-desoxy-4,6-O-benzyliden)1-thio- β -D-glucoopyranosid (108)

540 mg Zucker **107** (1.28 mmol) und 45 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($3.89 \cdot 10^{-5}$ mol) werden unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß in 30 ml absol. Dichlormethan gelöst und mit einer Lsg. von 154 mg Boran-Dimethylamin-Komplex (2.61 mmol) in 10 ml absol. Dichlormethan versetzt. Nach 10 min ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1)

Ausbeute: 224 mg (52 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.4

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

7.24 (bs, 5H, H^{Ar}), 5.60 (s, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 4.50 (d, $J=9.93$ Hz, 1H, H-1), 4.35 (dd, $J=4.77$ Hz, $J=10.65$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (t, $J=10.29$ Hz, 1H, H-6), 3.68-3.52 (m, 3H, H-4, H-3, H-5), 2.74 (q, $J=7.35$ Hz, 2H, CH_2^{Et}), 2.05 (d, $J=9.93$ Hz, 1H, H-2), 1.30 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_3^{Et}).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{SO}_3$ (336.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 336.5 (M) $^+$, 337.5 (M+H) $^+$.

Ethyl-(3-Azido-3-desoxy-2-N-p-nitrophenyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-O-benzyliden)1-thio- β -D-glucoopyranosid (109)

216 mg (0.642 mmol) Zucker **108** werden in 20 ml absol. Dichlormethan nacheinander mit 0.16 ml (1.97 mmol) Pyridin und einer Lösung von 141 mg (0.71 mmol) Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester in 5 ml absol. Dichlormethan versetzt. Nach 1 h ist die Reaktion lt. DC-

Kontrolle abgeschlossen und es erfolgt nach Einengen *i. Vak.* Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 162 mg (50 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.68

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm]

8.54 (d, $J=9.54$ Hz, 2H, H_a), 8.29 (d, $J=9.54$ Hz, 2H, H_b), 7.41-7.38 (m, 5H, H^{Ar}), 5.72 (s, $\underline{\text{CHPh}}$), 4.72 (d, $J=10.29$ Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd, $J=4.77$ Hz, $J=10.29$ Hz, 1H, H-6), 3.93-3.72 (m, 3H, H-6, H-3, H-4), 3.62-3.48 (m, 2H, H-2, H-5), 2.74-2.61 (m, 2H, CH_2^{Et}), 1.20 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_3^{Et}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm]

155.0 (CO), 153.2, 144.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Pnp}}$), 137.3 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Bn}}$), 129.1, 128.3, 126.3, 126.0, 125.5, 122.4 (C^{Ar}), 100.5 ($\underline{\text{CHPh}}$), 84.7 (C-1), 78.8 (C-5), 70.6 (C-6), 67.7 (C-3), 63.9 (C-4), 55.2 (C-2), 23.6 (CH_2^{Et}), 15.1 (CH_3^{Et}).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}$ (501.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 502.8 (M+H) $^+$.

Ethyl-(3-Azido-3-desoxy-2-N-(carbamoyl-L-tert-leucinyl-benzylamido)-2-amino-2-desoxy-4,6-O-benzyliden)-1-thio- β -D-glucopyranosid (110)

Die Lösung von 178 mg (0.81 mmol) des Amins **10** in 5 ml absol. Dichlormethan wird zu 162 mg (0.323 mmol) Zucker **109**, als Suspension, in 10 ml absol. Dichlormethan, vorgelegt, gegeben und der Ansatz 5 min bei Raumtemp. gerührt. Dann werden 66 μl (0.35 mmol) Hünigs Base zugetropft woraufhin eine klare, gelblich gefärbte Lösung entsteht. Nach 1 h wird der Ansatz durch Zugabe von 50 ml Dichlormethan verdünnt und solange mit 10 %iger Na_2CO_3 -Lsg. gewaschen, bis die organ. Phase keine Gelbfärbung mehr aufweist. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Einengen *i. Vak.* schließt sich eine Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) an.

Ausbeute: 180 mg (96 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.5; $[\alpha]_D^{20} = -19.65$ (c=1, CHCl_3)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

8.57 (t, $J=5.52$ Hz, 1H, NH^{Amid}), 7.43-7.36 (m, 5H, H^{Ar}), 7.28-7.22 (m, 5H, H^{Ar}), 6.53 (d, $J=9.18$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Harnst.}}$), 6.31 (d, $J=9.57$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Harnst.}}$), 5.67 (s, 1H, $\underline{\text{CHPh}}$), 4.71 (d, $J=10.29$ Hz, 1H, H-1), 4.30-4.19 (m, 3H, H-3, H-4, H-2), 4.12 (d, $J=9.57$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}^{\text{Leu}}$), 3.83-3.53 (m, 3H, H-5, H-6), 3.35 (s, 2H, CH_2^{Bn}), 2.63-2.56 (m, 2H, CH_2^{Et}), 1.13 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_3^{Et}), 0.87 (s, 9H, CH_3^{Leu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

117.1 (CO^{Amid}), 157.0 (CO^{Harnst.}), 139.4 (C_{ipso}^{Ar}), 129.0, 128.3, 127.4, 126.8, 126.2 (C^{Ar}), 100.5 (C_{HPh}), 84.9 (C-1), 78.9 (C-5), 70.2 (C-4), 67.8 (C-6), 65.0 (C-3), 60.3 (CH^{Leu}), 54.3 (C-2), 42.0 (CH₂^{Bn}), 38.9 (C_{quart}^{Leu}), 26.7 (CH₃^{Leu}), 23.2 (CH₂^{Et}), 15.0 (CH₃^{Et}).

C₂₉H₃₈O₅N₆S (582.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 584.4 (M+2H)⁺, 493.2 (M-Benzyl)⁺.

Ethyl-(3-Amino-3-desoxy-2-N-(carbamoyl-L-tert-leuciny)benzylamido)-2-amino-2-desoxy-4,6-O-benzyliden)-1-thio-β-D-glucopyranosid (111)

In 10 ml absol. THF werden 100 mg Zucker **110** ($1.72 \cdot 10^{-4}$ mol) vorgelegt und tropfenweise mit einer Lsg. von 45 mg Ph₃P ($1.72 \cdot 10^{-4}$ mol) in 2 ml THF versetzt. Nach 48 stündigem Rühren bei Raumtemp. unter Argon wird durch Zugabe von 4.6 µl Wasser ($2.58 \cdot 10^{-4}$ mol) die Reaktion durch Hydrolyse des gebildeten Phosphinimins abgebrochen. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 15:1).

Ausbeute: 40 mg (42 %); hellgelber amorpher Feststoff, der noch Reste von Triphenylphosphinoxid enthält; R_f (CH/EE 1:1) = 0.60

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.35-7.14 (m, 10H, H^{Ar}), 6.46 (bs, NH^{Harnst.}), 5.28 (d, J=2.94 Hz, 2H, NH₂), 4.84 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 4.34-4.11 (m, 5H, H-1, H-2, H-4, CH^{Leu}, H-3), 3.62 (t, J=10.29 Hz, 1H, CH₂^{Bn}), 3.40-3.32 (m, 3H, H-6, H-5), 2.68-2.54 (m, 2H, CH₂^{Et}), 1.18 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}), 1.01 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

172.3 (CO^{Amid}), 158.4 (CO^{Harnst.}), 137.8, 137.2 (C_{ipso}^{Ar}), 129.0, 128.7, 128.2, 127.4, 126.1 (C^{Ar}), 101.4 (C_{HPh}), 85.3 (C-1), 81.5 (C-5), 71.0 (C-4), 68.6 (C-6), 62.2 (C-3), 57.4 (C-2), 43.3 (CH₂^{Bn}), 30.9 (CH^{Leu}), 27.0 (CH₃^{Bu}), 24.6 (CH₂^{Et}), 15.1 (CH₃^{Et}).

C₂₉H₄₀O₅S (556.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 558.2 (M+H)⁺.

Alternativ:

50 mg Zucker **110** ($0.86 \cdot 10^{-4}$ mol) und 21.6 mg Natriumborhydrid ($5.72 \cdot 10^{-5}$ mol) werden in 15 ml THF suspendiert und zum Rückfluß erhitzt. Langsam werden 11.5 µl Methanol zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und gegen Wasser geschüttelt. Nach Trocknen

der organ. Phase mit MgSO_4 und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1).

Ausbeute: 26 mg (54 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.66

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.34-7.14 (m, 10H, H^{Ar}), 6.49, 6.14 (bs, 1H, $\text{NH}^{\text{Hamst.}}$), 5.27 (s, 1H, CHPh), 4.82 (bs, 1H, NH^{Amid}), 4.32-4.12 (m, 5H, CH_2^{Bn} , CH^{Leu}), H-1, H-2), 3.65 (t, $J=10.29$ Hz, 1H, H-3), 3.40-3.30 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 2.68-2.58 (m, 2H, CH_2^{SEt}), 1.17 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_3^{SEt}), 1.00 (s, 9H, CH_3^{Leu}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

172.3 (CO^{Amid}), 158.4 ($\text{CO}^{\text{Hamst.}}$), 137.8 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Bn}}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Acetal}}$), 128.0-126.1 (C_{Ar}), 101.4 (CHPh), 85.3 (C-1), 81.5 (C-2), 71.0 (C-4), 68.6 (C-6), 62.2 (C-5), 57.4 (C-3), 43.3 (CH_2^{Bn}), 27.0 (CH_3^{Leu}), 24.6 (CH_2^{SEt}), 15.1 (CH_3^{SEt}).

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$ (556.4)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 558.3 (M+H) $^+$.

1,2:5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose¹¹⁹ (120)

5 g D-Glucose (27.75 mmol) werden mit 10 g CuSO_4 (62.75 mmol) in 114 ml absol. Aceton (1.55 mmol) suspendiert. Es werden 0.6 ml konz. H_2SO_4 ($1.13 \cdot 10^{-5}$ mol) zugegeben und der Ansatz unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Nach abgeschlossener Reaktion (DC-Kontrolle) wird von CuSO_4 abfiltriert und das Filtrat zur Neutralisation mit 5.9 g gepulvertem $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0.08 mol) gerührt. Nach erneuter Filtration wird der Ansatz vom Lösemittel befreit und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (14 %) (Unfall); (Lit¹²⁰: 68 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.50; Smp.: 101 °C; (Lit^{119b}): 111 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.67$ (c=1, CHCl_3); (Lit^{119c}): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.5$ (c=3, H_2O)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

5.92 (d, $J=3.66$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (d, $J=3.69$ Hz, 1H, H-2), 4.32-4.28 (m, 2H, H-3, H-4), 4.14 (dd, $J=2.58$ Hz, $J=15.06$ Hz, 1H, H-6), 4.04 (dd, $J=2.76$ Hz, $J=7.35$ Hz, 1H, H-6), 3.96 (dd, $J=5.31$ Hz, $J=8.64$ Hz, 1H, H-5), 1.47, 1.42, 1.33, 1.29 (s, 3H, CH_3).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

111.8 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Pr}}$), 106.4 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Pr}}$), 85.0 (C-1), 81.1 (C-2), 75.1 (C-4), 73.5 (C-5), 67.6 (C-6), 16.8, 26.7, 26.1, 25.1 (CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (260.1)

¹¹⁹ a) K. Freudenberg, W. Dürr, H. v. Hochstetter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 1735-1738; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 485-488; c) J. M. Vatele, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5689-5698.

¹²⁰ J. Guo, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10642-10643.

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 261.4 (M+H)⁺
 (C₁₂H₂₀O₆) ber.: C: 55.36 % H: 7.75 %
 gef.: C: 55.02 % H: 8.41 %

(1,2:5,6-Di-O-Isopropyliden-3-O-benzyl)- α -D-glucofuranose¹²¹ (121)

Zu einer Suspension von 1.03 g Zucker **120** (3.96 mmol) und 158 mg NaH (3.96 mmol) (60 %ig in Mineralöl) in absol. 20 ml DMF werden bei 0 °C 0.76 ml Benzylbromid (6.35 mmol) zugetropft. Nach langsamem Aufwärmen auf Raumtemp. wird 2.5 h lang gerührt. Um verbliebenes NaH zu vernichten, wird Methanol zugesetzt und der Ansatz anschließend *i. Vak.* eingengt. Der Rückstand wird mit Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.22 g (88 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.84; $[\alpha]_D^{20} = -2.35$ (c=1, CHCl₃); (Lit¹²¹: $[\alpha]_D^{20} = -26.9$ (c=9, EtOH))

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.34-7.32 (m, 5H, H_{Ar}^{Bn}), 5.88 (d, J=3.69 Hz, 1H, H-1), 4.64 (d, J=4.77 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 4.57 (d, J=3.66 Hz, 1H, H-2), 4.34 (dd, J=6.27 Hz, J=7.74 Hz, 1H, H-6), 4.15-4.10 (m, 2H, H-3, H-4), 4.07-3.96 (m, 2H, H-5, H-6), 1.47, 1.41, 1.35, 1.29 (s, 3H, CH₃).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

137.6 (C_{ipso}^{Ar}), 128.7, 128.3, 127.9, 127.6 (C_{Ar}), 111.8 (C_q^{Pr}), 109.0 (C_q^{Pr}), 105.2 (C-1), 82.6 (C-2), 82.0 (C-3), 81.3 (C-4), 72.5 (C-5), 72.4 (C-6), 67.4 (CH₂^{Bn}), 26.8, 26.7, 26.2, 25.4 (CH₃).

C₁₉H₂₆O₆ (350.2)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 373.5 (M+Na)⁺.

(1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-benzyl)- α,β -D-glucofuranose¹²² (122)

Von 1.2 g Zucker **121** (3.43 mmol) werden bei Raumtemp. über Nacht in 60 %iger Essigsäure die Isopropylidenschutzgruppen entfernt. Nach Einengen *i. Vak.* und Kodestillieren mit Toluol wird ein farbloser, amorpher Feststoff erhalten (R_f (CH/EE 1:1) = 0.27) und ohne weiter Reinigung in die folgende Acetylierung eingesetzt.

¹²¹ K. Freudenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, 58, 666-670.

¹²² K. Freudenberg, E. Plankenhorn, *Liebigs Ann. Chem.* **1938**, 536, 257-260.

Dazu wird der Zucker in 6 ml Pyridin (73.58 mmol) gelöst und der Ansatz auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3 ml Acetanhydrid (31.94 mmol) zugetropft und die Mischung auf Raumtemp. erwärmt. Nach 44 h wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 930 mg (61 % über zwei Stufen); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.57; $[\alpha]_D^{20} = -2.00$ (c=1, CHCl₃); (Lit¹²².: $[\alpha]_D^{20} = -1.20$ (c=1, CHCl₃))

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.35-7.24 (m, 5H, H^{Ar}), 5.89 (d, J=3.66 Hz, 1H, H-1), 5.33-5.28 (m, 1H, H-5), 4.63-4.58 (m, 3H, CH₂^{Bn}, H-2), 4.41 (d, J=11.76 Hz, 1H, H-6), 4.30 (dd, J=3.33 Hz, J=8.43 Hz, 1H, H-4), 4.13 (dd, J=4.96 Hz, J=11.76 Hz, 1H, H-6), 3.92 (d, J=3.33 Hz, H-3), 2.01, 1.88, 1.47, 1.30 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.6, 169.5 (CO^{Ac}), 136.8 (C_{ipso}^{Ar}), 128.5, 128.2, 127.8, 127.5 (C^{Ar}), 105.2 (C-3), 81.7 (C-1), 80.5 (C-2), 76.6 (C-4), 71.9 (CH₂^{Bn}), 68.6 (C-5), 63.1 (C-6), 26.9, 26.7, 20.9 (CH₃^{Ac}).

C₂₁H₂₆O₁₀ (438.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 395.7 (M-Ac)⁺, 790.6 (2(M-Ac))⁺

(C₂₁H₂₆O₁₀ + Pyridin) ber.: C: 60.32 % H: 6.04 %

gef.: C: 59.52 % H: 6.06 %

Ethyl-(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-O-benzyliden-3-O-methansulfonyl)1-thio- β -D-glucopyranosid (127)

500 mg (1.27 mmol) Zucker **103** werden in 30 ml Pyridin gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.37 ml (4.76 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Argon zugetropft und der Ansatz auf Raumtemp. erwärmt. Nach 20 h ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 433 mg (72 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.67; $[\alpha]_D^{20} = -62.37$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.41-7.34 (m, 5H, H^{Ar}), 5.94-5.83 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.51 (s, 1H, CHPh), 5.32-5.20 (m, 3H, -CH₂-CH=CH₂, NH), 5.02 (t, J=9.56 Hz, 1H, H-3), 4.92 (d, J=9.93 Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, J=4.78 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.35 (dd, J=10.29 Hz, J=4.78 Hz, 1H, H-6), 3.78-3.70 (m, 2H, H-5, H-4), 3.60-3.53 (m, 1H, H-6), 2.92 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.71 (q, J=7.35 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 1.23 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}).

75.5 MHz ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm]

155.7 (CO), 136.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 134.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 132.6, 129.7, 129.4, 128.3, 126.0 (C^{Ar}), 117.6 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 84.7 (C-1), 80.1 (C-3), 78.8 (C-5), 70.2 (C-4), 68.5 (C-6), 66.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 56.0 (C-2), 38.7 (CH_3SO_2), 24.7 (CH_2^{Et}), 14.9 (CH_3^{Et}).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{NS}_2$ (473.3)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 473.7 (M) $^+$, 474.7 (M+H) $^+$

($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{NS}_2$) ber.: C: 50.71 % H: 5.75 % N: 2.96 % S: 13.55 %

gef.: C: 50.61 % H: 5.71 % N: 3.16 % S: 13.73 %

Ethyl-(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-O-benzyliden-3-azido-3-desoxy)-1-thio- β -D-allopyranosid (128)

Zu einer Suspension von 471 mg (7.25 mmol) Natriumazid in 20 ml absol. DMF werden 430 mg (0.908 mmol) Zucker **127**, gelöst in 10 ml absol. DMF, gespritzt und der Ansatz bei 80 °C gerührt. Trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) wird die Reaktion nach 5 d abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 191 mg (50 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.67

300 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm]

7.66 (d, $J=10.08$ Hz, 1H, NH), 7.44-7.36 (m, 5H, H^{Ar}), 5.95-5.67 (m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.84 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 5.31 (dd, $J=1.47$ Hz, $J=17.28$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.18 (dd, $J=10.65$ Hz, $J=1.11$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.61 (d, $J=10.29$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (d, $J=4.41$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.21 (dd, $J=4.02$ Hz, $J=9.18$ Hz, 1H, H-6), 4.00 (dd, $J=2.94$ Hz, $J=8.82$ Hz, 1H, H-6), 4.86-3.64 (m, 3H, H-5, H-4, H-2), 2.56 (q, $J=7.35$ Hz, 2H, CH_2^{Et}), 1.16 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_3^{Et}).

75.5 MHz ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm]

155.5 (CO), 137.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 133.6 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 129.1, 128.2, 126.2 (C^{Ar}), 117.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$), 100.7 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 81.8 (C-1), 77.1 (C-3), 68.1 (C-4), 66.7 (C-6), 64.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 62.4 (C-5), 52.6 (C-2), 23.4 (CH_2^{Et}), 15.0 (CH_3^{Et}).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$ (420.2)

Ethyl-(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-(*N*-carbamoyl-*L*-*tert*-leucinylnbenzylamido)-3-amino-3-desoxy)-1-thio- β -D-allopyranosid (129)

In 10 ml absol. DMF werden 120 mg Amin **10** ($5.4 \cdot 10^{-4}$ mol) mit CO₂ gesättigt. Anschließend werden nacheinander Lösungen von 180 mg Zucker **128** ($4.35 \cdot 10^{-4}$ mol) und 120 mg Ph₃P ($4.6 \cdot 10^{-4}$ mol) in jeweils 5 ml absol. DMF zugegeben. Nach 6 h unter konstantem CO₂-Strom und Rühren über Nacht unter CO₂-Atmosphäre ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 236 mg (85 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.46

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.29-7.16 (m, 10H, H^{Ar}), 6.47 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 6.23 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 6.02-5.80 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.56 (s, 1H, CHPh), 5.26 (dd, J=1.47 Hz, J=17.28 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.14 (dd, J=10.65 Hz, J=1.11 Hz, -CH₂-CH=CH₂), 4.73 (d, J=10.29 Hz, 1H, H-1), 4.46 (d, J=4.41 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.27 (m, 1H, H-6), 4.10 (m, 1H, H-6), 4.86-3.64 (m, 3H, H-5, H-4, H-2), 3.75 (d, J=4.41 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 2.56 (q, J=7.35 Hz, 2H, CH₂^{Et}), 1.16 (t, J=7.35 Hz, 3H, CH₃^{Et}), 0.84 (s, 9H, CH₃^{LLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

159.9 (CO^{Harnst., Amid}), 155.9 (CO^{AlOc}), 136.6 (C_{ipso}^{Ar}), 133.0 (-CH₂-CH=CH₂), 131.3, 129.1, 128.6, 128.2, 127.8, 126.5 (C^{Ar}), 117.3 (-CH₂-CH=CH₂), 101.9 (-CHPh), 82.5 (C-1), 75.1 (C-3), 69.1 (C-4), 65.7 (C-6), 61.9 (-CH₂-CH=CH₂), 57.1 (C-5), 52.7 (C-2), 43.5 (CH^{LLeu}), 35.1 (C_{quart.}^{LLeu}), 26.8 (CH₃^{LLeu}), 25.4 (CH₂^{Et}), 23.9 (CH₂^{Benzyl}), 14.8 (CH₃^{Et}).

C₃₃H₄₄O₇N₄S (640.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 641.9 (M+H)⁺.

S-[(2-Amino-2-desoxy-4,6-*O*-benzyliden-3-*N*-(carbamoyl-*L*-*tert*-leucinylnbenzylamido)-3-desoxy)- β -D-allopyranosyl]-ethylmercaptan (130)

In 10 ml absol. Dichlormethan werden 219 mg (0.343 mmol) Zucker **129** und 12 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($1.04 \cdot 10^{-5}$ mol) vorgelegt. Zu dieser Lösung werden 41.2 mg (0.7 mmol) Dimethylamin-Boran-Komplex in 10 ml absol. Dichlormethan zugetropft und der Ansatz 10 min unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß gerührt. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 147 mg (77 %); hellbrauner amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.3

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.8 (CO^{Amid}), 159.8 (CO^{Harnst.}), 138.1, 136.9 (C_{ipso}^{Ar}), 129.1, 128.5, 128.2, 127.7, 127.3, 126.3 (C^{Ar}), 101.6 (C_{HPH}), 85.0 (C-1), 69.1 (C-6), 67.2 (C-2), 62.0 (C-4), 53.1 (C-3), 43.3 (CH₂^{Bn}), 34.7 (C_{quart}^{tLeu}), 26.7 (CH₃^{tLeu}), 24.4 (CH₂^{Et}), 15.1 (CH₃^{Et}).

C₂₉H₄₀O₅N₄S (556.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 557.9 (M+H)⁺.

7.2.9 Synthesen zu Kapitel 4.2.4

Essigsäure-{5,6-diacetoxy-13,25-di-*tert*-butyl-26-hydroxy-11,14-dioxo-8,15,22-trioxa-3,10,12-triaza-tricyclo[21.3.1]septacos-1(27),2,23,25-tetraen-7-ylmethyl}ester (132b)

327 g Zucker **144b** ($4.43 \cdot 10^{-4}$ mol) und 1.1 g Ph₃P ($4.21 \cdot 10^{-3}$ mol) werden in 30 ml absol. THF vorgelegt. Unter Argon wird langsam eine Lösung von 0.66 ml DEAD (3.60 mmol) in 2 ml absolutem THF zugetropft, sodaß die Orangefärbung anfangs wieder verschwindet. Mit fortschreitender Reaktion ist eine Farbvertiefung von orange nach rot zu beobachten. Nach 16 h Rühren bei Raumtemp. erfolgt Reinigung durch mehrfache Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1; CH₂Cl₂/MeOH 20:1; CH/Et₂O 50:1) und präp. DC (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). (Weitere Reinigung durch RP-HPLC, Gradient: 0-40 min H₂O/CH₃CN 50:50; 40-60 min H₂O/CH₃CN 30:70; 60-90 min H₂O/CH₃CN 0:100)

Ausbeute: 25 mg (8%); hellgelber amorpher Feststoff.

Alternativ:

533 mg Zucker **144b** (0.72 mmol) und 1.71 ml *n*-Bu₃P (6.85 mol) werden in 50 ml absol. THF vorgelegt. Unter Argon wird langsam eine Lösung von 1.08 ml DEAD (5.89 mmol) in absol. THF zugetropft. Der Ansatz erwärmt sich und nimmt eine dunkle Farbe an. Nach 18 h wird die Reaktion abgebrochen. Reinigung erfolgt durch mehrfache Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1; CH/EE 5:1) und präp. DC (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). (Weitere Reinigung durch RP-HPLC, Gradient: 0-40 min H₂O/CH₃CN 50:50; 40-60 min H₂O/CH₃CN 30:70; 60-90 min H₂O/CH₃CN 0:100)

Ausbeute: 60 mg (12%); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) = 0.5

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

12.51 (s, 1H, OH), 9.41 (bs, 1H, N=CH), 6.84 (d, J=9.21 Hz, 1H, NH_{Zucker}^{Harnst.}), 6.79 (d, J=2.58 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.63 (d, J=2.58 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.41 (d, J=9.21 Hz, 1H, NH_{tLeu}^{Harnst.}), 5.42 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-3), 5.31 (t, J=9.18 Hz, 1H, H-1), 4.90 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-4), 4.22 (dd,

J=4.41 Hz, J=12.12 Hz, 1H, H-6), 4.07-3.86 (m, 7H, H-5, H-6, CH₂OCO, CH₂OAr, CH^{tLeu}), 3.45-3.39 (m, 1H, H-2), 1.99, 1.96, 1.85 (CH₃^{Ac}), 1.42-1.14 (m, 15H, CH₂, CH₃^{tBu}), 0.86 (s, 9H, CH₃^{tLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

172.7 (C=OCH₂), 170.5, 170.0, 169.7 (CO^{Ac}), 156.1 (C=N), 155.0 (CO^{Harnst.}), 149.4 (C^{Ar}OR), 139.2 (C^{Ar}OH), 124.2 (C^{Ar}tBu), 120.6 (C^{Ar}C=N), 117.8 (C^{Ar}), 74.6 (C-1), 74.2 (C-3), 70.2 (C-5), 68.2 (C-2), 64.4 (C-4), 62.3 (CH₂OPh), 61.9 (C-6), 34.9 (C_{quart}^{tLeu}), 29.2 (CH₃^{tBu}), 27.9, 24.3, 24.1, 24.0 (CH₂), 23.9 (C_{quart}^{tBu}), 20.7 (CH₃^{tLeu}), 14.4 (CH₃^{Ac}).

C₃₆H₅₂O₁₂N₃ (719.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 720.6 (M+H)⁺.

Essigsäure-{5,6-diacetoxy-13,27-di-tert-butyl-28-hydroxy-11,14-dioxo-8,15,24-trioxa-3,10,12-triaza-tricyclo[23.3.1]nonacosa-1(29),2,25,27-tetraen-7-ylmethyl}ester (132c)

500 mg Zucker **143c** ($6.53 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 100 ml absol. THF gelöst und unter Argon mit einer Lsg. von 1.61 g (6.15 mmol) Ph₃P in 5 ml absol. THF versetzt. Eine Lsg. von 0.98 ml DEAD in 20 ml THF wird langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Die Lsg. verfärbt sich mit der Zeit von gelb über orange nach rot. Nach 3 h ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und ein Produktgemisch entstanden. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Reinigung erfolgt durch mehrfache Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1; CHCl₃/MeOH 20:1; CH/EE 5:1; CHCl₃/MeOH 60:1) und schließlich präparative HPLC. (Gradient: 0-40 min H₂O/CH₃CN 50:50; 40-60 min H₂O/CH₃CN 30:70; 60-90 min H₂O/CH₃CN 0:100)

Ausbeute: nach Gefriertrocknung aus DMSO erhält man 91 mg (19 %); gelblicher flockiger Feststoff; $[\alpha]_D^{20} = 6.13$ (c=4, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

9.38 (s, 1H, CH=N), 8.45 (s, 1H, OH), 7.46, 7.36 (s, 1H, H^{Ar}), 6.84 (d, J=9.57 Hz, 1H, NH_{Zucker}^{Harnst.}), 6.43 (d, J=8.82 Hz, 1H, NH_{tLeu}^{Harnst.}), 5.47 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-3), 5.34 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-1), 4.93 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-4), 4.24 (dd, J=4.41 Hz, J=12.51 Hz, 1H, H-6), 4.13-3.92 (m, 6H, CH₂OCO, CH₂OAr, H-6, CH^{tLeu}), 3.87-3.77 (m, 1H, H-5), 3.50 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-2), 2.07, 2.00, 1.85 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.32-1.15 (m, 21H, CH₂, CH₃^{tBu}), 0.86 (s, 9H, CH₃^{tLeu}).

100.6 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

172.0, 170.4 (CO^{Ac}), 156.8, 154.2 (CO^{Hamst.}, CH₂OCO), 137.2 (CH=N), 130.1 (C^{Ar}), 95.3 (C-1), 80.0 (C-3), 73.8 (CH^{Leu}), 71.9 (C-2), 70.9 (C-4), 68.6 (CH₂OAr), 64.4 (CH₂OCO), 62.1 (C-5), 60.5 (C-6), 29.9, 28.6, 28.1, 26.7, 25.3 (CH₂), 20.8, 20.5 (CH₃^{Ac}), 14.3 (CH₃^{Leu, tBu}).

C₃₈H₅₇O₁₂N₃ (747.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 748.2 (M+H)⁺, 994.2 (M+DEAD+THF)⁺

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 748.5 (M+H)⁺, 995.6 (M+DEAD+THF+H)⁺, 1017.6 (M+DEAD+THF+Na)⁺, 1033.6 (M+Ph₃P+Na)⁺

Essigsäure-{5,6-diacetoxy-13,29-di-tert-butyl-30-hydroxy-11,14-dioxo-8,15,26-trioxa-3,10,12-triaza-tricyclo[25.3.1]hentriaconta-1(31),2,27,29-tetraen-7-ylmethyl}ester (132c)

1.03 g Zucker **143d** (1.3 mmol) werden in etwa 100 ml absol. THF gelöst und unter Argon mit einer Lsg. von 3.2 g (12.2 mmol) Ph₃P in 5 ml absol. THF versetzt. Eine Lsg. von 1.95 ml DEAD in 20 ml THF wird langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Die Lsg. verfärbt sich mit der Zeit von gelb über orange nach rot. Nach 3 h ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und ein Produktgemisch entstanden. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Reinigung erfolgt durch mehrfache Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1; CHCl₃/MeOH 20:1; CH/EE 5:1; CHCl₃/MeOH 60:1) und schließlich präparative HPLC. (Gradient: 0-40 min H₂O/CH₃CN 50:50; 40-60 min H₂O/CH₃CN 30:70; 60-90 min H₂O/CH₃CN 0:100)

Ausbeute: nach Gefriertrocknung aus DMSO erhält man 18 mg (1.8 %) gelblich flockigen Feststoff; $[\alpha]_D^{20} = 28.81$ (c=1.33, DMSO)

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

12.92 (s, 1H, N=CH), 9.38 (s, 1H, OH), 7.44, 7.35 (s, 1H, H^{Ar}), 6.83 (d, J=9.57 Hz, 1H, NH^{Zucker}), 6.42 (d, J=9.18 Hz, 1H, NH^{Leu}), 5.46 (pt, J=9.57 Hz, 1H, H-1), 5.33 (pt, J=9.18 Hz, 1H, H-3), 4.92 (pt, J=9.54 Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd, J=13.23 Hz, J=4.77 Hz, 1H, H-6), 4.08 (dd, J=14.34 Hz, J=6.99 Hz, 2H, CH₂OAr), 3.94 (dd, J=13.98 Hz, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.86-3.74 (m, 2H, H-5, H-4), 3.54-3.32 (m, 2H, H-6, CH^{Leu}), 1.99, 1.97, 1.84 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.52-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.31 (s, pH, CH₃^{tBu}), 1.27-1.15 (m, 14H, CH₂), 0.85 (9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

171.5, 170.5, 170.1 (CO^{Ac}), 169.5 (CH^{Imin}), 155.2 (CO^{Hamst.}), 153.9 (CO^{Ester}), 136.7, 135.1, 130.1 (C^{Ar}), 128.0, 127.7 (CH^{Ar}), 117.6 (C^{Ar}), 80.0 (C-1), 73.6, 71.8, 71.0, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 64.0 (C-6), 62.1 (CH₂OCO), 60.9 (CH^{Leu}), 60.0 (CH₂OAr), 34.6, 33.8 (C_q^{tBu, Leu}), 29.2 (CH₃^{tBu}), 28.9, 28.7, 28.5, 28.2, 28.0 (CH₂), 26.5 (CH₃^{Leu}), 25.5, 25.3 (CH₂), 14.7 (CH₃^{Ac}).

C₄₀H₆₁O₁₂N₃ (775.4); FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 906.7 (M+0.5 PPh₃)⁺.

4-(tert-Butyldiphenyl)silyloxy-butanol (135a)

3.1 ml (34.5 mmol) 1,4-Butandiol werden zusammen mit 2.4 g Imidazol (35.3 mmol) in 100 ml absol. DMF gelöst und unter Argon mit 6.3 ml TBDPSCI (24.3 mmol) versetzt. Nach 6 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organ. Phase mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.6 g (58%); hellgelbes Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.55

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.67-7.64 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.42-7.37 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 3.70-3.63 (m, 4H, CH₂OH, CH₂OSi), 1.68-1.61 (m, 4H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

8-(tert-Butyldiphenylsilyloxy-octanol (135c)

6 g (41.0 mmol) 1,8-Octandiol werden zusammen mit 2.85 g (41.9 mmol) Imidazol in 100 ml absol. DMF und mit 7.5 ml (28.9 mmol) TBDPSCI versetzt. Nach Rühren bei Raumtemp. über Nacht folgt Einengen *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 6.98 g (63%); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.24

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.67-7.64 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.38-7.36 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 3.63 (pq, J=6.63 Hz, 4H, CH₂OH, CH₂OSi), 1.57-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.33-1.28 (m, 8H, CH₂), 1.03 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

135.6 (C^{Ar}), 134.2 (C_{ipso}^{Ar}), 129.5, 127.5 (C^{Ar}), 64.0 (CH₂OH), 63.6 (CH₂OSi), 32.8, 32.5, 29.3 (CH₂), 26.9 (CH₃^{tBu}), 25.7 (CH₂).

C₂₄H₃₆O₂Si (384.4)

FD-MS : m/z (M)⁺

Gef.: 327.1 (M-^tBu)⁺, 385.2 (M+H)⁺, 713.2 (2M+H-^tBu)⁺, 769.4 (2M+H)⁺.

10-(*tert*-Butyldiphenyl)silyloxy-decanol (135d)

Zu einer Lösung von 6 g 1,10-Decandiol (34.5 mmol) und 2.4 g Imidazol (35.3 mmol) in 100 ml absol. DMF werden unter Argon 6.3 ml TBDPSCI (24.3 mmol) zugegeben und der Ansatz bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/E 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.6 g (76%); hellgelbes Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.58

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.67-7.64 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.38-7.36 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 3.66-3.60 (m, 4H, CH_2OH , CH_2OSi), 1.56-1.52 (m, 4H, CH_2), 1.41-1.22 (m, 12H, CH_2), 1.03 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

N-Benzyloxycarbonyl-*L*-*tert*-leucinyloxy-(ω -(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)hexylester (136b)

In 80 ml absol. Dichlormethan werden 2.27 g Monosilylether **135b*** (6.38 mmol), 1.66 g Aminosäurederivat **134** (6.27 mmol) und 1.08 g DMAP (8.84 mmol) unter Eiskühlung mit einer Lsg. von 1.44 g DCC (6.99 mmol) in 20 ml absol. Dichlormethan versetzt. Beim Auftauen auf Raumtemp. zeigt sich rasch eine Trübung von ausfallendem Dicyclohexylharnstoff und nach 24 h ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Es wird vom Harnstoffderivat abfiltriert und mit wenig kaltem Dichlormethan nachgewaschen. Nach Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.66 g (72 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.70

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.66 (d, $J=7.35$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 7.41-7.31 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPS}}$), 5.37 (d, $J=9.57$ Hz, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, CH_2^{Bn}), 4.17 (d, $J=9.57$ Hz, 1H, CH^{tLeu}), 4.12-4.06 (m, 2H, CH_2OCO), 3.65 (t, $J=6.25$ Hz, 2H, CH_2OSi), 1.59-1.52 (m, 4H, CH_2), 1.41-1.30 (m, 4H, CH_2), 1.04, 0.97 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{tLeu, tBu}}$).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm]

171.7 (CO^{Ester}), 156.1 ($\text{CO}^{\text{Carbamat}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Bn}}$), 135.6 ($\text{C}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPS}}$), 134.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{TBDPS}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{para}}^{\text{TBDPS}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ortho}}^{\text{Bn}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{meta}}^{\text{Bn}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{para}}^{\text{Bn}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{meta}}^{\text{TBDPS}}$), 67.4 (CH_2OCO), 65.1 (CH_2OSi), 63.8 (CH_2^{Bn}), 55.7 (CH^{tLeu}), 34.9, 32.4, 28.5, 25.7 (CH_2), 26.7, 26.5 ($\text{CH}_3^{\text{tLeu, tBu}}$).

$\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{NSi}$ (603.4).

* Synthese s. C. Hoben Diplomarbeit (Lit. 39a)

L-tert-Leucin-8-tert-butyldiphenylsilyloxy-octylester (136c)

5.4 g (20 mmol) *N*-terminal *Z*-geschütztes L-*tert*-Leucin **134**, 7 g (18 mmol) Monosilylether **135c** und 3.4 g (27.8 mmol) DMAP werden in 100 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Unter Eiskühlung wird langsam eine Lösung von 4.5 g (21.8 mmol) DCC in 20 ml absol. Dichlormethan zugespritzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp., Abfiltrieren des gebildeten Dicyclohexylharnstoffs und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 6:1).

Ohne weitere Charakterisierung wird das Produkt einer katalytischen Hydrierung mit Palladium (10 %ig auf Aktivkohle) in Methanol zu **137c** unterworfen.

Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1): 6.8 g (76 % über zwei Stufen); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.35

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.67-7.63 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPs}}$), 7.38-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPs}}$), 4.07 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.63 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OSi), 3.15 (s, 1H, CH^{Leu}), 1.90 (bs, 2H, NH_2), 1.64-1.51 (m, 4H, CH_2), 1.48-1.40 (m, 8H, CH_2), 1.02, 0.96 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{Leu, tBu}}$).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

174.8 (CO), 135.6 (C^{Ar}), 134.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.5, 127.5 (C^{Ar}), 64.7 (CH_2OCO), 63.9 (CH_2OSi), 63.4 (CH^{Leu}), 34.3 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Leu}}$), 32.5, 29.2, 28.6 (CH_2), 26.9, 26.3 ($\text{CH}_3^{\text{Leu, tBu}}$), 25.9, 25.7 (CH_2), 19.2 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{NSi}$ (497.4)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 498.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 995.2 ($2\text{M}+\text{H}^+$).

L-tert-Leucin-(4-(tert-butyldiphenyl)silyloxy)-butylester (137a)

5.5 g der Hydroxylkomponente **135a** (16.75 mmol) und 4.4 g der Aminosäure **134** (18.52 mmol) werden mit 3.1 g DMAP (25.37 mmol) in 100 ml absol. Dichlormethan auf 0 °C gekühlt. Unter Argon wird eine Lsg. von 4.1 g DCC (21.60 mmol) in 20 ml absol. Dichlormethan zugetropft und der Ansatz bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren von ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff und Nachwaschen mit kaltem Dichlormethan wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel von der Hauptmenge des in Lsg. verbliebenen Harnstoffderivats befreit. Das Produkt wird ohne vollständige Reinigung der anschließenden Hydrierung unterworfen. Dazu wird das entstandene gelbliche Öl in Methanol gelöst und mit 10 %igem Pd auf Kohle versetzt. Nach 5 h unter konstantem H_2 -Durchstrom ist die Hydrierung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und es wird über Hyflo-Supercel[®] vom

Katalysator abgesaugt. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 1.79 g (24 % ü. zwei Stufen); farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = 13.25$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.65-7.61 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.41-7.32 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 4.11 (t, J=6.99 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.66 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.26 (s, 1H, CH^{Leu}), 1.77-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.59 (m, 2H, CH₂), 1.02, 0.97 (s, 9H, CH₃^{tBu, Leu}).

C₂₆H₃₉O₃NSi (441.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 442.5 (M+H)⁺

(C₂₆H₃₉O₃NSi) ber.: C: 70.69 % H: 8.90 % N: 3.17 %

gef.: C: 69.64 % H: 9.27 % N: 3.04 %

L-tert-Leucin-6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)hexylester (137b)

1.46 g des Aminosäurederivats **136b** (2.42 mmol) werden mit 10% Palladium-Kohle in 100 ml Methanol hydriert. Nach 4 h ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen, der Katalysator wird über Hyflo-Supercel[®] abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 780 mg (69 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.45; $[\alpha]_D^{20} = 10.53$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.66-7.63 (m, 4H, H^{Ar}), 7.40-7.36 (m, 6H, H^{Ar}), 4.06 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.64 (t, J=6.42 Hz, 2H, CH₂OSi), 1.9 (bs, 2H, NH₂), 1.63-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.35-1.33 (m, 4H, CH₂), 1.03 (s, 9H, CH₃^{Leu}), 0.95 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

174.6 (CO), 135.5 (C^{Ar}), 134.1 (C_{ipso}^{Ar}), 129.5, 127.6 (C^{Ar}), 64.6 (CH₂OCO), 63.7 (CH^{Leu}), 63.4 (CH₂OSi), 34.3 (C_{quart}^{Leu}), 32.8, 29.4, 28.6, 25.4 (CH₂), 26.9, 26.4 (CH₃).

C₂₈H₄₃O₃NSi (469.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 471.2 (M+H)⁺, 413.0 (M-^tBu)⁺.

L-tert-Leucinyl-(10-tert-butyldiphenylsilyloxy)-decylester (137d)

7.6 g der Hydroxylkomponente **135d** (18.43 mmol) und 4.9 g der Aminosäure **134** (18.43 mmol) werden mit 3.4 g DMAP (27.8 mmol) in 100 ml absol. Dichlormethan auf 0 °C gekühlt. Unter Argon wird eine Lsg. von 4.5 g DCC (21.8 mmol) in 20 ml absol. Dichlormethan zugetropft und der Ansatz bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren von

ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff und Nachwaschen mit kaltem Dichlormethan wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel von der Hauptmenge des in Lsg. verbliebenen Harnstoffderivats befreit.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

12.66 (s, 1H, CH^{Imin}), 8.12 (s, 1H, OH), 7.67-7.63 (m, 8H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPs}}$), 7.42-7.32 (m, 12H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPs}}$), 7.29-7.15 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar}}^{\text{Bn}}$), 6.94 (d, $J=2.55$ Hz, 1H, H^{Ar}), 6.74 (d, $J=2.58$ Hz, 1H, H^{Ar}), 6.26 (bs, 1H, NH), 5.70 (bs, 1H, NH), 5.34-5.22 (m, 2H, H-1, H-2), 5.12-5.03 (m, 2H, H-3, NH^{Bn}), 4.44 (dd, $J=6.24$ Hz, $J=14.70$ Hz, 1H, CH_2^{Bn}), 4.14-4.02 (m, 3H, CH_2^{Bn} , CH^{Leu} , H-4), 3.80 (dd, $J=11.01$ Hz, $J=2.58$ Hz, 1H, H-6), 3.68 (dd, $J=11.01$ Hz, $J=3.33$ Hz, 1H, H-6), 3.61 (t, $J=6.63$ Hz, 4H, CH_2OCO , CCH_2OSi), 3.33-3.28 (m, 1H, H-5), 2.12-2.03 (m, 2H, CH_2), 1.89 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.48-1.42 (m, 2H, CH_2), 1.39-1.03 (m, 10 H, CH_2), 1.35, 1.32, 1.02, 0.93 (s, 9H, CH_3).

Das Produkt *N*-Benzyloxycarbonyl-*L*-tert-leucinyloxy-(ω -(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decylester **136d** wird ohne vollständige Reinigung der anschließenden Hydrierung unterworfen. Dazu wird das entstandene gelbliche Öl in 100 ml Methanol gelöst und mit 10 %igem Pd auf Kohle versetzt. Nach 2 h unter konstantem H_2 -Durchstrom ist die Hydrierung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und es wird über Hyflo-Supercel[®] vom Katalysator abgesaugt. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 7.2 g (56% ü. zwei Stufen); hellgelbes Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.38; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 14.47$ ($c=2$, CHCl_3)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.65-7.64 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPs}}$), 7.38-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPs}}$), 4.08 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.63 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.07-2.03 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.54 (m, 4H, CH_2), 1.49-1.40 (m 10H, CH_2), 1.03, 0.96 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{fBu, fLeu}}$).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

174.7 (CO), 135.6 ($\text{C}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPs}}$), 134.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.4, 127.5 ($\text{C}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPs}}$), 64.7 (CH_2OCO), 64.0 (CH_2OSi), 63.4 (CH^{fLeu}), 34.3 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{fLeu}}$), 32.6 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{fBu}}$), 29.5, 29.4, 29.3, 28.6 (CH_2), 26.9, 26.6 ($\text{CH}_3^{\text{fLeu, fBu}}$).

$\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{NSi}$ (525.5)

FD-MS : m/z (M^+); Gef.: 526.6 ($\text{M}+\text{H}^+$)

($\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{NSi}$) ber.: C: 73.08 % H: 9.78 % N: 2.66 %

gef.: C: 72.90 % H: 9.94 % N: 2.66 %

2-*tert*-Butyl-4(*tert*-butyl-diphenylsilanyloxy)phenol (138)

1 g (6.02 mmol) *tert*-Butylhydrochinon und 200 mg Imidazol (2.94 mmol) werden in 20 ml absol. DMF vorgelegt und tropfenweise mit 0.52 ml (2.01 mmol) TBDPS-Cl versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktion abgebrochen, der Ansatz *i. Vak.* eingengt, mit Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 825 mg (quant.); gelbes Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.88

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.69 (d, J=6.24 Hz, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.41-7.31 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 6.61 (d, J=2.94 Hz, 1H, H_{meta}^{OH}), 6.45 (dd, J=8.46 Hz, J=2.94 Hz, 1H, H_{ortho}^{OH}), 6.36 (d, J=8.46 Hz, 1H, H_{meta}^{OH}), 4.28 (bs, 1H, OH), 1.18 (s, 9H, CH₃^{tBu}), 1.10 (CH₃^{tBu TBDPS}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

149.1 (C_{OSi}^{Ar}), 148.0 (C_{ipso}^{OH}), 136.7 (C_{ortho}^{TBDPS}), 135.6 (C_{ortho}^{OH}), 133.4 (C_{ipso}^{TBDPS}), 129.7 (C_{para}^{TBDPS}), 127.7 (C_{meta}^{TBDPS}), 118.8 (C_{meta}^{OH}), 117.0 (C_{meta}^{OH}), 116.7 (C_{ortho}^{OH}), 34.3 (C^{tBu}), 29.3 (CH₃^{tBu}), 26.7 (CH₃^{tBu TBDPS}), 19.5 (C_{quart}^{tBu TBDPS}).

C₂₆H₃₂O₂Si (404.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 404.9 (M)⁺.

3-*tert*-Butyl-5(*tert*-diphenyl-silanyloxy)-2-hydroxy-benzaldehyd (139)

825 mg **138** (2.09 * 10⁻³ mol) und 586 mg Urotropin (4.18 * 10⁻³ mol) werden in 5 ml Essigsäure auf 110 °C erwärmt und 2-3 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 16 ml Ether und 10 ml Wasser zugegeben, die Mischung wird zweimal mit 150 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1; CH/Et₂O 50:1).

Ausbeute: 256 mg (28 %); hellgelber Feststoff; R_f (CH/Et₂O 15:1) = 0.81

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

11.31 (s, 1H, HCO), 7.68 (d, J=6.63 Hz, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.43-7.36 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 6.90 (s, 1H, H_{ortho}^{Ar}), 6.69 (s, 1H, H_{para}^{Ar}), 4.62 (bs, 1H, OH), 1.19, 1.09 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

C₂₇H₃₂O₃Si (432.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 433.4 (M+H)⁺

(C₂₇H₃₂O₃Si + AcOH) ber.: C: 70.39 % H: 6.97 %

gef.: C: 71.38 % H: 7.28 %

***N*-[2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl]- β -D-glucopyranosyl]-
carbamoyl-L-*tert*-leucin-(4-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)-butylester (140a)**

1.79 g Amin **137a** (4.0 mmol) werden in 20 ml absol. DMF vorgelegt und die Lsg. mit CO₂ gesättigt. Nacheinander werden Lösungen von 1.7 g Zucker **100** (4.0 mmol) und 883 mg Ph₃P (4.0 mmol), jeweils in 5 ml absol. DMF, zugespritzt und der Ansatz unter konstantem CO₂-Durchstrom bei Raumtemp. bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 2.9 g (86 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.62; [α]_D²⁰ = 11.33 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.65-7.61 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.41-7.32 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 5.91-5.76 (m, 3H, NH, -CH₂-CH=CH₂), 5.27-5.12 (m, 3H, H-1, -CH₂-CH=CH₂), 5.08-4.96 (m, 2H, H-2, H-3), 4.52 (d, J=5.13 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.33 (dd, J=4.41 Hz, J=12.51 Hz, 1H, H-6), 4.23 (d, J=9.57 Hz, 1H, CH^{fLeu}), 4.19-4.01 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.98-3.66 (m, 2H, CH₂OCO), 3.62 (t, J=6.99 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.06, 2.05, 2.03 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.75-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.56 (m, 2H, CH₂), 1.02, 0.92 (s, 9H, CH₃^{fLeu, fBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

172.2, 171.3, 170.7 (CO^{Ac}), 169.4 (CO^{Ester}), 157.2, 156.2 (CO^{Aloc, Harnst.}), 135.5 (C_{ortho}^{Ar}), 133.8 (C_{ipso}^{Ar}), 132.2 (-CH₂-CH=CH₂), 129.6, 127.6 (C_{meta, para}^{Ar}), 117.9 (-CH₂-CH=CH₂), 82.3 (C-1), 73.2 (C-3), 72.9 (C-4), 68.0 (C-5), 66.3 (-CH₂-CH=CH₂), 65.0 (C-6), 63.2 (CH₂OCO), 61.9 (CH₂OSi), 60.9 (C-2), 55.0 (CH^{fLeu}), 34.7 (C_{quart}^{fLeu, fBu}), 29.0 (CH₂), 26.9, 26.8 (CH₃^{fLeu, fBu}), 26.5, 25.2 (CH₂), 20.8, 20.7, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₄₃H₆₂O₁₃N₃SiCl₃ (962.8)

(C₄₃H₆₂O₁₃N₃SiCl₃ + CHCl₃) ber.: C: 53.59 % H: 6.49 % N: 4.36 %

gef.: C: 52.03 % H: 6.17 % N: 4.41 %

***N*-[(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl)- β -D-glucopyranosyl]-
carbamoyl-L-*tert*-leucin-(6-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)-hexylester (140b)**

Eine Lösung von 2.6 g (5.53 mmol) Amin **137b** in 20 ml absol. DMF wird mit CO₂ gesättigt und nacheinander mit Lösungen von 1.84 g (4.43 mmol) des Zuckers **100** und 1.22 g (4.7 mmol) Ph₃P – beide in 5 ml absol. DMF – versetzt. Unter konstantem Durchleiten von CO₂ wird 22 h bei Raumtemp. gerührt. Einengen *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) ergeben 3.49 g (89 %) eines farblosen amorphen Feststoffs; R_f (CH/EE 1:1) = 0.54

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.62 (d, J=7.35 Hz, 4H, H_{ortho}^{Ar}), 7.42-7.32 (m, 6H, H_{meta, para}^{Ar}), 5.89-5.79 (m, 2H, NH^{Harnst.}, CH₂-CH=CH₂), 5.26-4.95 (m, 6H, H-1, H-3, H-4, CH₂-CH=CH₂, NH^{Harnst.}), 4.53 (d, J=4.41 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.33 (dd, J=12.51 Hz, J=4.05 Hz, 1H, H-2), 4.23 (d, J=8.82 Hz, 1H, CH^{L_{eu}}), 4.07-3.98 (m, 3H, CH₂OCO, H-6), 3.80-3.72 (m, 2H, H-6, H-5), 3.63 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.06, 2.03, 2.01 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.61-1.48 (m, 4H, CH₂), 1.34-1.23 (m, 4H, CH₂), 1.02 (s, 9H, CH₃^{L_{eu}}), 0.93 (s, 9H, CH₃^{t_{Bu}}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

172.2, 171.3, 170.7, 169.3 (CO^{Ester}), 157.2 (CO^{Harnst.}), 156.2 (CO^{Amid}), 135.5 (C_{ortho}^{Ar}), 134.0 (C_{ipso}^{Ar}), 132.2 (CH₂-CH=CH₂), 129.5 (C_{para}^{Ar}), 127.6 (C_{meta}^{Ar}), 117.9 (CH₂-CH=CH₂), 82.4 (C-1), 73.2 (C-3), 72.8 (C-4), 68.0 (CH₂OCO), 66.3 (C-5), 65.1 (CH₂OSi), 63.7 (CH₂-CH=CH₂), 61.9 (C-6), 60.9 (CH^{L_{eu}}), 55.0 (C-2), 34.7, 32.2, 28.5 (CH₂), 26.8, 26.6, 26.5 (CH₃^{t_{Bu}}), 20.7 (CH₂), 19.2 (CH₃^{Ac}).

C₄₅H₆₅O₁₂N₃Si (867.5).

***N*-[(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucin-(8-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-octylester (140c)**

6.65 g (13.4 mmol) Amin **136c** werden in 50 ml absolutem DMF vorgelegt und die Lösung mit CO₂ gesättigt. Ebenfalls als Lösung in absol. DMF werden 5.55 g Zucker **100** (13.38 mmol) und 2.95 g (11.25 mmol) Triphenylphosphin unter Einleiten von CO₂ der Lösung zugegeben. Eine starke Gasentwicklung zeigt die Bildung des Phosphinimins an. Nach 2.5 h Gaseinleitung und Rühren über Nacht unter CO₂-Atmosphäre ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Es folgt Einengen *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 8.84 g (73%); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.59; $[\alpha]_D^{20} = 8.85$ (c=2.08, CHCl₃)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.53-7.50 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{TBDPs}}$), 7.47-7.33 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{TBDPs}}$), 5.99 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Hamst.}}$), 5.90-5.77 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.34 (d, $J=8.82$ Hz, 1H, $\text{NH}^{\text{Hamst.}}$), 5.21-4.97 (m, 6H, H-1, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, H-2, H-3, H-4), 4.52 (d, $J=5.13$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 4.32 (dd, $J=4.05$ Hz, $J=12.48$ Hz, 1H, H-6), 4.23 (d, $J=9.18$ Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.11-4.02 (m, 3H, CH_2OCO , H-6), 3.78-3.72 (m, 1H, H-5), 3.62 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.07, 2.05, 2.02 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.95-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.26-1.21 (m, 8H, CH_2), 1.02, 0.92 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{tBu, Leu}}$).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

172.3, 171.3, 170.7, 169.4 (CO^{Ester}), 157.1, 156.4 ($\text{CO}^{\text{Aloc, Hamst.}}$), 135.5 (C^{Ar}), 134.1, 133.0 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 132.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 132.2, 132.1, 132.0, 129.5, 128.6, 128.4, 127.6 (C^{Ar}), 117.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 82.2 (C-1), 73.2, 72.9 (C-3, C-4), 68.0 (C-5), 66.2, 65.1, 63.9, 61.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, CH_2OCO , CH_2OSi , C-6), 60.9 (C-2), 55.0 (CH^{Leu}), 34.7 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Leu}}$), 32.5, 29.2, 28.5 (CH_2), 26.9, 25.9 ($\text{CH}_3^{\text{tBu, Leu}}$), 20.7, 10.6 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{O}_{13}\text{N}_3\text{Si}$ (910.6).

N*-[*(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-tert-leucin-(10-(tert-butylidiphenyl)silyloxy)-decylester (140d)

2.5 g Amin **137d** (4.8 mmol) werden in 20 ml absol. DMF vorgelegt und die Lsg. mit CO_2 gesättigt. Nacheinander werden Lösungen von 2 g Zucker **100** (4.8 mmol) und 1.06 g Ph_3P (4.8 mmol), jeweils in 5 ml absol. DMF, zugespritzt und der Ansatz unter konstantem CO_2 -Durchstrom bei Raumtemp. bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 3.3 g (76 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.75;

Das Produkt wird ohne nähere Charakterisierung weiter umgesetzt.

N*-[*(2-Amino-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-tert-leucin-(4-(tert-butylidiphenyl)silyloxy)-butylester (141a)

1 g Zucker **140a** (1.19 mmol) wird unter Argon mit 43 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($3.7 \cdot 10^{-5}$ mol) in 40 ml absol. Dichlormethan gelöst und unter Licht- und Luftausschluß mit 0.54 ml Trimethylsilyldimethylamin (1.5 mmol) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit Wasser gewaschen,

die organ. Phase mit MgSO_4 getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung des Rückstandes erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 762 mg (83 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.11

Das Produkt wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

$\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{O}_{11}\text{N}_3\text{Si}$ (771.5)

***N*-[(2-Amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucin-(6-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)-hexylester (141b)**

Unter Argon werden 196 mg ($2.22 \cdot 10^{-4}$ mol) des Zuckers **140b** und 8 mg ($6.9 \cdot 10^{-6}$ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 10 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Als Lösung in 2 ml absol. Dichlormethan werden 27 mg Dimethylaminoboran zugetropft. Nach 5 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und es erfolgt Einengen *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

Ausbeute: 133 mg (75 %); hellbrauner amorpher Feststoff; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) = 0.45

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

7.64 (d, $J=7.35$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{ortho}}^{\text{Ar}}$), 7.37-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{meta, para}}^{\text{Ar}}$), 5.91 (bd, 2H, NHCONH), 4.99-4.89 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.32 (dd, $J=4.05$ Hz, $J=12.31$ Hz, 1H, H-2), 4.21 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.11-4.02 (m, 3H, CH_2OCO , H-6), 3.76 (m, 1H, H-5), 3.63 (t, $J=6.63$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.05, 2.01, 1.99 (3s, 9H, CH_3^{Ac}), 1.63-1.51 (m, 4H, CH_2), 1.35-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.02, 0.95 (s, 9H, CH_3^{tBu}).

$\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{O}_{11}\text{N}_3\text{Si}$ (799.5).

***N*-[(2-Amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-actyl)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucin-(8-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)-octylester (141c)**

Mit 95 mg ($8.2 \cdot 10^{-5}$ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator werden 8.8 g (9.66 mmol) Zucker **140c** in 10 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und unter Argon mit 4.35 ml (27.5 mmol) Trimethylsilyldimethylamin versetzt. Unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß wird 2 h gerührt, anschließend gegen Wasser geschüttelt, *i. Vak.* eingengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:5) gereinigt.

Ausbeute: 7.69 g (96%); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.13

Das Produkt wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

$\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{O}_{11}\text{N}_3\text{Si}$ (826.5)

***N*-[2-Amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl]- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucin-(10-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)-decylester (141d)**

3.3 g Zucker **140d** (3.7 mmol) werden zusammen mit 36 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($3.1 \cdot 10^{-5}$ mol) in 40 ml absol. Dichlormethan unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß mit 1.7 ml Trimethylsilyldimethylamin (10.8 mmol) als Allylfänger versetzt. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz mit Wasser gewaschen, die organ. Phase mit $MgSO_4$ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.5 g (80 %); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.11

Das Produkt wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

$C_{45}H_{69}O_{11}N_3Si$ (855.6).

***N*-[3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(5'-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucin-(4-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)butylester (142a)**

762 mg Zucker **141a** ($9.88 \cdot 10^{-4}$ mol) und 427 mg Aldehyd **139** ($9.88 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 30 ml absol. Isopropanol über einer Spatelspitze $MgSO_4$ gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) erfolgt nach Abfiltrieren des Magnesiumsulfats und Einengen des Filtrats *i. Vak.* Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 583 mg (50 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.75; $[\alpha]_D^{20} = 9.25$ ($c=1$, $CHCl_3$)

300 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm]

8.00 (bs, 1H, H^{Imin}), 7.65-7.62 (m, 8H, $H^{ortho TBDPs}$), 7.41-7.29 (m, 12H, $H^{meta, para TBDPs}$), 6.76 (d, $J=2.55$ Hz, 1H, $H^{ortho Imin Ar}$), 6.41 (d, $J=2.55$ Hz, 1H, $H^{para Imin Ar}$), 5.37 (d, $J=8.07$ Hz, 1H, H-1), 5.27-5.15 (m, 2H, H-2, H-3), 5.03 (t, $J=9.74$ Hz, H-4), 4.40 (dd, $J=4.41$ Hz, $J=12.48$ Hz, 1H, H-6), 4.22 (d, $J=9.18$ Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.09-3.96 (m, 3H, H-6, CH_2OCO), 3.91-3.86 (m, 1H, H-5), 3.29 (t, $J=9.21$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.06, 1.99, 1.75 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.58-1.47 (m, 4H, CH_2), 1.17 (s, 9H, $CH_3^{tBu Imin}$), 1.08, 1.02 (s, 9H, $CH_3^{tBu TBDPs}$), 0.91 (s, 9H, CH_3^{Leu}).

75.5 MHz ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm]

169.8, 169.4, 169.1 (CO), 156.0 (C=N), 147.0 (C_{OSi}^{Ar}), 135.6 ($C^{ortho TBDPs}$), 135.5, 134.0 ($C^{ipso TBDPs}$), 132.9 ($C^{para TBDPs}$), 129.9 ($C^{meta TBDPs}$), 127.7 ($C^{meta TBDPs}$), 117.2 ($C^{ipso Imin Ar}$), 81.7 (C-1), 73.6 (C-3), 73.4 (C-4), 68.1 (C-5), 65.2 (C-6), 63.7 (CH_2OCO), 62.0 (CH_2OSi), 60.9 (C-2), 34.7 ($CH_3^{tBu Imin}$), 32.4 (CH_2), 29.0 (CH_3^{Leu}), 28.4 (CH_2), 26.7 (CH_3^{TBDPs}), 25.7, 25.4 (CH_2), 20.7, 20.6, 20.4 (CH_3^{Ac}).

$C_{66}H_{87}O_{13}N_3Si_2$ (1185.8)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1185.8 (M)⁺.

***N*–[(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(5'-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy)-benzyliden)-2-amino-2-desoxy)-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucin-(6-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)hexylester (142b)**

130 mg Zucker **141b** ($1.63 \cdot 10^{-4}$ mol) und 70.5 mg Aldehyd **139** ($1.63 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 20 ml absol. Isopropanol über einer Spatelspitze MgSO₄ gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) erfolgt nach Abfiltrieren des Magnesiumsulfats und Einengen des Filtrats *i. Vak.* Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 98 mg (68 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.38; $[\alpha]_D^{20} = 8.49$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

8.00 (bs, 1H, H^{lmin}), 7.65-7.62 (m, 8H, H^{ortho}^{TBDPS}), 7.41-7.29 (m, 12H, H^{meta, para}^{TBDPS}), 6.76 (d, J=2.55 Hz, 1H, H^{ortho lmin}^{Ar}), 6.41 (d, J=2.55 Hz, 1H, H^{para lmin}^{Ar}), 5.37 (d, J=8.07 Hz, 1H, H-1), 5.27-5.15 (m, 2H, H-2, H-3), 5.03 (t, J=9.74 Hz, H-4), 4.40 (dd, J=4.41 Hz, J=12.48 Hz, 1H, H-6), 4.22 (d, J=9.18 Hz, 1H, CH^{lLeu}), 4.09-3.96 (m, 3H, H-6, CH₂OCO), 3.91-3.86 (m, 1H, H-5), 3.29 (t, J=9.21 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.06, 1.99, 1.75 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.58-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.17 (s, 9H, CH₃^{tBu lmin}), 1.08, 1.02 (s, 9H, CH₃^{tBu TBDPS}), 0.91 (s, 9H, CH₃^{lLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

169.8, 169.4, 169.1 (CO), 156.0 (C=N), 147.0 (C_{OSi}^{Ar}), 135.6 (C^{ortho}^{TBDPS}), 135.5, 134.0 (C^{ipso}^{TBDPS}), 132.9 (C^{para}^{TBDPS}), 129.9 (C^{meta}^{TBDPS}), 127.7 (C^{meta}^{TBDPS}), 117.2 (C^{ipso lmin}^{Ar}), 81.7 (C-1), 73.6 (C-3), 73.4 (C-4), 68.1 (C-5), 65.2 (C-6), 63.7 (CH₂OCO), 62.0 (CH₂OSi), 60.9 (C-2), 34.7 (CH₃^{tBu lmin}), 32.4 (CH₂), 29.0 (CH₃^{lLeu}), 28.4 (CH₂), 26.7 (CH₃^{tBu, TBDPS}), 25.7, 25.4 (CH₂), 20.7, 20.6, 20.4 (CH₃^{Ac}).

$C_{68}H_{91}O_{13}N_3Si_2$ (1213.8).

***N*-(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(5'-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leuciny-(8-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)octylester (142c)**

1.86 g (4.3 mmol) des Aldehyds **139** und 3.55 g (4.3 mmol) Zucker **141c** werden zu einer Suspension von wasserfreiem MgSO₄ in 50 ml absol. Isopropanol gespritzt. Nach Rühren über Nacht ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Abfiltrieren des Magnesiumsulfats und Einengen des Filtrats *i. Vak.* gehen der Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1 – 1:5) voraus.

Ausbeute: 2.42 g (45%); hellgelber, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.71; [α]_D²⁰ = 6.29 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

11.96 (bs, 1H, OH), 7.99 (s, 1H, N=CH), 7.70-7.63 (m, 8H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.44-7.29 (m, 12H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 6.76 (d, J=2.94 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.41 (d, J=2.94 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.40 (d, J=8.46 Hz, 1H, NH^{Hamst. Leu}), 5.27-5.16 (m, 2H, H-1, H-3), 5.03 (pt, J=9.57 Hz, 1H, H-4), 4.41 (dd, J=4.41 Hz, J=12.48 Hz, 1H, H-6), 4.23 (d, J=8.82 Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.13-3.94 (m, 5H, CH₂OCO, CH₂CH₂OCO, H-6), 3.90-3.87 (m, 1H, H-5), 3.62 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.30 (pt, J=9.57 Hz, 1H, H-2), 2.02, 1.99, 1.75 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.57-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.35-1.20 (m, 8H, CH₂), 1.17, 1.08, 1.02, 0.91 (s, 9H, CH₃^{tBu, Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

169.9, 169.3, 169.1 (CO^{Ac}), 156.0 (CO^{Hamst.}), 154.7 (CH₂OCO), 146.8 (N=CH), 138.5 (C_{ipso}^{Ar}), 135.5 (C_{ortho}^{TBDPS}), 134.1, 133.0 (C_{ipso}^{Ar}), 129.9, 129.4, 127.8, 127.5 (C_{meta, para}^{TBDPS}), 118.7, 117.2 (C^{Ar}), 81.7 (C-1), 73.7 (C-3), 73.4 (C-5), 68.1 (C-2), 65.2 (C-4), 63.9 (CH₂OCO), 61.9 (CH₂OSi), 60.8 (C-6), 60.4 (CH₂CH₂OCO), 34.8 (CH^{Leu}), 32.5 (CH₂), 29.0 (CH₃^{Leu}), 28.4 (CH₂), 26.8 (CH₃^{tBu}), 26.5, 25.8, 25.6 (CH₂), 20.7, 20.6, 19.4 (CH₃^{Ac}).

C₇₀H₉₅O₁₃N₃Si₂ (1241.9).

***N*-(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(5'-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy-3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leuciny-(10-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decylester (142d)**

4 mmol (3.42 g) Zucker **141d** und 4 mmol Aldehyd **139** (1.73 g) werden zusammen mit einer Spatelspitze MgSO₄ in 50 ml absol. Isopropanol unter Argon bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren und Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 2.45 g (50%); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.74; $[\alpha]_D^{20} = 6.09$ (c=2, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

11.97 (s, 1H, OH), 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.70-7.63 (m, 8H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.42-7.24 (m, 12H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 6.76 (d, J=2.94 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.40 (d, J=2.94 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.33-5.15 (m, 3H, NH^{Harnst.}, H-1), 5.03 (t, 1H, J=9.57 Hz, H-3), 4.81 (bs, 1H, H-4), 4.42 (dd, J=4.77 Hz, J=12.48 Hz, 1H, H-6), 4.25-4.18 (m, 2H, CH^{Leu}, H-6), 4.04 (t, 2H, J=6.63 Hz, CH₂OCO), 3.91-3.87 (m, 1H, H-5), 3.62 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.26 (pdd, J=9.18 Hz, J=9.57 Hz, 1H, H-2), 2.06, 1.99, 1.75 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.58-1.48 (m, 4H, CH₂), 1.41-1.30 (m, 12H, CH₂), 1.17, 1.08, 1.02, 0.91 (s, 9H, CH^{tBu, Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.7, 169.9, 169.3 (CO^{Ac}), 155.9, 154.7 (CO^{Harnst., Anker}), 146.9 (C=N), 138.6 (C_{ortho}^{TBDPS}), 129.9, 127.6 (C_{meta, para}^{TBDPS}), 118.7 (C^{Ar}), 117.2 (C^{Ar}), 81.8 (C-1), 73.7 (C-3), 73.4 (C-5), 71.6 (C-2), 68.1 (C-4), 65.3 (CH₂OCO), 63.9 (CH₂OSi), 61.9 (C-6), 60.9 (CH₂CH₂OCO), 34.8 (CH^{Leu}), 32.6 (CH₂), 29.4, 29.3, 29.0 (CH₂), 29.1 (CH₃^{Leu}), 26.9 (CH₃^{tBu}), 26.6 (CH₂), 20.4, 19.4, 19.2 (CH₃^{Ac}).

C₇₂H₉₉O₁₃N₃Si₂ (1269.9)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 1269.6 (M)⁺, 1270.6 (M+H)⁺, 2540.5 (2M+H)⁺

(C₇₂H₉₉O₁₃N₃Si₂) ber.: C: 68.04 % H: 7.86 % N: 3.31 %

gef.: C: 67.78 % H: 8.02 % N: 3.19 %

N-[(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-N-(2', 5'-dihydroxy -3'-tert-butyl)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyle-L-tert-leucinyloxy-(6-(tert-butylidiphenyl)silyloxy)hexylester (143b)

In 5 ml THF werden 98 mg ($8.1 \cdot 10^{-5}$ mol) **142b** mit 31 μ l Essigsäure und 0.24 ml einer 1M Lösung von TBAF in THF versetzt und der Ansatz bei Raumtemp. 2 h gerührt. Durch Zugabe von MeOH wird die Reaktion abgebrochen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 54 mg (68 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.35; $[\alpha]_D^{20} = 23.15$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

8.21 (bs, 1H, N=CH), 7.65-7.61 (m, 4H, H_{ortho}^{TBDPS}), 7.42-7.31 (m, 6H, H_{meta, para}^{TBDPS}), 6.90 (bs, 1H, H^{Ar}), 6.54 (bs, 1H, H^{Ar}), 5.92 (bs, 1H, NH), 5.64 (bs, 1H, NH), 5.34-5.20 (m, 2H, H-1, H-3), 5.06 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-2), 4.36 (bs, 1H, OH), 4.22 (d, J=8.46 Hz, 1H, CH^{Leu}), 3.96 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OCO), 3.93-3.90 (m, 2H, H-4, H-5), 3.82 (m, 1H, H-6), 3.61 (t, J=6.24 Hz,

2H, CH₂OSi), 3.40 (m, 1H, H-6), 2.03, 1.94, 1.89 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.51-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.28 (s, 9H, CH₃^{tBu}), 1.26-1.21 (m, 6H, CH₂), 1.01, 0.81 (s, 9H, CH₃^{tLeu, tBu}).

C₅₂H₇₃O₁₃N₃Si (975.6).

***N*-[(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(2',5'-dihydroxy-3'-*tert*-butyl)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leuciny-(8-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)octylester (143c)**

2 g (1.61 mmol) Zucker **142c** werden in 40 ml THF vorgelegt und nacheinander mit 0.62 ml Essigsäure und 4.77 ml (4.81 mmol) einer 1M TBAF-Lsg. in THF versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) abgebrochen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1) können – neben 43 % unumgesetzten Edukts – 54 % (67 mg) hellgelber amorpher Feststoff erhalten werden; R_f (CH/EE 1:1) = 0.20; [α]_D²⁰ = 22.47 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

12.13 (bs, 1H, OH^{Ar}), 8.20 (s, 1H, N=CH), 6.91, 6.54 (s, 1H, H^{Ar}), 6.05, 5.72 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 5.36-5.20 (m, 2H, H-1, H-3), 5.06 (pt, J=9.57 Hz, 1H, H-4), 4.35 (bs, 1H, H-6), 4.28-3.98 (m, 5H, CH₂OCO, CH₂CH₂OCO, H-6), 3.70-3.60 (m, 1H, H-5), 3.52 (t, J=6.63 Hz, 2H, CH₂OH), 3.47-3.43 (m, 1H, H-2), 2.04, 2.00, 1.89 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.52 (bs, 4H, CH₂), 1.33-1.21 (m, 17H, CH₂, CH₃^{tBu}), 0.85 (s, 9H, CH₃^{tLeu}).

C₃₈H₅₉O₁₃N₃ (765.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 765.2 (M)⁺, 1531.5 (2M+H)⁺.

***N*-[(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(2',5'-dihydroxy-3'-*tert*-butyl)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leuciny-(10-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)decylester (143d)**

2.4 g (1.9 mmol) Zucker **142d** werden in 40 ml THF vorgelegt und nacheinander mit 0.72 ml Essigsäure und 5.63 ml 1M TBAF-Lsg. in THF versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird die Reaktion trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) abgebrochen. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 1.03 g (68 %); orange gefärbtes Öl.

Das Produkt wird ohne nähere Charaktersierung in die folgende Cyclisierung eingesetzt.

***N*-[(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(2', 5'-dihydroxy -3'-*tert*-butyl)-benzyliden-2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinyl-(4-hydroxy)butylester (144a)**

567 mg Zucker **142a** ($4.78 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 20 ml THF vorgelegt und nacheinander mit 0.18 ml Essigsäure und 1.42 ml einer 1M Lösung von TBAF in THF versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 240 mg (70 %); hellgelber amorpher Feststoff

Das Produkt wird ohne nähere Charakterisierung in die folgende Cyclisierung eingesetzt.

***N*-[(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(2', 5'-dihydroxy-3'-*tert*-butyl)benzyliden-2-amino-2-desoxy)- β -D-glucopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinyl-(6-hydroxy)hexylester (144b)**

In 5 ml THF werden 54 mg ($5.53 \cdot 10^{-5}$ mol) **143b** mit 21 μ l Essigsäure und 0.16 ml einer 1M Lösung von TBAF in THF versetzt und der Ansatz bei Raumtemp. 23 h gerührt. Durch Zugabe von MeOH wird die Reaktion abgebrochen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 15:1).

Ausbeute: 32 mg (78 %); hellbrauner amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) = 0.14

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

8.21 (bs, 1H, NH^{lmin}), 6.90 (s, 1H, H_{ortho lmin}^{Ar}), 6.54 (s, 1H, H_{para lmin}^{Ar}), 6.26 (s, 1H, NH^{Harnst.}), 5.79 (s, 1H, NH^{Harnst.}), 5.38-5.21 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 5.06 (t, J=9.74 Hz, 1H, H-4), 4.38-4.36 (m, 1H, H-6), 4.17 (d, J=8.82 Hz, 1H, CH^{lEu}), 4.08-3.93 (m, 3H, CH₂OCO, H-6), 3.91-3.86 (m, 1H, H-5), 3.61 (t, J=6.24 Hz, 2H, CH₂OH), 2.04, 2.02, 2.00 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 1.54-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.34 (bs, 13H, CH₂, CH₃^{lEu}), 0.89 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

172.6, 170.9, 170.1, 169.7, 169.3 (CO), 156.9 (C=N), 154.2, 148.3 (C_{OH}^{Ar}), 139.1 (C^{tBu}), 119.6 (C_{C=N}^{Ar}), 117.6 (C_{para lmin}^{Ar}), 115.4 (C_{ortho lmin}^{Ar}), 81.4 (C-1), 74.2 (C-3), 73.3 (C-4), 71.5 (C-6), 68.3 (C-5), 65.1 (CH₂OCO), 62.5 (CH₂OH), 61.2 (C-2), 32.2 (CH₂), 29.5 (CH₃^{tBu}), 26.6 (CH₃^{lEu}), 25.5, 25.1 (CH₂), 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₃₆H₅₅O₁₃N₃ (737.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 738.6 (M+H)⁺.

7.2.10 Synthesen zu Kapitel 4.3.1

**[(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl)- α,β -D-galactopyranosyl]carbamoyl-L-tert-leucinylnbenzylamid
(147)**

5 g D-Galactose (27.8 mmol) werden in 45 ml Pyridin suspendiert und bei 0 °C tropfenweise mit 25 ml Acetanhydrid versetzt. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemp. erwärmt, wobei sich die weiße Suspension zu einer gelblichen Lösung klärt. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mit Chloroform und engt *i. Vak.* ein. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 10 g (98 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.56

Die Pentaacetylgalactose wird in 100 ml absol. Dichlormethan unter Argon mit 5.5 ml (41.1 mmol) Trimethylsilylazid und 0.5 ml (5.85 mmol) Zinntetrachlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird hydrolysiert, mit Wasser gewaschen, durch Schütteln mit ges. NaHCO₃-Lsg. entsäuert und nochmals mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 10 g (96 %); farbloser, öliges Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.64

3.7 g L-tert-Leucin-N-benzylamid **10** (16.8 mmol) werden in 20 ml absol. DMF mit CO₂ gesättigt und unter konstantem CO₂-Gasstrom nacheinander mit 10 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α,β -D-galactopyranosylazid **146** (26.7 mmol) und 3.7 g Triphenylphosphin (15 mmol), jeweils gelöst in 5 ml absol. DMF, versetzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Hochvak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.66 g (97 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.32

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.26-7.24 (m, 5H, H^{Ar}), 6.72 (bs, 1H, NH^{Amid}), 6.06 (d, J=9.18 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 5.89 (d, J=8.43 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 5.35 (d, J=8.43 Hz, 1H, H-1), 5.20-5.08 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.50 (dd, J=14.7 Hz, J=6.24 Hz, 1H, H-6), 4.27-4.19 (m, 2H, H-4, H-5), 3.98 (pd, J=6.24 Hz, 1H, H-6), 1.96, 1.89 (s, 6H, CH₃^{Ac}), 0.96 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.8, 170.3, 170.1, 170.0 (CO^{Ac}), 162.7 (CO^{Amid}), 156.6 (CO^{Harnst.}), 137.8 (C_{ipso}^{Ar}), 128.7, 127.9, 127.6 (C^{Ar}), 80.5 (C-1), 71.7 (C-2), 71.3 (C-3), 68.0 (C-5), 67.3 (C-4), 60.9 (C-6), 43.6 (CH₂^{Bn}), 34.8 (C_{quart}^{Leu}), 31.4 (CH^{Leu}), 26.7 (CH₃^{Leu}), 20.8, 20.6, 20.5, 20.4 (CH₃^{Ac}).

C₂₈H₃₉O₁₁SN₃ (593.3); FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 594.5 (M+H)⁺

***N*-[(3,4-*O*-Isopropyliden-6-*O*-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy)- β -D-galactopyranosyl]-
carbamoyl-L-*tert*-leucinylbenzylamid (150)**

9.47 g Zucker **147** (16 mmol) werden in 100 ml absol. Methanol vorgelegt und unter Argon mit 32 ml einer 2.2 N Natriummethanolat-Lsg. versetzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird der Ansatz durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher Dowex[®] 50WX8 neutralisiert, anschließend von letzterem abfiltriert und *i. Vak.* bis zur Trockene eingengt.

Rohausbeute: 6.5 g (95 %); farbloser amorpher Feststoff

Das Produkt wird ungereinigt in die folgende Reaktion eingesetzt.

6.3 g des so gewonnenen Produkts **148** (14.9 mmol) werden zusammen mit 1 g (14.9 mmol) Imidazol in 100 ml absol. DMF unter Argon mit 3.8 ml (14.9 mmol) TBDPSCI versetzt. Nach Rühren über Nacht ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und das Lösemittel wird *i. Hochvak.* entfernt. Man nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf und schüttelt nacheinander gegen Wasser, ges. NaHCO₃- und ges. NH₄Cl-Lsg. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.75 g (68 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) = 0.25

Das Produkt wird ohne weitergehende Charakterisierung in die folgende Synthese eingesetzt.

6.7 g dieses Produkts (10.1 mmol) werden zusammen mit 3.6 g CuSO₄ (22.56 mmol) in 40 ml absol. Aceton suspendiert und mit 0.22 ml konz. H₂SO₄ (4.13 mmol) versetzt. Nach beendeter Reaktion wird von CuSO₄ abfiltriert, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat durch Rühren mit gepulverter Ca(OH)₂ neutralisiert. Erneutes Filtrieren und Einengen *i. Vak.* geht der Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) voraus.

Ausbeute: 2.22 g (31 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) = 0.60; $[\alpha]_D^{20}$ = 9.71 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.66-7.50 (m, 5H, H^{Ar}), 7.44-7.13 (m, 10 H, H^{Ar}), 6.51 (bs, 1H, NH), 6.37 (bs, 1H, NH), 4.62-4.50 (m, 2H, H-1, H-2), 4.42-4.16 (m, 2H, CH₂^{Bn}), 4.04-4.00 (m, 1H, H-6), 3.87-3.71 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 1.37, 1.34 (s, 3H, CH₃^{Isopropyliden}), 1.00, 0.97 (s, H, CH₃^{tBu, tLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

158.3 (CO), 137.9 (C_{ipso}^{Ar}), 135.7-127.2 (C^{Ar}), 109.4 (C_{quat}^{Isopropyliden}), 81.2 (C-1), 79.2 (C-3), 73.2 (C-5), 72.8 (C-4), 70.6 (C-2), 62.2 (C-6), 43.4 (CH₂^{Bn}), 25.3, 24.9, 24.3 (CH₃).

C₃₉H₅₃O₇N₃Si (703.5)

(C₃₉H₅₃O₇N₃Si) ber.: C: 66.53 % H: 7.59 % N: 5.97 %

gef.: C: 65.81 % H: 7.08 % N: 5.27 %

Die Probe enthält vermutlich anorganische Verunreinigungen.

***N*-{[2-*O*-Methansulfonyl-3,4-*O*-isopropyliden-6-*O*-(*tert*-butyldiphenyl)silyloxy]- β -D-galactopyranosyl}-carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (153)**

200 mg Zucker **150** ($2.84 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 10 ml absol. Pyridin bei 0 °C mit 0.07 ml Methansulfonsäurechlorid ($8.52 \cdot 10^{-4}$ mol) versetzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wird über Nacht gerührt, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 206 mg (93 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.59

$C_{40}H_{55}O_9N_3SiS$ (781.5)

ESI-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 804.3 (M+Na)⁺, 1586.7 (2M+Na)⁺.

(2-Azido-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)- α,β -D-galactopyranose (160)

Gelöst in 5 ml Pyridin werden 480 mg (2.34 mmol) (2-Azido-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl)- α,β -D-galactopyranose **163** (Darstellung s.S. 193) bei 0 °C mit 2.1 ml (22.2 mmol) Acetanhydrid versetzt und der Ansatz auf Raumtemp. auftauen lassen. Nach Rühren über Nacht wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und mit ges. NH_4Cl -Lösung, sowie Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 870 mg (quant.); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:2) = 0.81

300 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm]

5.35-5.31 (m, 1H, H-2(β)), 4.87 (d, $J=3.33$ Hz, 1H, H-1(α)), 4.77 (dd, 1H, $J=3.33$ Hz, $J=10.65$ Hz, H-2(α)), 4.25 (d, $J=7.71$ Hz, 1H, H-1(β)), 4.17-4.05 (m, 3H, H-5, H-4, H-3), 3.85-3.83 (m, 1H, H-6), 3.67-3.60 (m, 1H, H-6), 2.13, 2.03 (s, 6H, CH_3^{Ac}).

**(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)- β -D-galactopyranose
(161)**

300 mg (2-*N*-*p*-Methoxybenzyliden-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)- β -D-galactopyranosylamin **202** (Darstellung s. S. 216) (0.65 mmol) werden in 20 ml Aceton zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze werden 0.14 ml 5.5 N HCl zugegeben. Der Ansatz erstarrt augenblicklich zu einer wachsartigen Masse. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der Feststoff abgesaugt, mit kaltem Ether gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz *i. Vak.* getrocknet.

Ausbeute: 164 mg (66 %); farbloser Feststoff.

Das Produkt (**203**) wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung umgesetzt.

164 mg Zucker **203** ($4.28 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 2 ml Wasser gelöst und mit 140 mg NaHCO₃ versetzt. Anschließend wird eine Lsg. aus 0.1 ml Chlorameisensäureallylester ($9.37 \cdot 10^{-4}$ mol) in 2 ml absol. Chloroform zugetropft und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Trennen der Phasen wird die wäßrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten organ. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 142 mg (77 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.19; $[\alpha]_D^{20} = 44.22$ (c=1.33, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.88-5.79 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.67 (d, J=8.82 Hz, 1H, H-1), 5.33 (d, J=3.33 Hz, 1H, NH), 5.34-5.03 (m, 4H, -CH₂-CH=CH₂, H-2, H-3), 4.51 (d, J=3.69 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.15-3.99 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 2.11, 2.08, 2.00, 1.96 (s, 3H, CH₃).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.5, 170.4, 170.2, 169.4 (CO^{Ac}), 155.8 (CO^{AlOc}), 132.5 (-CH₂-CH=CH₂), 117.5 (-CH₂-CH=CH₂), 92.9 (C-1), 71.6 (C-2), 70.3 (C-3), 66.5 (C-4), 65.7 (-CH₂-CH=CH₂), 60.4 (C-6), 21.0, 20.8, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₁₄H₂₅O₁₀N (367.2)

(C₁₄H₂₅O₁₀N) ber.: C: 45.75 % H: 6.86 % N: 3.81 %

gef.: C: 45.04 % H: 6.10 % N: 3.39 %

Die Probe ist mit anorganischem Material, möglicherweise SiO₂ verunreinigt.

Alternativ:

Zusammen mit 210 mg DMAP (1.72 mmol) werden 200 mg Zucker **202** (0.576 mmol) in 20 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und die Lsg. auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.19 ml Chlorameisensäureallylester (1.78 mmol) zugetropft und der Ansatz auf

Raumtemp. erwärmt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen, das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 209 mg (84 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.89; [α]_D²⁰ = -36.51 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

6.05 (d, J=3.66 Hz, 1H, NH), 6.00-5.87 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.55 (d, J=9.18 Hz, 1H, H-1), 5.42-5.41 (m, 2H, H-2, H-3), 5.36-5.28 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.22 (dd, J=3.33 Hz, J=11.76 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 4.75-4.67 (m, 1H, H-4), 4.66 (d, J=5.52 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.29-4.25 (m, 1H, H-5), 4.08 (dd, J=2.94 Hz, J=6.63 Hz, 2H, H-6), 2.15, 2.01, 2.00, 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

C₁₈H₂₅O₁₁N (431.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 432.4 (M+H)⁺.

(2-Amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl)-α,β-D-galactopyranose (164)

25.5 g 3,4,6-Tri-O-acetylgalactal* (93.7 mmol) werden in 450 ml absol. Acetonitril gelöst, unter Argon auf -20 °C gekühlt und mit 154.1 g (281.1 mol) trockenem Cerammoniumnitrat, sowie 9.13 g (140.5 mmol) trockenem Natriumazid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei dieser Temperatur wird der Ansatz durch Zugabe von je 500 ml kaltem Diethyether und Eiswasser verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organ. Phase mehrfach mit kaltem Wasser gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 8.14 g (23 %); (Lit⁹⁶: 22 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.44

Das entstandene (2-Azido-3,4,6-tri-O-acetyl)-α,β-D-galactopyranosylnitrat **162** wird ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

3 g des Zuckers (8.0 mmol) werden in 50 ml Dioxan gelöst und mit 1.16 g Natriumnitrit (16.8 mmol), gelöst in 2 ml Wasser, versetzt. Der Ansatz wird unter starkem Rühren auf 80 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 1.77 g (67 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.26

Auch dieses Produkt **163** wird, lediglich mittels Massenspektroskopie charakterisiert, direkt weiter umgesetzt.

C₁₂H₁₇O₈N₃ (331.1)

* freundlicherweise von S. Heiner zur Verfügung gestellt

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 332.3 (M+H)⁺, 317.2 (M-N+H)⁺.

In 20 ml Pyridin gelöst wird die so gewonnene (2-Azido-3,4,6-tri-O-acetyl)- α,β -D-galactopyranose (1.77 g, 5.34 mmol) auf 0 °C gekühlt und mit 2.5 ml Acetanhydrid (26.4 mmol) versetzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wird der Ansatz über Nacht gerührt, *i. Vak.* eingengt und letzte Reste von Pyridin durch Kodestillieren mit Toluol entfernt. Es folgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 1.5 g (77 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.20.

952 mg der (2-Azido-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl)- α,β -D-galactopyranose **160** (2.6 mmol) werden in 20 ml absol. DMF gelöst und die Lösung bei Raumtemp. mit 1.1 ml (10.8 mmol) 1,3-Propandithiol und 1.4 ml (10.2 mmol) Triethylamin versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösemittel *i. Hochvak.* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 40:1 + 0.1% Et₃N) gereinigt.

Ausbeute: 485 mg (55 %) **164**, farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 40:1 + 0.1% Et₃N) = 0.08; $[\alpha]_D^{20} = 68.29$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.90 (d, J=9.57 Hz, 1H, H-1(β)), 5.36 (d, J=2.58 Hz, 1H, H-1(α)), 5.28 (pt, J=3.33 Hz, J=2.58 Hz, 1H, H-2), 5.22 (dd, J=3.33 Hz, J=11.4 Hz, 1H, H-3), 4.55-4.47 (m, 1H, H-5), 4.40 (pt, J=6.96 Hz, J=6.27 Hz, 1H, H-4), 4.13-4.00 (m, 2H, H-6), 2.13, 2.02, 1.97, 1.95 (CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.0, 170.7, 170.4 (CO^{Ac}), 92.1 (C-1), 68.1, 67.5, 66.4 (C-3, C-4, C-5), 62.0 (C-6), 48.1 (C-2), 23.3, 20.7 (CH₃^{Ac}).

C₁₄H₂₁O₉N (347.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 348.3 (M+H)⁺.

Versuchte Darstellung von

(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl)- β -D-galactopyranosylazid⁹⁴ (166)

300 mg (2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl)- β -D-galactopyranose **161** (0.69 mmol) werden in 5 ml einer Mischung aus absol. Dichlormethan und absol. Ethylacetat im Verhältnis 10:1 gelöst und unter Luft- und Lichtausschluß mit 465 mg (1.27 mmol) Titan-tetrabromid versetzt. Nach beendeter Reaktion werden 11 ml absol. Toluol und 520 mg wasserfreies Natriumacetat (6.34 mmol) zugegeben und der Ansatz bis zur Entfärbung gerührt. Der Feststoff wird über Hyflo-Supercel[®] abfiltriert, das Filtrat *i. Vak.*

eingengt, mit Toluol koevaporiert und der Rückstand *i. Hochvak.* getrocknet. Das rohe Bromid wird ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

109 mg Natriumazid (1.68 mmol) und 114 mg (0.34 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Phasentransferkatalysator werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt, der Zucker, ebenfalls in 10 ml Dichlormethan gelöst, und 1.5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. zugegeben. Der Ansatz wird kräftig gerührt und nach beendeter Umsetzung mit Essigester (10 faches Volumen bezogen auf Dichlormethan) verdünnt. Die organ. Phase wird nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 60:1) gereinigt.

Anstelle des gewünschten kann nur das *N*-acetylierte Produkt **165** isoliert werden.

Ausbeute: 18 mg (15 %); gelbliches Öl; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.27; [α]_D²⁰ = -19.92 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

5.75 (d, J=8.82 Hz, 1H, H-1), 5.36 (d, J=2.55 Hz, 1H, NH), 5.21 (dd, J=3.33 Hz, J=11.04 Hz, 1H, H-3), 4.75 (pd, J=9.21 Hz, 1H, H-4), 4.14-3.97 (m, 5H, H-2, H-5, H-6), 2.14, 2.03, 1.98, 1.96 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

C₁₄H₂₀O₈N₄ (372.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 373.3 (M+H)⁺

(C₁₄H₂₀O₈N₄) ber.: C: 46.36 % H: 5.35 % N: 13.52 %

gef.: C: 47.19 % H: 5.30 % N: 13.10 %

(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl)-β-D-galactopyranosylazid (166)

210 mg (2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)-β-D-galactopyranose **161** (0.49 mmol) werden in 40 ml absol. Dichlormethan gelöst und die Lösung unter Argon nacheinander mit 100 μl Trimethylsilylazid (0.74 mmol) und 8.6 μl Zinntetrachlorid (0.07 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Der Ansatz wird zweimal gegen Wasser und einmal gegen ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. geschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organ. Phasen mit MgSO₄, Einengen *i. Vak.* und Trocknen *i. Hochvak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 60:1). Es werden zwei Fraktionen erhalten:

Produkt der Acetylgruppenwanderung: **165**

Ausbeute: 35 mg (22 %); farbloses Öl; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.51

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

5.95 (d, $J=6.99$ Hz, 1H, H-1), 5.42 (t, $J=2.94$ Hz, 1H, H-3), 4.87 (dd, $J=3.33$ Hz, $J=7.71$ Hz, 1H, H-6), 4.21-4.04 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 3.96 (pt, $J=7.71$ Hz, 1H, H-6).

$C_{14}H_{20}O_8N_4$ (372.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 330.2 (M-Ac)⁺

Gewünschtes Produkt: **166**

Ausbeute: 32 mg (17 %), farbloses Öl; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) = 0.35; $[\alpha]_D^{20} = -25.03$ ($c=1$, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

6.00 (d, $J=8.82$ Hz, 1H, H-1), 5.86-5.77 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.66 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, NH), 5.35-5.14 (m, 6H, -CH₂-CH=CH₂, H-2, H-3, H-4), 4.76 -4.69 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.32 (dd, $J=5.13$ Hz, $J=12.87$ Hz, 1H, H-6), 4.17-4.03 (m, 2H, H-6, H-5), 2.02, 1.96, 1.92 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

$C_{16}H_{22}O_9N_4$ (414.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 373.2 (M-Allyl)⁺.

7.2.11 Synthesen zu Kapitel 4.3.2

Tetra-O-acetyl- α,β -D-xylopyranose¹²³ (169b)

2 g D-Xylose (13.32 mmol) werden in 21 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 12 ml Acetanhydrid versetzt. Man lässt auf Raumtemp. auftauen und rührt über Nacht. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 4.2 g (98 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.6

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

6.23 (d, $J=3.66$ Hz, 1H, H-1), 5.44 (t, $J=9.74$ Hz, 1H, H-3), 5.04-5.00 (m, 2H, H-2, H-4), 3.91 (pq, $J=5.88$ Hz, 1H, H-5), 3.68 (t, $J=10.65$ Hz, 1H, H-5), 2.15-2.00 (m, 12H, CH₃^{Ac}).

$C_{13}H_{17}O_9$ (317.1)

¹²³ G. Zemplén, Doery, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1957**, 12, 141-145.

2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-arabinopyranosylazid¹²⁴ (170a)

2 g D-Arabinose (13.32 mmol) werden in 21 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 12 ml Acetanhydrid versetzt. Man lässt auf Raumtemp. auftauen und rührt über Nacht. Nach Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Das Produkt **169a** wird ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

4.2 g (13.3 mmol) Tetraacetylarabinose werden in 120 ml absol. Dichlormethan unter Argon nacheinander mit 2.68 ml (19.95 mmol) Trimethylsilylazid und 0.23 ml (1.77 mmol) Zinntetrachlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht ist der Umsatz lt. DC-Kontrolle abgeschlossen und die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die organ. Phase wird noch zweimal mit Wasser gewaschen, anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. entsäuert und nochmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 3.65 g (91 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.7; Schmp.: 68 °C; (Lit¹²⁵: 82 °C); $[\alpha]_D^{20} = 36.00$ (c=1, CHCl₃); (Lit¹²²: $[\alpha]_D^{20} = 16.60$)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.27 (bs, 1H, H-4), 5.12 (pt, J=9.57 Hz, J=8.10 Hz, 1H, H-2), 5.02 (dd, J=9.57 Hz, J=3.66 Hz, 1H, H-3), 4.56 (d, J=8.10 Hz, 1H, H-1), 4.09 (dd, J=13.23 Hz, J=2.55 Hz, 1H, H-5), 3.72 (pd, J=12.87 Hz, 1H, H-5).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.2, 169.9 (CO^{Ac}), 94.3 (C-1), 88.5 (C-2), 70.1 (C-3), 66.8 (C-4), 65.6 (C-5), 20.8, 20.6 (CH₃^{Ac}).

C₁₁H₁₅O₇N₃ (301.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 259.5 (M-N₃)⁺, 274.6 (M-N₂)⁺, 302.6 (M+H)⁺

(C₁₁H₁₅O₇N₃) ber.: C: 43.99 % H: 5.04 % N: 14.00 %

gef.: C: 44.02 % H: 4.98 % N: 14.06 %

2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-xylopyranosylazid (170b)

4.2 g Tetraacetylxylose **169b** (13.3 mmol) werden in 120 ml absol. Dichlormethan gelöst und unter Argon mit 2.68 ml Trimethylsilylazid (19.95 mmol) und anschließend mit 0.23 ml Zinntetrachlorid (1.77 mmol) versetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemp. über Nacht stehen

¹²⁴ H. Paulsen, Z. Györgendeák, M. Friedmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1974**, *107*, 1568-1578.

¹²⁵ D. Schanzenbach, *Dissertation*, Universität Mainz **1992**.

gelassen, anschließend zweimal mit Wasser gewaschen und durch Schütteln mit ges. NaHCO₃-Lsg. entsäuert. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingeengt. Es folgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 3.76 g (92%); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.77; Smp.: 72 °C

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

5.15 (t, J=8.82 Hz, 1H, H-3), 4.98-4.90 (m, 1H, H-4), 4.83 (t, J=8.82 Hz, 1H, H-2), 4.60 (d, J=8.10 Hz, 1H, H-1), 4.17 (dd, J=11.76 Hz, J=11.37 Hz, 1H, H-5), 3.40 (dd, J=11.76 Hz, J=11.37 Hz, 1H, H-5), 2.03, 2.00, 1.99 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

169.9, 169.6, 169.2 (CO^{Ac}), 88.2 (C-1), 71.5 (C-2), 70.4 (C-3), 68.4 (C-4), 64.2 (C-5), 20.6, 20.5 (CH₃^{Ac}).

(C₁₁H₁₄O₇N₃) ber.: C: 43.99 % H: 5.04 % N: 14.00 %

gef.: C: 43.71 % H: 5.45 % N: 13.82 %

N-[(2,3,4-Tri-O-acetyl)-α-D-arabinopyranosyl]-carbamoyl-L-tert-leucinybenzylamid (171a)

Zu einer mit CO₂ gesättigten Lsg. von 459 mg Amin **10** (2.09 mmol) in 10 ml absol. DMF werden nacheinander 500 mg Zucker **170a** (1.67 mmol) und 459 mg PPh₃ (1.75 mmol), jeweils gelöst in 5 ml absol. DMF, zugespritzt. Unter CO₂-Durchleitung wird 3.5 h gerührt, die Lösung *i. Vak.* eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 854 mg (98 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.24; [α]_D²⁰ = -9.35 (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.22 (bs, 5H, H^{Ar}), 6.93 (bs, 1H, NH), 6.59 (bs, 1H, NH), 5.27-5.12 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 4.44 (dd, J=5.88 Hz, J=14.71 Hz, 1H, H-5), 4.28 (dd, J=5.49 Hz, J=14.71 Hz, 1H, H-5), 4.28-4.12 (m, 2H, CH^{Leu}, H-4), 3.75 (dd, J=12.48 Hz, J=37.1 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 2.03, 2.01, 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 0.95 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

170.6, 169.9, 169.6 (CO^{Ac}), 162.6 (CO^{Amid}), 157.1 (CO^{Harnst.}), 137.7 (C_{ipso}^{Ar}), 133.0, 128.5, 128.4, 128.0 (C^{Ar}), 80.5 (C-1), 71.1 (C-2), 68.8 (C-3), 65.5 (C-5), 61.3 (C-4), 43.5 (CH₂^{Bn}), 36.5 (CH^{Leu}), 34.9 (C_{quart.}^{Leu}), 26.6 (CH₃^{Ac}), 20.6 (CH₃^{Leu}).

C₂₅H₃₅O₉N₃ (521.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 521.4 (M)⁺, 522.4 (M+H)⁺

(C₂₅H₃₅O₉N₃) ber.: C: 57.56 % H: 6.72 % N: 8.06 %

gef.: C: 58.86 % H: 6.73 % N: 7.04 %

***N*-[(2,3,4-Tri-*O*-acetyl)- α -D-xylopyranosyl]-carbamoyl-*L*-tert-leucinylnbenzylamid (171b)**

In 15 ml absol., mit CO₂ ges. DMF werden 918 mg *L*-tert-Leucin-*N*-benzylamid **10** (4.16 mmol) vorgelegt und unter CO₂-Durchstrom mit Lösungen von 1 g Xylosylazid **170b** (3.33 mmol) und 918 mg Ph₃P (3.51 mmol) in jeweils 5 ml absol. DMF versetzt. Eine starke N₂-Entwicklung setzt ein. Nach etwa 4 h ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle beendet. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1). Ausbeute: 1.6 g (90 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.26

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.26-7.17 (m, 5H, H^{Ar}), 6.70 (bs, 1H, NH^{Amid}), 6.18 (bs, 2H, NH^{Harmst.}), 5.23 (t, J=9.54 Hz, 1H, H-3), 5.03 (t, J=9.54 Hz, 1H, H-2), 4.95-4.80 (m, 1H, H-4), 4.44 (dd, J=6.24 Hz, J=14.70 Hz, 1H, H-1), 4.15-3.99 (m, 4H, CH₂, CH^{Leu}, H-5), 3.37 (t, J=10.68 Hz, H-5), 1.99, 1.96, 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 0.95 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.6, 169.9, 169.8 (CO), 132.2-127.4 (C^{Ar}), 80.7 (C-1), 73.0 (C-2), 70.4 (CH^{Leu}), 69.2 (C-3), 64.1 (C-4), 61.9 (C-5), 43.4 (CH₂), 34.5 (C_{quart}^{Leu}), 26.7 (CH₃^{tBu}), 20.6 (CH₃^{Ac}).

***N*-[(3,4-Isopropyliden)- α -D-arabinopyranosyl]-carbamoyl-*L*-tert-leucinylnbenzylamid¹²⁶ (172a)**

Eine Mischung aus 100 mg *N*-(α -D-Arabinopyranosyl)-carbamoyl-*L*-tert-leucinylnbenzylamid (2.5 * 10⁻⁴ mol), 101 mg CuSO₄ (6.3 * 10⁻⁴ mol) und 5 μ l konz. H₂SO₄ (9.4 * 10⁻⁸ mol) wird mit 1 ml absol. Aceton (13.6 mmol) versetzt und 3 d bei Raumtemp. gerührt. Trotz unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) wird die Reaktion abgebrochen. Es wird von CuSO₄ abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Nach Einengen des Filtrats *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1).

Ausbeute: 18.7 mg (17 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.49; [α]_D²⁰ = -40.59 (c = 1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.26-7.24 (m, 5H, H^{Ar}), 6.24 (bs, 1H, OH), 6.15 (d, J=9.18 Hz, 1H, NH), 5.35 (d, J=5.52 Hz, 1H, NH), 4.52-4.44 (m, 3H, CH₂Bn, H-2), 4.39-4.31 (m, 2H, H-3, H-4), 4.21 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-1), 3.98 (d, J=9.18 Hz, 1H, CH^{tBu}), 3.69 (ddd, J=1.86 Hz, J=12.87 Hz, J=12.51 Hz, 2H, H-5), 1.50, 1.46 (s, 3H, CH₃^{Acetonid}), 0.98 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

¹²⁶ O. Th. Schmidt, *Methods in Carbohydr. Chem.*, Vol.II, 318.

171.1 (CO^{Amid}), 155.6 (CO^{Harnst.}), 138.1 (C_{ipso}^{Ar}), 109.1 (C_{ipso}^{Acetonid}), 82.0 (C-1), 70.9, 70.1, 69.5 (C-2, C-3, C-4), 60.6 (C-5), 43.5 (CH₂^{Bn}), 34.1 (C_{quart}), 29.3, 26.1, 24.3 (CH₃).

C₂₂H₃₃O₆N₃ (435.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 475.9 (M+K)⁺, 461.9 (M+Na), 357.6 (M-Ph)⁺

(C₂₂H₃₃O₆N₃) ber.: C: 60.66 % H: 7.64 % N: 9.65 %

gef.: C: 61.53 % H: 7.41 % N: 8.03 %

α-D-Arabinopyranosylazid¹²⁷ (173)

17.3 g Zucker **170a** (57.3 mmol) werden in 200 ml absol. Methanol gelöst und mit 86 ml einer 0.2 N Natriummethanolat-Lsg. versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird der Ansatz durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher Dowex[®] 50WX8 neutralisiert. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat *i. Vak.* eingeeengt. Reinigung des Rückstandes erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:10).

Ausbeute: 5 g (50 %); farbloser faseriger Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.44; [α]²⁰_D = 2.74 (c=1, CHCl₃); (Lit¹²⁵: [α]²⁰_D = 21.2 (c=1, H₂O)

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

5.32, 4.85, 4.67 (bs, 1H, OH), 4.33 (bs, 1H, H-1), 3.75-3.49 (m, 3H, H-5, H-4), 3.93 (bs, 2H, H-2, H-3).

75.5 MHz ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm]

90.8 (C-1), 72.6 (C-3), 70.3 (C-4), 68.1 (C-5), 67.8 (C-2).

3,4-O-Isopropyliden-α-D-arabinopyranosylazid (174)

200 mg Zucker **173** (1.14 mmol) und 416 mg Kupfersulfat (2.61 mmol) werden mit 4.7 ml absol. Aceton und 23 μl konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 18 h Rühren unter Argon bei Raumtemp. wird die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit reichlich Aceton gewaschen. Das Filtrat wird durch Rühren mit 237 mg Calciumhydroxid (3.20 mmol) neutralisiert und erneut filtriert. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 214 mg (88 %); farbloses Öl; [α]²⁰_D = 2.86 (c=2, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

¹²⁷ H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 11, 1039-1042.

4.46 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, H-1), 4.26-4.20 (m, 2H, H-3, H-5), 4.05 (dd, $J=5.69$ Hz, $J=7.16$ Hz, 1H, H-4), 3.85 (dd, $J=3.66$ Hz, $J=13.95$ Hz, 1H, H-5), 3.50 (t, $J=8.46$ Hz, 1H, H-2), 2.86 (bs, 1H, OH), 1.51, 1.34 (s, 3H, CH₃).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

110.4 (C_{quart}^{Pr}), 90.0 (C-1), 77.9 (C-3), 73.1 (C-4), 72.9 (C-5), 64.8 (C-2), 27.9, 25.9 (CH₃).

C₈H₁₃O₄N₃ (215.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 216.2 (M+H)⁺, 200.1 (M-N+H)⁺

(C₈H₁₃O₄N₃) ber.: C: 44.63 % H: 6.09 % N: 19.53 %

gef.: C: 44.55 % H: 5.94 % N: 19.39 %

(3,4-O-Isopropyliden-2-O-methansulfonyl)- α -D-arabinopyranosylazid (175)

163 mg ($7.57 \cdot 10^{-4}$ mol) **174** werden in 11 ml Pyridin gelöst und die Lsg. auf 0 °C gekühlt. Unter Argon werden 0.22 ml Methansulfonsäurechlorid (2.7 mmol) getropft und der Ansatz auf Raumtemp. aufwärmen lassen. Nach abgeschlossener Umsetzung (DC-Kontrolle, etwa 4 h) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 145 mg (69 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.38

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

4.56 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, H-1), 4.41 (dd, $J=8.46$ Hz, $J=7.35$ Hz, 1H, H-2), 4.33-4.19 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.88 (dd, $J=12.48$ Hz, $J=3.33$ Hz, 1H, H-5), 3.16 (s, 3H, CH₃SO₂), 1.56, 1.36 (s, 3H, CH₃^{Pr}).

C₉H₁₅O₆N₃S (293.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 278.2 (M-N)⁺, 294.2 (M+H)⁺

N-[(3,4-O-Isopropyliden-2-methansulfonyl)- α -D-arabinopyranosyl]-carbamoyl-L-tert-leucinylnbenzylamid (176)

100 mg Zucker **175** ($3.4 \cdot 10^{-4}$ mol), gelöst in 5 ml absol. DMF, werden zu einer mit CO₂ gesättigten Lsg. von 94 mg Amin **10** ($4.3 \cdot 10^{-4}$ mol) in 5 ml absol. DMF gespritzt und der Ansatz wenig später unter konstantem CO₂-Strom mit einer Lsg. von 94 mg Ph₃P ($4.3 \cdot 10^{-4}$ mol), ebenfalls gelöst in 5 ml absol. DMF, versetzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:10) gereinigt.

Ausbeute: 84 mg (48 %); farbloser, glasartiger Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.36; $[\alpha]_D^{20} = 21.28$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.53 (ps, 1H, NH^{Bn}), 7.25-7.15 (m, 5H, H^{Ar}), 6.87 (d, J=8.82 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 6.69 (d, J=8.82 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 5.00 (t, J=9.56 Hz, 1H, NH^{Amid}), 4.44-4.38 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.30 (pt, J=7.35 Hz, J=5.49 Hz, H-2), 4.18 (d, J=8.82 Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.12-4.10 (m, 1H, H-5), 3.02 (s, 3H, CH₃SO₂), 1.49, 1.30 (s, 3H, CH₃^{Acetal}), 0.95 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

171.4 (CO^{Amid}), 157.2 (CO^{Harnst.}), 138.3 (C_{ipso}^{Ar}), 128.5 (C_{ortho}^{Ar}), 127.7 (C_{meta}^{Ar}), 127.1 (C_{para}^{Ar}), 110.3 (C_{quart}^{Acetal}), 81.2 (C-1), 78.8 (C-3), 74.4 (C-4), 64.8 (C-5), 62.0 (C-2), 43.3 (CH₂^{Bn}), 39.0 (CH₃SO₂), 34.5 (C_{quart}^{Leu}), 27.8, 26.9, 21.0 (CH₃^{Acetal}, CH₃^{Leu}).

C₂₃H₃₄O₈N₃S (512.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 514.0 (M+H)⁺, 418.8 (M-SO₃CH₃)⁺, 360.7 (M-SO₃CH₃-^tBu)⁺.

N-[(3,4-O-Isopropyliden)-α-D-arabinopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (177)

129 mg L-*tert*-Leucin-N-benzylamid **10** (0.59 mmol) werden in 5 ml absol. DMF gelöst und die Lsg mit CO₂ gesättigt. In rascher Folge werden 100 mg Zucker **174** (0.47 mmol) und 129 mg Triphenylphosphin (0.49 mmol), jeweils gelöst in 5 ml absol. DMF, zugespritzt und CO₂ durch die Lsg. geleitet. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH 15:1).

Ausbeute: 77 mg (39 %); farbloser aufgeschäumter Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) = 0.24; $[\alpha]_D^{20} = 53.89$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.24 (m, 5H, H^{Ar}), 6.08 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 5.77-5.73 (m, 2H, NH^{Harnst.}, H-1), 4.54-4.47 (m, 2H, H-2, H-4), 4.34 (dd, J=5.52 Hz, J=14.7 Hz, 1H, H-5), 4.28 (d, J=2.22 Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.19-3.95 (m, 2H, H-3, H-5), 1.42, 1.37 (s, 3H, CH₃^{Pr}), 1.01 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

C₂₂H₃₃O₆N₃ (435.2)

***N*-[(3,4-*O*-Isopropyliden-2-methansulfonyl)- α -D-arabinopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylnbenzylamid (178)**

72 mg Zucker **177** ($1.77 \cdot 10^{-4}$ mol) werden in 5 ml Pyridin auf 0 °C gekühlt. Unter Argon werden 0.05 ml Methansulfonsäurechlorid ($6.46 \cdot 10^{-4}$ mol) zugetropft. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wird über Nacht gerührt. Es folgen Einengen *i. Vak.* und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 75 mg (83 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.36; $[\alpha]_D^{20} = 21.28$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.53 (ps, 1H, NH^{Bn}), 7.25-7.15 (m, 5H, H^{Ar}), 6.87 (d, J=8.82 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 6.69 (d, J=8.82 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 5.00 (t, J=9.56 Hz, 1H, NH^{Amid}), 4.44-4.38 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.30 (pt, J=7.35 Hz, J=5.49 Hz, H-2), 4.18 (d, J=8.82 Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.12-4.10 (m, 1H, H-5), 3.02 (s, 3H, CH₃SO₂), 1.49, 1.30 (s, 3H, CH₃^{Acetal}), 0.95 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.4 (CO^{Amid}), 157.2 (CO^{Harnst.}), 138.3 (C_{ipso}^{Ar}), 128.5 (C_{ortho}^{Ar}), 127.8 (C_{meta}^{Ar}), 127.1 (C_{para}^{Ar}), 110.3 (C_{quart}^{Acetal}), 81.0 (C-1), 78.8 (C-3), 74.3 (C-4), 64.8 (C-5), 62.0 (C-2), 43.3 (CH₂^{Bn}), 39.1 (CH₃SO₂), 34.5 (C_{quart}^{Leu}), 27.8, 26.9, 21.0 (CH₃^{Acetal}, CH₃^{Leu}).

C₂₃H₃₄O₈N₃S (512.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 514.0 (M+H)⁺, 418.8 (M-SO₃CH₃)⁺, 360.7 (M-SO₃CH₃-^tBu)⁺.

(1,5-Anhydro-3,4-di-*O*-acetyl-2-desoxy)-D-erythro-pent-1-enitol ¹²⁸(179)

Unter Eiskühlung werden 20 g D-Arabinose (0.133 mol) in mehreren Portionen so zu einer vorgekühlten Mischung aus 70 ml Acetanhydrid und 0.5 ml 70 %iger Perchlorsäure gegeben, dass die Temperatur 15 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man über Nacht bei Raumtemp. rühren. Man kühlt auf 10 °C und tropft bei dieser Temperatur 30 ml (0.24 mol) Phosphortribromid zu. Nach Zugabe von 9 ml Wasser wird der Ansatz auf Raumtemp. auftauen lassen und 3 h lang gerührt. Eine auf -20 °C gekühlte Lösung von 90 g Natriumacetat in 150 ml Wasser und 90 ml Essigsäure wird mit 50 g Zinkstaub und einer Lsg. von 5 g Kupfersulfat-Pentahydrat in 20 ml Wasser versetzt. Bei Temperaturen zwischen -15 und -20 °C wird die Lösung des Arabinosylbromids zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man auf 0 °C erwärmen und rührt 3 h bei dieser Temperatur. Man filtriert über Hyflo-Supercel[®] in eine Saugfläche, die etwa 100 g zerstoßenes Eis enthält, ab. Der Filtrückstand wird mit kalter 50 %iger Essigsäure und Chloroform gewaschen, das Filtrat

¹²⁸ Z. Smiatacz, H. Myszk, *Carbohydr. Res.* **1988**, *172*, 171-182.

mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 17.3 g (65 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.68; [α]²⁰_D = 280.4 (c=1.54, CHCl₃); (Lit¹²⁹: [α]²⁰_D = 262.0 (c=0.9, CHCl₃))

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

6.47 (d, J=5.88 Hz, 1H, H-1), 5.41 (t, J=4.41 Hz, 1H, H-3), 5.18-5.12 (m, 1H, H-4), 4.81 (dd, J=5.88 Hz, J=11.04 Hz, 1H, H-2), 3.99-3.95 (m, 2H, H-5_{a,b}), 2.04 (s, 6H, CH₃).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

170.4, 169.8 (CO^{Ac}), 147.8 (C-1), 97.5 (C-2), 65.9 (C-3, C-4), 62.8 (C-5), 20.7, 21.0 (CH₃^{Ac}).

C₉H₁₂O₅ (200.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 200.2 (M)⁺, 201.2 (M+H)⁺.

(2-Azido-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy)-α,β-D-arabinopyranosylnitrat⁹² (180)

17 g (85 mmol) 3,4-Di-O-acetylarabinal **179** werden in 400 ml absol. Acetonitril gelöst und bei -20 °C unter Argon mit 140 g (254 mmol) trockenem Cerammoniumnitrat und 8.3 g (127 mmol) trockenem Natriumazid versetzt. Nach 20 h bei -20 °C werden 400 ml kalter Diethylether und 400 ml Eiswasser zugegeben, die organ. Phase mit kaltem Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch zweifache Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1 und CH/EE 5:1).

Ausbeute: 4.84 g (20 %); gelbliches Öl, welches im Zuge des Trocknens kristallisiert; R_f (CH/EE 2:1) = 0.47; [α]²⁰_D = -64.5 (c=4.4, CHCl₃); (Lit¹³⁰: [α]²⁰_D = -18.4 (c=1, CHCl₃))

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

6.30 (d, J=4.02 Hz, 1H, H-1(α)), 5.53 (d, J=8.43 Hz, 1H, H-1(β)), 5.35 (pd, J=1.47 Hz, 1H, H-4(β)), 5.21 (dd, J=3.33 Hz, J=11.37 Hz, 1H, H-3(α)), 4.95 (dd, J=3.33 Hz, J=9.93 Hz, 1H, H-4(α)), 4.15-4.03 (m, 3H, H-2(α), H-2(β), H-5(α,β)), 3.88-3.73 (m, 2H, H-3(β), H-5(α,β)), 2.14, 2.08 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

C₉H₁₂O₈N₄ (304.7)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 305.1 (M)⁺, 258.1 (M-NO₂)⁺, 242.1 (M-NO₂-N)⁺.

¹²⁹ L. H. P. Pollon, G. Llewellyn, J. M. Williams, *Synthesis* **1989**, 10, 758-759.

¹³⁰ H. Hashimoto, K. Araki, Y. Saito, K. Yoshihiro, M. Kawa, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3131-3136.

(2-Azido-2-desoxy-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy)- α,β -D-arabinopyranose¹³¹ (181)

4.44 g des Azidonitrats **180** (15.4 mmol) werden in Dioxan gelöst und mit einer Lsg. von 2.24 g NaNO₂ (32.5 mmol) in 4 ml Wasser versetzt. Unter starkem Rühren wird der Ansatz bei 80 °C gehalten, bis die Entwicklung nitroser Gase nachläßt (ca. 3 h). Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 3.12 g (78 %); farbloser, öliges Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.52; $[\alpha]_D^{20} = -176.6$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.33-5.30, 5.19 (m, 2H, H-1), 4.79 (dd, J=3.33 Hz, J=10.65 Hz, 1H, H-3), 4.59 (dd, J=5.52 Hz, J=7.71 Hz, 1H, H-3), 4.19-3.97 (m, 4H, H-4, H-5), 3.78-3.60 (m, 4H, H-2, H-5), 2.13, 2.06 (CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.4, 170.1 (CO^{Ac}), 96.7, 92.5 (C-1), 67.1, 68.6 (C-4), 68.0, 67.5 (C-3), 66.7, 64.4 (C-5), 62.3, 58.4 (C-2), 20.8 (CH₃^{Ac}).

C₉H₁₃O₆N₃ (259.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 260.2 (M+H)⁺

(C₉H₁₃O₆N₃) ber.: C: 41.69 % H: 5.06 %

gef.: C: 41.32 % H: 5.09 %

(2-Azido-2-desoxy-1,3,4-tri-O-acetyl)- α,β -D-arabinopyranose (182)

3 g Zucker **181** (11.56 mmol) werden in 100 ml Pyridin auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 5.43 ml (57.44 mmol) Acetanhydrid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (93 %); farblos amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.69

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.29-5.25 (m, 2H, H-4(α,β)), 5.15 (bs, 2H, H-3(α,β)), 4.81 (d, J=3.33 Hz, 1H, H-1(α)), 4.73 (dd, J=3.33 Hz, J=10.65 Hz, 1H, H-2(α)), 4.13 (d, J=8.07 Hz, 1H, H-1(β)), 3.97 (dd, J=2.22 Hz, J=13.23 Hz, 1H, H-5(α,β)), 3.87 (pd, J=12.84 Hz, 1H, H-5(α,β)), 3.67-3.57 (m, 3H, H-2(β), H-5(α,β)), 2.08 (s, 6H, CH₃^{Ac}), 2.01 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

¹³¹ G. Grundler, R. R. Schmitt, *Liebigs Ann. d. Chemie*, **1984**, 1826-1847.

(2-Amino-2-desoxy-1,3,4-tri-O-acetyl)- α,β -D-arabinopyranose (183)

In 40 ml absol. DMF werden 727 mg (2.41 mmol) des Arabinose-Derivats **182** mit 1.01 ml (10.02 mmol) 1,3-Propandithiol und 1.35 ml (9.38 mmol) Triethylamin versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und es erfolgt Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1 + 1% NEt₃).

Ausbeute: 546 mg (82%); farbloser, amorpher Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 20:1 + 1% NEt₃) = 0.70

Das Produkt wird ohne nähere Charakterisierung weiter umgesetzt.

(2-N-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4-tri-O-acetyl)- α,β -D-arabinopyranose⁹⁷ (184)

Zu 100 mg (0.36 mmol) 2-Amino-2-desoxy-1,3,4-tri-O-acetyl- α,β -D-arabinopyranose **183** in 20 ml absol. THF, werden 60 μ l (0.73 mmol) Pyridin und 78 μ l (0.73 mmol) Chlorameisensäureallylester getropft. Recht bald trübt sich die Lösung durch ausfallendes Pyridinhydrochlorid. Nach 24 h ist trotz Zugabe weiterer Äquivalente Pyridin und Chlorameisensäureallylester lt. DC-Kontrolle kein weiterer Umsatz zu erreichen und die Reaktion wird abgebrochen. Abfiltrieren des Pyridiniumsalzes und Einengen *i. Vak.* gehen der Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) voraus.

Ausbeute: 39 mg (30 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.54; $[\alpha]_D^{20} = -10.3$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

6.02 (d, J=3.69 Hz, 1H, NH), 5.99-5.85 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.72 (d, J=9.18 Hz, 1H, H-1), 5.40-5.20 (m, 4H, CH₂-CH=CH₂, H-3, H-4), 4.79-4.70 (m, 1H, H-2), 4.65 (d, J=5.88 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 3.99 (pd, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 3.82 (dd, J=1.47 Hz, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 2.14, 2.01, 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

171.1, 170.4, 170.1 (CO^{Ac}), 153.2 (CO^{AlOc}), 130.8 (CH₂-CH=CH₂), 120.0 (CH₂-CH=CH₂), 95.7 (C-1), 69.2 (CH₂-CH=CH₂), 76.8 (C-3), 67.2 (C-4), 62.7 (C-5), 47.2 (C-2), 23.1, 21.0, 20.7 (CH₃^{Ac}).

C₁₅H₂₁O₉N (359.1)

(C₁₅H₂₁O₉N) ber.: C: 50.12 % H: 5.89 % N: 3.90 %

gef.: C: 50.56 % H: 5.74 % N: 3.70 %

(2-*N*-Acetamido-2-desoxy-3,4-di-*O*-acetyl)- α -D-arabinopyranosylazid (185)

334 mg (0.93 mmol) **184** werden in 50 ml absol. Dichlormethan gelöst und unter Argon mit 60 μ l Zinntetrachlorid (0.51 mmol) versetzt. Anschließend werden 0.15 ml Trimethylsilylazid (1.12 mmol) zugegeben und der Ansatz unter Argon als Schutzgas über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Waschen mit Wasser, Entsäuern mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 30:1).

Ausbeute: 78 mg (26%); farbloser amorpher Feststoff

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

6.49 (d, J=9.18 Hz, 1H, NH), 5.25-5.14 (m, 2H, H-3, H-4), 4.68 (d, J=8.82 Hz, 1H, H-1), 4.12-4.01 (m, 2H, H-2, H-5), 3.72 (pd, J=12.87 Hz, 1H, H-5), 2.10, 1.97, 1.94 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

IR(NaCl, CHCl₃): ν [cm⁻¹] = 2117.5 (N₃) schwach.

Vermutlich: C₁₁H₁₆O₆N₄ (300.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 301.3 (M+H)⁺, 601.5 (2M+H)⁺.

(2-*N-p*-Nitrobenzyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4-tri-*O*-acetyl)- α,β -D-arabinopyranose (186)

500 mg Zucker **183** (1.82 mmol), 405 mg Chlorameisensäure-*p*-nitrobenzylester (1.82 mmol) und 222 mg (1.82 mmol) DMAP werden in 40 ml absol. DMF bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Nach 3 d ist kein nennenswerter Umsatz mittels DC-Kontrolle festzustellen und es wird ein weiteres Äquivalent Chlorameisensäure-*p*-nitrobenzylester und DMAP zugegeben. Nach weiteren 24 h wird die Reaktion abgebrochen und nach Einengen *i. Vak.* der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 105 mg (13 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.48; 312 mg (62 %) Edukt konnten zurückgewonnen werden

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

8.18 (d, J=8.46 Hz, 2H, H_{ortho}^{Ar}), 7.51 (d, J=8.46 Hz, 2H, H_{meta}^{Ar}), 5.27 (d, J=8.07 Hz, 1H, H-1), 5.13-5.09 (m, 2H, H-3, H-4), 4.97 (d, J=9.57 Hz, 1H, NH), 4.81 (s, 2H, CH₂^{Bn}), 4.15-4.01 (m, 2H, H-2, H-5), 3.73 (dd, J=1.47 Hz, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 2.13, 2.04, 1.99 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

C₁₉H₂₂O₁₁N₂ (454.1)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 411.1 (M-Ac)⁺, 439.1 (M-CH₃)⁺.

(2-Azido-2-desoxy)- α,β -D-arabinopyranose (188)

2.46 g (9.47 mmol) Zucker **181** werden in 80 ml Pyridin gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt, bei dieser Temperatur mit 4.45 ml (47.38 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion (Umsatzkontrolle mittels DC) wird der Ansatz *i. Vak.* eingengt, mit Toluol kodestilliert und nach Trocknen *i. Hochvak.* ungereinigt in die folgende Reaktion eingesetzt.

Der Zucker wird in 100 ml absol. Methanol gelöst und unter Luftausschluß mit 14.38 ml einer 0.2N Natriummethanolat-Lsg. in Methanol versetzt. Nach beendeter Reaktion wird saurer Ionenaustauscher Dowex[®] 50WX8 zugesetzt, nach kurzen Rühren durch Filtration entfernt und das Filtrat *i. Vak.* eingengt. Auch dieses Produkt wird nach Trocknen *i. Hochvak.* ohne weitere Reinigung in die nächste Synthese eingesetzt und lediglich anhand eines Massenspektrums charakterisiert.

Rohausb.: 574 mg (32 % ü. 2 Stufen); farbloser amorpher Feststoff

$C_5H_9O_4N_3$ (175.1)

FD-MS : m/z (M)⁺

Gef.: 176.2 (M+H)⁺.

(2-Azido-2-desoxy-1,3,4-tri-O-pivaloyl)- α,β -D-arabinopyranose (189)

4.05 g (2-Azido-2-desoxy-3,4-di-O-pivaloyl)- α,β -D-arabinopyranosylnitrat **196** (Darstellung s. S 213) (10.4 mmol) werden in 100 ml Dioxan gelöst und mit 1.51 g NaNO₂ (21.9 mmol), gelöst in 5 ml Wasser, auf 80 °C erhitzt. Die Lsg. wird so lange kräftig bei dieser Temperatur gerührt, bis die Entwicklung nitroser Gase beendet ist (etwa 2 h). Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.18 g (61 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.48

Das Produkt wird ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Das Produkt wird in 80 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0.94 ml (7.62 mmol) Pivalinsäurechlorid versetzt. Nach Auftauen auf Raumtemp. wird unter Argon über Nacht gerührt. Nach Einengen *i. Vak.* wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und nach erneutem Einengen *i. Vak.* durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.34 g (86 %); hellgelbes Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.75; $[\alpha]_D^{20} = -117.1$ (c=0.5, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

5.40 (d, J=8.07 Hz, 1H, H-1), 4.87 (dd, J=10.29 Hz, J=3.33 Hz, 1H, H-3), 4.35-4.20 (m, 1H, H-4), 3.98 (dd, J=2.22 Hz, J=13.59 Hz, 1H, H-5), 3.80-3.69 (m, 2H, H-5, H-2), 1.26, 1.25, 1.24 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

177.2, 177.0, 176.5 (CO^{Piv}), 93.6 (C-1), 71.0 (C-4), 67.1 (C-3), 65.2 (C-5), 61.2 (C-2), 38.9 (C_q^{tBu}), 27.1, 27.0, 26.9 (CH₃^{tBu}).

C₂₀H₃₃O₇N₃ (427.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 326.4 (M-Piv)⁺.

Alternativ:

Zu einer Lsg. von 574 mg Zucker **188** (3.28 mmol) in einer Mischung aus 5 ml Chloroform und 2.7 ml Pyridin (32.8 mmol) werden 1.6 ml Pivalinsäurechlorid (13.18 mmol) getropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen der Lösemittel *i. Vak.* wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, einmal mit Wasser und fünfmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.15 g (82 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.86

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

5.40 (d, J=8.07 Hz, 1H, H-1), 4.87 (dd, J=10.29 Hz, J=3.33 Hz, 1H, H-3), 4.35-4.20 (m, 1H, H-4), 3.98 (dd, J=2.22 Hz, J=13.59 Hz, 1H, H-5), 3.80-3.69 (m, 2H, H-5, H-2), 1.26, 1.25, 1.24 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

177.2, 177.0, 176.5 (CO^{Piv}), 93.6 (C-1), 71.0 (C-4), 67.1 (C-3), 65.2 (C-5), 61.2 (C-2), 38.9 (C_q^{tBu}), 27.1, 27.0, 26.9 (CH₃^{tBu}).

C₂₀H₃₃O₇N₃ (427.2).

(2-Amino-2-desoxy-1,3,4-tri-O-pivaloyl)-α,β-D-arabinopyranose (**190**)

1.15 g Zucker **189** (2.69 mmol) werden in 20 ml absol. DMF nacheinander mit 1.15 ml 1,3-Propandithiol (11.37 mmol) und 1.5 ml Triethylamin (10.67 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird saurer Ionenaustauscher (Dowex[®] 50WX8) zugesetzt,

abfiltriert und das Filtrat *i. Vak.* eingengt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1).

Ausbeute: 200 mg (19 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.44; $[\alpha]_D^{20} = 12.08$ (c=1, CHCl_3)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

5.34 (d, $J=8.07$ Hz, 1H, H-1), 5.18 (bs, 1H, H-4), 4.84 (dd, $J=3.33$ Hz, $J=10.32$ Hz, 1H, H-3), 3.98 (dd, $J=2.19$ Hz, $J=13.23$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (dd, $J=1.47$ Hz, $J=13.23$ Hz, 1H, H-5), 3.33 (dd, $J=10.32$ Hz, $J=8.07$ Hz, 1H, H-5), 1.24, 1.22, 1.18 (s, 9H, CH_3).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

177.5, 177.4, 176.8 (CO^{Piv}), 96.1 (C-1), 73.1 (C-3), 67.1 (C-4), 65.1 (C-5), 51.6 (C-2), 27.2, 27.1, 27.0 (CH_3^{Piv}).

$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{N}$ (401.2)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 402.3 (M-Piv) $^+$.

(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-1,3,4-tri-*O*-pivaloyl)- α,β -D-arabinopyranose (191)

179 mg (0.45 mmol) Zucker **190** und 162 mg DMAP (1.32 mmol) werden in 20 ml absol. Dichlormethan bei 0 °C mit 0.15 ml Chlorameisensäureallylester (1.41 mmol) versetzt. Nach Auftauen auf Raumtemp. wird der Ansatz über Nacht gerührt, anschließend *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 153 mg (73 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 1:1) = 0.83

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

5.82-5.76 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.53 (d, $J=8.46$ Hz, 1H, H-1), 5.37-5.23 (m, 2H, H-4, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (dd, $J=2.94$ Hz, $J=10.65$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.69-4.60 (m, 1H, H-3), 4.48 (d, $J=5.49$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.20 (pq, $J=10.29$ Hz, 1H, H-2), 4.02 (dd, $J=2.22$ Hz, $J=13.23$ Hz, 1H, H-5), 3.73 (dd, $J=13.23$ Hz, $J=1.47$ Hz, 1H, H-5), 1.40, 1.26, 1.29, 1.13 (s, 9H, CH_3^{Piv}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

178.0, 177.5, 177.2 (CO^{Piv}), 155.5 (CO^{AlOc}), 132.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.0 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 93.5 (C-1), 70.0 (C-3), 67.3 (C-4), 65.7 (C-5), 65.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 57.1 (C-2), 40.0, 38.9, 38.8 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Piv}}$), 27.0, 26.9, 26.8 (CH_3^{Piv}).

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_9\text{N}$ (485.3)

FD-MS : m/z (M) $^+$; Gef.: 485.4 (M) $^+$, 400.3 (M-Piv) $^+$

($\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_9\text{N} + 0.5 \text{CHCl}_3$) ber.: C: 55.58 % H: 7.53 % N: 2.65 %

gef.: C: 53.27 % H: 7.22 % N: 2.15 %

(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-pivaloyl)- α -D-arabinopyranosylazid (192)

Variante A

847 mg Zucker **191** (1.75 mmol) werden in 160 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und unter Argon zunächst mit 0.35 ml TMSN₃ (2.63 mmol) und anschließend tropfenweise mit 10.2 μ l (8.75 * 10⁻⁵ mol) SnCl₄ versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. dünnschichtchromatographischer Kontrolle abgeschlossen und die Reaktion wird durch Hydrolyse abgebrochen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 567 mg (77 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.45; $[\alpha]_D^{20} = 7.08$ (c=2, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.89-5.79 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.54 (d, J=8.43 Hz, 1H, NH), 5.27-4.90 (m, 5H, H-1, H-2, H-3, -CH₂-CH=CH₂), 4.46 (d, J=5.16 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.05 (dd, J=2.19 Hz, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 3.99-3.92 (m, 1H, H-4), 3.71 (d, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 1.23, 1.11 (s, 9H, CH₃^{Piv}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

178.0, 177.4 (CO^{Piv}), 155.6 (CO^{AlOc}), 132.3 (-CH₂-CH=CH₂), 118.0 (-CH₂-CH=CH₂), 89.5 (C-1), 67.4 (C-3, C-4), 66.0 (C-5), 52.4 (C-2), 38.9, 38.8 (C_{quart}^{Piv}), 27.1, 26.9 (CH₃^{Piv}).

C₁₉H₃₀O₇N₄ (426.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 427.5 (M+H)⁺, 384.4 (M-Allyl)⁺.

Variante B

100 mg Zucker **191** (2.06 * 10⁻⁴ mol) werden in 20 ml absol. Dichlormethan unter Argon zunächst mit 41.4 μ l TMSN₃ (3.09 * 10⁻⁴ mol) und anschließend mit 2.8 mg (2.06 * 10⁻⁵ mol) ZnCl₂ versetzt. Nach Rühren der Suspension über Nacht bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. dünnschichtchromatographischer Kontrolle abgeschlossen und die Reaktion wird durch Hydrolyse abgebrochen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit MgSO₄ und Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 57 mg (65 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.45

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.88-5.77 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.27-5.09 (m, 5H, NH, H-1, H-2, -CH₂-CH=CH₂), 4.75 (d, J=9.54 Hz, 1H, NH), 4.58-4.51 (m, 3H, -CH₂-CH=CH₂, H-3), 4.05 (dd, J=2.22 Hz, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 3.94 (pq, J=9.57 Hz, 1H, H-4), 3.71 (d, J=13.23 Hz, 1H, H-5).

3,4-Di-O-pivaloylarabinal¹³² (195)

50 g D(-)-Arabinose (0.33 mol) werden in 660 ml Pyridin gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 194 ml Pivaloylylchlorid (1.58 mol) zugetropft und der Ansatz anschließend bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle, mehrere Tage) wird das Pyridin *i. Vak.* entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und solange mit verdünnter Salzsäure gewaschen, bis die wässrige Phase sauer bleibt. Zur Neutralisation wird mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen. Nach Einengen *i. Vak.* erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 160 g (99 %); farblose Kristallmasse; R_f (CH/EE 2:1) = 0.83

Das Produkt wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Der Zucker wird in 150 ml Dichlormethan vorgelegt und unter Eiskühlung langsam mit 220 ml einer 33 %igen Lsg. von HBr in Eisessig (1.27 mol) versetzt. Nach Auftauen auf Raumtemp. wird über Nacht gerührt. Nach Einengen *i. Vak.* wird mit Toluol kodestilliert und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Man wäscht mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutral, trocknet mit MgSO₄, engt erneut *i. Vak.* ein und reinigt den Rückstand durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (CH/EE 2:1).

Das Produkt wird ohne endgültige Reinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

56 g des rohen Bromids (0.12 mol) werden unter Rühren in eine auf -10 °C gekühlte Mischung aus 83 g Natriumacetat (1.01 mol), 4.58 g CuSO₄*5H₂O (18.34 mmol) und 45.8 g Zinkpulver (0.70 mmol) in 166 ml Wasser und 83 ml Eisessig getropft. Nach beendeter Zugabe wird etwa 6 h bei 5 – 15 °C gerührt, anschließend über Hyflo-Supercel[®] in eine mit Eis gefüllte Saugflasche abgesaugt und die wässrige Phase mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutral gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, *i. Vak.* eingeengt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 17g (50 %); farbloses Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.69; $[\alpha]_D^{20} = 160.12$ (c=1, CHCl₃); (Lit¹³⁰: $[\alpha]_D^{20} = 160.1$ (c=1, CHCl₃))

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

6.45 (d, J=6.30 Hz, 1H, H-1), 5.35 (t, J=4.91 Hz, J=3.93 Hz, H-3), 5.13 (q, J=4.45 Hz, 1H, H-4), 4.85 (t, J=5.50 Hz, 1H, H-2), 3.96 (m, 2H, H-5), 1.18, 1.16 (s, 9H, CH₃^{Piv}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

¹³² S. Elzner, S. Maas, S. Engel, H. Kunz, *Synthesis* **2004**, 13, 2153-2165.

177.6, 177.3 (CO^{Piv}), 147.5 (C-1), 97.7 (C-2), 66.2, 62.9 (C-3, C-4), 62.7 (C-5), 38.9, 38.7 (C_{quart.}^{Piv}), 27.2, 26.5 (CH₃^{Piv}).

C₁₅H₂₄O₅ (284.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 284.7 (M)⁺, 183.5 (M-PivOH)⁺.

(2-Azido-2-desoxy-3,4-di-O-pivaloyl)- α,β -D-arabinopyranosylnitrat⁹⁶ (196)

42.24 g trockenes Cerammoniumnitrat (76.6 mmol) und 2.18 g Natriumazid (33.4 mmol) werden in 250 ml absol. Acetonitril gelöst und auf -20 °C gekühlt. Unter kräftigem Rühren wird eine Lösung von 6.5 g pivaloyliertem Arabinal **193** (22.9 mmol) in 200 ml absol. Acetonitril zugetropft und der Ansatz bei dieser Temperatur unter Argon über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle, gleicher R_f-Wert wie Arabinal, aber anderes Anfärbeverhalten: Arabinal violett, Azidonitrat braun) wird der Ansatz mit Ether und Wasser verdünnt, die Phasen getrennt, die organ. Phase mehrfach mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Einengen *i. Vak.* geht der Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) voraus.

Ausbeute: 2.51 g (28 %); gelbliches Öl; R_f (CH/EE 2:1) = 0.74; 3.1 g (39 %)

Hydrolyseprodukt

Azidonitrat: $[\alpha]_D^{20} = -178.52$ (c=1, CHCl₃); (Lit¹³⁰: $[\alpha]_D^{20} = -117.7$ (c=1, CHCl₃))

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

6.34 (d, J=4.05 Hz, 1H, H-1), 5.36 (bs, 1H, H-4), 5.21 (dd, J=3.33 Hz, J=7.71 Hz, 1H, H-3), 4.11-4.00 (m, 2H, H-2, H-5), 3.85-3.78 (m, 1H, H-5), 1.24, 1.22 (s, 9H, CH₃^{Piv}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

177.0 (CO^{Piv}), 98.3, 97.9 (C-1), 68.2, 67.4 (C-3, C-4), 66.1 (C-5), 56.9 (C-2), 38.9 (C_{quart.}^{Piv}), 26.9, 26.5 (CH₃^{Piv}).

C₁₅H₂₄O₈N₄ (388.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 326.3 (M-ONO₂)⁺, 342.3 (M-NO₂)⁺, 389.3 (M+H)⁺

Hydrolyseprodukt:

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

5.39-5.28 (m, 3H, H-3(β), H-1(β), H-4(β)), 5.16 (bs, 1H, H-4(α)), 4.81 (dd, J=13.59 Hz, J=3.33 Hz, 1H, H-3(α)), 4.59 (d, J=7.8 Hz, H-1(α)), 4.16 (pd, J=12.87 Hz, 1H, H-5), 3.96 (dd, J=2.19 Hz, J=13.59 Hz, 1H, H-5), 3.75-3.60 (m, 3H, H-2, H-5), 1.23, 1.22, 1.86 (s, 9H, CH₃^{Piv}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

177.4, 177.3 (CO^{Piv}), 96.7, 92.8 (C-1), 71.0, 68.4, 68.0, 67.3 (C-3, C-4), 64.5, 60.9 (C-5), 63.1, 59.2 (C-2), 38.9, 38.8 (C_q^{Piv}), 27.1, 26.9 (CH₃^{Piv}).

***N*-[(2-*N*-Allyloxycarbonyl-2-amino-2-desoxy-3,4-di-*O*-pivaloyl)- α -D-arabinopyranosyl]carbamoyl-L-*tert*-leucinylbenzylamid (198)**

264 mg Amin **10** (1.2 mmol) werden in 10 ml absol. DMF vorgelegt und die Lsg. mit CO₂ gesättigt. Unter konstantem CO₂-Strom werden nacheinander Lösungen von 567 mg Zucker **192** (1.33 mmol) und von 314 mg Triphenylphosphin (1.2 mmol), jeweils in 10 ml absol. DMF, zugespritzt. Nach 4 h unter CO₂-Durchleitung ist die Umsetzung lt. DC abgeschlossen. Das Lösemittel wird *i. Hochvak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 496 mg (64 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 2:1) = 0.08; Schmp.: 232 °C

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

7.20-7.16 (m, 5H, H^{Ar}), 6.01 (bs, 1H, NH), 5.86 (bs, 1H, NH), 5.79-5.56 (m, 3H, -CH₂-CH=CH₂, H-1, H-2), 5.16-5.01 (m, 3H, -CH₂-CH=CH₂, H-3), 4.51 (dd, J=6.27 Hz, J=14.7 Hz, 1H, H-5), 4.40 (bs, 1H, H-4), 4.29 (d, J=9.57 Hz, 1H, NH), 4.15-4.08 (m, 3H, CH₂^{Bn}, H-5), 4.06-3.85 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 3.71 (d, J=12.84 Hz, 1H, CH^{Leu}), 1.20 (s, 9H, CH₃^{Leu}), 0.95, 0.90 (s, 9H, CH₃^{Piv}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

178.7, 177.6 (CO^{Piv}), 171.1 (CO^{Bn}), 157.1, 157.0 (CO^{Aloc, Hamst.}), 132.7 (-CH₂-CH=CH₂), 128.5, 128.2, 127.3 (C^{Ar}), 117.3 (-CH₂-CH=CH₂), 81.1 (C-1), 70.7 (C-3), 68.1 (C-2), 65.5 (C-5, -CH₂-CH=CH₂), 60.8 (C-4), 52.9 (CH^{Leu}), 43.6 (CH₂^{Bn}), 38.9 (C_{quart}^{Piv}), 38.4 (C_{quart}^{Leu}), 27.1, 27.0, 26.8 (CH₃^{Leu, Piv}).

C₃₃H₅₀O₉N₄ (646.4)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 646.6 (M)⁺, 647.6 (M+H)⁺.

***N*-[3,4-Di-*O*-pivaloyl-2-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy-benzyliden)-2-amino-2-desoxy- α -D-arabinopyranosyl]-carbamoyl-L-*tert*-leucinylbenzylamid (**200**)**

480 mg Zucker **198** ($7.43 \cdot 10^{-4}$ mol) werden zusammen mit 7.3 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($6.32 \cdot 10^{-6}$ mol) unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß in 40 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und mit 0.34 ml Dimethylaminotrimethylsilan ($2.12 \cdot 10^{-3}$ mol) versetzt. Nach 45 min Rühren bei Raumtemp. ist die Umsetzung lt. dünnschichtchromatographischer Kontrolle abgeschlossen. Die Lsg. wird mit Wasser gewaschen, die vereinigten organ. Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet, *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:4) gereinigt.

Ausbeute: 320 mg (77 %); gelblicher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.16; Schmp.: 175 °C

Das Produkt **199** wird ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

320 mg Zucker ($5.69 \cdot 10^{-4}$ mol) werden zusammen mit 321 mg Aldehyd **37** ($1.14 \cdot 10^{-3}$ mol) und einem Spatel wasserfreien Magnesiumsulfats in 30 ml absol. Isopropanol auf 70 °C erwärmt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird von $MgSO_4$ abfiltriert, das Filtrat *i. Vak.* eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 318 mg (68 %); gelber Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.90; Schmp.: >240 °C; $[\alpha]_D^{20} = -13.68$ (c = 2, $CHCl_3$)

300 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm]

12.73 (s, 1H, CHN), 8.17 (s, 1H, COH), 7.32-7.24 (m, 5H, H_{Bn}^{Ar}), 7.00 (bs, 1H, NH^{Amid}), 6.92 (d, J=2.94 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.64 (d, J=2.22 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.27 (bs, 1H, $NH^{Harnst.}$), 6.11 (bs, 1H, $NH^{Harnst.}$), 5.26-5.18 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.49 (m, 1H, CH^{fLeu}), 4.26-4.17 (m, 2H, CH_2^{Bn}), 3.87 (d, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 3.68 (d, J=13.23 Hz, 1H, H-5), 3.49 (t, J=9.18 Hz, 1H, H-2), 1.32, 1.31 (s, 9H, CH_3^{Piv}), 1.18 (s, 9H, $CH_3^{fBu, fLeu}$), 0.95, 0.81 (s, 9H, $CH_3^{fBu, fLeu}$).

75.5 MHz ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm]

177.2, 177.0 (CO_{Zucker}^{Piv}), 171.7 (CO_{Ar}^{Piv}), 168.4 (CO^{Amid}), 157.8 (C=N), 156.8 ($CO^{Harnst.}$), 141.9, 138.9, 137.5 (C_{ipso}^{Ar}), 128.8, 127.7 (C_{Bn}^{Ar}), 123.4, 121.4 (C_{imin}^{Ar}), 117.5 (C_{ipso}^{Ar}), 81.4 (C-1), 72.0 (C-2), 69.2 (C-3), 67.2 (C-4), 61.7 (C-5), 43.5 (CH_2^{Bn}), 38.9, 38.8 (C_{quart}^{Piv}), 34.9, 34.8 (C_{quart}^{fBu}), 27.1 (CH_3^{Piv}), 26.9, 26.6 ($CH_3^{fBu, fLeu}$).

$C_{45}H_{66}O_{10}N_4$ (822.5)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 822.7 (M)⁺, 1645.3 ($2M$)⁺

($C_{45}H_{66}O_{10}N_4$) ber.: C: 65.66 % H: 8.09 % N: 6.81 %

gef.: C: 65.10 % H: 8.51 % N: 6.50 %

***N*-(*p*-Methoxybenzyliden)-D-galactosamin (Anisal-Galactosamin) (201)**

Man löst 1.08 g (5.01 mmol) D-Galactosaminhydrochlorid in 5.06 ml 1 N NaOH und tropft unter starkem Rühren 0.615 ml *p*-Anisaldehyd (5.01 mmol) in die Lösung, welche daraufhin recht schnell zu einem farblosen Feststoff erstarrt. Dieser wird abgesaugt, mit Eiswasser und einer Mischung von Ethanol und Diethylether im Verhältnis 1:1 gewaschen und *i. Hochvak.* bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 1.62 g (quant.); farbloser Feststoff; Schmp.: 145 °C (Zers.)

(2-*N*-*p*-Methoxybenzyliden-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)- β -D-galactopyranosylamin (202)

1.6 g Anisalgalactosamin **201** (5 mmol) werden in etwa 10 ml Pyridin suspendiert, auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur mit 4.5 ml Acetanhydrid (50 mmol) versetzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. und Rühren über Nacht ist eine gelbe, klare Lsg. entstanden. Der Ansatz wird *i. Vak.* eingeeengt, Reste an Pyridin durch Kodestillieren mit Toluol entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 300 mg (13 %); farbloser Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.46; Schmp.: 210 °C; $[\alpha]_D^{20} = 41.96$ (c=1, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

8.19 (s, 1H, H^{lmin}), 7.64 (d, J=8.82 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.90 (d, J=8.46 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.90 (d, J=8.07 Hz, 1H, H-1), 5.44 (pd, J=3.33 Hz, 1H, H-2), 5.23 (dd, J=3.33 Hz, J=10.29 Hz, 1H, H-3), 4.21-4.11 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (dd, J=8.07 Hz, J=10.29 Hz, 1H, H-6), 2.15, 2.04, 2.01, 1.87 (s, 3H, CH₃^{Ac}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

170.4, 170.1, 168.7 (CO^{Ac}), 164.4 (CH^{lmin}), 162.2 (CO^{Ac}), 130.2 (C^{Ar}), 128.5, 114.3 (C_{ipso}^{Ar}), 114.0 (C^{Ar}), 93.5 (C-1), 71.8, 71.6 (C-2, C-3), 68.8 (C-4), 65.9 (C-5), 61.3 (C-6), 55.4 (OCH₃), 20.8, 20.7, 20.5 (CH₃^{Ac}).

C₂₂H₂₇O₁₀N (465.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 465.4 (M)⁺

(C₂₂H₂₇O₁₀N) ber.: C: 56.75% H: 5.85% N: 3.01%

gef.: C: 57.18% H: 5.50% N: 2.63%

D-tert-Leucin-N-benzylamid (206)

Nach der Vorschrift zur Darstellung des Aminosäurederivats **10** werden 2 g (15.26 mmol) D-tert-Leucin umgesetzt.

Ausbeute: 2.31 g (69 % über 3 Stufen); farbloser Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1) = 0.36; Schmp.: 55 °C; $[\alpha]_D^{20} = 22.96$ (c=2, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.31-7.24 (m, 5H, H^{Ar}), 4.42 (d, J=5.13 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 3.11 (t, J=5.16 Hz, 1H, CH^{Leu}), 1.35 (bs, 2H, NH₂), 0.98 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

C₁₃H₂₀ON₂ (220.2)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 220.3 (M)⁺, 221.3 (M+H)⁺

N-[3,4,6-Tri-O-acetyl-2-N(allyloxycarbonyl)-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl]-carbamoyl-D-tert-leucinylnbenzylamid (207)

372 mg D-tert-Leucin-N-benzylamid **206** (1.69 mmol) werden in 10 ml absol. DMF mit CO₂ gesättigt. Nacheinander werden Lösungen von 560 mg Zucker **100** (1.35 mmol) und 372 mg Ph₃P (1.42 mmol), jeweils in 10 ml absol. DMF, zugespritzt und der Ansatz unter konstantem CO₂-Durchstrom bei Raumtemp. gerührt. Nach gut 2 h ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen. Das Lösemittel wird *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 804 mg (94 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f (CHCl₃/Aceton 10:1) = 0.29; $[\alpha]_D^{20} = 1.91$ (c=3, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

7.24-7.21 (m, 5H, H^{Ar}^{Bn}), 6.77 (bs, 1H, NH), 6.53 (bs, 1H, NH), 6.23 (d, J=8.82 Hz, 1H, NH), 5.80-5.69 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.49 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-1), 5.17-5.06 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.85 (t, J=9.57 Hz, 1H, H-2), 4.50-4.33 (m, 4H, H-3, H-4, -CH₂-CH=CH₂), 4.20-4.05 (m, 3H, H-5, H-6), 3.94 (d, J=11.4 Hz, 1H, CH^{Leu}), 3.76-3.73 (m, 2H, CH₂^{Bn}), 2.01, 1.97, 1.83 (CH₃^{Ac}), 0.92 (s, 9H, CH₃^{Leu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm]

171.4, 171.1, 170.6 (CO^{Ac}), 169.2 (CO^{Amid}), 157.2 (CO^{Alloc}), 156.9 (CO^{Harnst.}), 138.0 (-CH₂-CH=CH₂), 133.2 (C_{ipso}^{Ar}), 132.0, 131.9, 128.6, 128.4 (C^{Ar}), 117.2 (-CH₂-CH=CH₂), 80.5 (C-1), 72.9 (C-3), 68.7 (C-5), 65.6 (C-2), 62.5 (C-4), 60.6 (C-6), 60.4 (-CH₂-CH=CH₂), 56.2 (CH^{Leu}), 43.5 (CH₂^{Bn}), 35.0 (C_{quart}^{Leu}), 26.6 (CH₃^{Leu}), 21.0, 20.7, 20.5 (CH₃^{Ac}).

C₃₀H₄₂O₁₁N₄ (634.3)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 635.4 (M+H)⁺.

***N*-[3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy-benzyliden)-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-carbamoyl-D-*tert*-leucinybenzylamid (209)**

900 mg Zucker **207** (1.4 mmol) werden mit 14 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($1.21 \cdot 10^{-5}$ mol) unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß in 50 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und mit 0.64 ml (3.98 mmol) Trimethylsilyldimethylamin versetzt. Nach etwa 30 min ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle abgeschlossen, der Ansatz wird mit Wasser gewaschen, die organ. Phase mit MgSO_4 getrocknet, *i. Vak.* vom Lösemittel befreit und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 224 mg (30 %); gelblicher glasartiger Feststoff; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) = 0.38

Das Produkt wird ohne nähere Charakterisierung weiter umgesetzt.

224 mg des Zuckers ($4.07 \cdot 10^{-4}$ mol) werden mit 230 mg Aldehyd **37** (0.83 mmol) und einem Spatel MgSO_4 in 30 ml absol. Isopropanol auf 70 °C erwärmt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird vom Trockenmittel abfiltriert, das Filtrat *i. Vak.* eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE :1) gereinigt.

Ausbeute: 272 mg (82 %); gelblicher amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.38; $[\alpha]_D^{20} = 5.53$ (c=8, CHCl_3)

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

12.62 (s, 1H, CH=N), 8.65 (bs, 1H, OH), 7.53-7.23 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar}}^{\text{Bn}}$), 7.18 (d, J=6.63 Hz, 1H, NH), 6.90 (s, 1H, H^{Ar}), 6.53 (s, 1H, H^{Ar}), 6.33 (bs, 1H, NH), 4.87-4.73 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.40 (d, J=9.18 Hz, 1H, CH^{Leu}), 4.14-4.06 (m, 3H, CH_2^{Bn} , H-6), 3.78 (pd, J=11.40 Hz, 1H, H-6), 2.90-2.83 (m, 1H, H-5), 2.05, 1.98, 1.78 (s, 3H, CH_3^{Ac}), 1.32 (s, 18H, CH_3^{tBu} , tLeu), 0.74 (s, 9H, CH_3^{Piv}).

75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]

172.6 (CO^{Piv}), 170.3, 169.8, 169.3 (CO^{Ac}), 168.0 (CO^{Amid}), 157.9 (CH=N), 156.6 ($\text{CO}^{\text{Hamst.}}$), 141.8, 138.8, 137.6 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 129.6, 128.1, 126.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Bn}}$), 123.6, 121.5 (C^{Ar}), 117.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 80.4 (C-1), 73.6 (C-3), 72.9 (C-5), 72.3 (C-2), 68.0 (C-4), 62.4 (C-6), 53.4 (CH^{Leu}), 42.7 (CH_2^{Bn}), 38.9 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tLeu}}$), 35.2, 34.9 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$), 29.1 (CH_3^{Piv}), 27.2 (CH_3^{tBu}), 26.7 ($\text{CH}_3^{\text{tLeu}}$), 21.0, 20.7, 20.5 (CH_3^{Ac}).

$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_{12}\text{N}_4$ (810.9)

FD-MS : m/z (M)⁺; Gef.: 810.5 (M)⁺

($\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_{12}\text{N}_4 + \text{CHCl}_3$) ber.: C: 55.50 % H: 6.40 % N: 6.02 %

gef.: C: 56.17 % H: 6.59 % N: 6.11 %

***N*-[3,4-Di-*O*-pivaloyl-2-*N*-(3'-*tert*-butyl-2'-hydroxy-5'-pivaloyloxy-benzyliden)-2-amino-2-desoxy- α -D-arabinopyranosyl]-carbamoyl-D-*tert*-leucinylbenzylamid (212)**

Eine Lsg. von 410 mg Zucker **192** ($9.65 \cdot 10^{-4}$ mol) in 10 ml absol. DMF werden zu einer mit CO₂ gesättigten Lösung von 266 mg D-*tert*-Leucin-*N*-benzylamid (1.2 mmol) in 10 ml absol. DMF getropft und unter konstanter CO₂-Durchleitung wenig später eine Lsg. von 266 mg Ph₃P (1.0 mmol), ebenfalls in 10 ml absol. DMF. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das Produkt wird, obwohl es noch Spuren von Ph₃P enthält, ohne nochmalige Chromatographie umgesetzt.

Rohausbeute: 523 mg; farbloser amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.59.

Der Zucker wird mit 8 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($6.9 \cdot 10^{-6}$ mol) als Katalysator unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß in 30 ml absol. Dichlormethan vorgelegt und mit 0.37 ml Trimethylsilyldimethylamin (2.3 mmol) als Allylfänger versetzt. Nach etwa 30 min ist die Umsetzung abgeschlossen. Der Ansatz wird mit Wasser gewaschen, die organ. Phasen mit MgSO₄ getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 227 mg (42 % über 2 Stufen); farbloser, glasartiger Feststoff; R_f (CH₂Cl₂/MeOH) = 0.31

Das Produkt wird ohne nähere Charakterisierung in die folgende Iminbildung eingesetzt.

227 mg des Zuckers ($4.05 \cdot 10^{-4}$ mol) werden mit 230 mg des Aldehyds **37** (0.83 mmol) und einem Spatel MgSO₄ in 30 ml absol. Isopropanol auf 70 °C erwärmt. Bereits nach 30 min ist die Umsetzung lt. DC-Kontrolle beendet, es wird von MgSO₄ abfiltriert, das Lösemittel *i. Vak.* entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 275 mg (83 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R_f (CH/EE 1:1) = 0.68; $[\alpha]_D^{20} = -31.83$ (c=8, CHCl₃)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

12.78 (s, 1H, CH=N), 8.26 (s, 1H, OH), 7.23-7.19 (m, 5H, H_{Ar}^{Bn}), 6.90 (d, J=2.94 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.03 (bs, 1H, NH^{Harnst.}), 5.83 (d, J=9.18 Hz, 1H, NH^{Harnst.}), 5.14 (dd, J=3.69 Hz, J=10.9 Hz, 1H, H-3), 5.03 (t, J=9.18 Hz, 1H, H-1), 4.60 (dd, J=6.99 Hz, J=15.06 Hz, 1H, H-4), 4.07 (pd, J=9.18 Hz, 2H, CH₂^{Bn}), 4.00 (d, J=4.05 Hz, 1H, CH^{Leu}), 3.93 (pd, J=12.84 Hz, 1H, H-5), 3.69 (pd, J=12.87 Hz, 1H, H-5), 3.48 (t, J=9.18 Hz, 1H, H-2), 1.26, 1.20, 1.39 (CH₃^{Piv}), 0.94, 0.80 (CH₃^{tBu, tLeu}).

75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm]

177.2, 176.9 ($\text{CO}_{\text{Zucker}}^{\text{Piv}}$), 171.2 ($\text{CO}_{\text{Ar}}^{\text{Piv}}$), 168.8 (CO^{Amid}), 157.8 ($\text{C}=\text{N}$), 156.5 ($\text{CO}^{\text{Harnst.}}$), 142.0, 138.9, 138.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 128.6, 127.8 ($\text{C}_{\text{Bn}}^{\text{Ar}}$), 123.4, 121.9 ($\text{C}_{\text{imin}}^{\text{Ar}}$), 117.8 ($\text{C}_{\text{ipso}}^{\text{Ar}}$), 81.9 (C-1), 72.0 (C-2), 69.2 (C-3), 66.9 (C-4), 61.1 (C-5), 43.4 (CH_2^{Bn}), 38.9, 38.8 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{Piv}}$), 34.9, 34.8 ($\text{C}_{\text{quart}}^{\text{tBu}}$), 27.2 (CH_3^{Piv}), 26.9, 26.6 ($\text{CH}_3^{\text{tBu, tLeu}}$).

$\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{N}_4$ (822.5)

($\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{N}_4$) ber.: C: 65.66 % H: 8.09 % N: 6.81 %

gef.: C: 65.76 % H: 8.06 % N: 6.21 %

8 Literaturverzeichnis

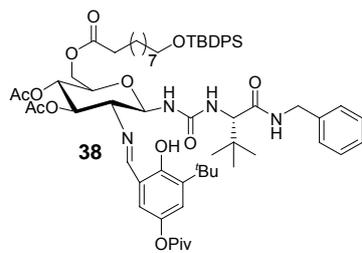
- [1] Nobel Prize Lectures Physics 1942-1962, Elsevier, Amsterdam, **1964**.
- [2] a) M.-A. Bouchiat, L. Pottier, *Spektrum der Wissenschaft* **1984**, 8, 48-58; b) M. B. Green, *Spektrum der Wissenschaft* **1986**, 11, 54; c) E. N. Fortson, L. L. Lewis, *Phys. Rep.* **1984**, 113, 289.
- [3] J. S. Lewis, *Physics and Chemistry of the Solar System*, Academic Press Inc., San Diego, **1985**.
- [4] L. Pasteur, *Acad. Sci., Paris, C. R.* **1848**, 26, 535-538.
- [5] J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445-454.
- [6] J. A. LeBel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
- [7] Lord Kelvin, *Baltimore Lectures*, C. J. Clay and Sons, London, **1904**.
- [8] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3189-3232.
- [9] A. M. Routi, *Chem. Eng. News* **2003**, 81 (18), 45-55.
- [10] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, 39, 12-17.
- [11] a) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16 und dort zitierte Literatur; W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096-2107.
- [12] H. Pracejus, *Fortschritte Chem. Forsch.* **1967**, 8, 493-553.
- [13] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2001**, 79 (20), 45-56.
- [14] H. E. Schoemaker, D. Mink, M. G. Wubbolts, *Science* **2003**, 299, 1694-1697.
- [15] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, 45, 97-99.
- [16] W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten*, 2nd ed., Springer, Berlin, **1949**.
- [17] a) F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2825-2827; b) W. Langenbeck, G. Borth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75B, 951-953.
- [18] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.
- [19] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386-7387; c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798-6799.
- [20] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [21] Beispiele: B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337; B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827-833; W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 199-201.
- [22] Beispiele: a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8233-8236; M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hirama, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11223-11236; b) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975-2978; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370-4371; d) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 685-689; N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5105-5107.

- [23] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.
- [24] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612-1615, 1615-1621; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493.
- [25] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.
- [26] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470-472.
- [27] a) D. Lucet, T. LeGall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724-2772; b) C. Rondot, J. Zhu, *Org Lett.* **2005**, *7*, 1641-1644.
- [28] a) E. Fridrichs, W. Straßburger, *Pharm. i. u. Zeit* **2002**, *31*, 32-39; b) T. Christoph, H. Buschmann, *Pharm. i. u. Zeit* **2002**, *31*, 40-43.
- [29] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263-291.
- [30] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559.
- [31] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- [32] D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964-8965.
- [33] a) A. Pinner, F. Klein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1889-1897; b) R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649-3682.
- [34] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902; b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338.
- [35] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-45.
- [36] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.
- [37] E. N. Jacobsen, M. S. Sigman, PCT Int. Appl. WO 9951546, **1999**.
- [38] http://www.rhodiachirex.com/techpages/amino_acid_technology.htm
- [39] a) C. Hoben, *Diplomarbeit* Universität Mainz, **2002**; b) C. Becker, *Dissertation* Universität Mainz, **2003**; c) L. Krause, *Dissertation* Universität Mainz, **2003**.
- [40] J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613-8616.
- [41] K. Mashimo, Y. Sato, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 803-812.
- [42] G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285-2286.
- [43] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 785-788.
- [44] u.a. E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- [45] a) C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757; b) M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1192-1195.
- [46] F. D. Chattaway, *J. Chem. Soc.* **1936**, 355-358; L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4250-4252; L. A. Carpino, H.-S. Gao, G.-S. Ti, D. Segev, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5887-5897.
- [47] a) H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1763-1765; b) H. Paulsen, G. Merz, I. Brockhausen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *33*, 7133-7136.
- [48] Y. Gareau, R. Zamboni, A. W. Wong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1582-1585.
- [49] M. Schultz, *Dissertation*, Universität Mainz **1994**.
- [50] P. Boullanger, M. Jouineau, B. Bonammali, D. Lafont, G. Descotes, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 151-164.
- [51] G. Zemplén, A. Kunz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 1705-1710.

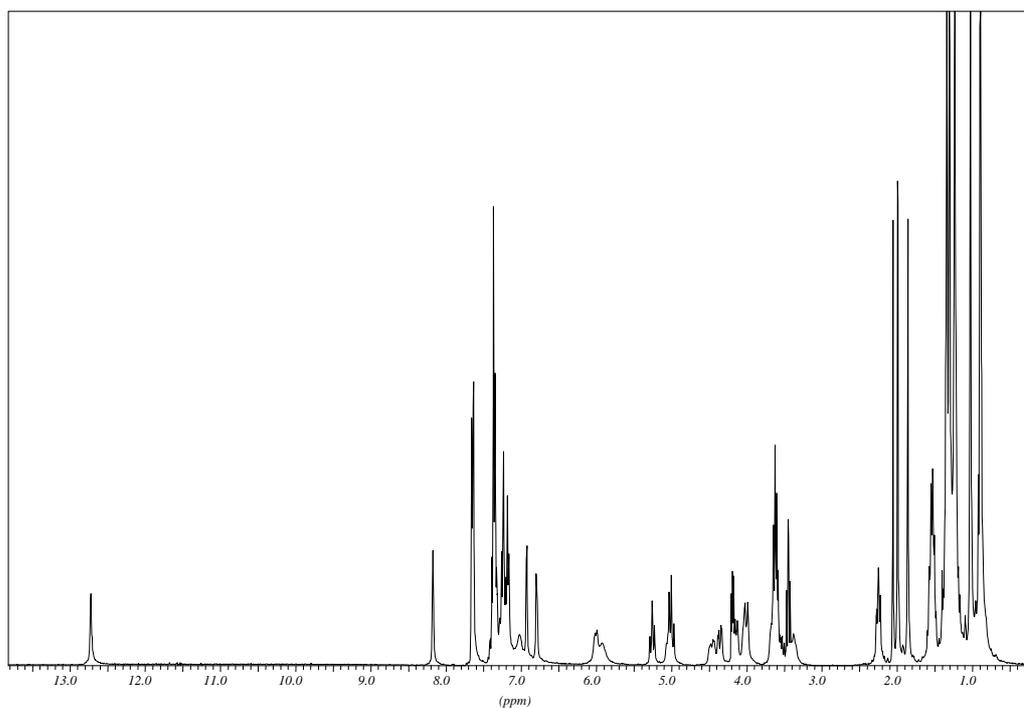
- [52] a) J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1305-1308; b) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939-1942.
- [53] H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861-886.
- [54] J. M. G. Fernández, C. O. Mellet, V. M. D. Pérez, J. Fuentes, J. Kovács, I. Pintér, *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 261-270.
- [55] I. Pintér, J. Kovács, J. Tóth, *Carbohydr. Res.* **1995**, *273*, 1, 99-108.
- [56] J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197-200.
- [57] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3187-3189.
- [58] G. Jou, I. Gonzáles, F. Albericio, P. Lloyd-Williams, E. J. Giralt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 354-366.
- [59] Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum, 20. bearb. u. erw. Aufl., Wiley-VCH, **1999**, 399-400.
- [60] B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2091-2096.
- [61] A. Merzouk, F. Guibé, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 477-480.
- [62] M. T. Crimmins, R. S. Al-awar, J. M. Vallin, W. G. Hollis, Jr., R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513-7528.
- [63] S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307-1309; J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1538-1541; J. T. Randolph, K. F. C. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5712-5719.
- [64] J. Y. Roberge, X. Beebe, S. J. Danishefsky, *Science* **1995**, *269*, 202-205.
- [65] L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066-2067; D. R. Dragoli, L. A. Thompson, J. O'Brian, J. A. Ellman, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 534-539.
- [66] C. Gennari, S. Caccarelli, U. Piarelli, K. Aboutayab, M. Doghi, I. Paterson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14999-15016; I. Paterson, M. Doughi, K. Gerlach, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3453-3457.
- [67] M. J. Farrall, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877-3882.
- [68] M. Rösch, *Dissertation Universität Mainz* **1999**.
- [69] J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernández-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547-551.
- [70] B. Reinhard, H. Faillard, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1994**, 193-203.
- [71] B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997-10998.
- [72] a) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160; b) B. Liu, F. Xiaoming, G. Zhang, X. Cui, Y. Jiang, *Synlett* **2001**, 1551-1554; c) N. S. Josephson, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. M. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594-11599.
- [73] P. L. Southwick, J. A. Vida, B. M. Fitzgerald, S. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2051-2056.
- [74] H. Bayley, D. N. Standring, J. R. Knowles, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3633-3634.
- [75] a) Supporting Information: M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338; b) Advanced ChemTech handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry **1998**, 331.
- [76] F. D. Chattaway, *J. Chem. Soc.* **1936**, 355-358.
- [77] Supporting Information: M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *12*, 4901-4902.

- [78] P. Gomez-Martinez, M. Dessolin, F. Guibé, F. Albericio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2871-2874.
- [79] M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068.
- [80] O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-938.
- [81] R. L. Letsinger, K. K. Ogilvie, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 296-300.
- [82] G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744 - 4745.
- [83] K. C. Nicolaou, X. Huang, S. A. Snyder, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 862 – 866; K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian, D. A. Longbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234-6235.
- [84] E. Westman, R. Stromberg, *Nucl. Acids Res.* **1994**, *22*, 2430-2431.
- [85] J. Seifert, T. Ogawa, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6803-6807.
- [86] S. V. Ley, A. Armstrong, D. Diez-Martin, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 667-692.
- [87] T. L. Shih, M. J. Wyvrat, M. Mrozik *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2029-2033.
- [88] B. Castro, Y. Chapleur, B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, *11*, 3034-3039.
- [89] J. B. Lee, T. J. Nolan, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 1331-1334.
- [90] a) C. Marot, P. Rollin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8377-8380; b) D. Mazeas, T. Skydstrup, J.-M. Beau, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 990-993.
- [91] a) A. P. Kozikowski, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863-870; b) J. Broddefalk, U. Nilsson, J. Kihlberg, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 129-132.
- [92] R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244-1251.
- [93] H. Paulsen, W. Rauwald, U. Weichert, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1988**, 75-86.
- [94] S. Aravied, W. K. C. Park, S. Broden, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7739-7742.
- [95] D. J. Camp, J. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045-3049.
- [96] U. Lang, Diplomarbeit Universität Mainz **1987**.
- [97] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3223-3224.
- [98] R. H. Schlessinger, Y.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301-3302.
- [99] M. Koizumi, J. Hiratake, T. Nakatsu, H. Kato, J. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5799-5800.
- [100] L. A. Carpino, A. C. Sau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 514-515.
- [101] E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1800-1805.
- [102] V. T. Pham, R. S. Phillips, L. G. Ljungdahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1935-1936.
- [103] K. Naemura, K. Matsunaga, J. Fuji, K. Ogashara, Y. Nishikawa, K. Hirose, Y. Tobe, *Analytical Sciences* **1998**, *14*, 175-182.
- [104] G. Wedler, Lehrbuch der physikalischen Chemie, 4. Aufl., Wiley-VCH, 1997.
- [105] L. Michaelis, M. L. Menten, *Biochem. Z.* **1913**, *49*, 333-369.
- [106] Chem3D, Molecular Modeling and Analysis, User's Guide, CambridgeSoft

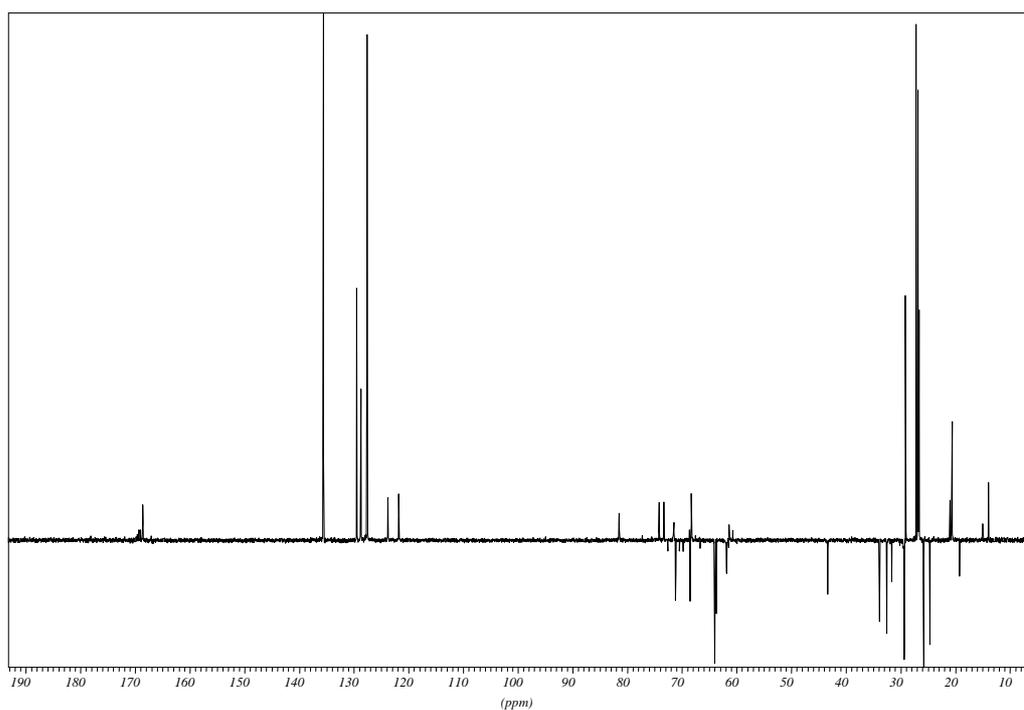
- [107] das verwendete Programm (CS Chem3D 4.0, Cambridge Soft) beruht auf Parametern von Dr. N. L. Allinger und Dr. J. Ponder: Burkert, Ulrich and N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, DC, **1982**.
- [108] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [109] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2927.
- [110] A. P. Breen, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *23*, 2979-2990.
- [111] D. C. Bishop, *J. Chem. Soc.* **1966**, 670-673.
- [112] G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 811-814.
- [113] J. A. Murphy, F. Rosheed, S. J. Roome, A. K. Scott, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2331-2340.
- [114] E. La Porta, U. Piarulli, F. Carbullo, A. Paio, S. Provera, P. Seneci, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 761-766.
- [115] M. Tanabe, R. H. Peters, *Org. Synth. Coll. Vol. VII* **1990**, 386. (Ag₂O); A. Bouzide, G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945-5948.
- [116] A. B. Kulkarni, A. Sharma, S. Gamre, S. Chattopadly, *Synthesis* **2004**, *4*, 595-599.
- [117] J. D. Brian, A. D. Wacker, E. E. Kuo, A. R. Chamberlin, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2389-2400.
- [118] P. Boullanger, V. Maunier, D. Lafont, *Carbohydr. Res.* **2000**, *324*, 97-106.
- [119] a) K. Freudenberg, W. Dürr, H. v. Hochstetter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 1735-1738; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 485-488; c) J. M. Vatele, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5689-5698.
- [120] J. Guo, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10642-10643.
- [121] K. Freudenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 666-670.
- [122] K. Freudenberg, E. Plankenhorn, *Liebigs Ann. Chem.* **1938**, *536*, 257-260.
- [123] G. Zemplén, Doery, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1957**, *12*, 141-145.
- [124] H. Paulsen, Z. Györgudeák, M. Friedmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1974**, *107*, 1568-1578.
- [125] D. Schanzenbach, Dissertation Universität Mainz **1992**.
- [126] O. Th. Schmidt, *Methods in Carbohydr. Chem.*, Vol.II, 318.
- [127] H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, *11*, 1039-1042.
- [128] Z. Smiatacz, H. Myszka, *Carbohydr. Res.* **1988**, *172*, 171-182.
- [129] L. H. P. Pollon, G. Llewellyn, J. M. Williams, *Synthesis* **1989**, *10*, 758-759.
- [130] H. Hashimoto, K. Araki, Y. Saito, K. Yoshihiro, M. Kawa, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3131-3136.
- [131] G. Grundler, R. R. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1826-1847.
- [132] S. Elzner, S. Maas, S. Engel, H. Kunz, *Synthesis* **2004**, *13*, 2153-2165.

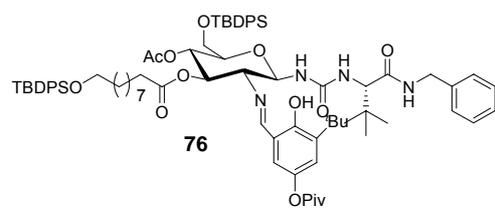


300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

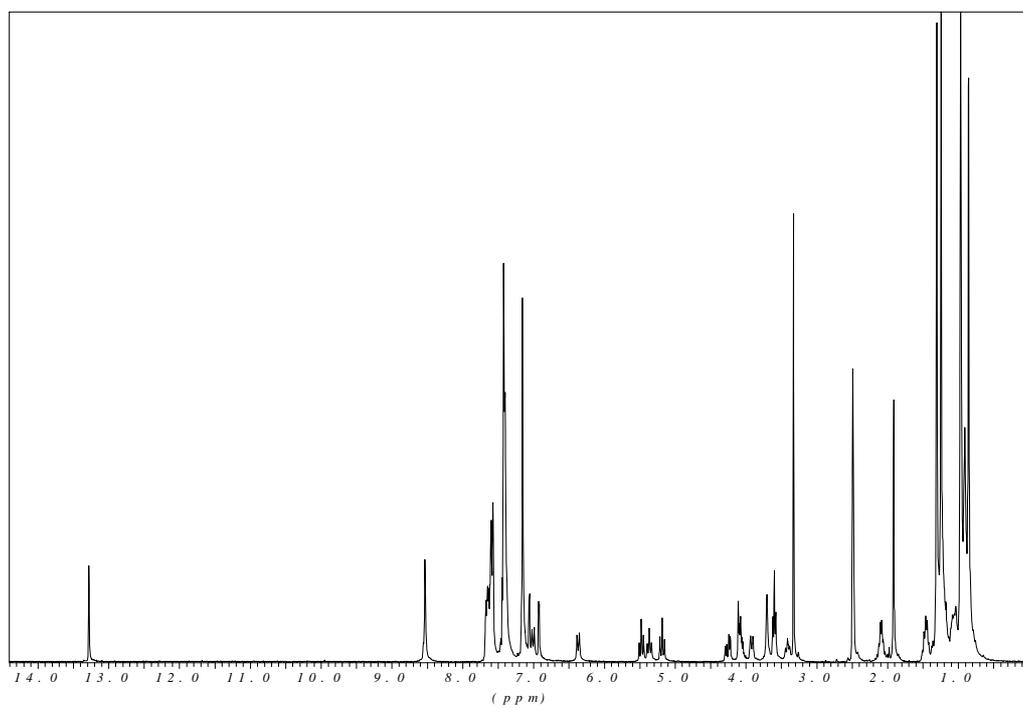


75.5 MHz $^{13}\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

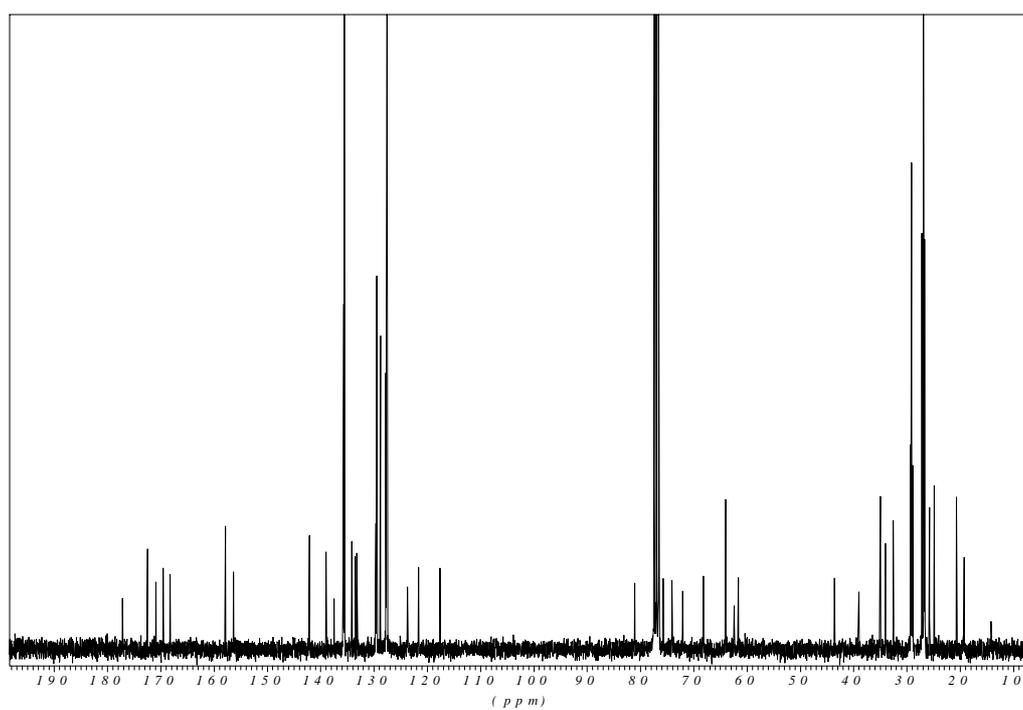


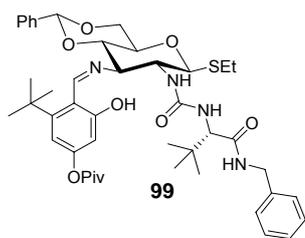


300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃)

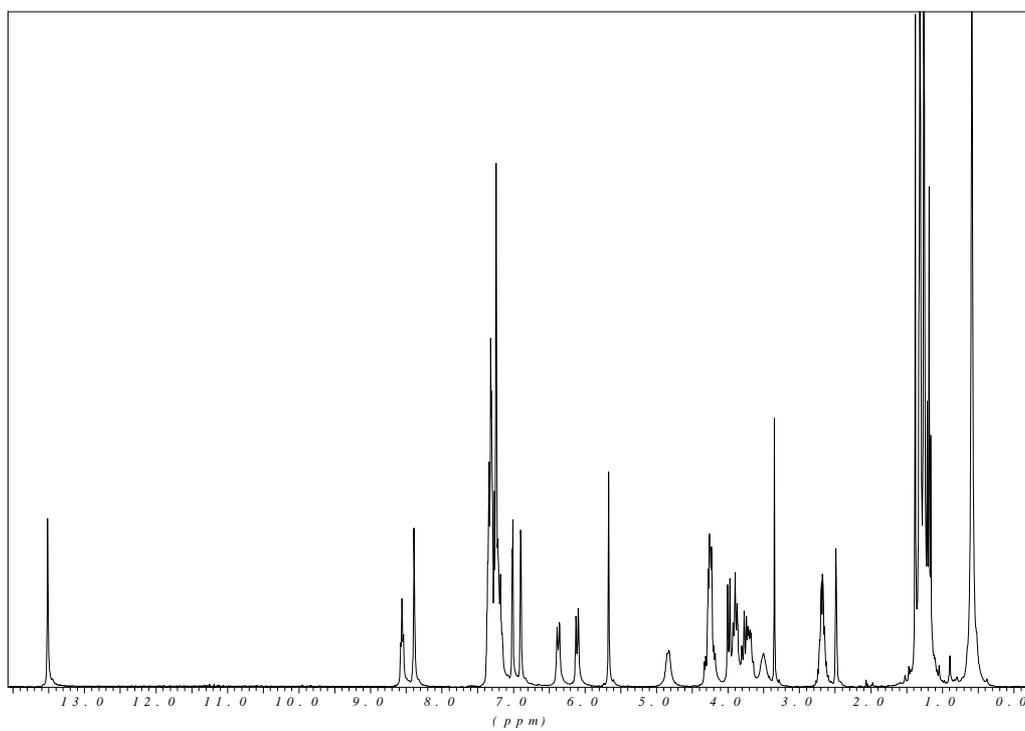


75.5 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃)

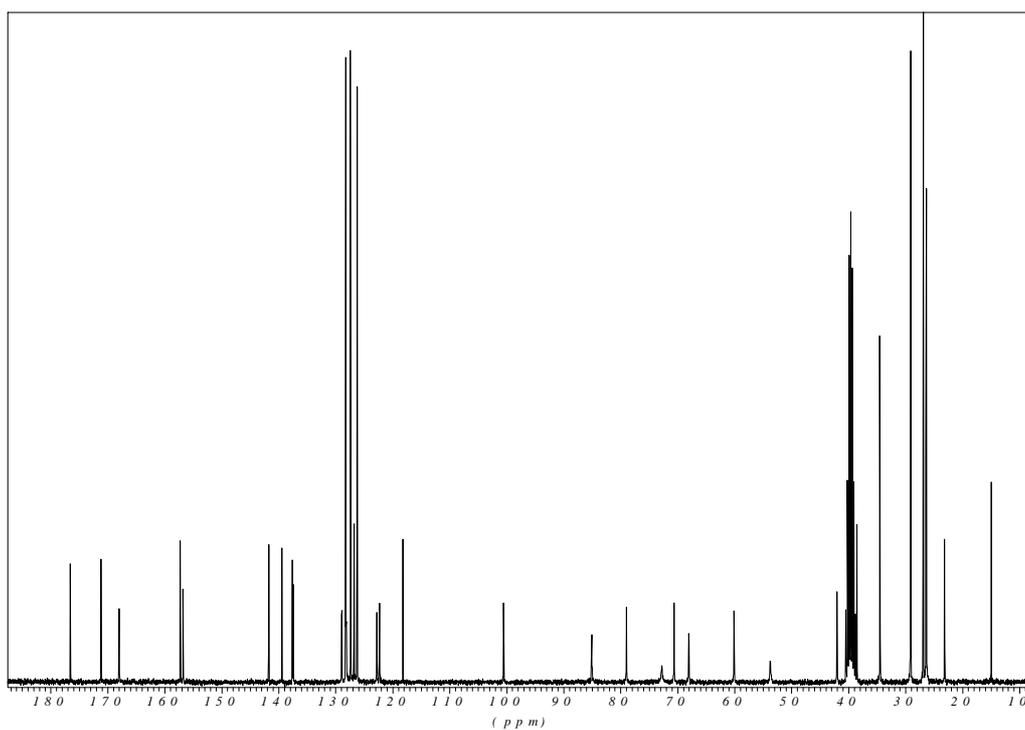


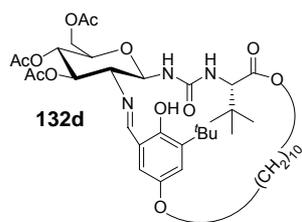


300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

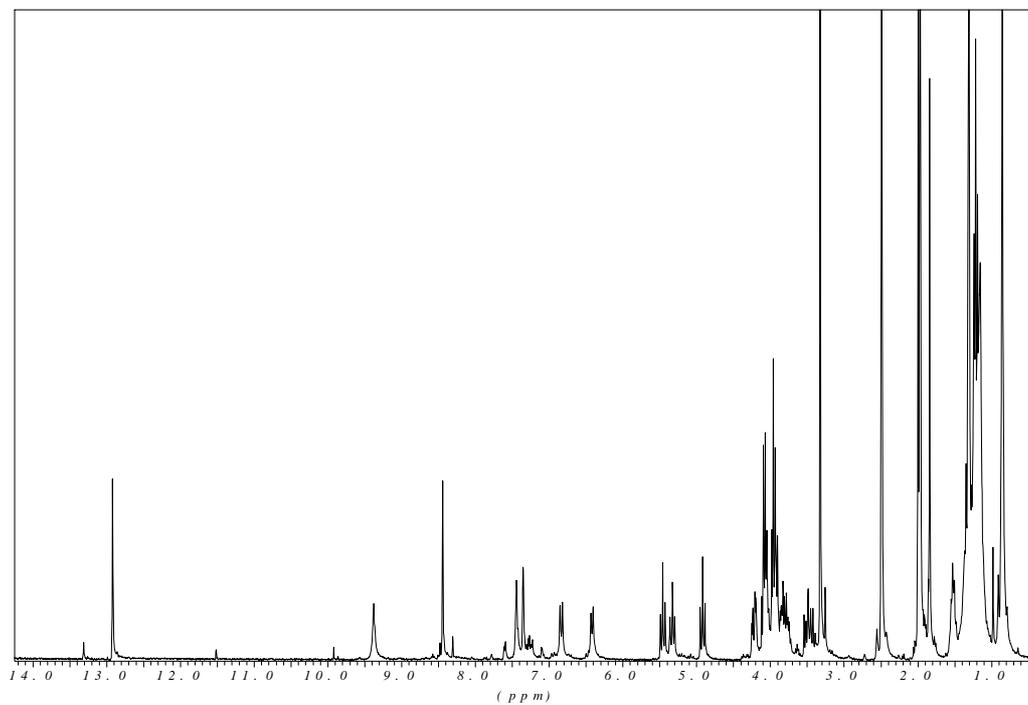


75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6)

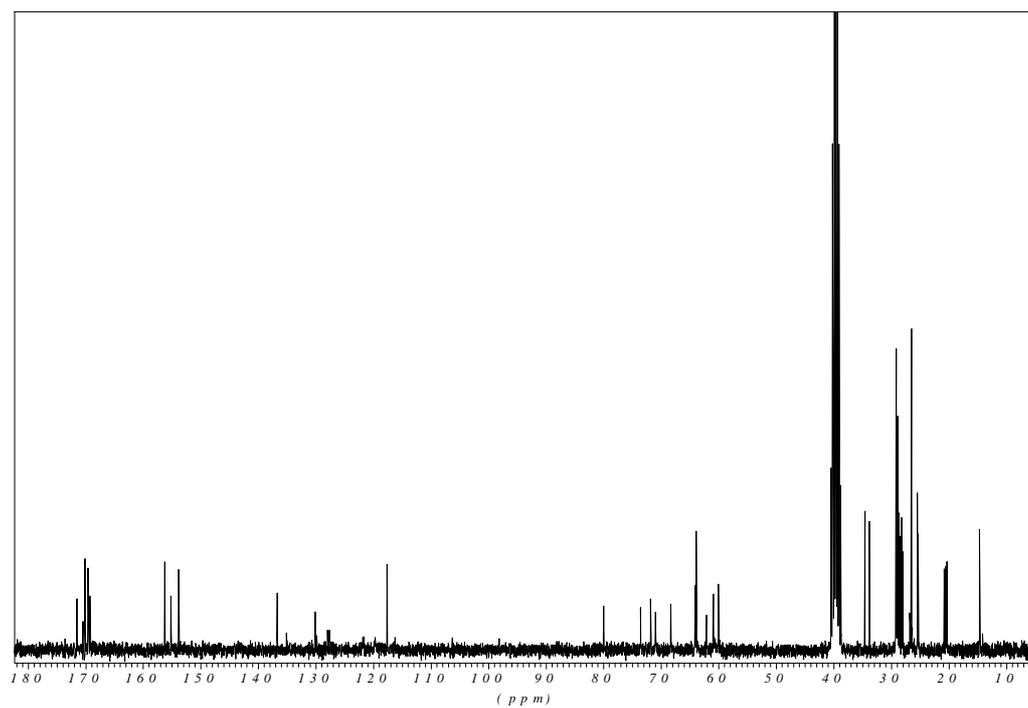


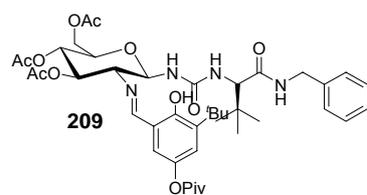


300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

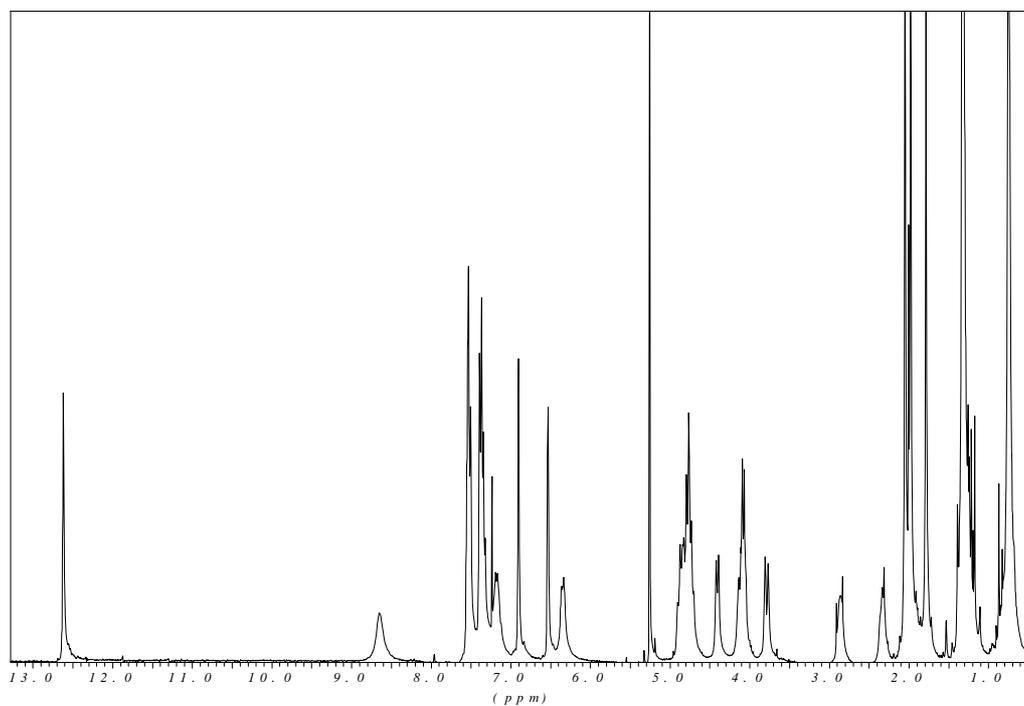


75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6)

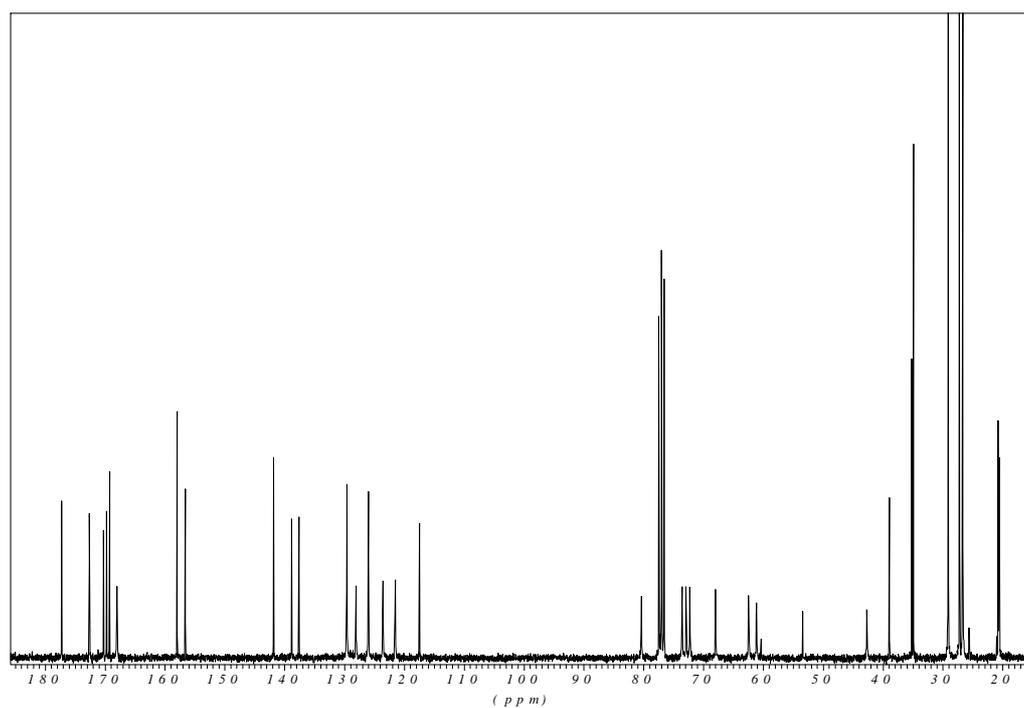


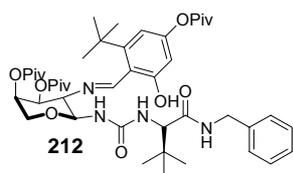


300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

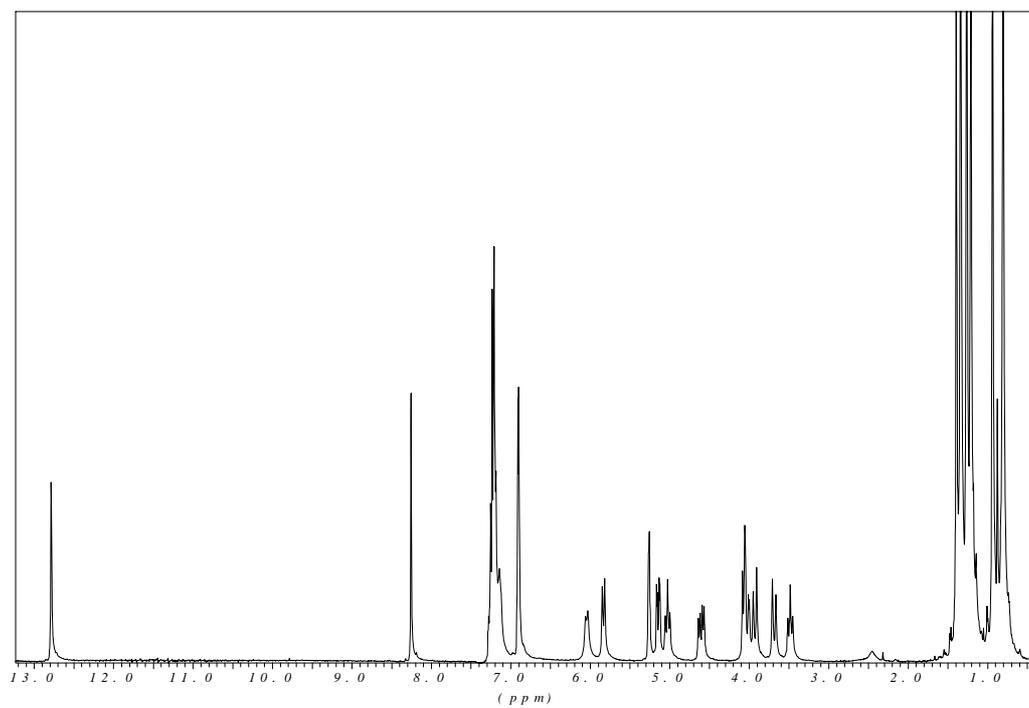


75.5 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

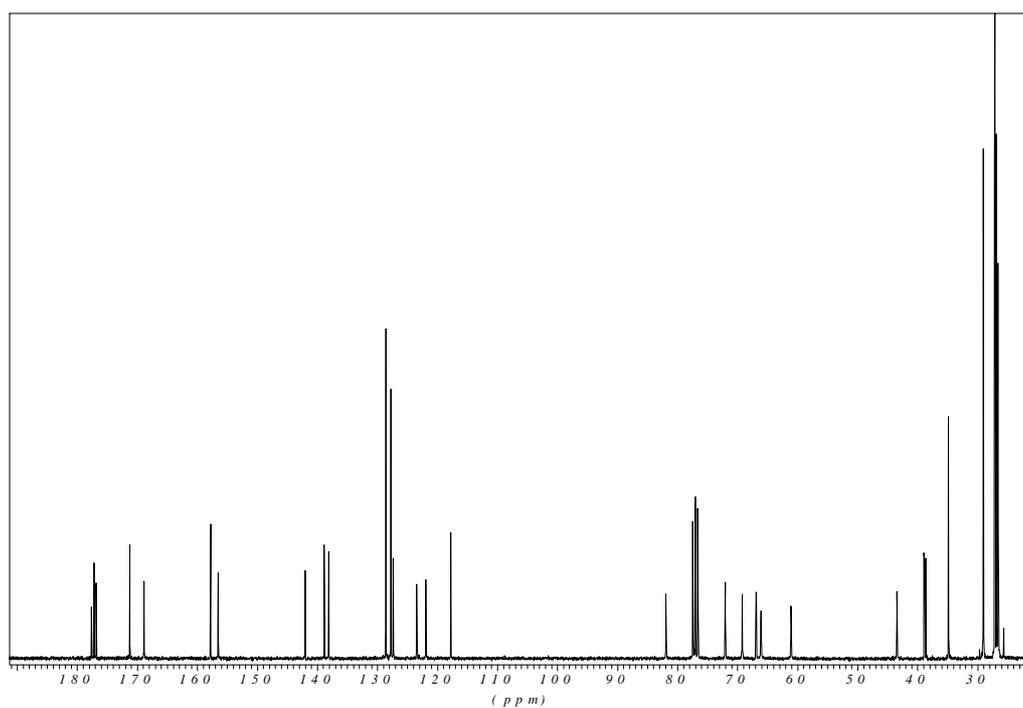


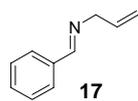
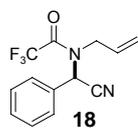
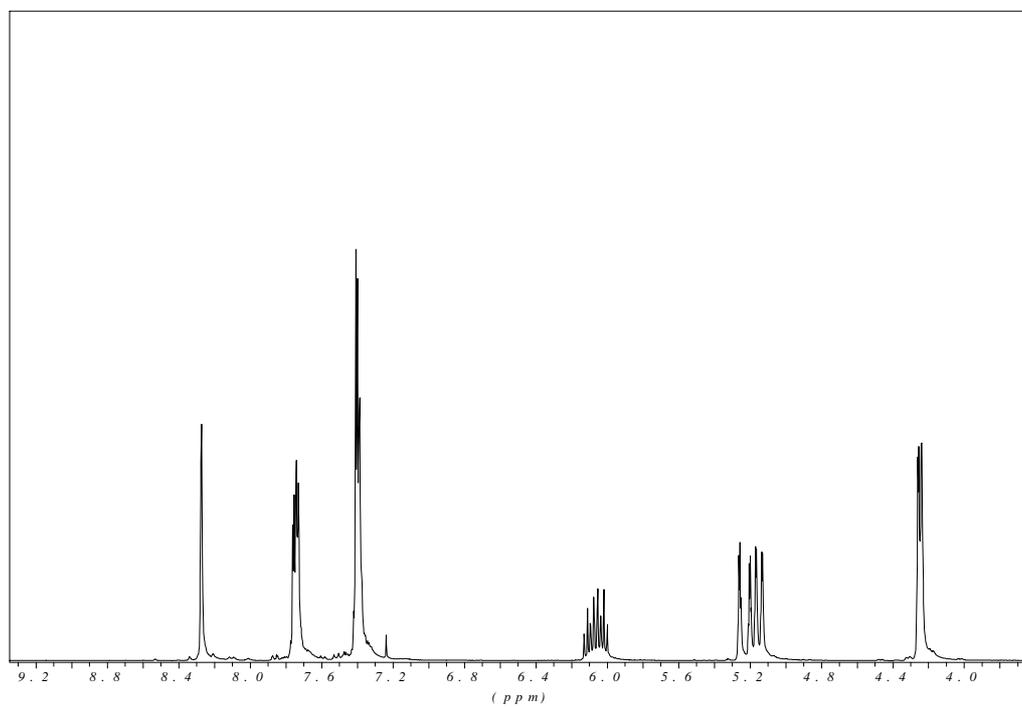


300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



75.5 MHz $^{13}\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)