

Synthese von 2-Desoxyglycosiden
durch intramolekulare Glycosylierung

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von

OLIVER SCHRÖTER

Tag der mündlichen Prüfung:	14. September 2009
Dekan:	Prof. Dr. L. Wesemann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. Ziegler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. E. Maier

1 Bezifferung der Verbindungen.....	1
2 Abkürzungen.....	3
3 Einleitung und Aufgabenstellung.....	4
4 Allgemeiner Teil	7
4.1 Desoxygenierungsmechanismen in der Natur.....	7
4.2 Problematik bei der Darstellung von β-2-Desoxyglycosiden.....	8
4.2.1 2-Desoxyglycosyldonoren	9
4.2.1.1 Klassische Methoden (Königs-Knorr, Helferich).....	9
4.2.1.2 2-Desoxy-Hexopyranosen.....	11
4.2.1.3 2-Desoxyglycosyltrichloracetimidate.....	12
4.2.2 Die Ferrier-Umlagerung.....	13
4.3 Literaturbekannte Methoden zur Darstellung von 2-Desoxyglycosiden.....	14
4.3.1 Elektrophile Addition an Glycale.....	14
4.3.1.1 Protonierung von Glycalen	15
4.3.1.2 Enzymkatalysierte Addition an Glycale.....	16
4.3.1.3 Halogenierung von Glycalen.....	17
4.3.1.4 Brom- und Iodalkoxylierung von Glycalen.....	18
4.3.1.5 Iodacetate als Glycosyldonoren.....	20
4.3.1.6 Epoxidierung von Glycalen mit anschließender nucleophiler Ringöffnung und Desoxygenierung.....	21
4.3.1.7 Addition von Schwefelelektrophilen an Glycale.....	22
4.3.1.8 Addition von Selenelektrophilen an Glycale.....	23
4.3.1.9 Fluorglycosylierung von Glycalen.....	24
4.3.2 Heteroatom an C-2.....	24
4.3.2.1 2,6-Anhydro-2-thio-glycosyldonoren.....	25
4.3.3 1,2-Di-O-acetyl- β -hexopyranosen und N-Formylglucosamin-derivaten als Glycosyldonoren.....	28
4.3.4 Nachbargruppenaktiver Substituent an C-2.....	30
4.3.5 Nachbargruppenaktiver Substituent an C-3.....	32
4.3.6 1,2-(1,4-Oxathiin)glycoside als Glycosyldonoren.....	33
4.3.7 Verwendung alkoxy substituierter anomerer Radikale.....	34
4.4 Prinzip der intramolekularen Glycosylierung.....	36
4.4.1 Intramolekulare Glycosylierungen über labile Brücken.....	36
4.4.2 Intramolekulare Glycosylierungen über stabile Brücken.....	37
4.5 Synthesestrategie und eigene Synthesen.....	38
4.5.1 Variation des Spacers bei über die 6-Position des Donors sowie die 6- Position des Akzeptors vorverbrückter Glycoside	39
4.5.1.1 Bernsteinsäurespacer.....	39
4.5.1.2 Malonsäurebrücke.....	42

4.5.1.3 Phthalsäurebrücke.....	44
4.5.2 Variation der Verbrückungs- sowie der Glycosylierungs-position.....	46
4.5.2.1 Verknüpfung des Spacers an der 3-Position des Donors sowie der 3- Position des Akzeptors.....	46
4.5.2.2 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Donors sowie der 3- Position des Akzeptors.....	49
4.5.2.3 Verknüpfung des Spacers an der 3-Position des Donors sowie der 6- Position des Akzeptors.....	50
4.5.2.4 Verknüpfung des Spacers an der 4-Position des Donors sowie der 6- Position des Akzeptors.....	51
4.5.2.5 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Donors sowie der 6- Position des Akzeptors und anschließende Glycosylierung an die 2- bzw. die 3-Position des Akzeptors.....	53
4.5.2.6 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Donors sowie der 2- bzw. der 3-Position des Akzeptors und anschließende Glycosylierung an die 3- bzw. die 2-Position des Akzeptors.....	56
4.5.2.7 Verknüpfung des Spacers an der 4-Position des Donors sowie der 2-Position des Akzeptors und anschließende Glycosylierung an die 3-Position	58
4.5.3 Variation der Konfiguration des Donors bzw. des Akzeptors	60
4.5.3.1 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Glucaldonors sowie der 6- Position des Galactoseakzeptors.....	60
4.5.3.2 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Galactaldonors sowie der 6- Position des Glucoseakzeptors.....	62
4.5.3.3 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Galactaldonors sowie der 6- Position des Galactoseakzeptors.....	63
4.5.3.4 Verknüpfung des Spacers an der 4-Position des Glucaldonors sowie der 6- Position des Galactoseakzeptors.....	65
4.5.3.5 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Glucaldonors sowie der 6- Position des Mannoseakzeptors und anschließende Glycosylierung an die 2- bzw. 3-Position	66
4.5.4 Übersicht der Ergebnisse'.....	69

5 Experimenteller Teil.....70

5.1 Allgemeines.....70

5.2 Umsetzungen.....73

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	73
5.2.2 Zu Kapitel 4.6.1.....	75
5.2.3 Zu Kapitel 4.6.2.....	80
5.2.4 Zu Kapitel 4.6.3.....	93

6 Zusammenfassung.....103

7 Literaturverzeichnis..... 106

1 Bezifferung der Verbindungen

- 1 3,4-Di-*O*-benzyl-D-glucal
- 2 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(3-carboxypropanoyl)-D-glucal
- 3 Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 4 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 5 Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-*arabino*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 6 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(2-carboxyethanoyl)-D-glucal
- 7 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylethanoyl]-D-glucal
- 8 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(2-carboxybenzoyl)-D-glucal
- 9 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)phthaloyl]-D-glucal
- 10 3-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-6-*O*-trityl-D-glucal
- 11 4-*O*-Benzyl-6-*O*-trityl-D-glucal
- 12 4-*O*-Benzyl-3-*O*-(2-carboxypropanoyl)-6-*O*-trityl-D-glucal
- 13 Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid
- 14 Methyl-2,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 15 4-*O*-Benzyl-3-*O*-[(2,6-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-3-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-6-*O*-trityl-D-glucal
- 16 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,6-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-3-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 17 Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-*arabino*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 18 4-*O*-Benzyl-3-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-6-*O*-trityl-D-glucal
- 19 3,6-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-D-glucal
- 20 3,6-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-(3-carboxypropanoyl)-D-glucal
- 21 3,6-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 22 Methyl- α -D-glucopyranosid
- 23 Methyl-2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid
- 24 Methyl-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid
- 25 Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 26 Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 27 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(3,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 28 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 29 Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid
- 30 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(4,6-*O*-benzyliden-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-2-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 31 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(4,6-*O*-benzyliden-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-3-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 32 Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-*arabino*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid

- 33 3,6-Di-*O-tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-[(4,6-*O*-benzyliden-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-2-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 34 Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid
- 35 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 36 Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-*arabino*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid
- 37 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-D-galactal
- 38 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(3-carboxypropanoyl)-D-galactal
- 39 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-galactal
- 40 Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-*lyxo*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 41 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-galactal
- 42 3,6-Di-*O-tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-[(2,3-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl-2-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 43 Methyl- α -D-mannopyranosid
- 44 Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid
- 45 Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid
- 46 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(3,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-mannopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 47 3,4-Di-*O*-Benzyl-6-*O*-[(2,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-mannopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal
- 48 Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-*arabino*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid

2 Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Bn	Benzyl
ber.	berechnet
BSA	Bernsteinsäureanhydrid
Bz	Benzoyl
COSY	correlated spectroscopy
d	Tage
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
ESI	Elektronenstoßionisation
ges.	gesättigt
h	Stunden
i.d.R.	in der Regel
Lsg.	Lösung
min.	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
Phth	Phthaloyl
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
Trt	Trityl
<i>p</i> -TosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
verd.	verdünnt

3 Einleitung und Aufgabenstellung

Kohlenhydrate gehören zu den wichtigsten Vertretern der Klasse der natürlichen Makromoleküle. Sie sind allgegenwärtig vorkommende Biomoleküle, die durch Photosynthese im jährlichen Maßstab von fast 200 Milliarden Tonnen gebildet werden.

Die monomeren Einheiten, aus denen die Kohlenhydrate aufgebaut sind, die Monosaccharide, können zu Oligo- und Polysacchariden verknüpft werden.

Von den kleinsten Oligosacchariden, den Disacchariden, sind z.B. die Maltose (Malzzucker), bei der zwei Glucosemoleküle α -(1→4)-glycosidisch miteinander verbunden sind und die Lactose (Milchzucker), die aus den β -(1→4)-glycosidisch verbundenen Monosacchariden Galactose und Glucose besteht, bekannt.^{[1][2]}

Weiterhin sind sie Bestandteil von Biopolymeren oder anderen Naturstoffen, wobei sie dann für bestimmte physikalische, chemische und biologische Eigenschaften verantwortlich sind.

Sie sind an vielen zellulären Prozessen wie der Zell-Zell-Erkennung, dem zellulären Transport und der Zelladhäsion beteiligt. Außerdem sind sie in Form von Peptido- und Proteoglycanen, Glycoproteinen, Nucleinsäuren, Liposacchariden oder Glycolipiden Bestandteil jeder Zelle.^[3]

In vielen dieser Verbindungen treten Saccharidbausteine auf, sogenannte Desoxyglycoside, bei denen eine oder mehrere Hydroxylfunktionen durch Wasserstoff, wie z.B. bei der Desoxyribose, ersetzt sind.

Es sind eine Vielzahl von bioaktiven Desoxyglycosidderivaten bekannt, so z.B. in den Lipopolysacchariden und in den Antibiotika.^[4]

2-Desoxy- und 2,6-Didesoxyglycoside sind integrale Struktureinheiten vieler Naturprodukte. Wichtige Vertreter sind Antitumor-Antibiotika wie z. B. die Aureolsäuren Olivomycin A und Chromomycin A₃, Antibiotika gegen Gram positive Bakterien (Erythromycine, Orthomycine), Antibiotika zur Verhinderung von Blutplättchenaggregation (Angucycline), Medikamente zur Behandlung von Herzinsuffizienz (Herzglycoside) und Wirkstoffe zur Parasitenbekämpfung von Nutztieren (Avermectine) zu nennen.

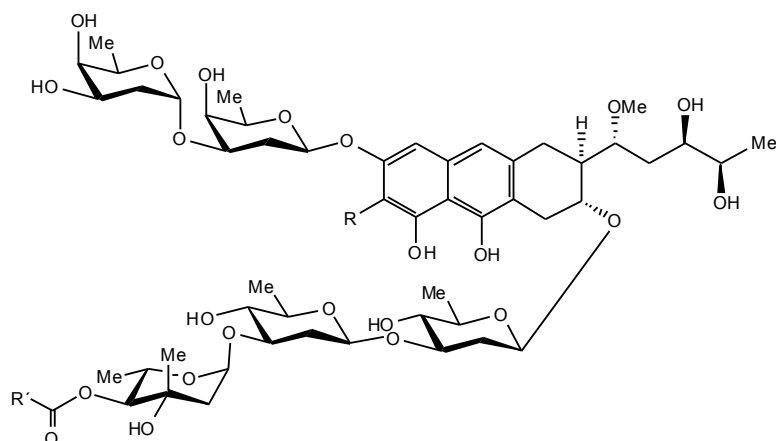


Abb. 1: Struktur der Antitumor-Antibiotika Olivomycin A ($R = H$; $R' = i\text{-Pr}$) und Chromomycin A₃ ($R = R' = \text{Me}$)

Aufgrund ihrer biologischen Relevanz ist die Entwicklung neuer Methoden zum effizienten und vor allem stereoselektiven Aufbau dieser Verbindungen von großer Bedeutung.

Bei der intermolekularen Glycosylierung von 2-Desoxyglycosiden muss auf den stereodirigierenden Einfluss eines Substituenten an C-2 des Donors verzichtet werden. In diesen Fall unterliegt die Stereoselektivität im größeren Maße dem anomeren Effekt, wodurch sich in der Regel Anomerenmischungen ergeben, bei denen bevorzugt eine α -glycosidische Bindung ausgebildet wird.^[5]

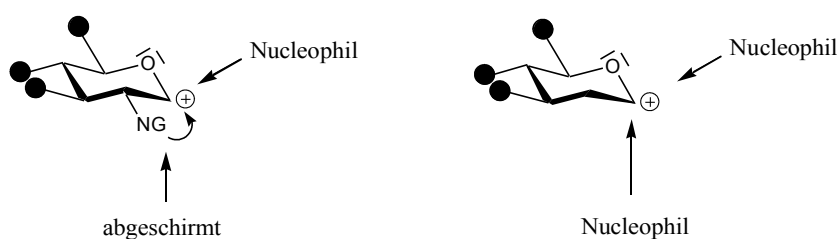


Abb. 2: Glycosylierung mit und ohne Beteiligung eines nachbargruppenaktiven Substituenten

Aus vorrangegangenen Arbeiten ^{[6][7][8][9][10][11]} ist es bereits bekannt, daß es möglich ist, durch eine dem Glycosylierungsschritt vorrausgehende Vorverbrückung des Glycosyldonor und – akzeptors die Stereoselektivität der Reaktion zu beeinflussen.

In dieser Arbeit sollte nun das Konzept der intramolekularen Glycosylierung vorverbrückter Disaccharide^{[6][7][8][9][10][11][12]} auf die stereoselektive Synthese von 2-Desoxyglycosiden ausgeweitet werden.

Ein Glycalderivat sollte zunächst mit einem Glycosylakzeptor über einen stabilen Spacer verknüpft werden. Im nachfolgenden Glycosylierungsschritt soll durch diese Vorverbrückung eine Erhöhung der Stereoselektivität erreicht werden bevor sie im Anschluss daran wieder entfernt wird.

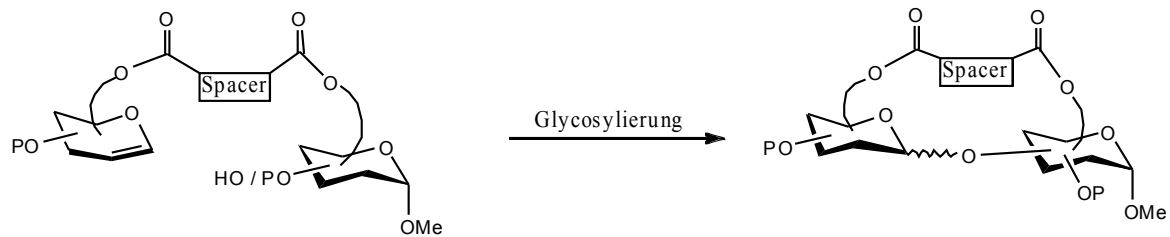


Abb. 3: Prinzip der intramolekularen Glycosylierung

P=Schutzgruppe

Es sollte sowohl die Verbrückungspositionen an Donor und Akzeptor als auch die Glycosylierungsposition sowie die Brücke variiert werden.

Des Weiteren sollte untersucht werden, welchen Einfluss das verwendete Glycal bzw.

die Konfiguration des Kohlenstoffes an der Glycosylierungsposition auf das Anomerenverhältnis hat.

4 Allgemeiner Teil

4.1 Desoxygenierungsmechanismen in der Natur

Obwohl der Beitrag von Desoxysacchariden zur biologischen Aktivität vieler Wirkstoffe anerkannt ist, ist das Wissen bezüglich ihrer Biosynthese noch sehr eingeschränkt.^{[13][14][15][16]}

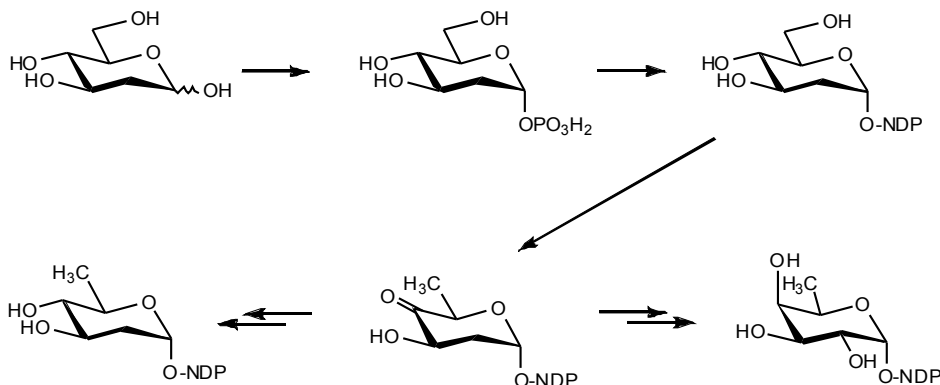
Ausgangspunkt für die Biosynthese der Desoxyzucker ist das Glucose-1-phosphat, welches am Verknüpfungspunkt von Primär- und Sekundärmetabolismus steht.^[10]

Nach Nukleotidaktivierung findet zunächst die Dehydratisierungsreaktion an C-6 statt, gefolgt von den Modifizierungen, die zu der Vielzahl verschiedener Strukturen führt.

Die Dehydratisierung der dNDP-Glucose zur dNDP-4-Keto-6-desoxy-D-Glucose ist der zentrale Schritt in der Biosynthese der Desoxyhexosen.^[5]

Diese irreversible Reaktion wird von den hochspezifischen dNDP-Glucose-4,6-Dehydratasen katalysiert.

Die anschließenden Modifizierungen beinhalten Isomerisierung, Transaminierung, Acetylierung, Methylierung, Dehydratisierung an C-2 und häufig eine Reduktion der Ketofunktion an C-4.



Schema 1: Biosynthese von 6-Desoxyhexosen und 2,6-Dideoxyhexosen am Beispiel von D-Fucose und D-Olivose ausgehend von Glucose

4.2 Problematik bei der Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden

Die stereoselektive Darstellung sowohl von α - als auch von β -2-Desoxyglycosiden stellt nach wie vor eine der großen Herausforderungen in der Kohlenhydratchemie und der Antitumorwirkstoffforschung dar.^{[17][18][19]}

Auf Grund des Fehlens einer funktionellen Gruppe an C-2 des Glycosyldonors entfällt die Möglichkeit eines stereodirigierenden Nachbargruppeneffektes zur Steuerung der Diastereoselektivität der sich neu ausbildenden glycosidischen Bindung.

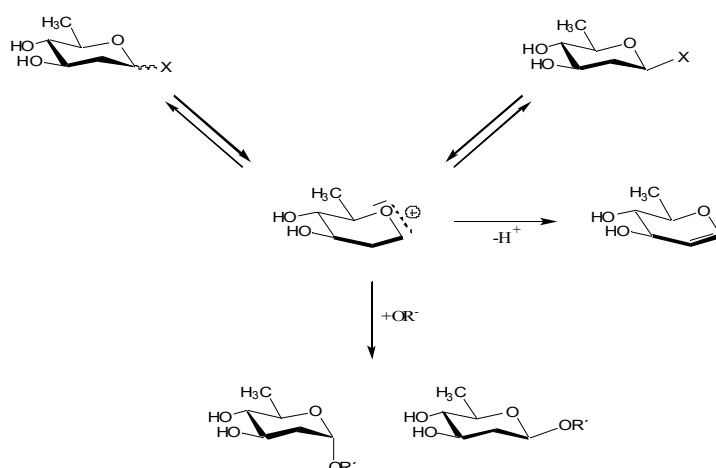
Ein weiteres Problem stellt das Fehlen eines elektronenziehenden Substituenten an C-2 dar, woraus eine Erhöhung der Hydrolyseempfindlichkeit der glycosidischen Bindung und die damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Aufreinigung mit Kieselgel sowie Anomerisierung resultieren können.

Die Verwendung von Systemen ohne Nachbargruppenbeteiligung, im Speziellen von Glycalen und 2-Desoxyglycosiddonoren, führt in der Regel zur Ausbildung von Anomerenmischungen. Dabei werden hauptsächlich α -2-Desoxyglycoside gebildet, da diese aufgrund des anomeren Effektes^[5] thermodynamisch stabiler sind als die entsprechenden β -Isomere.

4.2.1 2-Desoxyglycosyldonoren

4.2.1.1 Klassische Methoden (Königs-Knorr, Helferich)

Am Beispiel der Königs-Knorr-Reaktion (bzw. der Helferich-Reaktion) eines 2-Desoxyglycosylhalogenides können die Verhältnisse bei der stereoselektiven Glycosylierung von Glycalen gut verdeutlicht werden:



Schema 2: Königs-Knorr-Glycosylierung von 2-Desoxyglycosiden
X=Abgangsgruppe, R'=Aglycon

Umsetzen eines α - oder β -2-Desoxyhalogenides mit einem Alkohol in Gegenwart eines Silberosalzes führt zunächst zu einem Oxoniumion.

Besitzt dieses Intermediat nun an C-2 keinen nachbargruppenaktiven Substituenten, also wie bei den Glycalen, so ergibt sich die Konfiguration der sich ausbildenden glycosidischen Bindung aus der Kombination verschiedener Effekte.

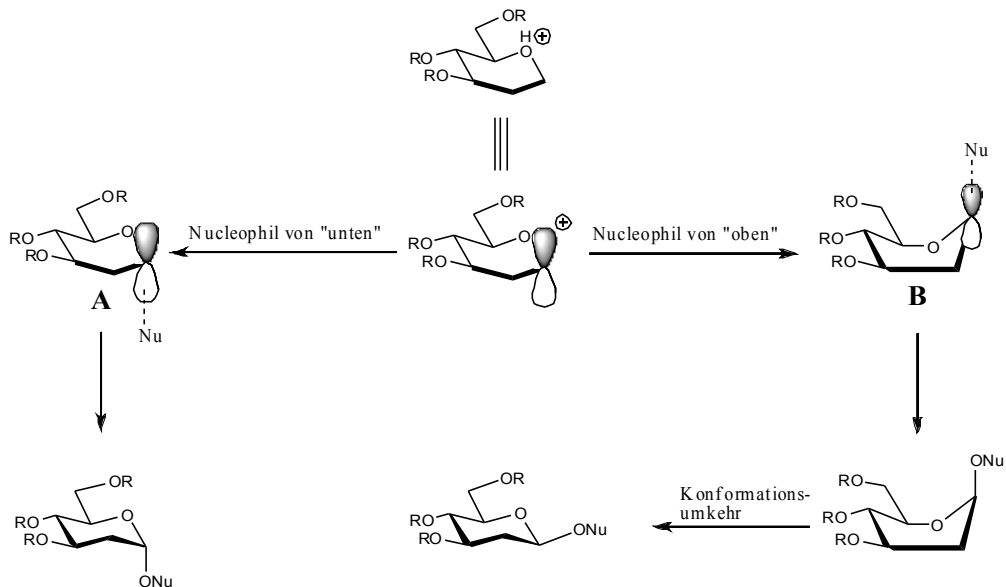
Einen dieser Effekte bezeichnet man als den kinetischen anomeren Effekt.^[12]

Den anderen, sehr gut untersuchten Effekt bezeichnet man als den thermodynamischen anomeren Effekt („der anomere Effekt“). Dieser bewirkt, dass elektronegative funktionelle Gruppen am C-1 von Tetrahydropyranen bevorzugt die axiale Stellung einnehmen.

Es wird vermutet, dass dieser Effekt seinen Einfluß im Übergangszustand bei der Ausbildung der glycosidischen Bindung ausübt.

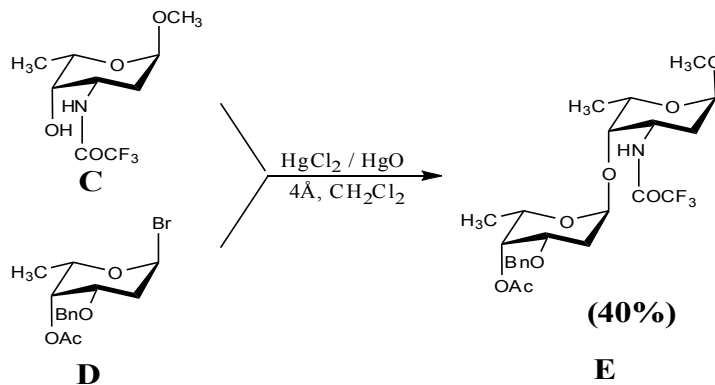
Betrachtet man die zwei verschiedenen Möglichkeiten, so muss der Übergangszustand für den Fall des axialen Eintritts des Nucleophils eine Sesselkonformation **A** ausbilden.

Für den Fall des äquatorialen Eintritts muss der Übergangszustand eine Boot-Konformation **B** einnehmen, welche gegenüber der Sesselkonformation etwa 5 kcal/mol ungünstiger ist.



Schema 3: Auswirkung des anomeren Effektes bei der Glycosylierung von 2-Desoxyglycosiden
R=Schutzgruppe, Nu=Nucleophil

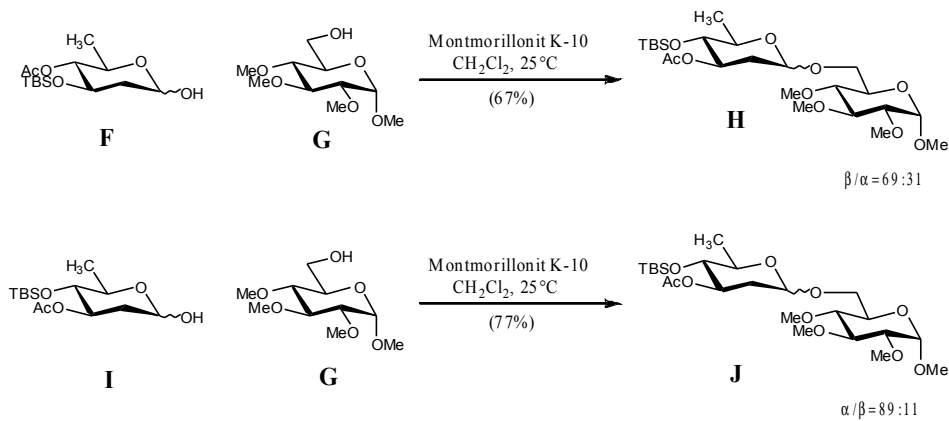
Glycosylierung von **C** mit dem Halogenid **D** liefert mit 40% Ausbeute das gewünschte α -Glycosid **E**, einer 2,6-Didesoxysaccharideinheit von Aclacinomycin A^[20].



Schema 4: Darstellung von Aclacinomycin A

4.2.1.2 2-Desoxy-Hexopyranosen

Die Glycosylierung von Olivose A (2,6-Didesoxy-D-*arabino*-hexose) **F** mit dem primären Alkohol **G** unter Verwendung von Montmorillonit K-10 sowohl als saurem Katalysator als auch als Dehydrierungsreagenz liefert im Fall von **F** hauptsächlich das β -Anomer **H**. Vertauschung der Acetyl- und der Silylschutzgruppe am Desoxysaccharid **I** liefert dagegen jedoch hauptsächlich das α -Anomer **J**, sodass für den Fall **F** eine Beteiligung der 4-OAc-Gruppe postuliert wurde^[21].



Schema 5: Glycosylierung von 2-Desoxyglycosiden durch Katalyse von Montmorillonit K-10

4.2.1.3 2-Desoxyglycosyltrichloracetimide

WALDMANN verwendete 2-Desoxyglucosyl- α - und β -trichloracetimidatdonoren^[22] bei der Glycosylierung primärer und sekundärer Alkohole zur Darstellung von 2-Desoxyglycosiden unter neutralen Bedingungen in 0.1M Mischungen von LiClO_4 , $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, LiBF_4 oder LiPF_6 in Et_2O , CH_3CN oder Toluol.

Die nach der Methode von SCHMIDT^[23] dargestellten α - bzw. β -2-Desoxytrichloracetimide, die dabei als Donoren eingesetzt wurden, lassen sich jedoch nicht absolut anomenrein darstellen, aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nicht auftrennen und wurden als Anomerenmischungen eingesetzt.

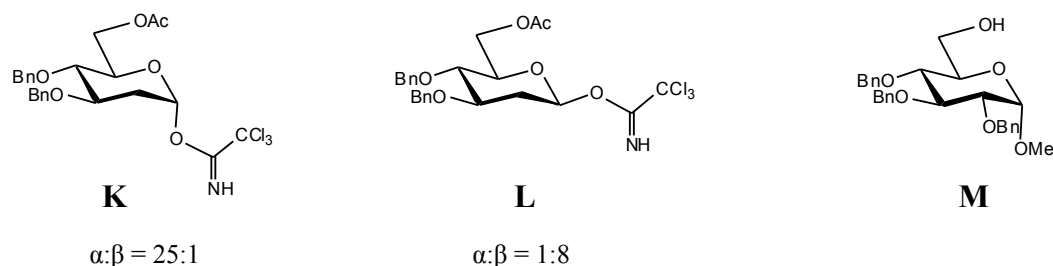


Abb. 4: α - und β -2-Desoxytrichloracetimide

Donor	Aktivator (0.1M)	Lösungsmittel	Ausbeute	Anomerenverhältnis α / β
K	LiClO_4	Et_2O	89	1.5:1
L	LiClO_4	Et_2O	78	1.1:1
K	LiClO_4	Toluol	69	1.8:1
K	LiClO_4	CH_3CN	68	1.5:1
K	LiClO_4	CH_2Cl_2	75	1.8:1
K	$\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$	CH_3CN	66	1.8:1
K	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	CH_2Cl_2	43	1.3:1
K	$\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$	Et_2O	31	1.3:1
K	LiBF_4	Et_2O	75	1.6:1
K	LiPF_6	Et_2O	29	3.6:1

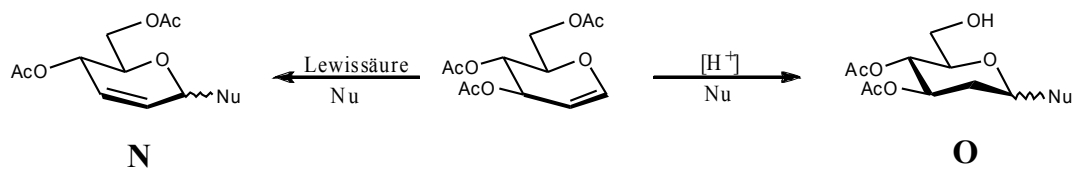
Tab. 1: Ergebnisse der Glycosylierungen unter Verwendung der Trichloracetimidatdonoren K und L sowie des Akzeptors M

Die Variation sowohl des Donors als auch des Aktivators und des Lösungsmittel führte jedoch in nahezu allen Fällen zu unbefriedigenden Stereoselektivitäten ($\alpha:\beta = 2:1$ - $3:2$).

4.2.2 Die Ferrier-Umlagerung

Enolether mit einer guten Abgangsgruppe an der allylischen Position können sowohl säurekatalysierte Additionen als auch Umlagerungsreaktionen eingehen.

Lewissäuren führen i.d.R. zu den 2,3-ungesättigten Umlagerungsprodukten **N** wogegen protische Säuren hauptsächlich die Bildung von Additionsprodukten **O** katalysieren, jedoch kommt es auch hier als Nebenreaktion zur Bildung der in diesen Fällen unerwünschten sogenannten FERRIER-Produkte.^{[24][25]}



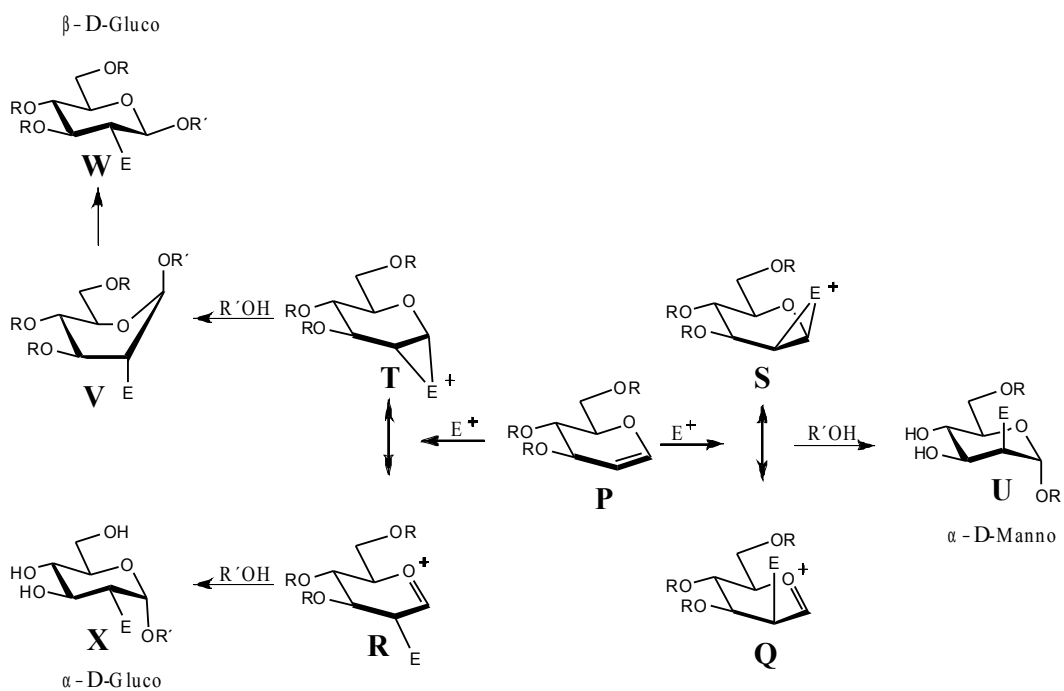
Schema 6: Säurekatalysierte Addition und FERRIER-Umlagerung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal

4.3 Literaturbekannte Methoden zur Darstellung von 2-Desoxyglycosiden

4.3.1 Elektrophile Addition an Glycale

Die Addition eines Elektrophils E^+ an ein geschütztes Glycal **P** führt zur Ausbildung einer positiven Spezies, welche als Oxoniumion **Q** oder **R** betrachtet werden kann, die sich in Resonanz mit den entsprechenden Oniumionen **S** und **T** befinden.

Die Gewichtung der einzelnen Resonanzstrukturen ist stark abhängig von der Art des Elektrophils und der Polarität des Lösungsmittels.



Schema 7: Elektrophile Addition an Glycale (R=Schutzgruppe, R'=Aglycon, E=Elektrophil)

Findet die Addition des Elektrophils in Gegenwart eines Alkohols $R'OH$ statt, so ist leicht verständlich, dass die Diastereoselektivität der Glycosylierung durch die Selektivität des Angriffs des Elektrophils, im Besonderen, wenn ein „echtes“ Oniumion involviert ist, bestimmt wird.

In diesem Fall findet eine trans-diaxiale Öffnung des cyclischen Ions unter Einfluss eines freien Elektronenpaares des endocyclischen Sauerstoffs statt.

Für den Fall, dass das Elektrophil von der Oberseite der Molekülebene angreift, sollte sich eine α -D-manno-Konfiguration **U** ergeben.

Greift das Elektrophil von unten an, so sollte sich eine β -D-gluco-Konfiguration ergeben, zunächst als Boot-Konformer **V**, welches danach in die günstigere Sesselkonformation übergeht. Für den Fall, dass ein „echtes“ Oxoniumion vorliegt, ist zu erwarten, dass die Stereosektivität durch den kinetischen anomeren Effekt bestimmt wird, welcher zur hauptsächlichen Ausbildung einer α -glycosidischen Bindung führt.

Nach reduktiver Abspaltung des Elektrophiles sind auf diese Art 2-Desoxy- α -glycopyranosen leicht erhältlich.

4.3.1.1 Protonierung von Glycalen

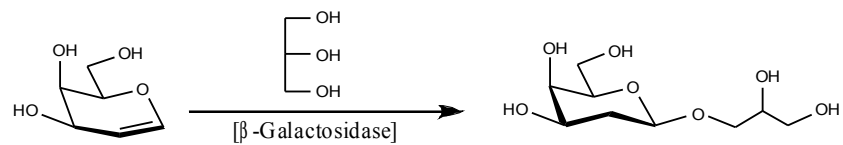
Die säurekatalysierte Addition von Alkoholen an Glycale erscheint als die direkteste Möglichkeit für die Synthese von 2-Desoxyglycosiden. Jedoch besteht hier, wie bereits erwähnt, die Möglichkeit der unerwünschten Ferrier-Umlagerung.

BOLLIT und MIOSKOWSKI^[26] berichten von einer schonenden Methode der säurekatalysierten Glucosylierung mit Triphenylphosphinhydrobromid in guten bis sehr guten Ausbeuten von bis zu 88 %, vorwiegender α -Selektivität und keinem detektierbarem Ferrier-Umlagerungsprodukt. Sie führen dies analog der HSAB-Theorie auf die bevorzugte Protonierung des β -enolischen Kohlenstoffs an C-2 im Gegensatz zum Kohlenstoff an C-3 zurück.

4.3.1.2 Enzymkatalysierte Addition an Glycale

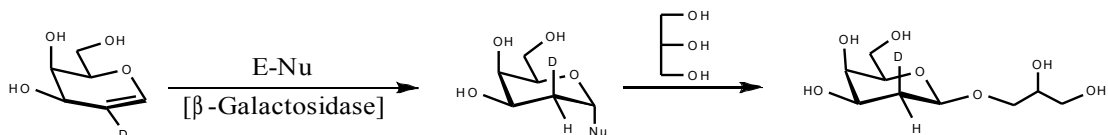
Bereits 1972 berichtete LEHMANN ^{[27][28]}, dass es möglich ist, Glycale durch Umsetzung mit Nucleophilen in Gegenwart von Glycosidasen stereospezifisch in die entsprechenden 2-Desoxyglycoside umzuwandeln.

So konnte z.B. Galactal mit Glycerin in Anwesenheit von einer β -Galactosidase von *Escherichia coli* in das Glyceryl-2-desoxy- β -D-galactopyranosid umgesetzt werden.



Schema 8: Enzymkatalysierte Addition an Glycale

Mithilfe von Deuterierungsexperimenten ^[29] konnte bewiesen werden, dass die Protonierung am C-2 des Glycals von der Unterseite erfolgt und sich im Anschluss zunächst ein Enzym-Nucleophil ähnlich einer cis-Addition von der α -Seite an das anomere Zentrum bindet, welches im Anschluss von der β -Seite durch das Glycerin ersetzt wird.

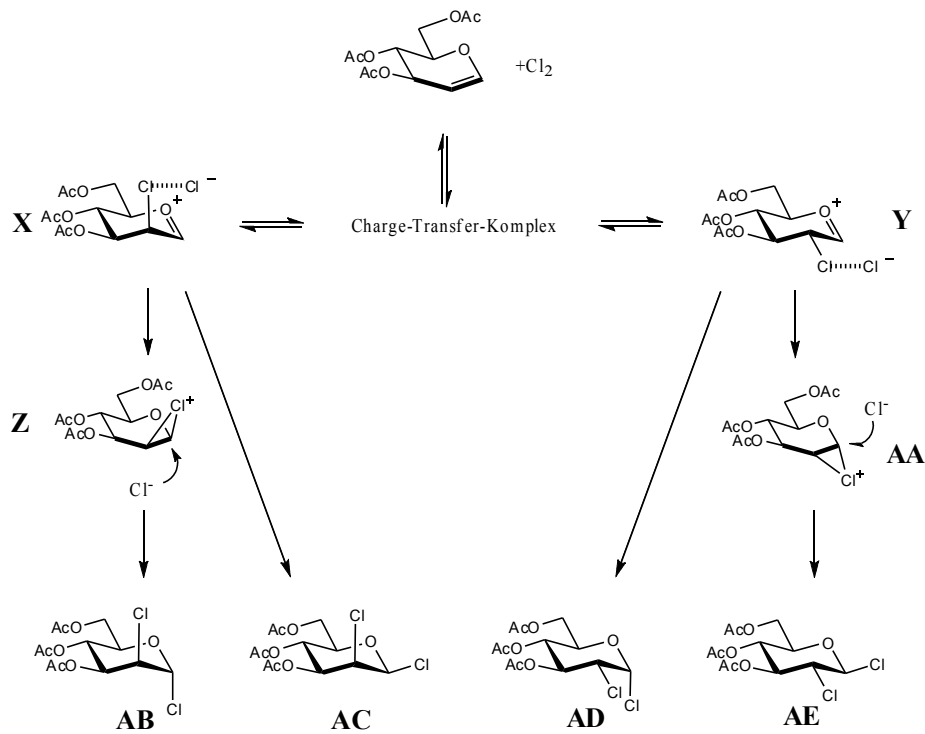


Schema 9: Enzymkatalysierte Addition an Glycale

Dieser Mechanismus entspricht exakt der Umkehrung der für das Enzym natürlichen stereospezifischen Hydrolysereaktion.

4.3.1.3 Halogenierung von Glycalen

Die Addition von Halogenen an Doppelbindungen erfolgt in einem bimolekularen Prozeß, bei dem sich das Halogenmolekül dem π -System entweder von der Ober- oder der Unterseite annähern kann.



Schema 10: Halogenierung von Glycalen

Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt kann nun der resultierende Charge-Transfer-Komplex in die möglichen Ionen X, Y, Z und AA umlagern, wobei deren Stabilität den stereochemischen Ausgang der Reaktion bestimmen.

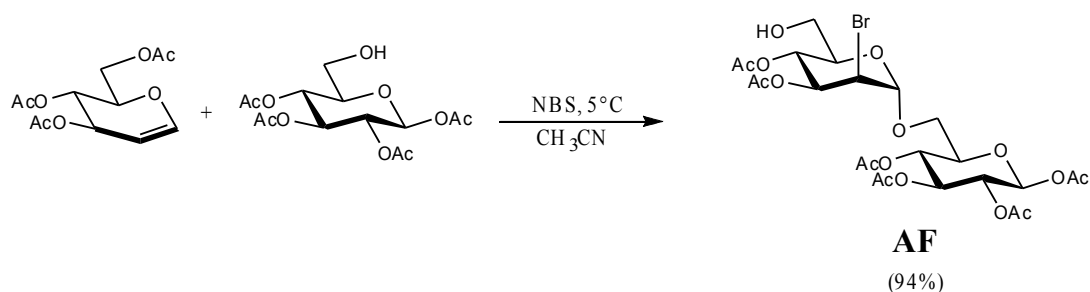
Wird die Reaktion in einem polaren Lösungsmittel durchgeführt, so überwiegt die Bildung des α -D-manno-Produktes **AB** sowie des β -D-gluco-Produktes **AE**, welche in annähernd gleichem Verhältnis aus den Chloronium-Ion-Zwischensstufen **Z** und **AA** gebildet werden ^[30].

Im Gegensatz zur Addition von Chlor an Doppelbindungen ist die Untersuchung der Addition von Brom aufgrund der leichten Anomerisierung von 1,2-Dibromiden erschwert ^{[31][32][33]}.

4.3.1.4 Brom- und Iodalkoxylierung von Glycalen

Bei der Umsetzung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal mit verschiedenen Alkoholen in Gegenwart von *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril entsteht hauptsächlich das 2-Bromo-2-desoxy- α -D-mannopyranosid **AF** in 70-95 %^[34].

Mit Ausnahme von Methanol als sehr reaktives Nucleophil ist das α -manno / β -gluco-Verhältnis bei dieser Reaktion bei 5°C höher als 95:5. Ein Anstieg der Temperatur führt erwartungsgemäß zur Erhöhung der Bildung des β -gluco-Produktes.



Schema 11: Bromalkoxylierung von Glycalen

Radikalische Debromierung liefert anschließend das entsprechende 2-Desoxyglycosid in nahezu quantitativer Ausbeute.

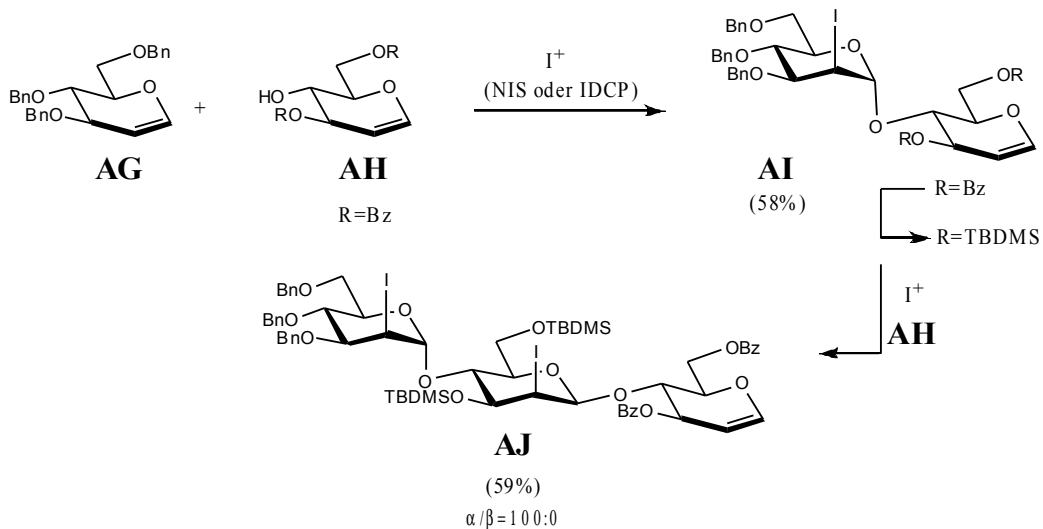
Die gute Stereoselektivität dieser Reaktion wurde zunächst auf den „inversen anomeren Effekt“ zurückgeführt^[35]. Das sich durch die Annäherung des Broms von der Unterseite des Olefins ausbildende *gluco*-Bromonium-Ion soll gegenüber dem durch die Annäherung von der Oberseite entstehende *manno*-Bromonium-Ion destabilisiert sein. Diese Vermutung konnte jedoch nicht mit theoretischen Berechnungen^[36] in Einklang gebracht werden, sodaß nun vermutet wird, daß sich in Acetonitril zunächst ein intermediäres Oxocarbeniumion mit einem axialen Bromsubstituenten an C-2 ausbildet, welches vom Nucleophil im Einklang mit dem kinetischen anomeren Effekt bevorzugt von der α -Seite angegriffen wird.

Bei Umsetzungen von Glucalen mit Nucleophilen in Gegenwart von *N*-Iodosuccinimid bildet sich nahezu allen Fällen ein α -2-Desoxyglycosid. Dieses Ergebnis wird darauf zurückgeführt, dass bei diesen Umsetzungen aufgrund sterischer Effekte eine trans-diaxiale Addition bevorzugt abläuft.

Aufbauend auf diese Tatsache gelang es THIEM^[38], die Trisaccharidsequenzen von Dihydroaclacinomycin A, ein Anthracyclin-Antibiotikum sowie Kijanimycin, ein Makrolid-

Antibiotikum, welche drei 2,6-Dideoxy-Einheiten mit α -(1-4)- und α -(1-3)-Bindungen enthalten, darzustellen.

DANISHEFSKY erweiterte diese Methode anschließend unter Anwendung des „armed-disarmed“-Konzeptes.^[37]



Schema 12: Darstellung der Trisaccharidsequenzen von Dihydroaclacinomycin A

Hierbei wird ein reaktiver („armed“) Benzyl-geschützter Glycosyldonor **AG** mit einem weniger reaktiven, Benzoyl-geschützten („disarmed“) Glycosylacceptor **AH**, Iodonium-katalysiert umgesetzt. Um die Prozedur anschließend zu wiederholen ist es nun notwendig, die Nucleophilie des erhaltenen Disaccharidglycals **AI** gegenüber I^+ zu erhöhen. Dies geschieht durch Umschützung der Benzoatgruppen in Silylether.

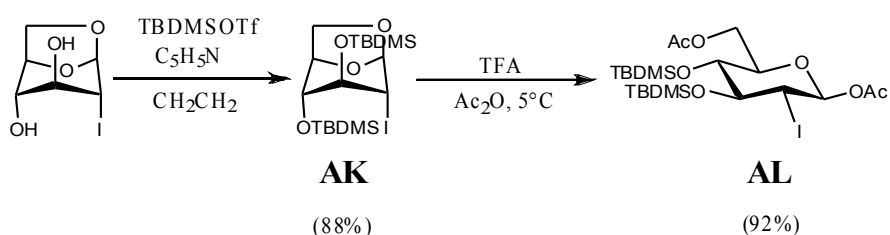
Das daraus resultierende reaktive Disaccharidglucal kann erneut mit dem unreaktiveren Acceptorglycal **AH** zum daraus resultierenden Trisaccharidglycal **AJ** umgesetzt werden.

Bei der *N*-Iodsuccinimid-aktivierten Umsetzung eines Glycals mit einem schwachen Nucleophil wie z.B. der 4-OH-Funktion von Galaktose kann als Konkurrenzreaktion die Bildung eines Glycosylsuccinimid durch Addition des Succimidanions an das 2-Iod-oxocarbeniumion auftreten.^[38]

4.3.1.5 Iodacetate als Glycosyldonoren

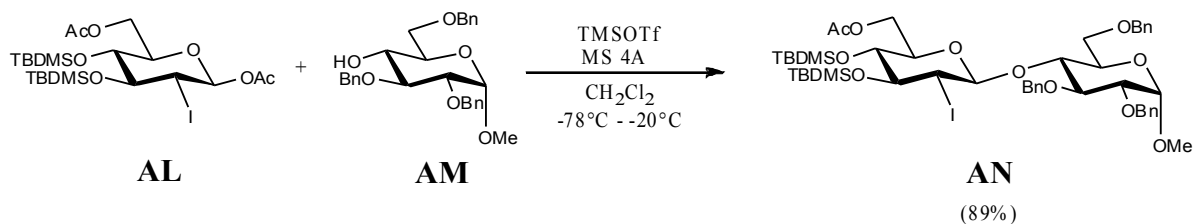
2-Desoxy-2-iod-glucopyranosylacetate eignen sich hervorragend als Glycosyldonoren bei der Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden.

Sie lassen sich mit hervorragenden Ausbeuten und Stereoselektivitäten aus dem 2-Desoxy-2-iod-levoglucosanderivat durch Silylierung der freien OH-Funktionen zu Verbindung **AK** und nachfolgender Acetylierung darstellen.^[39]



Schema 13: Darstellung von Iodacetaten

Die Umsetzung des so erzeugten Glycosyldonors **AL** mit Akzeptorglycosid **AM** führt ausschließlich und mit vorzüglicher Ausbeute von 89% zur Ausbildung der β -2-Desoxyglycosides **AN**.



Schema 14: Verwendung von Iodacetaten in der Synthese von 2-Desoxyglycosiden

4.3.1.6 Epoxidierung von Glycalen mit anschließender nucleophiler Ringöffnung und Desoxygenierung

Eine wirksame Epoxidierungsreaktion von Glycalen wurde 1989 von DANYSHEFSKY ^{[40][41]} vorgestellt.

Aufgrund der hohen Reaktivität der Glycale gegenüber Nucleophilen am anomeren Zentrum führt die Verwendung von Persäuren, welche gewöhnlich zur Epoxidierung von Olefinen verwendet werden, im Fall der Glycale zu Heterolyseprodukten.

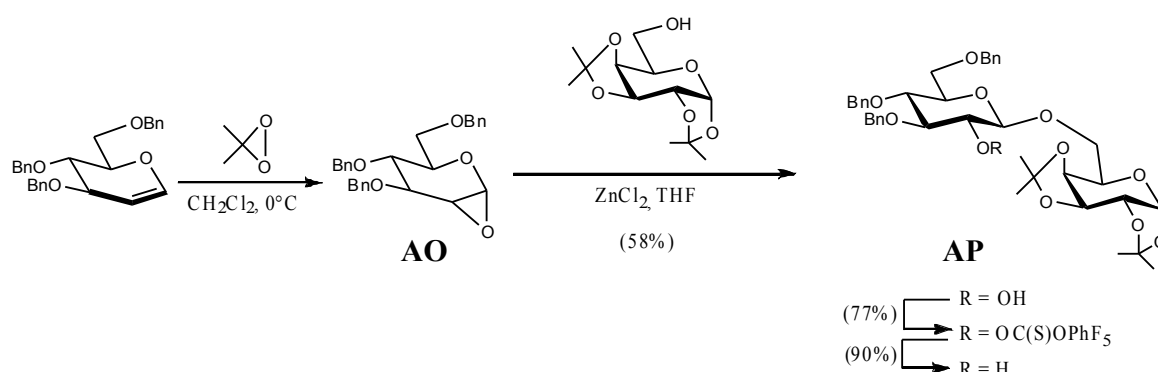
Eine Ausnahme stellte die Verwendung von wasserfreiem Kaliumfluorid bei der *m*-Chlorperbenzoesäure-katalysierten von Glycalen dar, welche mit Ausbeuten von bis zu über 95% die gewünschten Produkte lieferte.^[42]

Das von DANISHEFSKY verwendete Dimethyldioxiran erwies sich jedoch als das geeignetste Reagenz, da es in hohen Ausbeuten das gewünschte Epoxid liefert und das als Nebenprodukt anfallende Aceton nicht mit dem gebildeten 1,2-Anhydrozucker weiterreagiert.

3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal reagiert mit Dimethyldioxiran unter milden Bedingungen nahezu quantitativ zu einer 20:1 Mischung von α -D-*gluco*- und β -D-*manno*-Epoxid **AO**.

Das α -D-*gluco*-Epoxid wird anschließend Lewissäure-katalysiert mit dem Glycosylakzeptor zum β -Glycopyranosid **AP** umgesetzt.

Die alleinige 2'-Hydroxylfunktion, welche bei der Öffnung des 1,2-Epoxides erzeugt wurde kann nun sehr elegant zur Synthese eines β -2-Desoxyglycosides eingesetzt werden.

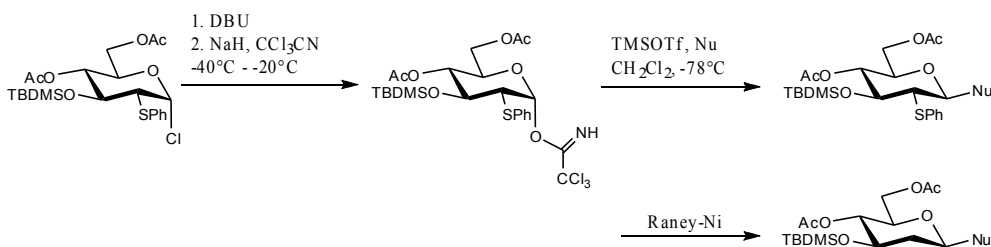


Schema 15: Epoxidierung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal mit anschließender nucleophiler Ringöffnung und Desoxygenierung

Umsetzung von **AP** zum entsprechenden Pentafluorphenylthiocarbonat und anschließender radikalischer Reduktion mit einem System von Triphenylzinnhydrid und AIBN in Toluol gemäß der Vorschrift von BARTON ^[43] liefert mit in einer Ausbeute von 90% das entsprechende β -2-Desoxyglycosid.

4.3.1.7 Addition von Schwefelelektrophilen an Glycale

Die Addition von Phenylsulfenylchlorid an 3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucal wurde zuerst von SCHMIDT ^[44] durchgeführt. Die erhaltenen Addukte wurden anschließend hydrolysiert, in die Trichloracetimidate überführt und in der Gegenwart eines Alkohols und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hauptsächlich in die 2-Desoxy-2-(phenylthio)- β -D-glucopyranoside überführt.



Schema 16: Verwendung von 2-Thiophenyl- α -D-glucopyranosyldonoren bei der Synthese von β -2-Desoxyglycosiden (Nu=Nucleophil)

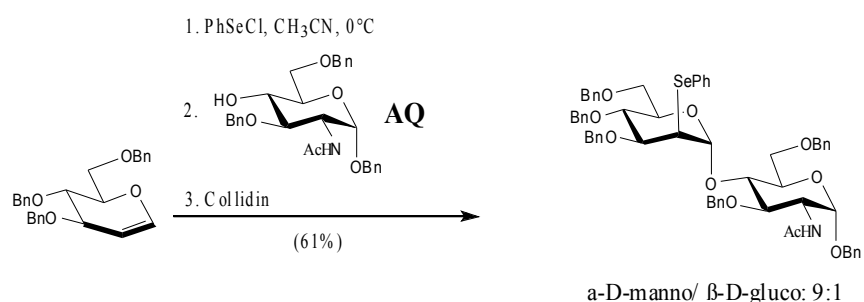
Ebenso wie bei der Protonierung von Glycalen wurde die Addition von PhS^+ gründlich untersucht und durch theoretische Studien vertieft. ^[45]

So kam ROUSH zu dem Schluß, dass die Stereoselektivität von verschiedenen Glucalderivaten mit PhSCl im hohen Maße von der Anwesenheit eines elektronegativen Substituenten an C-6 und an C-4 abhängig ist. Der Substituent an C-6 beeinflusst im stärksten Maße die Konformation von D-Glucalderivaten und die Stereoselektivität ist am höchsten, wenn das Glucal vorzugsweise in der ${}^5\text{H}_4$ -Konformation vorliegt.

4.3.1.8 Addition von Senelektrophilen an Glycale

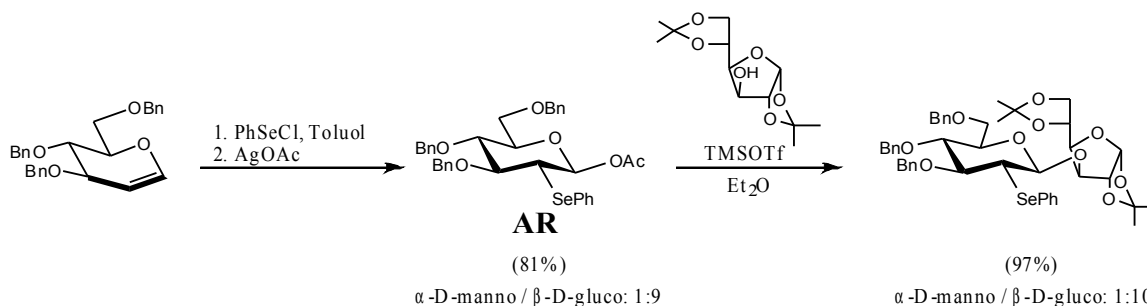
1981 berichteten BEAU und SINAY erstmals über eine Glycooxyselenierung von Glycalen zur Darstellung von 2-Desoxyglycosiden.^[46]

Die sukzessive Zugabe von Phenylselenenylchlorid, Alkohol **AQ** und Collidin zu einer Lösung von 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal in Acetonitril ergab eine 9:1 Diastereomerenmischung des α -D-manno-Glycosides und des β -D-glucosides in einer Ausbeute von 61%.



Schema 17: Darstellung von 2-Desoxyglycosiden durch Addition von Phenylseleniumchlorid an 3,4,6-Tri-*O*-benzyl- α -D-Glucal

Die hohe Selektivität der Bildung des Selenoniumions auf der Oberseite des Glucals wurde mit einer Komplexierung des Selens mit den Benzyloxygruppen erklärt.



Schema 18: Verwendung von 2-Selenophenyl- β -D-glucopyranoacetaten bei der Synthese von β -2-Desoxyglycosiden

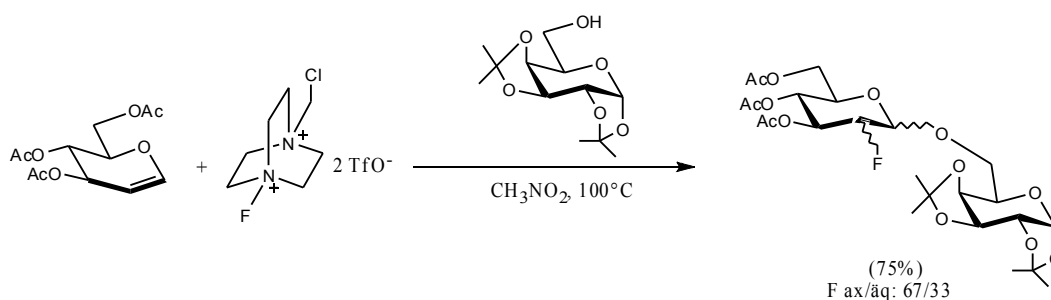
Bei Untersuchungen zur Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden mit Hilfe der Glycooxyselenierung von Glycalen entdeckte man später^[47], dass es nur möglich war, transdiäquatoriale Acetoxyselenide wie **AR** zu erhalten, indem man nacheinander Phenylselenenylchlorid, Silberacetat und schließlich das Glycal in Toluol zugab. Die Stereoselektivität dieser Reaktion wurde stark durch die Polarität des Lösungsmittels und die

Art des Glycals beeinflusst, so kehrt eine 4-O-Benzoylschutzgruppe die Selektivität vollständig um.

Diese Acetoxyselenide sind in der Lage auch sterisch gehinderte Alkohole wie 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose in der Gegenwart von Trimethylsilyltriflat in hervorragenden Ausbeuten von 97% in die entsprechenden β -Disaccharide zu überführen.

4.3.1.9 Fluorglycosylierung von Glycalen

Obwohl 2-Desoxy-2-fluorglycoside aufgrund der stabilen C-F-Bindung keine geeigneten Vorstufen für die Synthese der entsprechenden 2-Desoxyglycoside darstellen, sind sie aufgrund der Stabilität der glycosidischen Bindung und ihrer biologischen Aktivität von hohem Interesse. WONG^[48] beschrieb die Darstellung eines 2-Desoxy-2-fluordisaccharides durch die elektrophile Fluorierung mit anschließender nucleophiler Addition von Glycalen mit Selectfluor.



Schema 19: Fluorglycosylierung von Glycalen

Selectfluor addiert hierbei hauptsächlich von der Oberseite der Molekülebene des Glucals, sodaß das entsprechende 2'-Desoxy-2'-fluoro- α -D-manno-disaccharid als Hauptprodukt entsteht. Eine Variation der Schutzgruppen und der Reaktionsbedingungen führt jedoch zu einer Änderung der Stereoselektivität sowohl bei der Fluorierung als auch bei der nucleophilen Addition.

4.3.2 Heteroatom an C-2

Eine Alternative zur elektrophilen Addition an Glycale stellen Glycosyldonoren mit Heteroatomen an C-2 dar.

Diese sollen durch einen entsprechenden Nachbargruppeneffekt Einfluß auf die Stereoselektivität der Glycosylierung nehmen und anschließend reaktiv entfernt werden können.

Die hierbei entstehenden Intermediate, seien es die entsprechenden Oniumionen oder Oxocarbeniumionen, sind identisch mit denen, welche durch eine elektrophile Aktivierung des Glycals erhalten werden.

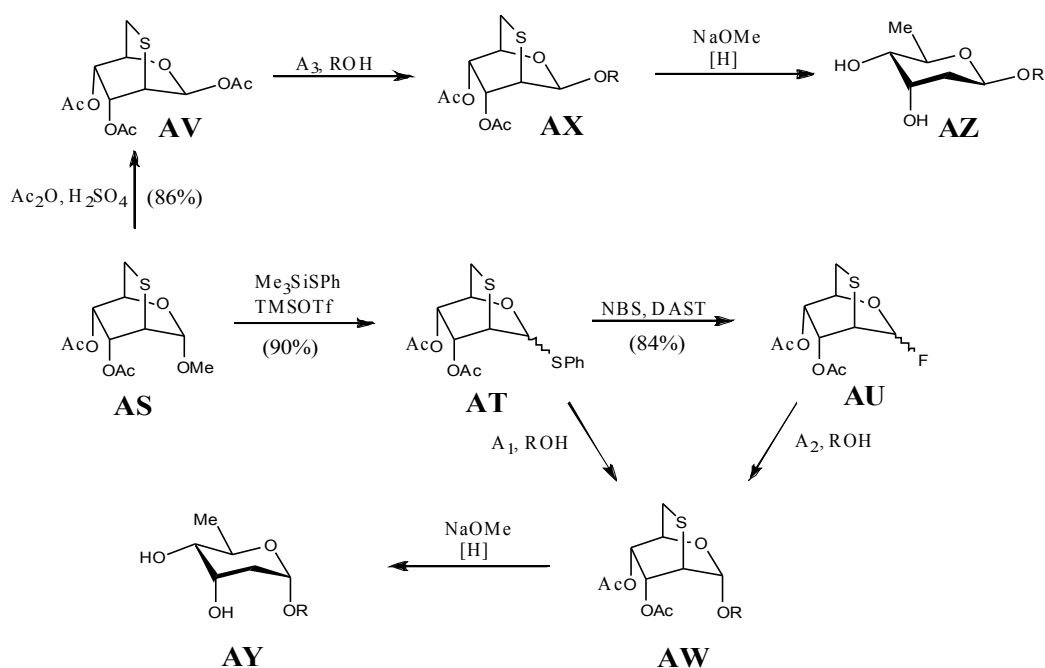
Mitentscheidend ist hierbei jedoch die Art des Aktivators (Metallsalz oder Lewissäure).

Glycosyldonoren mit einem äquatorialen Substituenten an C-2 sollten in der Regel β -2-Desoxyglycoside als Hauptprodukte liefern.

4.3.2.1 2,6-Anhydro-2-thio-glycosyldonoren

TATSUTA und TOSHIMA entwickelten eine Methode zur Darstellung von 2,6-Didesoxyglycosiden unter Verwendung von konformell starren 2,6-Anhydro-2-thioglycosiden als Donoren.^[49]

Aufgrund der Tatsache, dass diese Donoren fest in der Bootkonformation vorliegen, sollte die Stereoselektivität der Glycosylierung nicht so stark vom anomeren Effekt beeinflusst werden wie bei der üblicheren Sesselkonformation.



A_1 : NBS oder MeOTf

A_2 : SnCl_2 , $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{SnCl}_2\text{-ZnCl}_2$, $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AgBF}_4$, TMSOTf

A_3 : TMSOTf , Tf_2O , SnCl_4 , TrClO_4

$\text{R}=\text{Aglycon}$

Schema 20: Verwendung von 2,6-Anhydro-2-thioglycosyldonoren bei der Synthese von α - und β -2-Desoxyglycosiden

Methyl-2,6-anhydro-2-thio- α -D-altropyranosid^[50] **AS** wird entweder mit 90% Ausbeute in das Phenylthioglycosid **AT** und anschließend mit 84% Ausbeute in das Fluorid **AU** oder mit 86% Ausbeute in das β -Acetat **AV** überführt.

Aktivierung des Phenylthioglycosides **AT** mit NBS oder Methyltriflat sowie Aktivierung des Fluorides **AU** mit verschiedenen Lewissäuren (SnCl_2 , $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{SnCl}_2\text{-ZnCl}_2$, $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AgBF}_4$, TMSOTf) führten in Gegenwart verschiedener Alkohole ausschließlich zur Ausbildung des α -Glycosides **AW** in Ausbeute von über 90%, sowohl für primäre als auch für sekundäre und tertiäre Alkohole als Nucleophile.

Auffälligerweise ist die Selektivität hierbei unabhängig vom Lösungsmittel, der anomeren Konfiguration des Donors oder der Art des Aktivators.

Im völligen Gegensatz dazu führt die Verwendung des β -Acetates als Donor in Abhängigkeit vom verwendeten Nucleophil nahezu ausschließlich zur Bildung des β -Glycosides **AX** mit Ausbeuten von bis zu 90%. Die Variation des Lewisäure-Aktivators (TMSOTf, Tf₂O, SnCl₄, TrClO₄) ergab auch hier keine Veränderung der Selektivitäten.

Wurden die Reaktionen dagegen in Diethylether oder Tetrahydrofuran durchgeführt, so kehrte sich die Selektivität um. Es wird vermutet, dass dies auf die Desaktivierung des Aktivators zurückzuführen ist.

Methanolyse von **AW** bzw. **AX** und anschließende Entschwefelung mit Raney-Nickel oder radikalische Reduktion mit Bu₃SnH führen schließlich zu den 2,6-Didesoxy- α - und β -D-*ribo*-hexopyranosen **AY** und **AZ**.

4.3.3 1,2-Di-*O*-acetyl- β -hexopyranosen und *N*-Formylglucosamin-derivaten als Glycosyldonoren

SINAY berichtet über eine weitere effiziente Methode zur stereoselektiven Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden.^{[51][52]}

Hierbei wird sich der stereodirigierende Einfluss der 2-*O*-Acetylfunktion zu Nutze gemacht.

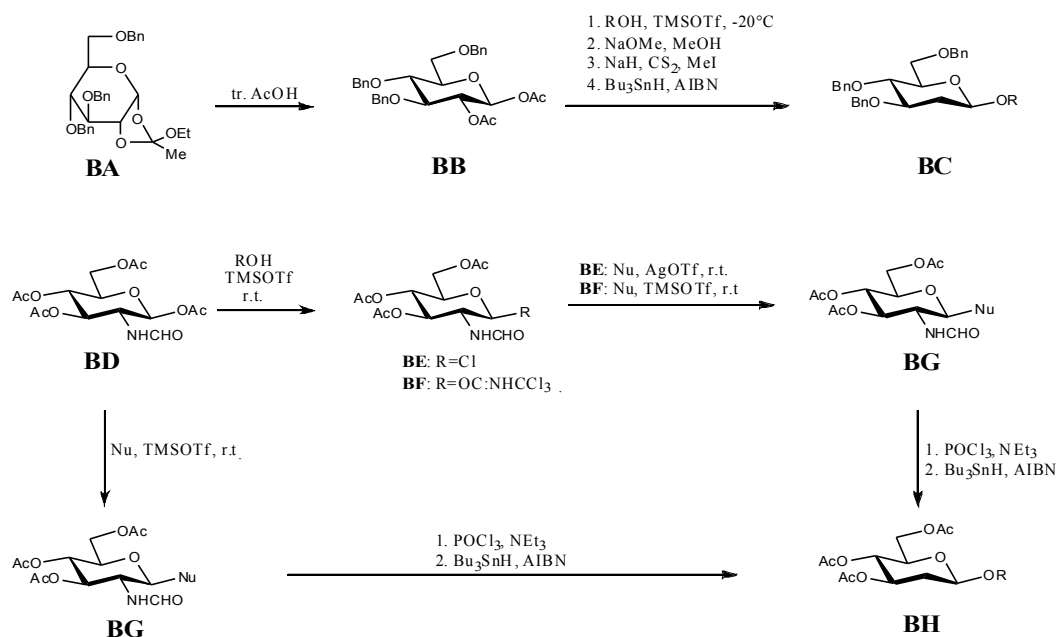
Die hierfür benötigten 1,2-Di-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-gluco (und auch D-galacto) pyranosen **BB** werden aus den entsprechenden Orthoestern **BA** erhalten.

Das β -gluco-Acetat **BB** reagiert nun mit einer Reihe verschiedener Alkohole in der Gegenwart von TMSOTf bei -20°C mit hohen Ausbeuten aufgrund des wirksamen Nachbargruppeneffektes ausschließlich zum β -Glycosid.

Nach Deacetylierung an C-2 wird nun gemäß der BARTON-McCOMBIE-Vorschrift^[23] desoxygeniert und man erhält das β -2-Desoxyglycosid **BC** in Ausbeuten von 70-95%.

Diese Methode beschränkt sich jedoch auf die Verwendung nicht-acetylierter Glycosylakzeptoren, anderenfalls würde eine dann notwendige regioselektive Desoxygenierung eine neue Problematik aufwerfen.

Eine weitere Variante dieser Methode erlaubt hingegen auch die Verwendung acetylierter Glycosylakzeptoren.



Schema 21: Verwendung von 1,2-Di-*O*-acetyl- β -hexopyranosen und *N*-Formylglucosaminderivaten als Glycosyldonoren bei der Synthese von β -2-Desoxyglycosiden (Nu=Nucleophil)

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-formamido- β -D-glucopyranose **BD**, welches leicht aus Glucosamin zu erhalten ist kann entweder in das α -Chlorid **BE** oder das α -Trichloracetimidat **BF** umgewandelt werden.

Diese drei Glycosyldonoren ergeben, bei entsprechender Aktivierung (TMSOTf für das Acetat **BD** und das Imidat **BF**, AgOTf für das Chlorid **BE**) bei Raumtemperatur alle das 2-Desoxy-2-formamido- β -disaccharid **BG**.

Die ausgezeichnete Stereoselektivität ist in diesem Fall auf einen Nachbargruppeneffekt ausgehend von der Formamidofunktion an C-2 (Oxazoliumion) zurückzuführen.

Die Ausbeuten dieser Reaktionen sind hoch (64-97%), jedoch können die sauren Reaktionsbedingungen zu Anomerisierung am reduzierenden Ende des erhaltenen Disaccharides führen. In diesen Fällen ist die Verwendung der reaktiveren *N*-Phthaloglucosamindonoren von Vorteil, die anschließend jedoch ebenfalls in die Formamidofunktion umgewandelt werden müssen.

Die radikalische Desaminierung über eine Isonitрилzwischenstufe liefert dann mit 65-89% Ausbeute das gewünschte β -2-Desoxyglycosid **BH**.

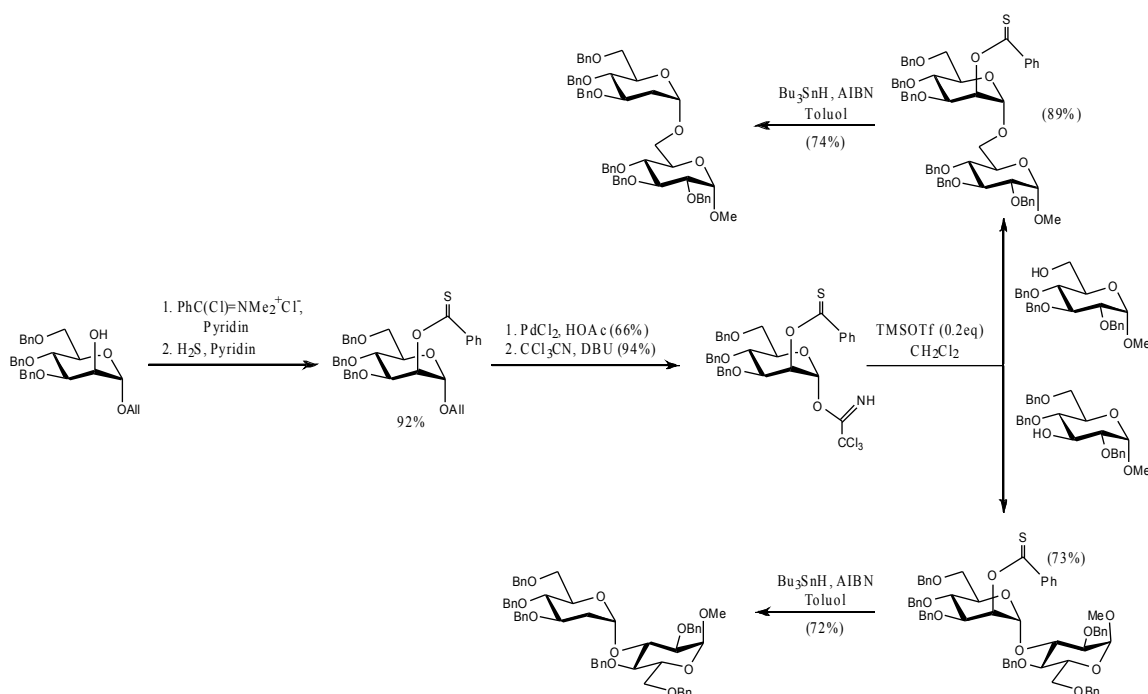
4.3.4 Nachbargruppenaktiver Substituent an C-2

Eine elegante Methode zur stereoselektiven Darstellung von sowohl α - als β -2-Desoxyglycosiden entwickelte SCHMIDT.^[53]

Diese Methode beruht auf der Einführung eines nachbargruppenaktiven Substituenten an C-2, welcher im Anschluss an die Glycosylierung entfernt werden kann und das gewünschte 2-Desoxyglycosid liefert.

Es wurden sowohl *O*-(2-*O*-Thiobenzoylmannopyranosyl)- als auch *O*-(2-*O*-Thiobenzoylglucopyranosyl)-trichloracetimide als Glycosyldonoren verwendet, um die unterschiedlichen Einflüsse der Nachbargruppenbeteiligung eines axialen und eines äquatorialen Substituenten zu untersuchen.

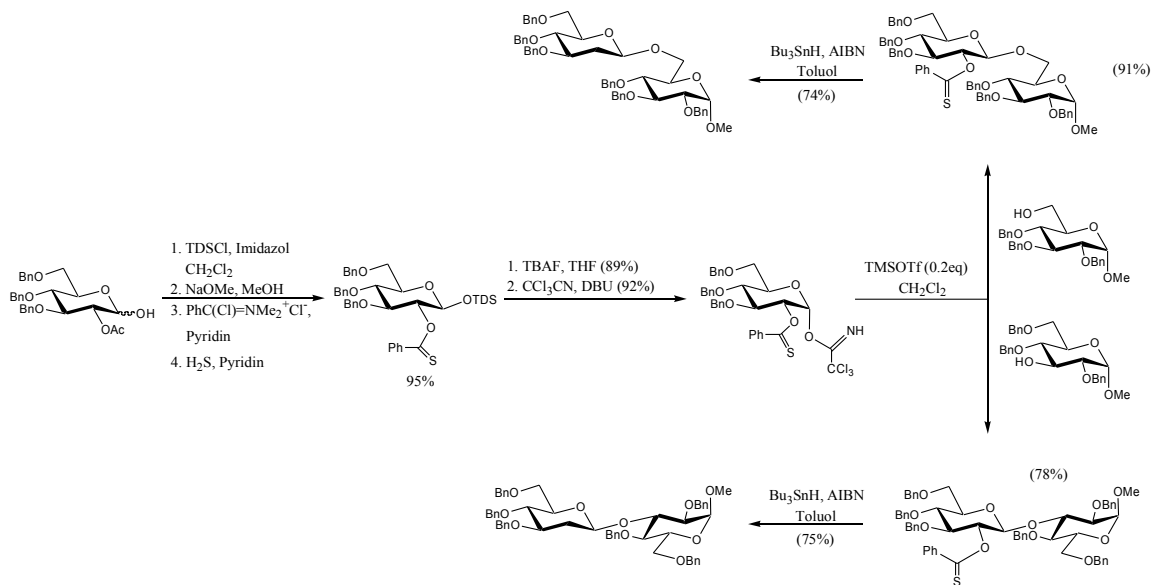
Die Verwendung einer 2-Thioacyloxyfunktion anstatt einer 2-Acyloxygruppe beruht zum Einen auf der höheren Effektivität der Nachbargruppenbeteiligung und zum Anderen wären für die Desoxygenierung der Acyloxyfunktion zwei Syntheseschritte mehr erforderlich als für das Thioderivat.



Schema 22: Verwendung eines Glycosyldonors mit einem nachbargruppenaktiven Substituenten an C-2 zur Darstellung von α -2-Desoxyglycosiden

Umsetzung des *O*-(2-*O*-Thiobenzoyl-mannopyranosyl)-trichloracetimidates mit sowohl den 3-OH-freien als auch den 6-OH freien Glucosederivaten lieferte in beiden Fällen mit Ausbeuten von 73% bzw 89% ausschließlich die entsprechen α -Glycoside.

Verwendet man dagegen das *O*-(2-*O*-Thiobenzoyl-glucopyranosyl)-trichloracetimidat unter denselben Bedingungen als Glycosyldonor, entstehen mit 3-OH-freien und 6-OH-freien Akzeptoren mit Ausbeuten von 78% bzw 91% ausschließlich die β -Glycoside.

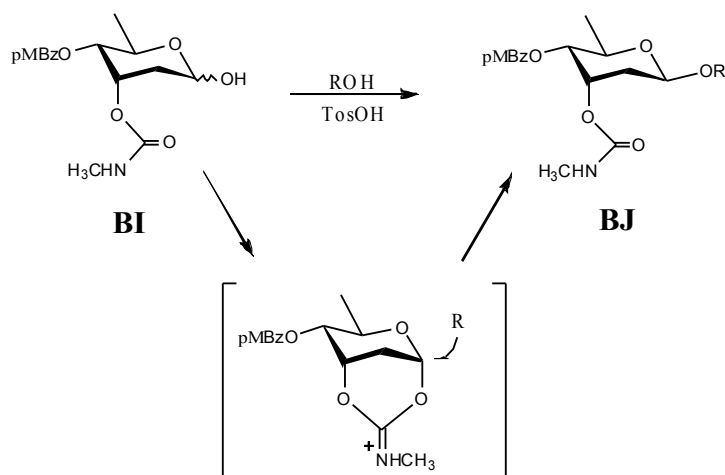


Schema 23: Verwendung eines Glycosyldonors mit einem nachbargruppenaktiven Substituenten an C-2 zur Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden

Desoxygenierung der so erhaltenen Disaccharide mit einem System aus Bu₃SnH und AIBN in Toluol liefert schließlich die entsprechenden α - und β -2-Desoxyglycoside.

4.3.5 Nachbargruppenaktiver Substituent an C-3

Eine weitere Methode zur Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden unter Ausnutzung eines nachbargruppenaktiven Substituenten beschreibt WIESNER.^[54]



Schema 24: Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden unter Verwendung eines Glycosyldonors mit einem nachbargruppenaktiven Substituenten an C-3.

R=Digitoxose

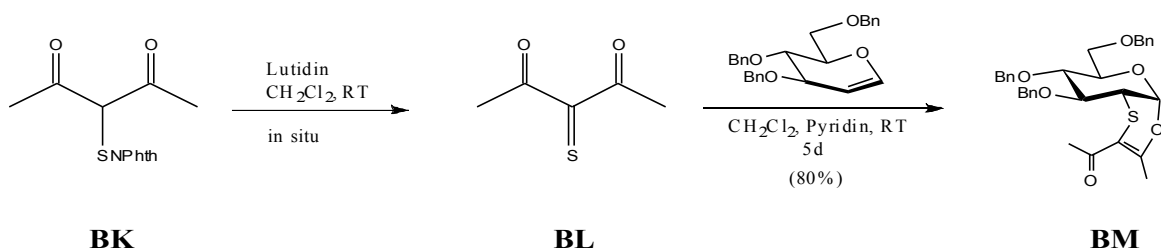
Ausgehend vom 4-*O*-(*p*-Methoxy)-benzoyl-3-methylurethan-glycosid **BI** erhält man mit *para*-Toluonsulfonsäure als Aktivator in Anwesenheit eines von Digitoxose in Ausbeuten von 83% und einem α/β -Verhältnis von 1:7 das 2-Desoxyglycosid **BJ**.

Die hohe β -Selektivität der Reaktion wurde auf die intermediäre Ausbildung eines 1,3-Acyloxonium bzw eines cyclischen 1,3-Iminiumions zurückgeführt.

4.3.6 1,2-(1,4-Oxathiin)glycoside als Glycosyldonoren

Eine völlig andere Spezies von Glycosyldonoren für die Darstellung von β -2-Desoxyglycosiden setzte FRANCK ein.^{[55][56]}

Das Diacylthion **BL**, welches aus der Phthalimidosulfonylvorstufe **BK** in situ generiert wird, kann mit einer Vielzahl von Glycalen Cycloadditionsreaktionen eingehen.



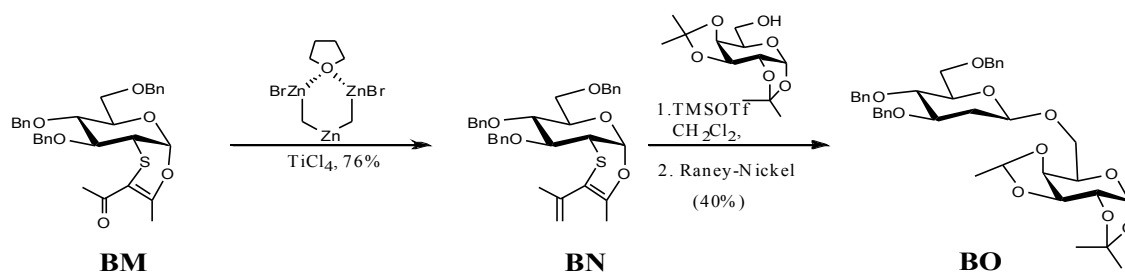
Schema 25: Darstellung von 1,2-(1,4-Oxathiin)glycosiden

Diese Reaktionen verlaufen mit ausgezeichneter α -Selektivität. Eine Ausnahme bilden hierbei Derivate der Allalreihe, bei denen aufgrund des pseudoaxialen Substituenten an C-3 die Cycloaddition von der Oberseite der Molekülebene abläuft.

Der so erhaltene Heterocyclus **BM** ist ein Vinylglycosid und sollte sich nach Aktivierung mit einem Elektrophil als Glycosyldonor verwenden lassen; das Schwefelatom oder die Acylkette sollten nachbargruppenaktive Eigenschaften besitzen.

Es zeigte sich jedoch, dass sich das Vinylglycosid **BM** nach Aktivierung mit *p*-Toluolsulfonsäure nur mit Methanol als Nucleophil öffnen lässt.

Methylenierung der Ketofunktion in **BM** mit dem Nysted-Reagenz führt schließlich zum Dien **BN**, welches nun als ausgedehntes Vinylglycosid betrachtet werden kann.



Schema 26: Verwendung von 1,2-(1,4-Oxathiin)glycosiden bei der Synthese von β -2-Desoxyglycosiden -

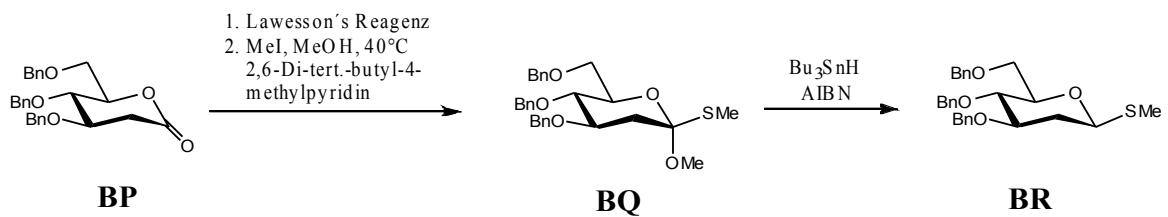
Diese Vinylglycosiddonoren konnten nun in Dichlormethan mit einer Vielzahl von primären und sekundären Alkoholen als Nucleophile in Ausbeuten von 40-76% und ausschließlicher β -

Selektivität umgesetzt werden. Anschließende Entschwefelung mit Raney-Nickel liefert das gewünschte β -2-Desoxyglycosid **BO**.

4.3.7 Verwendung alkoxy-substituierter anomerer Radikale

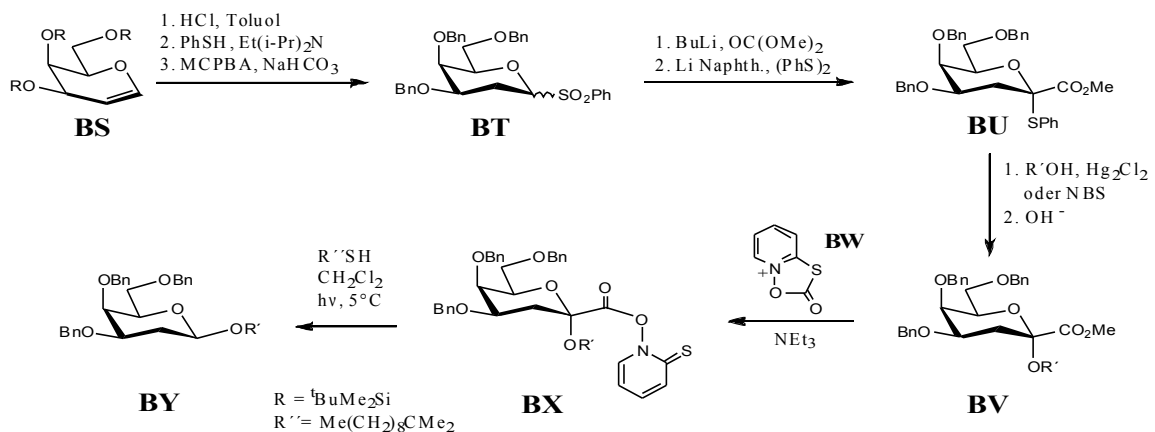
Sukzessive Umsetzung des Lactons **BP** mit LAWESSON'S Reagens, Methyljodid und Methanol führt zum Hemithioorthoester **BQ**. Dieser liefert nach radikalischer Desulfurierung hauptsächlich das β -2-Desoxyglycosid **BR**.^[57]

Es wird angenommen, daß sich ein intermediäres Methoxy-substituiertes anomeres Radikal ausbildet, bei dem der Wasserstofftransfer von der Unterseite stattfindet und sich somit bevorzugt das entsprechende β -2-Desoxyglycosid ausbildet.



Schema 27: Verwendung von Alkoxy-substituierter anomerer Radikale bei der Synthese von β -2-Desoxyglycosiden

CRICH^{[58][59][60]} generierte anomere alkoxy-substituierte Radikale durch Bestrahlung von „BARTON-Estern“ (*O*-Acylthiohydroxamate) **BU** in der Gegenwart eines Thiols.



Schema 28: Verwendung von 1,2-(1,4-Oxathiin)glycosiden bei der Synthese von β -2-Desoxyglycosiden ($\text{R}' = \text{Aglycon}$)

Zunächst wurde das Galactal **BS** ins das anomere Sulfon **BT** und anschließend in das Thiophenyglycosid des Methylulosonates **BU** umgesetzt. Hieran schließt sich eine klassische *O*-Glycosylierung an. Der erhaltene Ester **BV** wird verseift und mit dem Salz **BW** in das *O*-Acylthiohydroxamat **BX** überführt.

Decarboxylierung durch Photolyse in Gegenwart eines Thiols generiert nun ein anomeres Radikal. Der Wasserstofftransfer findet auch hier stereoselektiv von der Unterseite des Moleküles statt sodass hauptsächlich das β -2-Desoxyglycosid **BY** ausgebildet wird.

4.4 Prinzip der intramolekularen Glycosylierung

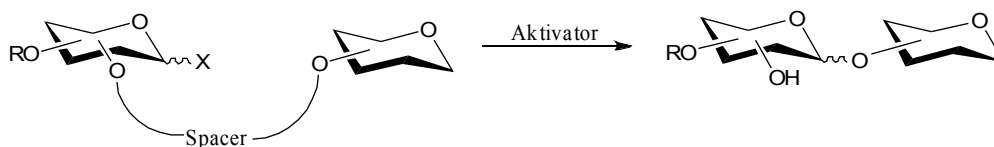
In den vergangenen Jahren und insbesondere durch unsere Arbeitsgruppe^{[61][62][63][64][65][66][67][68][69][70][71][72][73][74]} wurden große Anstrengungen unternommen, durch die intramolekulare Glycosylierung vorverbrückter Disaccharide diastereoselektiv *O*-glycosidische Bindungen auszubilden.

Hierbei wird ein Glycosyldonor mit einem Glycosylakzeptor über einen Spacer derart vorverbrückt, daß bei der Glycosylierung die Ausbildung eines der beiden möglichen Diastereomere sterisch erschwert wird und somit eine höhere Diastereoselektivität resultiert.

Dabei kann prinzipiell zwischen zwei Strategien unterschieden werden.

4.4.1 Intramolekulare Glycosylierungen über labile Brücken

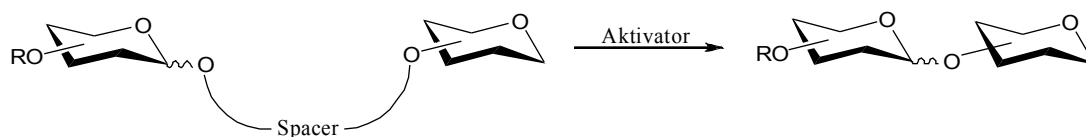
Hierbei wird der Glycosyldonor über eine temporäre, labile Brücke mit dem Akzeptor verbunden und im Zuge der Ausbildung der glycosidischen Bindung wieder abgespalten.



Schema 29: Prinzip der intramolekularen Glycosylierung über eine labile Brücke (X=Abgangsgruppe, R=Schutzgruppe)

Hierfür konnten Dialkylsilyl-^{[75][76][77][78][79][80][81]} oder auch Acetalbrücken^{[82][83][84][85][86][87]} erfolgreich verwendet werden.

Des Weiteren sei noch erwähnt, dass es auch möglich ist, den Glycosylakzeptor über die Abgangsgruppe am anomeren Zentrum mit dem Donor zu verknüpfen.

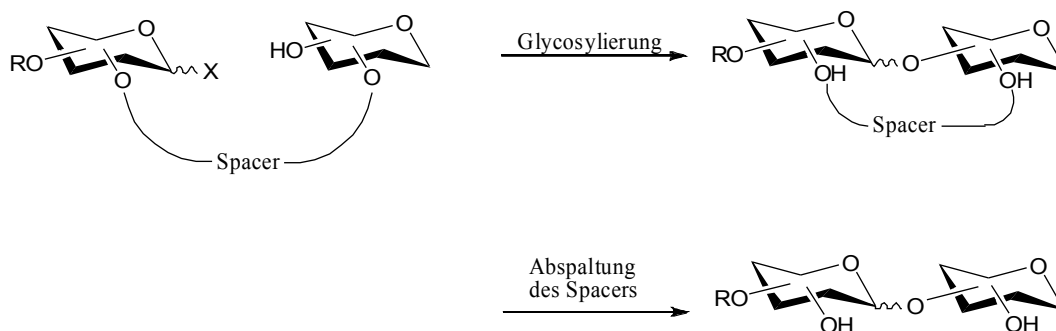


Schema 30: Intramolekulare Glycosylierung über eine an das anomere Zentrum des Donors geknüpfte labile Brücke (R=Schutzgruppe)

Hierbei fanden Orthoesterfunktionen^[88] und Carbonatbrücken^{[89][90][91]} Verwendung, jedoch haben spätere Untersuchungen gezeigt, dass die Glycosylierungen in diesen Fällen dennoch auch intermolekular verlaufen.^[23]

4.4.2 Intramolekulare Glycosylierungen über stabile Brücken

Bei dieser Variante intramolekularer Glycosylierungen wird der Glycosyldonor über einen Spacer mit dem Glycosylakzeptor vorverbrückt, welcher auch nach dem Glycosylierungsschritt erhalten bleibt. In einem weiteren Reaktionschritt wird nun die Brücke von dem cyclischen Zwischenprodukt abgespalten und man erhält das entsprechende Di- oder Oligosaccharid.



Schema 31: Prinzip der intramolekularen Glycosylierung über eine stabile Brücke mit anschließender Entschützung (R=Schutzgruppe, X=Abgangsgruppe)

Durch Anwendung dieser Strategie konnten z.B. erfolgreich β -Mannosidsynthesen^[92] oder auch β -Rhamnosidsynthesen durchgeführt werden.^{[93][94]}

4.5 Synthesestrategie und eigene Synthesen

Ziel dieser Arbeit war, das Prinzip der intramolekularen Glycosylierung bei der stereoselektiven Synthese von 2-Desoxyglycosiden anzuwenden.

Als Glycosyldonoren wurden Glucal- und Galactalderivate eingesetzt, die mit Glucosyl-, Galactosyl- und Mannosylakzeptoren zu den vorverbrückten Disacchariden verknüpft wurden. Hierbei sollte sowohl die Verbrückungspositionen an Donor und Akzeptor als auch die Glycosylierungsposition sowie die Brücke variiert werden.

Durch die Variation des Spacers bezüglich seiner Position am Donor- sowie am Akzeptorbaustein des vorverbrückten Glycosides sowie seiner Länge und seiner Flexibilität sollte eine Möglichkeit zur diastereoselektiven Darstellung von 2-Desoxyglycosiden erarbeitet werden.

Des Weiteren sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Variation des verwendeten Glucals bzw. Galactals sowie des Akzeptorglycosides auf das Anomerenverhältnis hat.

Es wurden Syntheserouten gewählt, die nach Möglichkeit nach der Verknüpfung von Donor und Akzeptor über die Esterbrücke eine direkte Glycosylierung ohne weitere Entschützung der Glycosylierungsposition erlauben.

4.5.1 Variation des Spacers bei über die 6-Position des Donors sowie die 6- Position des Akzeptors vorverbrückter Glycoside

Als erstes sollte untersucht werden, wie sich die Variation des Spacers auf das Anomerenverhältnis der sich bildenden 2-Desoxyglycoside bei der intramolekularen Glycosylierung auswirkt.

Hierzu wurden zunächst vorverbrückte Glycoside synthetisiert, die sowohl am Glycosyldonor als auch am Akzeptor über entsprechende Diesterbrücken verknüpft wurden. Die Verknüpfung erfolgte zunächst über die primären 6-OH-Funktionen in Donor und Akzeptor, da diese aufgrund ihrer erhöhten Reaktivität leichter zugänglich sind. Die Verwendung von Diesterbrücken erschien von Vorteil, da diese im Anschluss an den Glycosylierungsschritt durch Methanolyse einfach wieder entfernt werden können.

4.5.1.1 Bernsteinsäurespacer

Wie oben bereits erwähnt, wurde die Syntheseroute so gewählt, daß im Anschluss an die regioselektive Verknüpfung von Donor- und Akzeptorglycosid über die entsprechende Diesterbrücke vor dem Glycosylierungsschritt keine Entschützung der Glycosylierungsposition im Akzeptor notwendig wird.

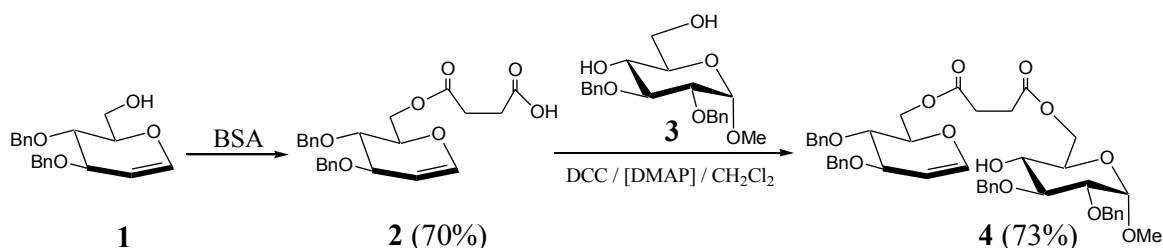
Diese Strategie erwies sich von Vorteil, da auf diese Weise Ausbeuteverluste durch zusätzliche Entschützungs- und Reinigungsschritte vermieden werden konnten.

Die hier als Spacer verwendete Bernsteinsäureeinheit wurde daher zunächst durch Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid mit dem in 6 Stufen aus D-Glucose erhältlichen 3,4-Di-*O*-benzyl-D-glucal^[95] **1** in 70% Ausbeute verknüpft.

Der sich dabei gebildete Bernsteinsäuremonoester **2** wurde anschließend mit Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid^[96] **3** in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und DMAP in Dichlormethan bei Raumtemperatur nach der Methode von Hassner^{[97][98]} umgesetzt.

Aufgrund der wesentlich höheren Reaktivität der primären 6-OH-Funktion gegenüber der sekundären 4-OH-Funktion bei Verbindung **3** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung ausschließlich der 6,6-verbrückte Diester **4** in 73% Ausbeute isoliert.

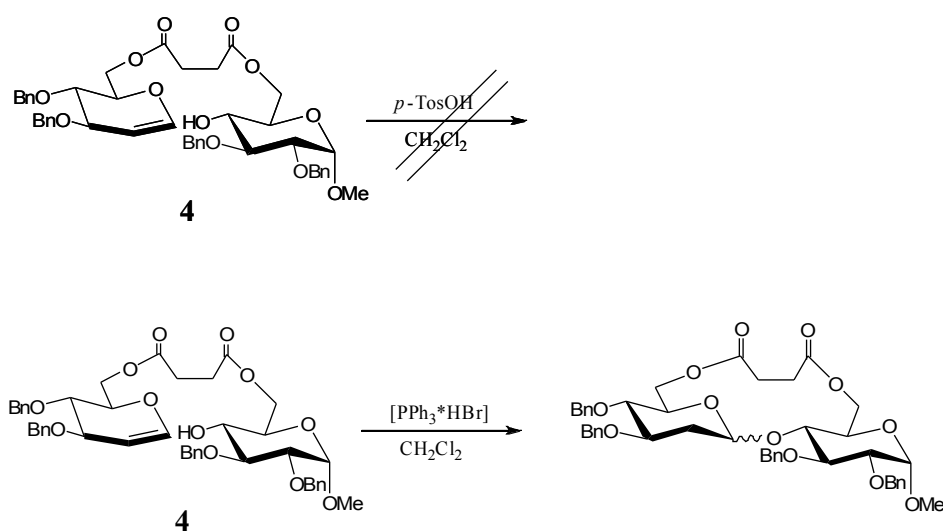
Belegt wurde dies durch die Tieffeldverschiebung des ^{13}C -NMR-Signals der 6-Position von Verbindung **3** von 62.1 ppm nach 63.5 ppm bei Verbindung **4** sowie der Tieffeldverschiebungen der ^1H -NMR-Signale von H-6a' und H-6b' von 3.75 ppm bzw. 3.76 ppm bei Verbindung **3** nach 4.24 ppm bzw. 4.37-4.42 ppm bei Verbindung **4**.



Schema 32: Darstellung des vorverbrückten Glycosides **4**

Nachdem die Umsetzung des vorverbrückten Glycosides **4** mit einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure in Dichlormethan kein Glycosylierungsprodukt ergab, wurde die intramolekulare Glycosylierung von Verbindung **4** mit 0.05 Äquivalenten Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle erwies sich als sehr schwierig, da auch bei Variation verschiedener Laufmittelgemische Edukt und Produkt annähernd gleiche R_f -Werte besaßen.



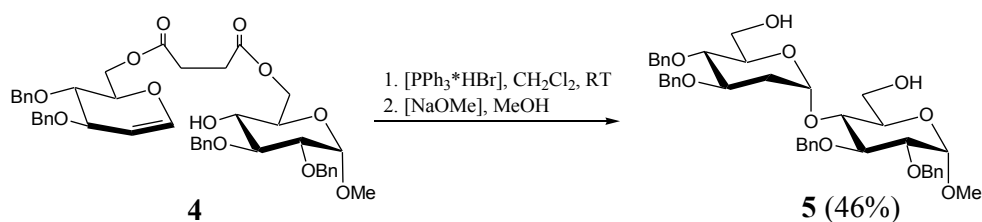
Schema 33: Intramolekulare Glycosylierung des vorverbrückten Glycosides **4**

Obwohl nach Reaktionskontrolle vollständiger Umsatz zu beobachten gewesen ist, konnte nach wässriger Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung kein cyclisches Disaccharid als Produkt erhalten werden.

Aufgrund des zuvor beobachteten Reaktionsverlaufes wurde bei einer Wiederholung des Experimentes auf die Isolierung des cyclischen Zwischenproduktes verzichtet.

Nachdem erneut bereits nach wenigen Minuten dünnschichtchromatographisch keine Ausgangsverbindung detektierbar war, wurde der Aktivator mit basischem Ionenaustauscher neutralisiert und abfiltriert.

Anschließend wurde das Filtrat ohne weitere Reinigung eingengt und nach der Methode von ZEMPLÉN^[99] desuccinyliert. Nach darauf folgender Säulenchromatographie konnte das α -(1→4)-verknüpfte Disaccharid **5** in einer Ausbeute von 46% erhalten werden.



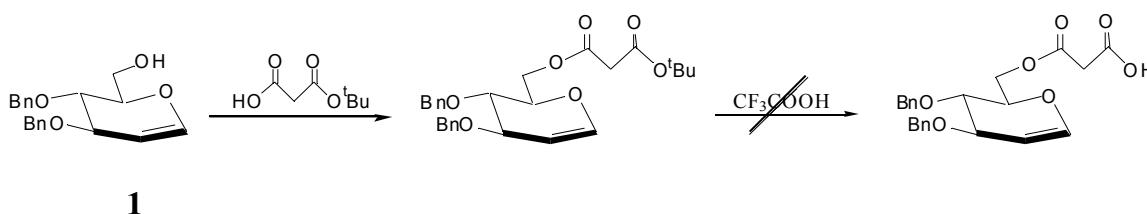
Schema 34: Intramolekulare Glycosylierung des vorverbrückten Glycosides **4**

Die Identifizierung der Konfiguration am anomeren Zentrums erfolgte durch ¹H-gekoppelte ¹³C-NMR-Spektren. Eine ¹J_{C-1,H-1}-Kopplungskonstante von 172 Hz ist ein deutliches Indiz für die Bildung des α -Anomeren. Die Kopplungskonstanten von β -2-Desoxyglycosiden liegen in der Regel unter 165 Hz.^[100]

4.5.1.2 Malonsäurebrücke

Nachdem die intramolekulare Glycosylierung des über eine Bernsteinsäurebrücke vorverbrückten Glycosides **4** ausschließlich α -Selektivität ergeben hatte, wurde nun die Brücke verkürzt, um zu untersuchen, welcher Einfluß sich daraus auf die Selektivität ergibt.

Die Einführung eines Malonsäurespacers durch Veresterung von Malonsäuremono-*tert*-butylester erschien im Fall des Glucalderivat **1** wenig sinnvoll, da die Reaktionsbedingungen der anschließend notwendigen Abspaltung der *tert*-Butylschutzgruppe mit Trifluoressigsäure mit dem säurelabilen Enolether nicht vereinbar sind.

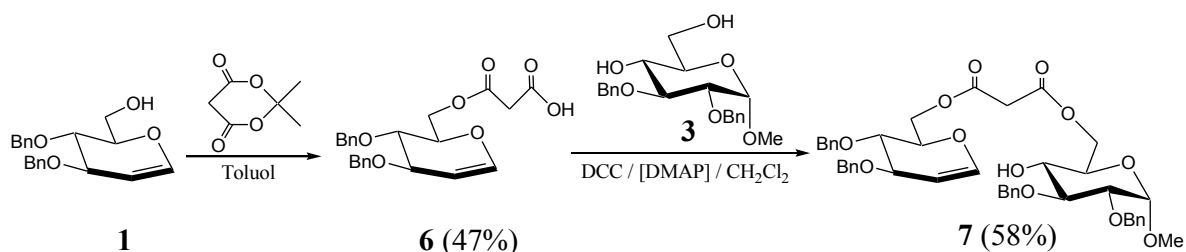


Schema 35: Einführung eines Malonatspacers über den Malonsäuremono-*tert*-butylester

Wir entschieden uns daher, den Malonatspacer analog einer Vorschrift von RYU und SCOTT^[101] durch einfachen Umsatz des 6-OH-freien Glycals mit Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan) einzuführen.

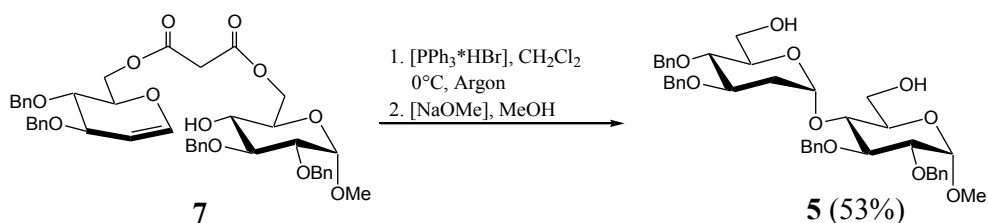
Diese Methode liefert elegant und in 47% Ausbeute den Malonsäuremonoester **6** der anschließend analog der regioselektiven Darstellung von Verbindung **4** mit Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **3** zum malonatvorverbrückten Glycosid **7** verestert wird.

Als Beleg für die Struktur von Verbindung **7** dient hier wiederum eine Tieffeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals der 6-Position des Akzeptorglycosides von 62.4 ppm nach 64.4 ppm sowie der Tieffeldverschiebungen der ¹H-NMR-Signale von H-6a und H-6b von 3.75 ppm bzw. 3.76 bei ppm bei Verbindung **3** nach 4.41-4.43 ppm bei Verbindung **7**.



Schema 36: Einführung des Malonatspacers mit Meldrumsäure und anschließende Veresterung zum vorverbrückten Glycosid **7**

Im Anschluss wurde Verbindung **7** unter Argonatmosphäre bei 0°C glycosyliert und demalonyliert.



Schema 37: Intramolekulare Glycosylierung des vorverbrückten Glycosids **7** zum α -(1→4)-verknüpften 2-Desoxyglycosid **5**

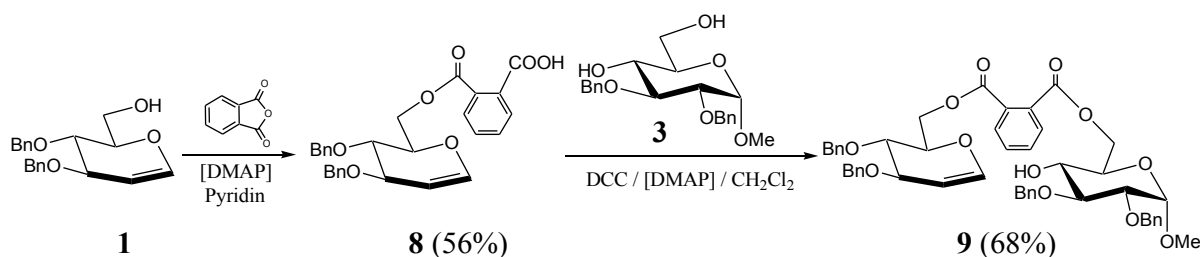
Die Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten ergab, dass sich wiederum ausschließlich das α -(1→4)-verknüpfte Disaccharid **5** gebildet hat.

4.5.1.3 Phthalsäurebrücke

Schließlich wurde die Stereosektivität bei Verwendung einer starren Brücke untersucht.

Dazu wurde Glucalderivat **1** mit Phthalsäureanhydrid in Pyridin in 56 % Ausbeute zum Phthalsäuremonoester **8** und dieser anschließend mit Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **3** in 68% Ausbeute zum Phthalsäurediester **9** umgesetzt.

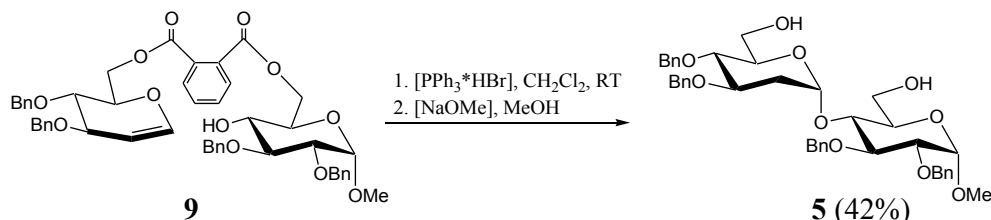
Eine Tieffeldverschiebung des ^{13}C -NMR-Signals der 6-Position des Akzeptorglycosides **3** von 62.4 ppm nach 64.4 ppm sowie der Tieffeldverschiebungen der ^1H -NMR-Signale von H-6a und H-6b von 3.75 ppm bzw. 3.76 bei ppm bei Verbindung **3** nach 4.41 bzw. 4.51-4.68 ppm läßt darauf schließen, daß es sich bei Verbindung **9** um den 6,6-verbrückten Diester handelt.



Schema 38: Darstellung des vorverbrückten Glycosids **9**

Erneut wurde mit 0.05 Äquivalenten Triphenylphosphinhydrobromid als Aktivator in Dichlormethan glycosyliert und im Anschluss die Phthalsäurebrücke abgespalten.

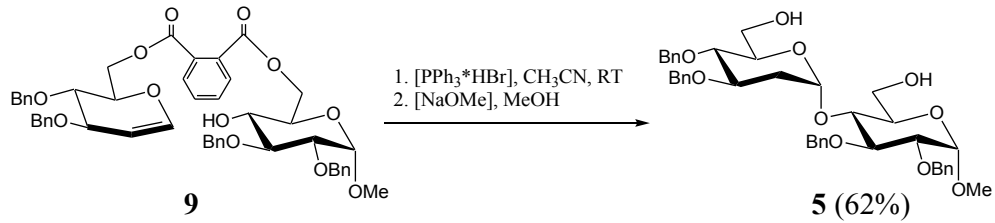
Auch in diesem Fall konnte in einer Ausbeute von 42% ausschließlich das α -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Disaccharid **5** isoliert werden.



Schema 39: Intramolekulare Glycosylierung des vorverbrückten Glycosids **9** zum α -(1 \rightarrow 4)-verknüpften 2-Desoxyglycosid **5**

Daraufhin wurde die Reaktion unter möglicher Ausnutzung des Nitrileffektes^{[102][103]} in Acetonitril als Lösungsmittel unter ansonsten gleichen Bedingungen wiederholt.

Verbindung **5** wurde in diesem Fall mit einer erhöhten Ausbeute von 62% isoliert.



Schema 40: Intramolekulare Glycosylierung des vorverbrückten Glycosids **9** zum α -(1→4)-verknüpften 2-Desoxyglycosid **5**

4.5.2 Variation der Verbrückungs- sowie der Glycosylierungsposition

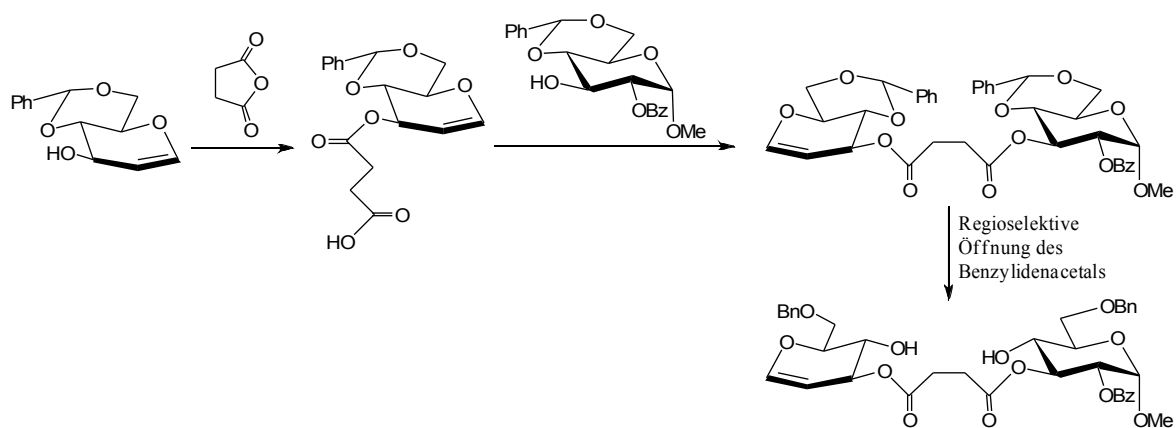
Aufgrund der Ergebnisse der intramolekularen Glycosylierungen vorverbrückter Glycoside, bei denen der Spacer jeweils an der 6-Position des Donors und des Akzeptors verknüpft war (Kap. 4.5.1), sollte nun untersucht werden, welchen Einfluß eine Variation der Verbrückungspositionen auf die Diastereoselektivität der Glycosylierung hat.

4.5.2.1 Verknüpfung des Spacers an der 3-Position des Donors sowie der 3-Position des Akzeptors

Angeregt durch die Ergebnisse von LEMANSKI^{[62][63]} entschieden wir uns zunächst für eine Vorverbrückung von der 3-Position des Glycals über eine Bernsteinsäurebrücke zur 3-Position des Akzeptors.

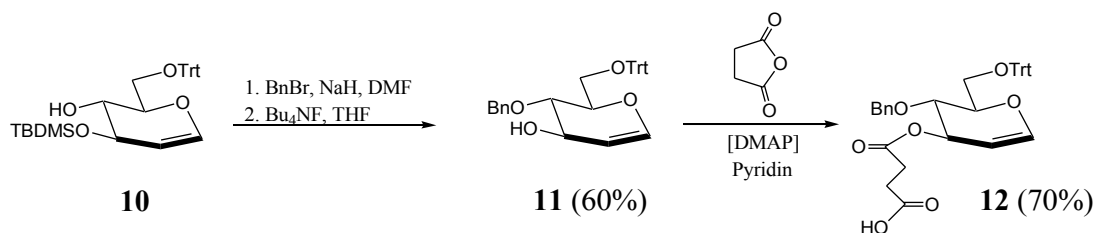
Zunächst wurde von einer Syntheseroute ausgegangen, bei der die Bernsteinsäurebrücke an die 3-Position des Donors geknüpft werden sollte um im Anschluss, nach Veresterung an die 3-Position des Akzeptors, die 4-OH-Position durch Öffnung des Benzylidenacetals zu entschützen.

Somit musste auf die Verwendung einer 4,6-Benzylidenacetalschutzgruppe im Donor verzichtet werden, da diese bei der Entschützung der Glycosylierungsposition im Akzeptor ebenfalls geöffnet werden würde.



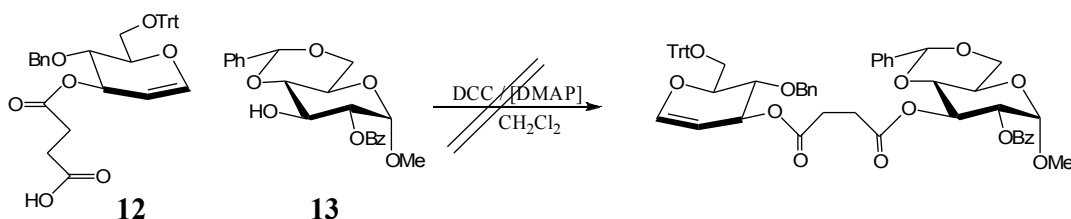
Schema 41: Verworfenne Syntheseroute zur Darstellung des 3,3-vorverbrückten Glycosids
R= Schutzgruppe

Wir entschieden uns daher, ausgehend von Verbindung **10** ^[104] in 60% Ausbeute über zwei Stufen 3-*O*-Benzyl-6-*O*-trityl- α -D-glucal **11** darzustellen. Dieses wurde anschließend mit Bernsteinsäureanhydrid in Pyridin mit 70% Ausbeute zum 3-succinylierten Monoester **12** umgesetzt.



Schema 42: Darstellung des 3-succinylierten Glycaldonors **12**

Die anschließende Veresterung von Verbindung **12** mit Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid^[105] **13** führte jedoch nicht zum Erfolg. Dieser Umstand kann möglicherweise auf eine Desaktivierung durch die benachbarte 2-*O*-Benzoylfunktion zurückgeführt werden.



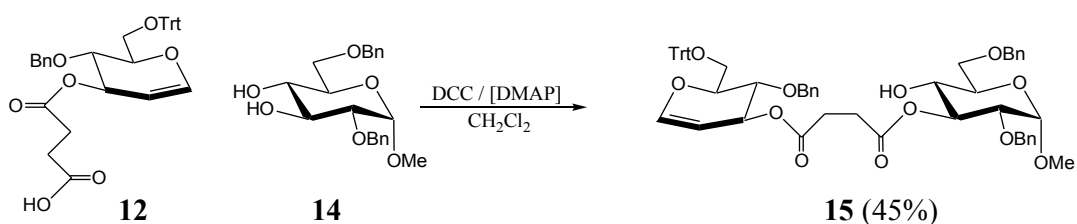
Schema 43: Umsetzung von Glycaldonor **12** mit Glycosylakzeptor **13**

Auf der Suche nach einer Alternative wurde nun versucht, ob es möglich wäre, 3,4-OH-freies Akzeptorglycosid **14**^[106] mit Verbindung **12** umzusetzen.

Da die 4-Position in Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **14**^[107] eine geringere Reaktivität als die 3-Position besitzt, sollte es möglich sein, hauptsächlich das 3,3-verbrückte Glycosid zu erhalten.

Von Vorteil wäre bei dieser Variante, dass auf eine Entschützung der Glycosylierungsposition verzichtet werden kann.

Tatsächlich liefert die Umsetzung ausschließlich die 3,3-verbrückte Verbindung **15**, die mit einer Ausbeute von 45% isoliert werden konnte.



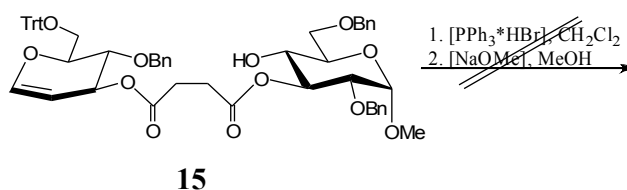
Schema 44: Umsetzung von Glycaldonor **12** mit Glycosylakzeptor **14** zum 3,3'-vorverbrückten Glycosid **15**

Ein Beleg für die Veresterungsposition an C-3 des Akzeptors ist wiederum die Tieffeldverschiebung der ^1H -Resonanz von H-3 in Verbindung **14** von 4.03 ppm nach 5.31 ppm in Verbindung **15**. Zusätzlich wurde Verbindung **15** peracetyliert. Hierbei fand eine Tieffeldverschiebung der H-4-Resonanz im Akzeptorbaustein von Verbindung **15** von 3.65 ppm nach 5.07 ppm statt, womit gezeigt werden konnte, dass die zuvor eingeführte Esterbrücke an die 3-Position des Akzeptors geknüpft wurde.

Im Anschluss sollte Verbindung **15** unter Triphenylphosphinhydrobromid-Aktivierung glycosyliert werden.

Obwohl auf dem DC ein Umsatz zu beobachten war, konnte nach Abbruch der Reaktion und Abspaltung der Succinatbrücke lediglich Zersetzungsprodukte auf dem DC detektiert werden.

Einer der möglichen Gründe könnte hier in der sterischen Hinderung in der Ausbildung des 12-Ringes während der Glycosylierung zu suchen sein.

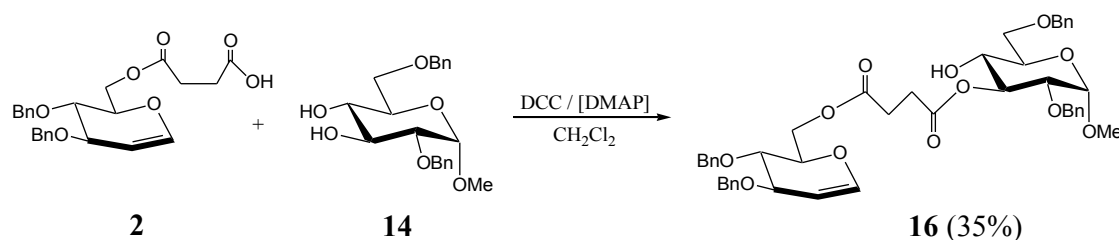


Schema 45: Umsetzung des 3,3'-vorverbrückten Glycosids **15** mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.2.2 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Donors sowie der 3- Position des Akzeptors

Nachdem es nicht möglich gewesen ist, das 3,3-vorverbrücktes Glycosid **15** intramolekular zu glycosylieren sollte nun das 6-succinylierte Glucalderivat **2** mit dem Akzeptor **14** verknüpft werden. Als das bei der intramolekularen Glycosylierung resultierende cyclische Disaccharid würde im Gegensatz zum 12-Ring bei Verbindung **15** und analog der Glycosylierung von Verbindung **4** ein 13-Ring entstehen.

Da in vorangegangenen Experimenten gezeigt werden konnte, daß es möglich ist, Akzeptor **14** nur auf Grund der Reaktivitätsunterschiede der 3-OH- und der 4-OH-Funktion regioselektiv an der 3-Position mit dem vorverbrückten Donorglycosid zu verestern, wurde diese Variante auch auf die Verbrückung mit dem 6-succinylierten Glucalderivat **2** angewandt.

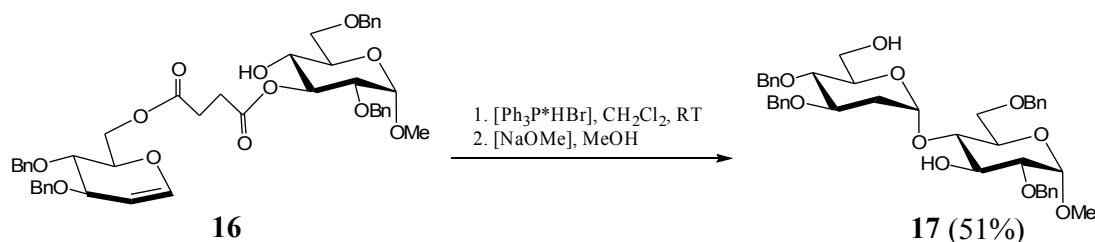


Schema 46: Darstellung des 6,3-vorverbrückten Glycosids **16**

Die 6,3-vorverbrückte Verbindung **16** konnte so in 35% Ausbeute isoliert werden.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen in den Akzeptorteilen von Verbindung **16** und Verbindung **15** und der Tieffeldverschiebung der ^1H -Resonanz von H-3' in Verbindung **14** von 4.03 ppm nach 5.30 ppm in Verbindung **16** lässt eindeutig auf die Veresterung an die 3-Position von **14** schließen.

Die anschließende intramolekulare Glycosylierung lieferte nach Abspaltung der Brücke in 51% Ausbeute das α -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Disaccharid **17**.



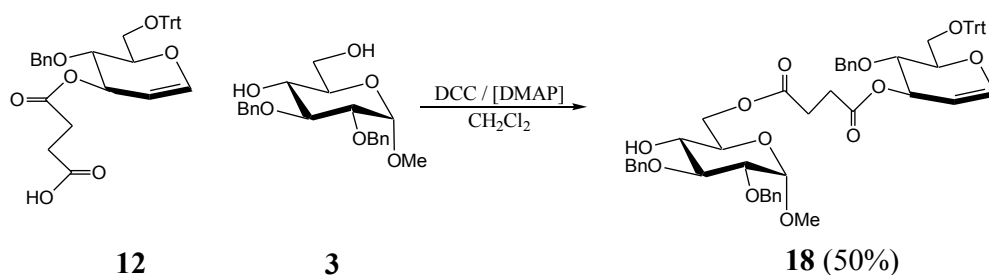
Schema 47: Intramolekulare Glycosylierung des vorverbrückten Glycosids **16**

Die $^1J_{\text{C-1,H-1}}$ -Kopplungskonstante von 172 Hz belegt die α -glycosidische Verknüpfung.

4.5.2.3 Verknüpfung des Spacers an der 3-Position des Donors sowie der 6- Position des Akzeptors

Nachdem die intramolekulare Glycosylierung des 3,3-vorverbrückten Glycosids **15** kein Produkt geliefert hatte und bei der Glycosylierung der 6,3-vorverbrückten Verbindung **16** in 51% Ausbeute das α -Anomer entstanden war, wurde nun ein vorverbrücktes Glycosid synthetisiert, welches über die 3-Position des Donors und der 6-Position des Akzeptor mit der Bernsteinsäurebrücke verknüpft ist. Das sich bei der Glycosylierung ausbildende cyclische Disaccharid würde wie bei der Glycosylierungen von Verbindung **4** und Verbindung **16** einen 13-Ring ergeben.

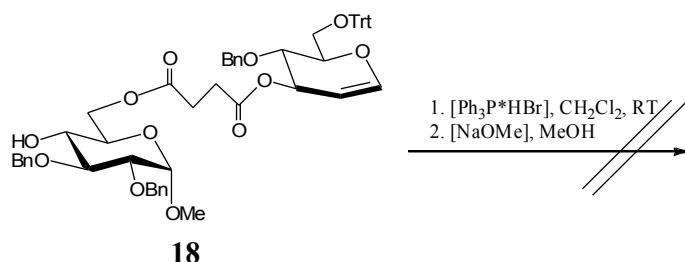
Dazu wurde der 3-succinylierte Glucalmonoester **12** mit dem Akzeptor **3** in 50% Ausbeute zu der 3,6-verknüpften Verbindung **18** umgesetzt werden.



Schema 48: Darstellung des 3,6-vorverbrückten Glycosids **18**

Die Position der Verknüpfung wird auch hier durch die Tieffeldverschiebung der ^{13}C -Resonanz von C-6' von 62.4 ppm bei Verbindung **3** nach 63.5 ppm bei Verbindung **18** belegt und der Tieffeldverschiebung der ^1H -Resonanzen von H-6a' und H-6b' von 3.75 ppm bzw. 3.76 ppm bei Verbindung **3** nach 4.21-4.24 ppm bzw. 4.40-4.46 ppm bei Verbindung **18**.

Obwohl sich bei der anschließenden Glycosylierung dünnschichtchromatographisch ein Umsatz erkennen ließ, konnte nach Entschützung und säulenchromatographischer Aufreinigung nur das Akzeptorglycosid **3** in 82% Ausbeute reisoliert werden.

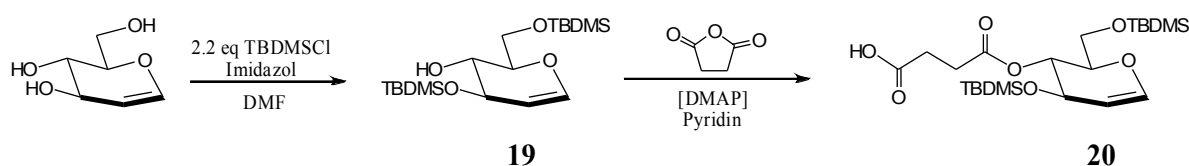


Schema 49: Umsetzung des 3,6-vorverbrückten Glycosids **18** mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.2.4 Verknüpfung des Spacers an der 4-Position des Donors sowie der 6- Position des Akzeptors

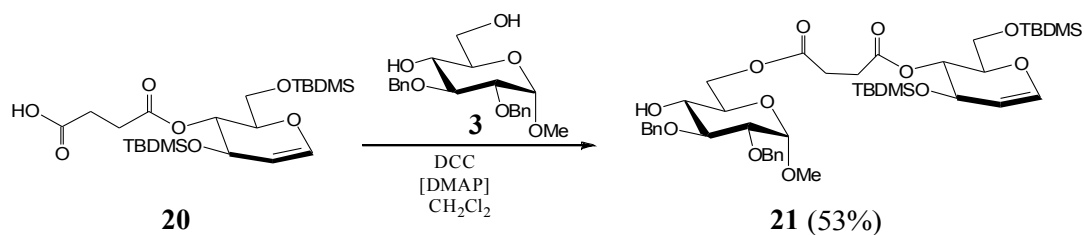
Da sich bei den intramolekularen Glycosylierungen des 6,6-vorverbrückten Disaccharides **4**, des 3,3-vorverbrückten Glycosids **15**, des 6,3-vorverbrückten Glycosids **16** und des 3,6-vorverbrückten Glycosids **18** kein β -2-Desoxyglycosid gebildet hatte, sollte der Spacer im Folgenden an die 4-Position des Donors geknüpft werden.

Dazu wurde das leicht aus D-Glucal darstellbare 3,6-Di-*O-tert*-butyldimethylsilyl-D-glucal^[108] **19** eingesetzt. Dieses wurde nach wässriger Aufarbeitung mit Bernsteinsäureanhydrid in Pyridin zum 4-succinylierten Donor **20** umgesetzt. Die Ausbeute über beide Stufen beträgt hier 67%.



Schema 50: Darstellung des 4-succinylierten Glucaldonors **20**

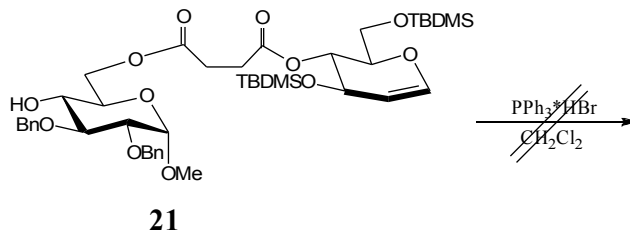
Im Anschluss wurde Verbindung **20** mit Verbindung **3** in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und einer katalytischer Menge DMAP in 53 % Ausbeute zum 4,6-vorverbrückten Glycosid **21** umgesetzt. Bei der dünnschichtchromatographischen Kontrolle waren ebenfalls Spuren einer zweiten neugebildeten Verbindung detektierbar. Dies deutet auf die Bildung des 4,4-verbrückten Regioisomers als Nebenprodukt hin, wurde jedoch nicht weiter verfolgt.



Schema 51: Darstellung des 4,6-vorverbrückten Glycosids **21**

Die Tieffeldverschiebung der ^1H -Resonanzen von H-6a' und H-6b' von 3.75 ppm bzw. 3.76 ppm bei Verbindung **3** nach 4.19 ppm bzw. 4.32 ppm bei Verbindung **21** sowie der C-6'-Resonanz von 62.4 ppm bei Verbindung **3** nach 63.5 ppm bei Verbindung **21** dient als Beleg für die Veresterung an Position 6 im Akzeptor.

Nach Umsetzung von Verbindung **21** mit einer katalytischen Menge Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.



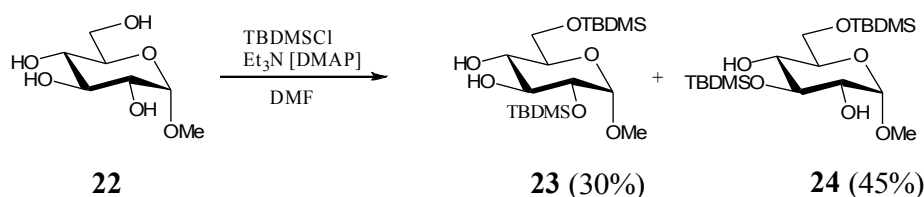
Schema 52: Umsetzung des 4,6-vorverbrückten Glycosids **21** mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.2.5 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Donors sowie der 6- Position des Akzeptors und anschließende Glycosylierung an die 2- bzw. die 3-Position des Akzeptors.

Nachdem bei den vorverbrückten Glycosiden **4**, **7**, **9**, **15**, **16**, **18** und **21** jeweils die 4-Position des Akzeptor unter Variation der Verbrückungsposition glycosyliert werden sollte, wurde als nächstes die Variation der Glycosylierungsposition unter Beibehaltung der 6,6-Vorverbrückung von Donor und Akzeptor untersucht. Die Verknüpfung erfolgte auch hier über die aufgrund ihrer erhöhten Reaktivität leichter zugänglichen primären 6-OH-Funktionen in Donor und Akzeptor.

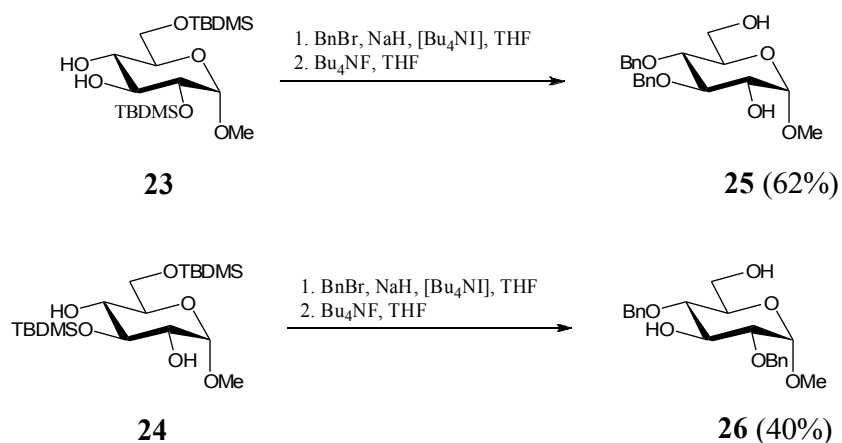
Wie auch bei den vorangegangenen Synthesen entschieden wir uns für die Variante, die jeweiligen Glycosylierungspositionen bereits bei der Veresterung ungeschützt einzusetzen, da aufgrund der höheren Reaktivität der 6-Position keine unerwünschten Regioisomere als Nebenprodukte zu erwarten waren.

Für die Synthese der dafür notwendigen Regioisomere Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **25**^[94] und Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **26**^[109] konnte man sich elegant zunutze machen, daß die Umsetzung von Methyl- α -D-glucopyranosid **22** mit 2.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylchlorsilan in DMF in einer Ausbeuten von 75% die Regiosomeren Methyl-2,6-di-*O-tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid **23** und Methyl-3,6-di-*O-tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid **24** im Verhältnis 2:3 liefert.^[110]



Schema 53: Darstellung der Regioisomeren von Methyl-2,6-di-*O-tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid **23** und Methyl-3,6-di-*O-tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid **24** ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid **22**

Die durch säulenchromatographische Trennung isolierten Silylderivate wurden anschließend jeweils benzyliert und desilyliert.

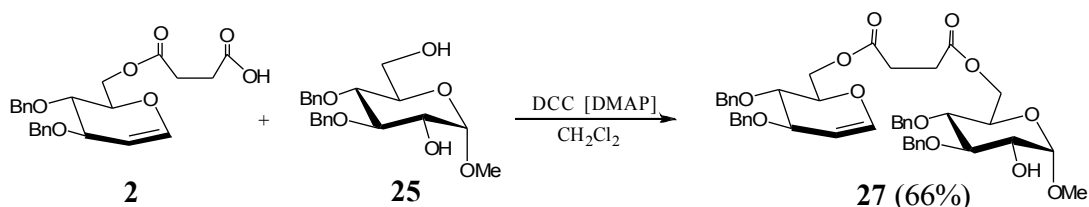


Schema 54: Darstellung von Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **25** und Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **26** ausgehend von den Regioisomeren Methyl-2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid **23** und Methyl-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid **24**.

Somit standen mit wenigen Schritten die beiden gewünschten Bausteine zur Verfügung.

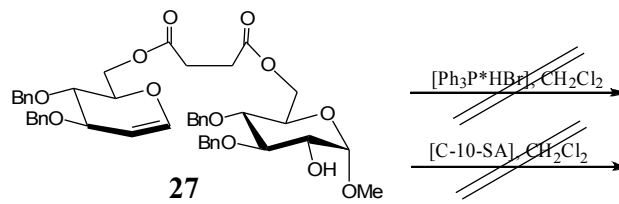
Als erstes wurde Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **25**^[94] mit dem succinylierten Glucalmonoester **2** regioselektiv in 66% Ausbeute an der 6-Position verknüpft.

Die Tieffeldverschiebung der ¹H-Resonanzen von H-6a' und H-6b' von 3.68-3.79 ppm bei Verbindung **25** nach 4.28-4.29 ppm bei Verbindung **27** sowie der C-6'-Resonanz von 61.9 ppm bei Verbindung **25** nach 63.4 ppm bei Verbindung **27** dient als Beleg für die Veresterung an Position 6 des Akzeptors.



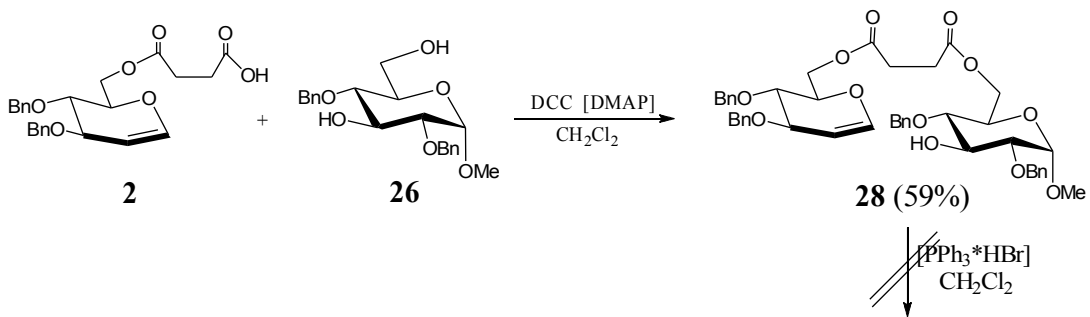
Schema 55: Darstellung des 6,6'-vorverbrückten Glycosids **27**

Bei der anschließenden Glycosylierung ließ sich jedoch sowohl bei Aktivierung mit Triphenylphosphinhydrobromid als auch mit Campfer-10-sulfonsäure anhand von dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle nur Zersetzung beobachten.



Schema 56: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **27** mit Triphenylphosphinhydrobromid und Campher-10-sulfonsäure

Die Darstellung des alternativen Regioisomers erfolgte durch Verknüpfung von **2** mit dem Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **26**^[109] regioselektiv in zufriedenstellenden 59% zum vorverbrückten Disaccharid **28**, jedoch war hier bei der anschließenden intramolekularen Glycosylierung dünn-schichtchromatographisch keine Umsetzung zu beobachten.



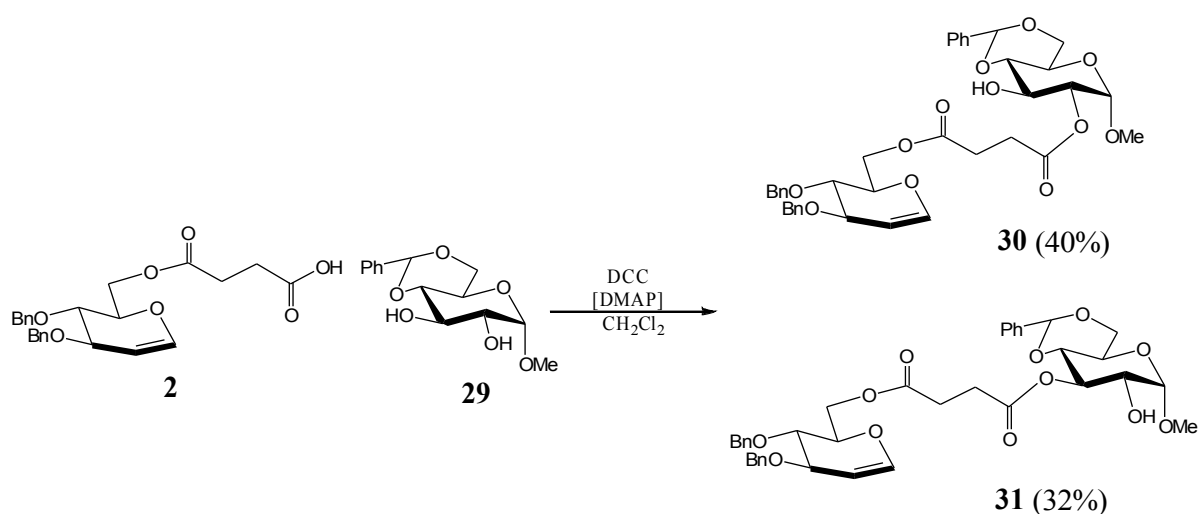
Schema 57: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **28** und Umsetzung mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.2.6 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Donors sowie der 2- bzw. der 3-Position des Akzeptors und anschließende Glycosylierung an die 3- bzw. die 2-Position des Akzeptors.

Nachdem die Umsetzungen der 6,6-vorverbrückten Glycoside **27** und **28** kein 2-Desoxyglycosid geliefert haben, wurde nun die Verbrückungspositionen in den vorverbrückten Glycosiden variiert um anschließend die 2- bzw. die 3-Position des Akzeptorbausteins zu glycosylieren.

Für die Darstellung der beiden regioisomeren 6,2- und 6,3-vorverknüpften Glycoside **30** und **31** wurde wieder vom 6-succinylierten Monoester **2** ausgegangen.

Umsetzung von **2** mit Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid^[111] **29** ergab die zu erwartende Regioisomerenmischung aus dem 6,2-verknüpften Isomer **30** in 40% und dem 6,3-verknüpften Isomer **31** in 32% Ausbeute.



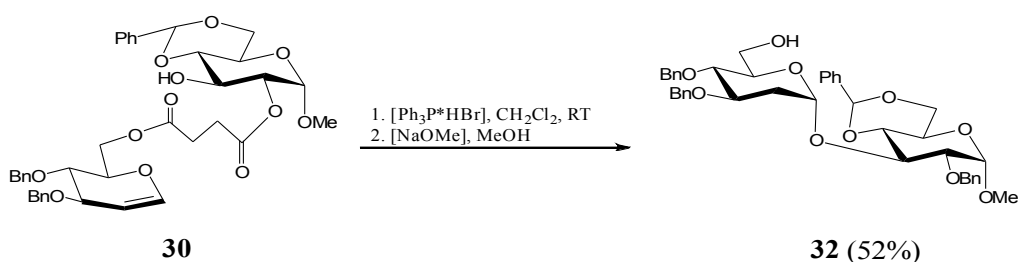
Schema 58: Darstellung der Regioisomeren aus 6,2- und 6,3-vorverbrückten Glycosid **30** und **31**

Die Identifikation der Regioisomere erfolgte wiederum über die Zuordnung der entsprechend tieffeldverschobenen NMR-Resonanzen.

Die Tieffeldverschiebung der ¹H-Resonanzen von H-2' von 3.59 ppm bei Verbindung **29** nach 4.81-4.84 ppm bei Verbindung **30** sowie der C-2'-Resonanz von 72.8 ppm bei Verbindung **29** nach 73.9 ppm bei Verbindung **30** dient als Beleg für die Veresterung an Position 2 im Akzeptor.

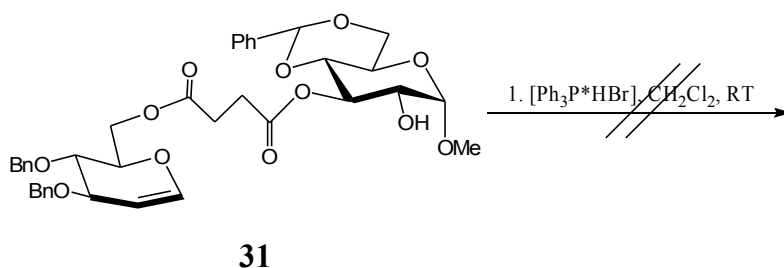
Bei Verbindung **31** findet eine Tieffeldverschiebung der ^1H -Resonanzen von H-3' von 3.89 ppm bei Verbindung **29** nach 5.34 ppm bei Verbindung **31** statt. Ebenfalls ist eine Tieffeldverschiebung der C-3'-Resonanz von 68.8 ppm bei Verbindung **29** nach 72.7 ppm bei Verbindung **31** zu beobachten.

Bei der Glycosylierung der 6,2-vorverbrückten Verbindung **30** konnte nach Abspaltung des Spacers das α -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte Disaccharid **32** in einer Ausbeute von 52 % erhalten werden.



Schema 59: Intramolekulare Glycosylierung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **30** zum α -(1 \rightarrow 3)-verknüpften 2-Desoxyglycosid **32**

Dagegen konnte bei der Glycosylierung der 6,3-vorverbrückten Verbindung **31** kein Umsatz festgestellt werden.



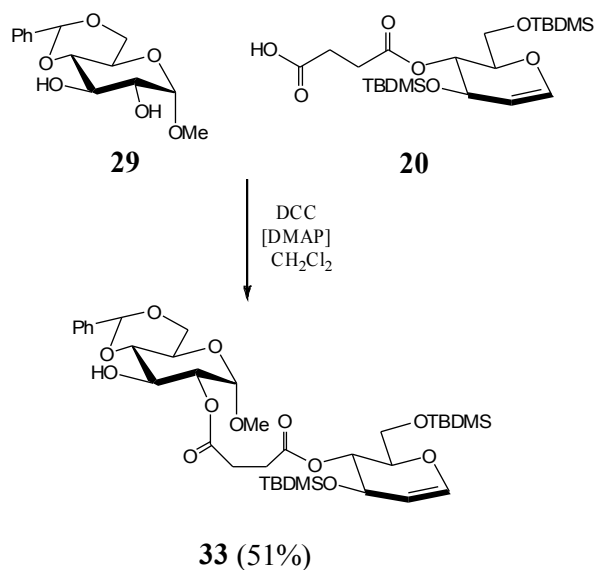
Schema 60: Umsetzung des 6,3-vorverbrückten Glycosids **31** mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.2.7 Verknüpfung des Spacers an der 4-Position des Donors sowie der 2-Position des Akzeptors und anschließende Glycosylierung an die 3-Position

Als nächstes sollte untersucht werden, welche Auswirkungen auf die Diastereoselektivität der intramolekularen Glycosylierung sich durch eine Verknüpfung der Brücke an die 4-Position des Donors und die 2-Position des Akzeptors ergeben.

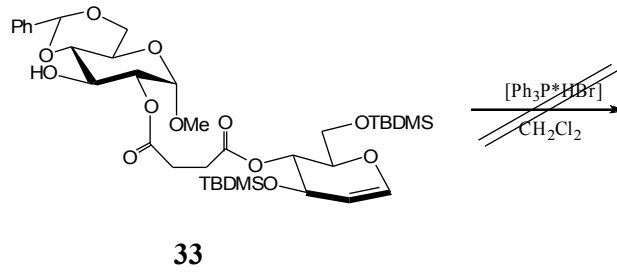
Dazu verknüpften wir den 4-succinylierten Donor **20** mit dem 2,3-OH-freien Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid **29**.

Ergab die Veresterung des 6-succinylierten Donors **2** mit Akzeptor **29** noch ein Regioisomerengemisch, so wurde hier, in einer Ausbeute von 51% ausschließlich das 4,2-vorverbrückte Glycosid **33** erhalten.



Schema 61: Darstellung des 4,2-vorverbrückten Glycosids **33**

Auch in diesem Fall konnte bei der Umsetzung mit Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan kein Glycosylierungsprodukt erhalten werden.



Schema 62: Umsetzung des 4,2-vorverbrückten Glycosids **33** mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.3 Variation der Konfiguration des Donors bzw. des Akzeptors

Nun sollte auch gezeigt werden, ob eine Änderung der Konfiguration an der Glycosylierungsposition des Akzeptormoleküls einen Einfluß auf die Stereoselektivität der intramolekularen Glycosylierung hat.

Desweiteren sollte untersucht werden, ob die Verwendung von Glucal- bzw. Galactalderivaten als Glycosyldonoren unterschiedliche Diastereoselektivitäten bei der intramolekularen Glycosylierung liefern würde.

Aus vorrangegangenen Untersuchungen ist bekannt^{[5][6][7][8][9][10]}, daß bei der intramolekularen Glycosylierung vorverbrückter Disaccharide sowohl die geometrischen als auch die topologischen Eigenschaften der Moleküle einen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Glycosylierungsreaktion haben können.

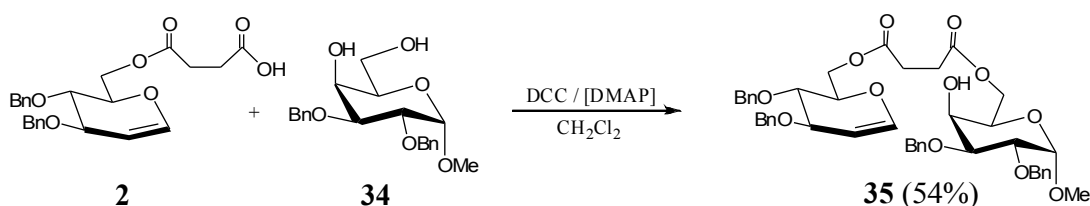
4.5.3.1 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Glucaldonors sowie der 6- Position des Galactoseakzeptors

Als erstes wurde untersucht, wie sich die Änderung der Konfiguration an der Glycosylierungsposition des Akzeptormoleküls auf die Selektivität der intramolekularen Glycosylierung auswirkt.

Wie auch bei den vorangegangenen Synthesen erfolgte auch hier die Verknüpfung von Donor und Akzeptor über die aufgrund ihrer erhöhten Reaktivität leichter zugänglichen primären 6-OH-Funktionen in Donor und Akzeptor.

Ebenso entschieden wir uns für die Variante, die jeweiligen Glycosylierungspositionen bereits bei der Veresterung ungeschützt einzusetzen, da aufgrund der höheren Reaktivität der 6-Position keine unerwünschten Regioisomere als Nebenprodukte zu erwarten waren.

Dazu wurde der Glycalmonoester **2** mit Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid **34**^{[11][12]} in 54% Ausbeute regioselektiv zum 6,6-verbrückten Diester **35** umgesetzt.

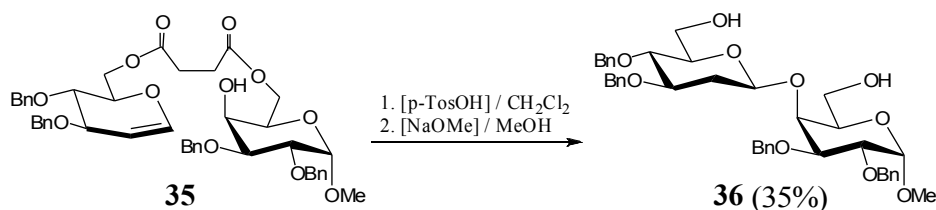


Schema 63: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **35**

Belegt wurde dies durch die Tieffeldverschiebung des ^{13}C -NMR-Signals der 6-Position von Verbindung **34** von 62.6 ppm nach 63.8 ppm bei Verbindung **35** sowie der Tieffeldverschiebungen der ^1H -NMR-Signale von H-6a' und H-6b' von 3.73 ppm bzw. 3.83 bei Verbindung **34** nach 4.39 ppm bei Verbindung **35**.

Anschließend wurde Verbindung **35** zunächst mit einer katalytischen Menge Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan umgesetzt. Im Gegensatz zu der Reaktion mit dem Glucoseakzeptor in Verbindung **4** zeigte sich keine Reaktion. Es ist bekannt, daß die 4-OH-Funktion von Galactose ein schlechtes Nucleophil darstellt.

Daraufhin wurden die Aktivatoren variiert. Auch Umsetzung mit Campher-10-sulfonsäure ergab keinen Umsatz, jedoch nach Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure reagierte Verbindung **35**, im Gegensatz zu den Umsetzungen von **7** und **9** vergleichsweise langsam, ab. Nach anschließender Abspaltung des Spacers nach ZEMPLEN und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte Verbindung **36** in 35% Ausbeute isoliert werden.



Schema 64: Intramolekulare Glycosylierung des 6,6'-vorverbrückten Glycosids **35** zum β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften-2-Desoxyglycosid **36**

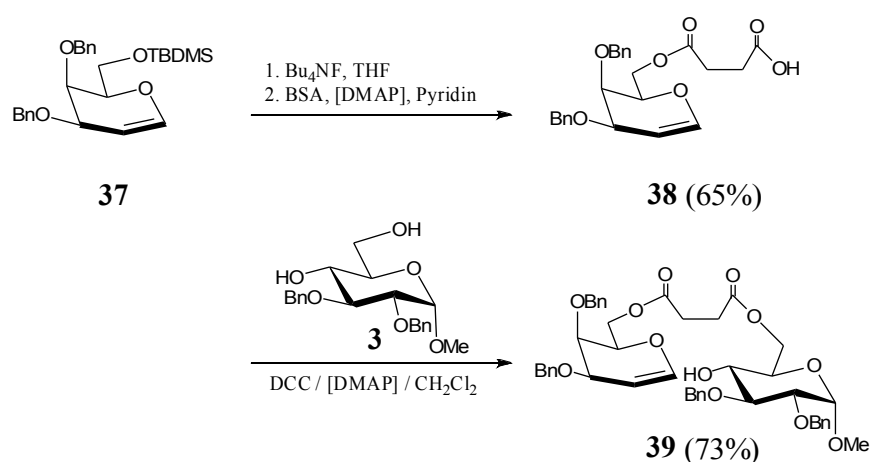
Die $^1J_{\text{C-1,H-1}}$ -Kopplungskonstante des anomeren Zentrums von 160.1 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 101.2 ppm sind ein deutliches Indiz für das Vorliegen eines β -verknüpften Disaccharides

4.5.3.2 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Galactaldonors sowie der 6-Position des Glucoseakzeptors

Im Anschluß wurde untersucht, wie sich eine Veränderung des Donors auf die Stereoselektivitäten auswirkt.

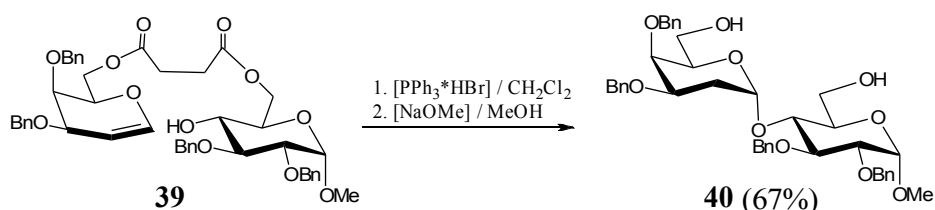
Dazu wurde das in 6 Stufen aus D-Galactose erhaltliche 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-D-galactal^[113] **37** zunächst mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF desilyliert und nach wässriger Aufarbeitung mit Bernsteinsäureanhydrid in Anwesenheit katalytischer Mengen DMAP in Pyridin zum Galactalmonoester **38** mit einer Ausbeute von 65% umgesetzt.

Dieser wird mit Akzeptorglycosid **3** in Anwesenheit von *N,N'*-Dicyclohexycarbodiimid und katalytischen Mengen DMAP in Dichlormethan in 73% Ausbeute regioselektiv zum 6,6-vorverbrückten Disaccharid **39** verestert. Belegt wurde dies durch die Tieffeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals der 6-Position von 62.4 ppm bei Verbindung **3** nach 63.8 ppm bei Verbindung **39** sowie der Tieffeldverschiebungen der ¹H-NMR-Signale von H-6a und H-6b von 3.75 ppm bzw. 3.76 bei ppm bei Verbindung **3** nach 4.36 ppm bzw. 4.45 ppm bei Verbindung **39**.



Schema 65: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **39**

Bei der anschließenden Glycosylierung nach Aktivierung mit Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan und nachfolgender Abspaltung des Succinatspacers unter ZEMPLEN-Bedingungen^[67] erhält man das α -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte 2-Desoxygalactosid **40** in einer Ausbeute von 67%.



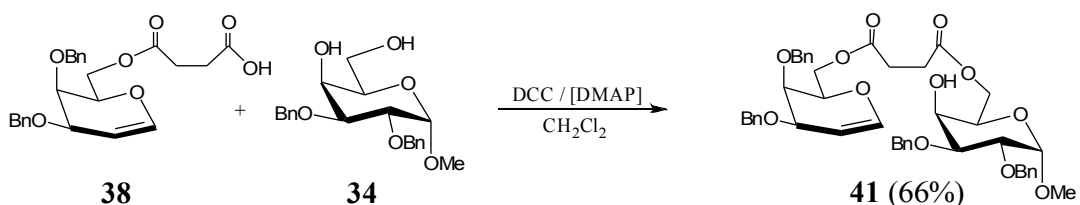
Schema 66: Intramolekulare Glycosylierung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **39**

4.5.3.3 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Galactaldonors sowie der 6-Position des Galactoseakzeptors

Als nächstes wurde der Galactalmonoester **38** mit dem Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosidakzeptor **34** verestert.

In Anwesenheit von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und einer katalytischen Menge DMAP in Dichlormethan verläuft die Reaktion in einer Ausbeute von 66% regioselektiv zum 6,6-vorverbrückten Diester **41**.

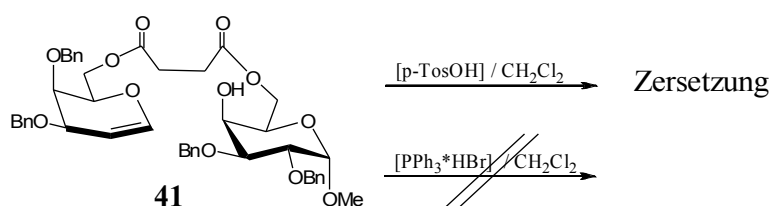
Belegt wurde dies durch die Tieffeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals der 6-Position von Verbindung **33** von 62.6 ppm nach 63.8 ppm bei Verbindung **39** sowie der Tieffeldverschiebungen der ¹H-NMR-Signale von H-6a' und H-6b' von 3.73 ppm bzw. 3.83 bei Verbindung **33** nach 4.23-4.31 ppm bzw. 4.51 ppm bei Verbindung **39**.



Schema 67: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **41**

Da bei Verbindung **35** der Galactoseakzeptor nur bei Aktivierung mit *para*-Toluolsulfonsäure glycosyliert werden konnte wurde auch hier zunächst diese Aktivierungsmöglichkeit verwendet.

Auf dem Dünnschichtchromatogramm konnte nach einer Stunde Reaktionszeit neben Edukt und sehr polaren Verbindungen, die auf Zersetzung hindeuten auch eine unpolare Substanz detektiert werden. Nach zwei Stunden jedoch konnten nur noch Zersetzungsprodukte detektiert werden und die Reaktion wurde abgebrochen.



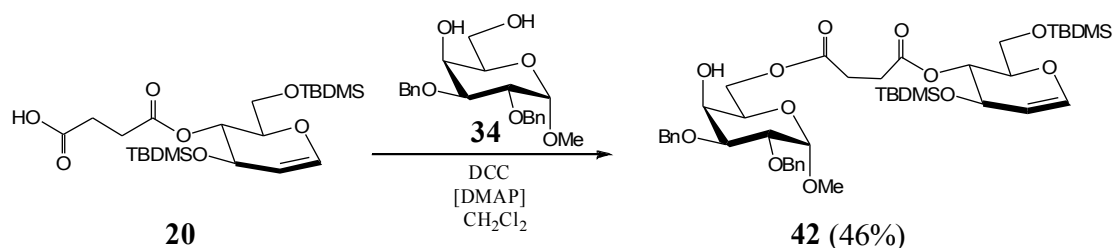
Schema 68: Umsetzung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **41** mit Triphenylphosphinhydrobromid bzw. *p*-Toluolsulfonsäure

Anschließend wurde die Reaktion unter Triphenylphosphinhydrobromid-Aktivierung wiederholt. Hier war erwartungsgemäß keine Reaktion zu beobachten.

4.5.3.4 Verknüpfung des Spacers an der 4-Position des Glucaldonors sowie der 6- Position des Galactoseakzeptors

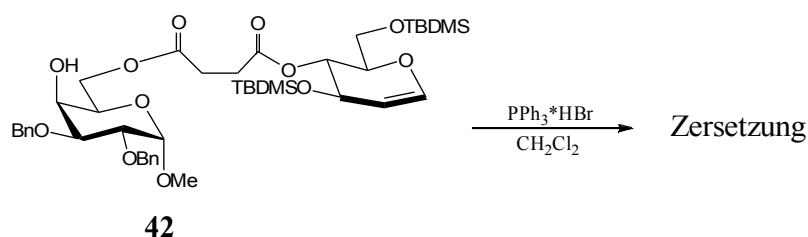
Nachdem beim 6,6-vorverbrückten Glycosid **34** durch Änderung der Konfiguration an der Glycosylierungsposition des Akzeptors, jedoch auch dadurch notwendiger Änderung des Aktivators, eine Änderung der Diastereoselektivität bei der intramolekularen Glycosylierung erreicht werden konnte, wurde auch bei den 4,6-verbrückten Glycosiden der Einfluß der Konfiguration des Akzeptors auf die Diastereoselektivität der intramolekularen Glycosylierung untersucht.

Obwohl bereits bei der Umsetzung von Verbindung **21** mit Triphenylphosphinhydrobromid kein Glycosylierungsprodukt erhalten werden konnte, wurde Verbindung **20** dennoch auch mit Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid **34** in 46% Ausbeute zum Diester **42** verknüpft. Belegt wurde dies durch die Tieffeldverschiebung des ^{13}C -NMR-Signals der 6-Position von Verbindung **34** von 62.6 ppm nach 63.8 ppm bei Verbindung **42** sowie der Tieffeldverschiebungen der ^1H -NMR-Signale von H-6a' und H-6b' von 3.73 ppm bzw. 3.83 bei Verbindung **34** nach 4.16-4.27 ppm bei Verbindung **42**.



Schema 69: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **42**

Bei der nachfolgenden Glycosylierung unter Aktivierung mit Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan war nach einer Stunde dünn-schichtchromatographisch jedoch ebenfalls nur Zersetzung zu detektieren.



Schema 70: Umsetzung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **42** mit Triphenylphosphinhydrobromid

4.5.3.5 Verknüpfung des Spacers an der 6-Position des Glucaldonors sowie der 6- Position des Mannoseakzeptors und anschließende Glycosylierung an die 2- bzw. 3-Position

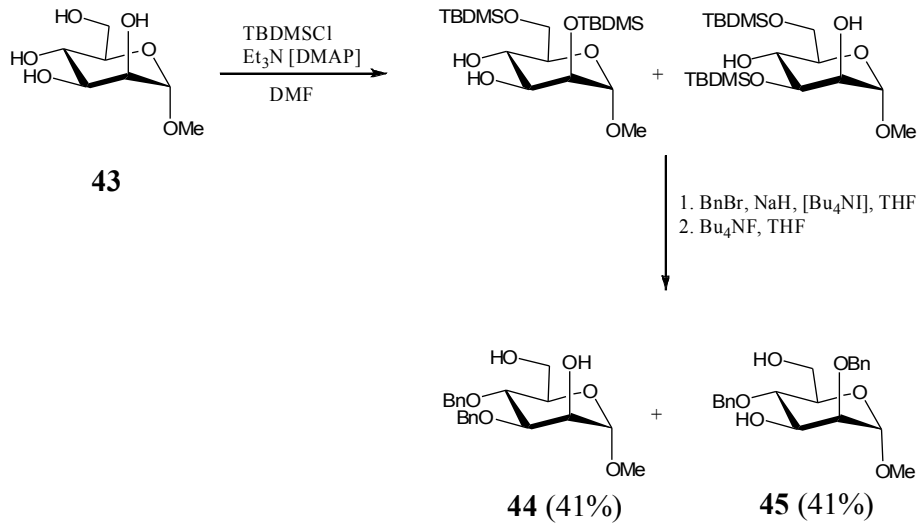
Wurde bei den vorrangegangenen Beispielen **4** und **35**, **37** und **39** sowie **21** und **42** jeweils die Konfiguration an C-4 des Akzeptors variiert und läßt ein Vergleich der Ergebnisse der Glycosylierungen von Verbindungen **4** und **35** auf einen Einfluss der Konfiguration am Akzeptorkohlenstoff schliessen, sollte nun die Konfiguration an C-2 bzw. C-3 des Akzeptors als Glycosylierungsposition variiert werden.

Analog zur Variation der Glycosylierungsposition am Glucoseakzeptor bei den Verbindungen **27** und **28** sollten nun auch von Methyl- α -D-mannosid Derivate dargestellt werden, welche es erlauben, zunächst durch Umsetzung mit dem Glucalmonoester **2** den 6,6-verbrückten Diester zu erhalten, welcher im Anschluß an der 2-OH- bzw. der 3-OH-Position glycosyliert werden kann.

Für die Synthese der dafür notwendigen Regioisomere Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid **44**^[82] und Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid **45**^[82] wurde Methyl- α -D-mannopyranosid **43** mit 2.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylchlorsilan in DMF zu dem Regioisomerengemisch aus Methyl-2,6-di-*O-tert*-butyldimethylsilyl- α -D-mannopyranosid und Methyl-3,6-di-*O-tert*-butyldimethylsilyl- α -D-gluco-pyranosid umgesetzt.

Dieses wurde anschließend ohne Trennung der Regioisomere zunächst benzyliert und nach wässriger Aufarbeitung desilyliert.

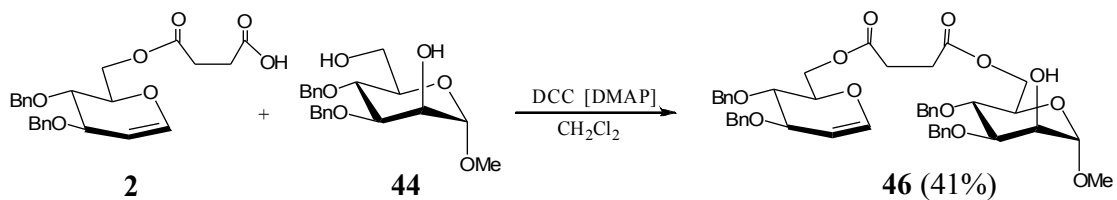
Nach säulenchromatographischer Auftrennung konnten die beiden Regioisomere **44** und **45** jeweils in 41% Ausbeute über drei Stufen isoliert werden.



Schema 71: Darstellung von Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid **44** und Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid **45** ausgehend von Methyl- α -D-mannopyranosid **43**

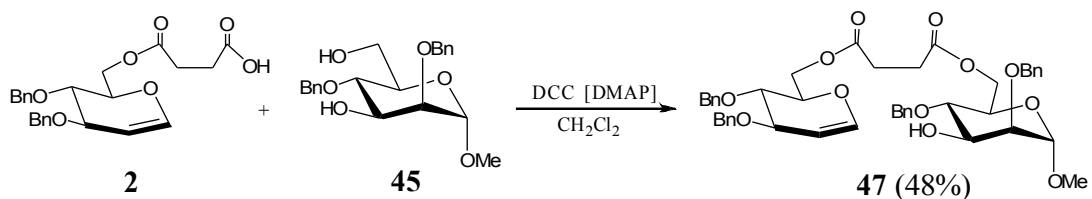
Im Anschluss wurden die Mannoside **44** und **45** mit dem Glucalmonoester **2** regioselektiv an der 6-Position verestert.

Dies führt bei Verbindung **44** in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexycarbodiimid und katalytischen Mengen DMAP in Dichlormethan in einer Ausbeute von 41% zum Diester **46**.



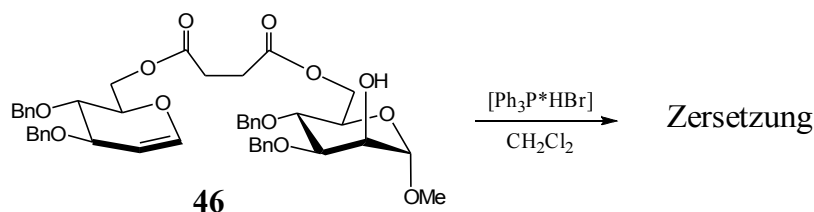
Schema 72: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **46**

Die Umsetzung von Mannosid **45** mit **2** unter denselben Reaktionsbedingungen liefert in 48% Ausbeute das vorverbrückte Glycosid **47**.



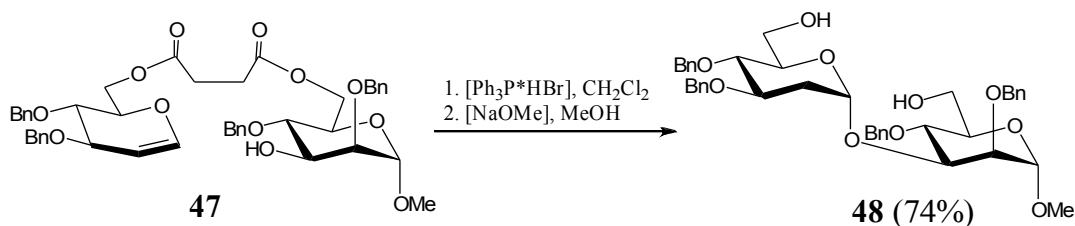
Schema 73: Darstellung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **47**

Die intramolekulare Glycosylierung von Verbindung **46** lieferte kein Produkt. Bereits bei Umsetzung mit dem milden Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan waren nach 15 Minuten dünnschichtchromatographisch lediglich Zersetzungsprodukte zu detektieren.



Schema 74: Umsetzung des 6,6'-vorverbrückten Glycosids **46** mit Triphenylphosphinhydrobromid

Umsetzung von Verbindung **47** mit Triphenylphosphinhydrobromid in Dichlormethan lieferte dagegen nach Abspaltung des Succinatpacers in 74% Ausbeute das α -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte Disaccharid **48**.



Schema 75: Intramolekulare Glycosylierung des 6,6'-vorverbrückten Glycosids **48** zum α -(1 \rightarrow 4)-verknüpften 2-Desoxyglycosids **48**

Da im Gegensatz zu Verbindung **47** bei der Umsetzung von Verbindung **28** kein Glycosylierungsprodukt erhalten werden konnte, kann hier keine Aussage bzgl. der Diastereoselektivität in Abhängigkeit der der Konfiguration des Kohlenstoffes an der Glycosylierungsposition gemacht werden.

4.5.4 Übersicht der Ergebnisse'

Edukt	Verknüpfung an		Spacer	Glycosylierungs- position	Ringgröße des cyclischen Disaccharides	Ausbeute nach Abspaltung des Spacers	$\alpha:\beta$	Produkt
	Donor	Akzeptor						
4	6 (Glc)	6 (Glc)	Bernsteinsäure	4	14	46%	100:0	5
7	6 (Glc)	6 (Glc)	Malonsäure	4	13	53%	100:0	5
9	6 (Glc)	6 (Glc)	Phthalsäure	4	14	42% / 62 %	100:0	5
15	3 (Glc)	3 (Glc)	Bernsteinsäure	4	(12)	0%	---	---
16	6 (Glc)	3 (Glc)	Bernsteinsäure	4	13	51%	100:0	17
18	3 (Glc)	6 (Glc)	Bernsteinsäure	4	(13)	0%	---	---
21	4 (Glc)	6 (Glc)	Bernsteinsäure	4	(14)	0%	---	---
27	6 (Glc)	6 (Glc)	Bernsteinsäure	2	(16)	0%	---	---
28	6 (Glc)	6 (Glc)	Bernsteinsäure	3	(15)	0%	---	---
30	6 (Glc)	2 (Glc)	Bernsteinsäure	3	13	52%	100:0	32
31	6 (Glc)	3 (Glc)	Bernsteinsäure	2	(13)	0%	---	---
33	4 (Glc)	2 (Glc)	Bernsteinsäure	3	(13)	0%	---	---
35	6 (Glc)	6 (Gal)	Bernsteinsäure	4	14	35%	0:100	36
39	6 (Gal)	6 (Glc)	Bernsteinsäure	4	14	67%	100:0	40
41	6 (Gal)	6 (Gal)	Bernsteinsäure	4	14	0%	---	---
42	4 (Glc)	6 (Gal)	Bernsteinsäure	4	(14)	0%	---	---
46	6 (Glc)	6 (Man)	Bernsteinsäure	2	(16)	0%	---	---
47	6 (Glc)	6 (Man)	Bernsteinsäure	3	15	74%	100:0	48

Tabelle 2: Übersicht der durchgeführten intramolekularen Glycosylierungen

Bei den vorverbrückten Glycosiden **4** und **35** war es möglich, durch Umkehrung der Konfiguration am Akzeptorkohlenstoff die Diastereoselektivität der Glycosylierung umzukehren.

Auffälligerweise entstanden bei den intramolekularen Glycosylierungen mit Glycaldonoren keine Anomerenmischungen. Dieses Ergebnis kann ein Hinweis dafür sein, dass für den Fall von Glycaldonoren auf Grund des fehlenden Substituenten an C-2 der Einfluß der Verbrückung auf die Diastereoselektivität der Glycosylierung höherer ist als z.B. bei der intramolekularen Glycosylierung mit Mannosyldonoren.^[68]

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Die Reihenfolge der Versuchsbeschreibungen entspricht der Gliederung des allgemeinen Teils. Zur Auswertung der Versuche, Isolierung der Produkte sowie deren Charakterisierung wurden folgende Geräte verwendet:

¹H-NMR-Spektren: Bruker AC 300F (300MHz)
Bruker Avance 400 (400 MHz)
Bruker DRX 500 (500 MHz)

¹³C-NMR-Spektren: Bruker AC 300F (75.5MHz)
Bruker Avance 400 (100 MHz)
Bruker DRX 500 (126 MHz)

Die chemischen Verschiebungen beziehen auf sich Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard und werden in δ [ppm] angegeben.

Als Lösungsmittel wurde ausschließlich Deuteriochloroform verwendet.

Die Auswertung der Spektren erfolgte erster Ordnung. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Aufnahme von DEPT 135-Spektren sowie zweidimensionale H,H- und C,H-Korrelationsspektren (¹H,¹H-COSY und ¹³C,¹H-COSY).

Bei magnetisch nicht äquivalenten geminalen Protonen erhielt das Proton mit der Resonanz bei tieferem Feld den Index a, das bei höherem Feld den Index b.

Signale, die vertauscht sein können, wurden mit dem Index * gekennzeichnet.

Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz [Hz] angegeben.

Die Multiplizitäten werden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet:

s	Singulett	dd	Dublett von Dublett
d	Dublett	ddd	Dublett von Dublett von Dublett
t	Triplet	m	Multiplet
b	breites Signal		

Elementaranalysen: C-H-N-S-Analysator Euro EA 300 (HEKAtech)

Massenfeinbestimmungen: Massenspektrometer Bruker Apex II FT-ICR-MS (FAB)

Drehwerte: Polarimeter Modell 341 (Perkin-Elmer). Die Messungen wurden in einer 10 cm langen Quarzküvette bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) durchgeführt.

Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparatur Modell SMP-20 (Büchi).

Analytische Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-Polygram SIL G/UV254-Fertigfolien (Macherey & Nagel). Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung oder durch Verkohlung nach Besprühen mit 5%iger ethanolischer Schwefelsäurelösung.

Präparative Säulenchromatographie: Glassäulen verschiedener Größen, gepackt mit Kieselgel S, Korngröße 0.032-0.063 mm, Macherey & Nagel. Die verwendeten Laufmittelgemische werden in den entsprechenden Arbeitsvorschriften angegeben.

Arbeitsweise: Alle Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Methoden gereinigt und getrocknet. Jede Lösung wurde vor Entfernung des Lösungsmittels über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend bei einer Temperatur < 40°C im Vakuum aufkonzentriert.

Reagenzien und Materialien:

Acetonitril, puriss. (FLUKA), Anionenaustauscher Amberlite IR-120 (ACROS), Benzaldehyddimethylacetal (ALDRICH), Benzoylchlorid (FLUKA), Benzylbromid (FLUKA), Bernsteinsäureanhydrid (FLUKA), Bisdibutylzinnoxid (FLUKA), Bromwasserstoff, 33%ige Lösung in Eisessig (FLUKA), Campher-10-sulfonsäure (FLUKA), Celite 503 (FLUKA), D-Glucose (Fluka), Dibutylzinnoxid (FLUKA), 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan, Meldrumsäure (FLUKA), Chlortriphenylmethan (FLUKA), 4-(Dimethylamino)pyridin (FLUKA), 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (RIEDEL-DE-HAEN), Imidazol (RIEDEL-DE-HAEN), Kationenaustauscher Dowex 2x8 H⁺-Form (ACROS), Methyl- α -D-glucopyranosid (FLUKA) Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid (FLUKA), Methyl- α -D-mannopyranosid (FLUKA), Molekularsieb 4Å (ROTH), Natriumacetat,

wasserfrei (FLUKA), Natriumcyanoborhydrid (FLUKA), Natriumhydrid (FLUKA), Natriummethanolat (1M Lösung in Methanol), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (FLUKA), Phthalsäureanhydrid (FLUKA), Pyridin (FLUKA), Sicapent[®] (MERCK), *tert*-Butyldimethylchlorsilan (FLUKA), Tetrabutylammoniumbromid (FLUKA), Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (FLUKA), *p*-Toluolsulfonsäure (MERCK), Triethylamin (FLUKA), Trifluoressigsäure (FLUKA), Triphenylphosphinhydrobromid (FLUKA)

5.2 Umsetzungen

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Veresterung mit Bernsteinsäureanhydrid

Zu einer Lösung der Alkoholkomponente, in allen Fällen selektiv geschützte Glycalderivate, werden in Pyridin zunächst 3 Äquivalente Bernsteinsäureanhydrid sowie eine katalytische Menge DMAP gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. In Einzelfällen wurde Bernsteinsäureanhydrid nachdosiert. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wird mit eiskalter, verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 2: Veresterung mit DCC und DMAP

Eine Lösung von Säurekomponente und Alkoholkomponente in Dichlormethan wird mit einer katalytischen Menge DMAP versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von DCC in Dichlormethan zugetropft.

Nach Beendigung der Reaktion wird der ausgefallene Harnstoff zunächst über eine Celite-Schicht filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 3 Intramolekulare Glycosylierung

Eine Lösung der zu glycosylierenden Verbindung in absolutem Dichlormethan wird mit einer katalytischen Menge des Aktivators versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit basischem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 4 Deacylierung nach ZEMPLÈN

Die Lösung des zu entschützenden Glycosids (1 mmol) in absolutem Methanol (10 ml) wird mit einer 1M Natriummethanolat-Lösung in Methanol bis zur leicht alkalischen Reaktion versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Ionenaustauscher (DOWEX 50XW8 H⁺) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 5 Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin

Zu einer Lösung des Alkohols in Pyridin (1mmol Alkohol / 5 ml Pyridin) werden 5 ml Essigsäureanhydrid gegeben und bei Raumtemperatur gerührt.

Nach vollständiger Acetylierung wird auf Eiswasser gegossen und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt.

5.2.2 Zu Kapitel 4.6.1

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(3-carboxypropanoyl)-*D*-glucal (**2**)

Durchführung nach AAV 1. Zu einer Lösung von 4.82 g (14.8 mmol) 3,4-Di-*O*-benzyl-*D*-glucal^[63] in 150 ml Pyridin werden 4.43 g (44.3 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und eine Spatelspitze DMAP gegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert (Petrolether-Acton 2:1). Das erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 4.40 g (10.3 mmol, 70%) **2**

$[\alpha]_D = +8^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.59 (4H, s, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.76 (1H, dd, $^3J_{\text{H-4,H-5}}=8.3$ Hz, H-4), 4.05-4.10 (1H, m, $^3J_{\text{H-4,H-5}}=8.3$ Hz, H-5), 4.19-4.21 (1H, m, H-3), 4.38-4.41 (2H, m, H-6a, H-6b), 4.53 (1H, d, $J_{\text{gem.}} = -11.6$ Hz, PhCH_2O), 4.64 (2H, d, $J_{\text{gem.}} = -11.4$ Hz, PhCH_2O), 4.83 (1H, d, $J_{\text{gem.}} = -11.4$ Hz, PhCH_2O), 4.89 (1H, dd, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 6.2$ Hz, H-2), 6.37 (1H, d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 6.2$ Hz, H-1), 7.27-7.34 (10H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): 28.3 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 28.9 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) 62.9 (C-6), 70.5, 73.6 (2 x PhCH_2), 73.8 (C-4), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 100.0 (C-2), 127.8, 127.8, 127.9, 128.1, 128.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.8, 138.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 144.3 (C-1), 172.0 (COOC), 177.7 (COOH).

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -*D*-glucopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-*D*-glucal (**4**)

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (0.77 g, 1.8 mmol) und Verbindung **3** (0.81 g, 2.17 mmol), DCC (0.45 g, 2.17 mmol) und DMAP in 50 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether- Ethylacetat 4:3).

Ausbeute: 1.03g (1.3 mmol, 73%) **4**

$[\alpha]_D = +7.9^\circ$ ($c=0.9$, CHCl_3)

FAB-MS für $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ (m/z 782): 805 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.61 (s, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.42-3.51 (m, 1H, H-2'), 3.72-3.81 (m, 4H, H-4; H-3'; H-4'; H-5'), 4.0-4.08 (m, 1H, H-5), 4.18-4.20 (m, 1H, H-3), 4.22-4.27 (m, 1H, H-6'b*), 4.37-4.43 (m, 3H, H-6a; H-6a'; H-6b*), 4.53 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.9$ Hz, OCH_2Ph), 4.60-4.66 (m, 4H, H-1'; 3x OCH_2Ph),

4.74-4.77 (m, 2H, 2x OCH₂Ph), 4.82 (d, 1H, J_{gem.} = -11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.88 (dd, 1H, 3J_{H-1, H-2} = 6.1 Hz, 3J_{H-2, H-3} = 2.8 Hz, H-2), 6.36 (d~bdd, 1H, H-1); 7.15-7.36 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.9, 28.9 (OCCH₂CH₂CO), 55.2 (OCH₃), 62.9, 63.5 (C-6, C-6'), 69.2, 69.9 (C-4', C-5'), 70.5, 73.2, 73.5 (3x PhCH₂O), 73.8 (C-4), 74.9 (C-5), 75.2 (C-3), 75.5 (PhCH₂O), 79.5 (C-2'), 81.2 (C-3'), 98.2 (C-1'), 100.0 (C-2), 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.5, 128.5, 129.1 (C_{arom.}), 137.8, 138.0, 138.1, 138.8 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 171.7, 172.0 (OCCH₂CH₂CO).

C₄₅H₅₀O₁₂: (782.9): ber.: C 69.04 H 6.44

gem.: C 69.15 H 6.55

Intramolekulare Glycosylierung von (4):

Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (5)

1. Nach AAV 3 werden 584 mg (0.8 mmol) Verbindung **4** und eine katalytische Menge *para*-Toluolsulfonsäure in 20 ml abs. Dichlormethan 2 h bei RT umgesetzt.

Anschließende dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Toluol-Aceton 5:2) läßt auf Zersetzung der Verbindung schließen.

2. Nach AAV 3 werden 0.70 g (0.9 mmol) Verbindung **4** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan 2 h bei RT umgesetzt.

Der Rückstand wird in 20 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 desuccinyliert und das erhaltene Öl chromatographiert (Toluol-Aceton 5:2).

Ausbeute: 0.288 g (0.41 mmol, 46%) (**5**)

[α]_D = +26° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.51-1.58 (m, 1H, H-2_{ax.}), 1.99-2.02 (m, 1H, H-2_{eq.}), 3.01-3.05 (bs, 2H, OH), 3.23-3.28 (m, 1H, H-4), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.48-3.59 (m, 3H, H-2', H-5', H-6a*), 3.66-3.72 (m, 2H, H-6a*, H-5), 3.78-3.93 (m, 5H, H-3, H-3', H-4', H-6b, H-6b'), 4.54-4.65 (m, 5 H, H-1', 5x OCH₂Ph), 4.71 (d, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, 1H, OCH₂Ph), 5.00 (d, 1H, OCH₂Ph), 5.44 (bs, 1H, H-1), 7.26-7.30 (m, 20 H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 35.1 (C-2), 55.2 (OCH₃), 60.6, 62.4 (C-6, C-6'), 70.3 (C-5'), 71.6 (OCH₂Ph), 72.9 (C-5), 73.2 (OCH₂Ph), 73.9 (C-4'), 74.6, 75.5 (2x OCH₂Ph), 76.8 (C-3),

78.4 (C-4), 80.1 (C-2'), 82.2 (C-3'), 97.9 (C-1'), 98.7 (C-1, $^1J_{C-1,H-1}=171.7$ Hz), 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.4, 128.4, 129.0 ($C_{arom.}$), 137.9, 138.0, 138.4, 138.5 ($C_{quart.}$).

$C_{41}H_{48}O_{10}$ (700.8): ber.: C 70.27 H 6.90

gem.: C 70.09 H 6.88

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(2-carboxyethanoyl)-*D*-glucal (6)

Zu einer Lösung von 2.08 g (6.4 mmol) 3,4-Di-*O*-benzyl-*D*-glucal^[63] in 50 ml abs. Toluol werden 1.38 g (9.6 mmol) 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und chromatographiert (Petrolether-Aceton 2:1). Man erhält **6** als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.26 g (3.06 mmol, 47%) **6**

$[\alpha]_D = +1.2^\circ$ ($c=1$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.41 (2H, s, $COCH_2CO$), 3.80 (1H, dd, $^3J_{H-4,H-5}=8,3$ Hz, H-4), 4.12 (1H, dd, $^3J_{H-4,H-5}=8,3$ Hz, H-5), 4.22 (1H, H-3), 4.47 (2H, bd, H-6a,H-6b), 4.54-4.85 (m, 4H, $2 \times CH_2Ph$), 4.91 (dd, 1H, $^3J_{H-1,H-2}=6,1$ Hz, H-2), 6.38 (1H, $^3J_{H-1,H-2}=6,1$ Hz, H-1), 7.11-7.41 (10 H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 41.3 ($COCH_2CO$), 63.6 (C-6), 70.6, 73.7 (2 x $PhCH_2$), 73.7 (C-4), 74.9 (C-5), 75.4 (C-3), 100.1 (C-2), 125.1, 125.4, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 129.1 ($C_{arom.}$), 138.1, 139.9 ($C_{quart.}$), 144.4 (C-1), 167.1 (COOC), 169.9 (COOH).

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -*D*-glucopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylethanoyl]-*D*-glucal (7)

Nach AAV 2 werden Verbindung **7** (1.08 g, 2.6 mmol) und Verbindung **3** (1.07 g, 2.86 mmol), DCC (0.59 g, 2.86 mmol) und DMAP in 75 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Aceton 2:1).

Ausbeute: 1.16 g (1.5 mmol, 58%)

$[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c=1$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (s, 2H, $COCH_2CO$), 3.43-3.50 (m, 2H, H-2', H-5'), 3.71-3.80 (m, 3H, H-4; H-3'; H-4'), 4.08-4.10

(m, 1H, H-5), 4.17-4.18 (m, 1H, H-3), 4.31-4.43 (m, 4H, H-6a, H-6b, H-6'a, H-6'b), 4.52 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.59-4.66 (m, 4H, H-1', 3x OCH_2Ph), 4.72-4.76 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.81 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.86 (dd, 1H, ${}^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, ${}^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, H-2), 4.98 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.4$ Hz, OCH_2Ph), 6.35 (dd, 1H, ${}^3J_{1,2} = 6.1$ Hz, H-1), 7.13-7.36 (m, 20H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

${}^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3): 41.2 (OCCH_2CO), 55.3 (OCH_3), 63.7, 64.4 (C-6, C-6'), 69.1, 69.9 (C-4', C-5'), 70.5, 73.2, 73.6 (PhCH_2O), 73.7 (C-4), 74.8 (C-5), 75.0 (C-3), 75.6 (PhCH_2O), 79.6 (C-2'), 81.3 (C-3'), 98.2 (C-1'), 100.1 (C-2), 125.4, 127.8, 128.0, 128.1, 128.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.8, 138.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 144.3 (C-1); 166.1, 166.4 (OCCH_2CO).

$\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{O}_{12}$: (768,9): ber.: C 68.74 H 6.29

gem.: C 68.97 H 6.22

Intramolekulare Glycosylierung von (7):

Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (5)

Nach AAV 3 werden 0.42 g (0.55 mmol) Verbindung 7 und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan unter Argonatmosphäre für 1 h bei 0°C umgesetzt.

Der Rückstand wird in 40 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 desuccinyliert und das erhaltene Öl chromatographiert. (Toluol-Aceton 4:1).

Ausbeute: 0.200 g (0.29 mmol, 53%) Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (5)

$[\alpha]_{\text{D}} = +21^\circ$ (c=1 CHCl_3)

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(2-carboxybenzoyl)-D-glucal (8)

Zu einer Lösung von 2.02 g (6.2 mmol) 3,4-Di-*O*-benzyl-D-glucal^[63] in 50 ml Pyridin werden 1.1 g (7.4 mmol) Phthalsäureanhydrid und eine Spatelspitze DMAP gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel im Vakuum eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wird mit eiskalter, verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach

Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether-Aceton 3:2). Man erhält **8** als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.65 g (3.48 mmol, 56%) **8**

$[\alpha]_D = +5.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.84-3.88 (m, 1H, H-4), 4.23-4.27 (m, 2H, H-3, H-5), 4.55-4.72 (m, 5H, H-6', H-6b, 3 x OCH₂), 4.85 (d, 1H, J_{gem.} = -11.1 Hz, OCH₂), 4.92 (dd, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 5.8 Hz, ³J_{H-2,H-3} = 2.5 Hz, H-2), 6.43 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 5.8 Hz, H-1), 7.28-7.87 (m, 15 H, H_{arom.})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 63.8 (C-6), 70.5, 73.5 (2x PhCH₂), 73.9 (C-4), 74.8, 74.9 (C-3; C-5), 99.8 (C-2), 128.1, 128.1, 128.1, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 130.0, 131.4, 132.0, 132.7 (C_{arom.}), 132.5, 137.9, 138.1, 138.2 (C_{quart.}), 144.6 (C-1), 167.8, 171.5 (CO).

3,4-Di-O-benzyl-6-O-[(2,3-di-O-benzyl-1-O-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)phthaloyl]-D-glucal (9**)**

Nach AAV 2 werden Verbindung **8** 1.03g (2.16 mmol) und Verbindung **3** (0.89 g, 2.38 mmol), DCC (0.49 g, 2.38 mmol) und DMAP in 75 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol:Aceton 5:1).

Ausbeute: 1.22 g (1.5 mmol, 68%) **8**

$[\alpha]_D = +31.6^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.45-3.54 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.77-3.83 (m, 3H, H-3', H-4, H-5', ³J_{4,5} = 8.1 Hz), 4.09-4.13 (m, 1H, ³J_{4,5} = 8.1 Hz, H-5), 4.19-4.20 (m, 1H, H-3), 4.41 (dd, 1H, J_{gem.} = -12.1 Hz, ³J_{5',6b'} = 1.5 Hz, H-6b'), 4.51-4.68 (m, 8H, H-1', H6a, H-6b, H-6a', 4 x PhCH₂O), 4.72-4.79 (m, 3H, 3 x PhCH₂O), 4.86 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 6.1 Hz, ³J_{2,3} = 2.8 Hz, H-2), 4.96 (d, 1H, J_{gem.} = -11.4 Hz, PhCH₂O), 7.15-7.69 (m, 24 H, H_{arom.})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 55.3 (OCH₃), 63.8, 64.4 (C-6, C-6'), 69.2 (C-5'), 69.9 (C-4'), 70.5, 73.2, 73.5 (3x PhCH₂O), 73.7 (C-4), 74.7, 75.3 (C-3, C-5), 75.5 (PhCH₂O), 79.6 (C-2'), 81.2 (C-3'), 98.2 (C-1'), 99.9 (C-2), 125.3, 127.7, 127.8, 128.2, 128.5, 128.9, 129.0, 129.3, 131.0, 131.0, 131.5, 132.5 (C_{arom.}), 137.7, 138.0, 138.0, 138.8 (C_{quart.}), 144.4 (C-1), 167.1, 167.9 (CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]⁺: 853.31945

Gemessen ($\Delta = 0.19$ ppm): 853.31961

Intramolekulare Glycosylierung von (9): Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (5)

Nach AAV 3 werden 0.31 g (0.37 mmol) Verbindung **9** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 30 ml abs. Dichlormethan für 1 h bei RT umgesetzt.

Der Rückstand wird in 40 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 dephthaloyliert und das erhaltene Öl chromatographiert. (Toluol-Aceton 5:1).

Ausbeute: 0.130 g (0.16 mmol, 42%) Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**5**)

Alternativ werden 0.32 g (0.38 mmol) **9** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml Acetonitril für 1 h bei RT umgesetzt.

Der Rückstand wird in 40 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 dephthaloyliert und das erhaltene Öl chromatographiert (Toluol-Aceton 5:1).

Ausbeute: 0.164 g (0.23 mmol, 62%) Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**5**)

5.2.3 Zu Kapitel 4.6.2

4-*O*-Benzyl-6-*O*-trityl-D-glucal (11)

Zu einer Lösung von 14.39 g (24.3 mmol) 3-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-6-*O*-trityl-D-glucal **10** ^[70] in 100 ml absolutem DMF werden bei 0°C zunächst 0.59 g (24.7 mmol) Natriumhydrid vorgelegt und 20 min. gerührt. Nun wird eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben und anschließend 4.1 ml (29.2 mmol) Benzylbromid zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Abschluß der Reaktion gibt man die Reaktionsmischung auf eiskalte, gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluss mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in 450 ml THF aufgenommen und mit 15.33 g (48.6 mmol) Tetrabutylammoniumiodid versetzt. Nach 1 h gießt man die Reaktionsmischung auf Eiswasser

und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Petrolether-Ethylacetat 7:3) und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.02 g (14.7 mmol, 60%) **(11)**

$[\alpha]_D = +29^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.28 (1H, dd, $J_{\text{gem.}} = -10.4$ Hz, H-6a), 3.63 (1H, d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -10.4$ Hz, H-6b), 3.80 (1H, dd, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.1$ Hz, H-4), 3.93 (1H, d, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.1$ Hz, H-5), 4.28 (1H, bd, H-3), 4.45-4.64 (2H, OCH₂Ph), 4.73 (1H, t~dd, H-2), 6.47 (1H, d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 5.6$ Hz, H-1), 7.06-7.51 (m, 20 H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 62.2 (C-6), 69.3 (C-3), 73.9 (PhCH₂O), 76.8 (C-5), 77.3 (C-4), 102.4 (C-2), 127.0, 127.0, 127.8, 127.8, 127.9, 128.4, 128.5, 128.8 (C_{arom.}), 138.2 (C_{quart.}), 143.7 (OCPh₃), 144.7 (C-1).

4-O-Benzyl-3-O-(2-carboxypropanoyl)-6-O-trityl-D-glucal (12)

Durchführung nach AAV 1. Zu einer Lösung von 3.71 g (7.75 mmol) 4-O-Benzyl-6-O-trityl-D-glucal **11** in 100 ml Pyridin werden 2.33 g (23.3 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und eine Spatelspitze DMAP gegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert (Petrolether-Acton 2:1). Das erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 3.15 g (5.4 mmol, 70%) **12**

$[\alpha]_D = -9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

Veresterung von 4-O-Benzyl-3-O-(2-carboxybenzoyl)-6-O-trityl-D-glucal (12) mit Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucofuranosid^[114] (13)

Nach AAV 2 werden 3.08 g (5.3 mmol) 4-O-Benzyl-3-O-(2-carboxybenzoyl)-6-O-trityl-D-glucal **12** und 2.06 g (5.3 mmol) Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucofuranosid **13** mit einer katalytischen Menge DMAP bei RT in 100 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden 1.09 g (5.3 mmol) DCC, gelöst in Dichlormethan zugetropft.

Nach 24 h konnte keine Produktbildung detektiert werden.

4-*O*-Benzyl-3-*O*-[(2,6-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-3-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-6-*O*-trityl-D-glucal (15**)**

Nach AAV 2 werden 3.00 g (5.2 mmol) 4-*O*-Benzyl-3-*O*-(2-carboxybenzoyl)-6-*O*-trityl-D-glucal **12**, 1.94 g (5.2 mmol) Methyl-2,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **14**, katalytische Mengen DMAP und 1.07 g (5.2 mmol) DCC in 200 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Aceton 7:4).

Ausbeute: 2.20 g (2.4 mmol, 45%) **15**

$[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.47-2.55 (m, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.35-3.37 (m, 4H, OCH_3 , H-6b), 3.46-3.53 (m, 3H, H-2', H-6a, H-4'), 3.65-3.83 (m, 3H, H-5', H-6a', H-6b'), 3.99-4.06 (m, 2H, H-4, H-5), 4.44-4.76 (m, 8H, H-1', H-2, 6x OCH_2Ph), 5.29-5.34 (m, 2H, H-3, H-3'), 6.49 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}}=6.1$ Hz, H-1), 7.07-7.47 (m, 30H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 29.2, 29.4 ($\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 55.2 (OCH_3), 61.9 (C-6), 69.0 (C-6'), 69.9 (C-2*), 70.1 (C-5'), 71.0 (C-3), 73.0 (PhCH_2O), 73.1 (C-4*), 73.3 (PhCH_2O), 73.6 (PhCH_2O), 75.7 (C-4*), 76.7 (C-3'), 76.8 (C-5*), 86.6 (OCPh_3), 97.9 (C-1'), 98.5 (C-2), 127.1, 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 128.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.8, 138.0, 138.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}(\text{Bn})$), 143.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}(\text{Trt})$), 146.2 (C-1), 172.3, 172.6 (CO).

$\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{O}_{12}$: (935.1): ber.: C: 73.22 H: 6.25

gem.: C: 72.98 H: 6.25

Intramolekulare Glycosylierung von **15**:

Nach AAV 3 werden 0.19 g (0.24 mmol) Verbindung **15** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 10 ml abs. Dichlormethan für 1 h bei RT umgesetzt. Nachdem auf dem DC zunächst kein Umsatz auf zu detektieren war wurde die Reaktionsmischung auf 40°C erwärmt. Danach war die Ausbildung einer polareren Substanz auf dem DC zu beobachten. Die Reaktion wurde abgebrochen und nach AAV 3 aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether-Essigester 1:1) konnte kein Glycosylierungsprodukt isoliert werden.

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,6-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-3-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-D-glucal (16**)**

Nach AAV 2 werden 0.62 g (1.45 mmol) 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(3-carboxypropanoyl)-D-glucal (**2**), 0.54 g (1.45 mmol) Methyl-2,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **14**, katalytische Mengen DMAP und 0.33 g (1.60 mmol) DCC in 60 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol-Aceton 7:1).

Ausbeute: 0.4 g (0.5 mmol, 35%) **16**

$[\alpha]_D = +8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.56-2.61 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (dd, 1H, ³J_{H-1,H-2}=3.5 Hz, ³J_{H-2,H-3}=9.9 Hz, H-2'), 3.62-3.75 (m, 5H, H-4, H-4', H-5', H-6a', H-6b'), 4.06-4.10 (m, 1H, H-5), 4.18-4.20 (m, 1H, H-3), 4.37-4.38 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.51-4.68 (m, 8H, H-1', 7xOCH₂Ph), 4.82 (d, 1H, J_{gem.}= -11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.89 (dd, 1H, ³J_{H-1,H-2}= 6.1 Hz, ³J_{H-2,H-3}=2,7 Hz, H-2), 5.30 (dd, J=9.4 Hz, H-3'), 6.37 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, H-1), 7.24-7.33 (m, 20 H; H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 29.2, 29.3 (OCCH₂CH₂CO), 55.2 (OCH₃), 63.1 (C-6), 69.1 (C-6'), 69.9 (C-2'), 70.2 (C-5'), 70.5, 73.0, 73.5, 73.6 (4x PhCH₂O), 73.7 (C-4), 74.8 (C-5), 75.2 (C-3), 75.7 (C-4'), 76.7 (C-3'), 97.9 (C-1'), 100.0 (C-2), 127.6, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.1, 128.4, 128.4, 128.5 (C_{arom.}), 137.8, 137.0, 138.0, 138.1 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 172.3, 172.6 (OCCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]⁺: 805.31945

Gemessen ($\Delta = 0.64$ ppm): 805.31997

Intramolekulare Glycosylierung von **16**:

Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1→4)-2,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (17**)**

Nach AAV 3 werden 0.419 g (0.54 mmol) Verbindung **16** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan RT umgesetzt. Nach 2 min. wird

dünnschichtchromatographisch die Bildung zweier polareren Verbindungen detektieren ($R_f \sim 0.15$; $R_f \sim 0.4$). Nach ca. 2 h ist auf dem Dünnschichtchromatogramm der Fleck bei $R_f \sim 0.15$ verschwunden und lediglich die Verbindung bei $R_f \sim 0.4$ detektierbar. Die Reaktionsmischung wird neutralisiert, filtriert und eingeeengt.

Der Rückstand wird in 30 ml abs. Methanol aufgenommen, nach AAV 4 desuccinyliert und das erhaltene Öl chromatographiert (Toluol-Aceton 4:1).

Ausbeute: 0.190 g (0.27 mmol, 51%) (**17**)

$[\alpha]_D = +23^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.58-1.65 (m, 1H, H-2_{ax}), 2.11 (m, 1H, $J_{\text{gem.}} = -12.1$ Hz, H-2_{eq}), 3.29-3.36 (m, 4H, H-2', OCH₃), 3.42-3.48 (m, 2H, H-4, H-5'), 3.61-3.70 (m, 6H, H-4', H-5, H-6a, H-6b, H-6a', H-6b'), 3.86-3.92 (m, 1H, H-3), 3.98-4.01 (m, 1H, H-3'), 4.50-4.67 (m, 8H, H-1', 7xOCH₂Ph), 4.92 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.1$ Hz, OCH₂Ph), 5.53 (d, 1H $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 2.3$ Hz, H-1), 7.17-7.35 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 35.5 (C-2), 55.2 (OCH₃), 62.0 (C-6), 68.9 (C-6'), 69.3 (C-5'), 71.6 (OCH₂Ph), 72.2 (C-5), 73.0, 73.4 (OCH₂Ph), 73.5 (C-3'), 74.0 (C-4'), 74.9 (OCH₂Ph), 77.1 (C-3), 78.1 (C-4), 79.6 (C-2'), 97.1 (C-1, $^1J_{\text{C-1,H-1}} = 172.0$ Hz), 97.7 (C-1'), 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 128.0, 128.0, 128.1, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 128.6 (C_{arom.}), 137.8, 138.0, 138.5, 138.6 (C_{quart.}).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse $[M+Na]^+$: 723.31397

Gemessen ($\Delta = 0.28$ ppm): 723.31417

4-O-Benzyl-3-O-[(2,3-di-O-benzyl-1-O-methyl- α -D-glucoopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-6-O-trityl-D-glucal (18**)**

Nach AAV 2 werden 2.93 g (5.0 mmol) 4-O-Benzyl-3-O-(2-carboxybenzoyl)-6-O-trityl-D-glucal **12**, 1.90 g (5.0 mmol) Methyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucoopyranosid **3**, katalytische Mengen DMAP und 1.05 g (5.1 mmol) DCC in 200 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Aceton 7:4).

Ausbeute: 2.32 g (2.5 mmol, 50%) **18**

$[\alpha]_D = +12^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.43-2.60 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.40-3.51 (m, 4 H, H-2', H-4', H-6a, H-6b), 3.71-3.81 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.99-4.02 (m, 2H, H-4, H-5), 4.21-4.24 (dd, 1H, ³J_{H-5,H-6a}=1.8 Hz, J_{gem.}= -11.9 Hz, H-6a'), 4.40-4.46 (m, 2H, H-6b'); OCH₂Ph), 4.56-4.66 (m, 3H, ³J_{H-1',H-2}=3.5 Hz, H-1', 2 x OCH₂Ph), 4.72-4.78 (m, 3H, H-2, 2 x OCH₂Ph), 4.98 (d, 1H, J_{gem.}= -11.1Hz, OCH₂Ph); 5.36 (bs, 1H, H-3), 6.48 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, H-1), 7.06-7.47 (m, 30H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.8, 29.2 (OCCH₂CH₂CO), 55.3 (OCH₃), 61.9 (C-6), 63.5 (C-6'), 69.2 (C-5'), 69.9 (C-4'), 71.1 (C-3), 73.2 (C-4*), 73.2, 73.4, 75.2 (3x PhCH₂O), 76.9 (C-5*), 79.5 (C-2'), 81.1 (C-3'), 86.6 (OCPh₃), 98.2 (C-1'), 98.7 (C-2), 127.1, 127.6, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7 (C_{arom.}), 137.9, 138.0, 138.7 (C_{quart.} (Bn)), 143.8 (C_{quart.} (Trt)), 146.1 (C-1), 171.8 (OCCH₂CH₂CO).

C₅₇H₅₈O₁₂: (935.1): ber.: C: 73.22 H: 6.25

gem.: C: 72.59 H: 6.21

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]⁺: 957.38261

Gemessen (Δ = 0.81 ppm): 957.38338

Intramolekulare Glycosylierung von 18:

Nach AAV 3 werden 0.55 g (0.59 mmol) Verbindung **18** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan RT umgesetzt. Nach 1h wird dünnschichtchromatographisch die Bildung einer polareren sowie einer unpolareren Verbindungen detektiert (R_f~ 0.2; R_f~ 0.6). Die Reaktionsmischung wird neutralisiert, filtriert, eingengt und nach AAV 4 entschützt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt. (Toluol-Aceton 5:1). Der Vergleich der NMR-Daten zeigte, daß es sich bei der isolierten Substanz um Verbindung **3** ^[64] handelt.

3,6-Di-O-tert-butyldimethylsilyl-4-O-(3-carboxypropanoyl)-D-glucal (20)

Zu einer Lösung von 8.82 g (60.4 mmol) D-Glucal in 200 ml DMF werden bei 0°C 20.04 g (133 mmol) *tert*-butyldimethylchlorsilan (7.75 mmol) und 12.3 g (181 mmol) Imidazol gegeben und nachdem sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt hat, wird über Nacht gerührt.

Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und sukzessiv mit 5%iger Ammoniumchloridlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man erhält als Rohprodukt 3,6-Di-*O-tert*-butyldimethylsilyl-D-glucal^[74] **19** welches nach AAV 1 in 300 ml Pyridin aufgenommen wird. Zu dieser Lösung werden 10.07 g (100 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und eine Spatelspitze DMAP gegeben und 2 d bei RT gerührt.

Nach Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert (Toluol-Aceton 8:1).

Das erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Rohausbeute: 19.2 g (40.4, mmol, 67%) **20**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.08 (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.87, 0.89 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 2.64-2.67 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.72-3.75 (m, 1H, H-6b), 3.89-3.91 (m, 1H, H-6a), 4.09-4.11 (m, 2H, H-3, H-5), 4.72 (dd, 1H, J_{H-1,H-2}= 6.1 Hz, H-2), 5.00-5.02 (m, 1H, H-4), 6.34 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 6.1 Hz, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): -5.3, -5.3, -4.9, -4.6 (SiCH₃), 17.8, 18.4 (C(CH₃)₃), 25.7, 25.9 (C(CH₃)₃), 28.9, 29.0 (OCCH₂CH₂COOH), 61.9 (C-6), 64.4 (C-3), 71.3 (C-4), 77.3 (C-5), 102.2 (C-2), 143.3 (C-1), 170.8 (COOC), 177.7 (COOH).

3,6-Di-*O-tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal (21**)**

Nach AAV 2 werden Verbindung **20** (1.05 g, 2.8 mmol) und Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **3** (1.15 g, 3.0 mmol), DCC (0.61 g, 3.0 mmol) und DMAP in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether- Ethylacetat 9:4).

Ausbeute: 1.19g (1.48 mmol, 53%) **21**

$[\alpha]_D = +7.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): -0.07-0.02 (m, 12H, Si(CH₃)₂), 0.80-0.82 (m, 18H, C(CH₃)₃), 2.58 (s, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (bs, 1H, H-5*), 3.43 (dd, 1H, ³J_{H-1',H-2} = 3.3 Hz, ³J_{H-2',H-3} = 9.5 Hz; H-2'), 3.64-3.74 (m, 3H, H-3', H-6b, H-4*), 3.84 (dd, 1H, J_{gem.} = -11.5 Hz, ³J_{H-5,H-6a} = 7.5 Hz, H-6a), 4.02 (m, 2H, H-3, H-5), 4.19 (dd, 1H, J_{gem.} = -12.1 Hz, ³J_{H-5',H-6b} = 1.64 Hz, H-6b'), 4.32 (dd, 1H, J_{gem.} = -12.0 Hz, ³J_{H-5',H-6a} = 4.9 Hz, H-6a'), 4.53-4.72 (m, 5H, H-1', H-2, 3xOCH₂Ph), 4.91-4.93 (m, 2H, H-4, OCH₂Ph), 6.27 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 6.1 Hz, H-1), 7.19-7.29 (m, 10H, H_{arom.}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): -5.3, -5.3, -4.9, -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.9, 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.6, 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 28.9, 29.1 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 55.3 (OCH_3), 61.8 (C-6), 63.5 (C-6'), 64.2 (C-3), 69.2 (C-4'), 69.9 (C-5'), 71.1 (C-4), 73.2, 75.5 (OCH_2Ph), 77.2 (C-5), 79.5 (C-2'), 81.1 (C-3'), 98.2 (C-1'), 101.9 (C-2), 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.0, 138.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 143.3 (C-1), 170.9, 172.3 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 848.44311

Gemessen ($\Delta = 0.24$ ppm): 848.44319

Intramolekulare Glycosylierung von **21**:

Nach AAV 3 werden 0.20 g (0.25 mmol) Verbindung **21** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 15 ml abs. Dichlormethan RT umgesetzt. Nach 24 h ist auf dem DC kein Umsatz zu detektieren.

Methyl-3,4-di-O-benzyl- α -D-glucoopyranosid (25)^[94]

6.49 g (15.4 mmol) Methyl-2,6-di-O-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucoopyranosid^[110] (15.4 mmol) werden in 150 ml THF aufgenommen und bei 0° C mit 1.32 g (55.3 mmol) Natriumhydrid für 20 min. gerührt. Anschließend werden katalytische Mengen Tetrabutylammoniumiodid und 5.5 ml (46.2 mmol) Benzylbromid zugegeben und bei RT über Nacht gerührt. Nun wird auf eiskalte, gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Der Rückstand wird in 150 ml THF aufgenommen und mit 9.72 g (30.8 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach 2 h wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Toluol-Aceton 3:1).

Ausbeute: 3.57g (9.5 mmol, 62%) **25** nach Vergleich mit Literatur^[94]

Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (26)^[94]

9.67 g (22.9 mmol) Methyl-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosid^[110] (15.4 mmol) werden in 100 ml THF aufgenommen und bei 0° C mit 1.98 g (82.4 mmol) Natriumhydrid für 20 min. gerührt. Anschließend werden katalytische Mengen Tetrabutylammoniumiodid und 8.1 ml (68.7 mmol) Benzylbromid zugegeben und bei RT über Nacht gerührt. Nun wird auf eiskalte, gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Der Rückstand wird in 230 ml THF aufgenommen und mit 14.45 g (45.8 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach 2 h wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Toluol-Aceton 3:1).

Ausbeute: 3.42g (9.1 mmol, 40%) **26** nach Vergleich mit Literatur^[94]

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(3,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-D-glucal (27)

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (1.72 g, 4.0 mmol) und Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **25** (1.51 g, 4.0 mmol), DCC (0.91 g, 4.4 mmol) und DMAP in 110 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether- Ethylacetat 3:2).

Ausbeute: 2.06g (2.6 mmol, 66%) **27**

$[\alpha]_D = +33.6^\circ$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.55-2.61 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.32-3.40 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.73-3.78 (m, 2H, H-4, H-5'), 4.06-4.12 (m, 2H, H-5, H-3'), 4.20 (bd, 1H, H-3), 4.28-4.29 (m, 2H, H-6a', H-6b'), 4.34-4.42 (m, 2H, H-6, H-6b), 4.51-4.70 (m, 7H, H-1', 6xOCH₂Ph), 4.81-4.91 (m, 3H, H-2, 2xOCH₂Ph), 6.37 (d, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, H-1), 7.26-7.36 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.8 (OCCH₂CH₂CO), 55.2 (OCH₃), 62.9 (C-6), 63.4 (C-6'), 68.1 (C-5'), 70.5, 73.1, 73.6 (PhCH₂O), 73.6 (C-3'), 73.8 (C-4), 74.5 (PhCH₂O), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 77.0 (C-4'), 79.5 (C-2'), 97.3 (C-1'), 100.0 (C-2), 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.1,

128.1, 128.2, 128.4, 128.6 (C_{arom.}), 137.8, 137.9, 137.9, 138.1 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 171.9, 171.9 (OCCH₂CH₂CO).

C₄₅H₅₀O₁₂: (782,9): ber.: C 69.04 H 6.44

gem.: C 69.01 H 6.39

Intramolekulare Glycosylierung von 27:

a) Nach AAV 3 werden 0.55 g (0.62 mmol) Verbindung **27** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan bei RT umgesetzt. Nach 1h kann dünnschichtchromatographisch lediglich Zersetzung detektiert werden.

3,4-Di-O-benzyl-6-O-[(2,4-di-O-benzyl-1-O-methyl- α -D-glucopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-D-glucal (28)

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (0.96 g, 2.24 mmol) und Methyl-2,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid **26** (1.01 g, 2.7 mmol), DCC (0.56 g, 2.7 mmol) und DMAP in 80 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether- Ethylacetat 5:2).

Ausbeute: 1.03g (1.3 mmol, 59%) **28**

$[\alpha]_D = +8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.57-2.65 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 3.26-3.33 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.73-3.76 (m, 2H, H-4, H-5'), 4.01-4.09 (m, 2H, H-3', H-5), 4.14-4.28 (m, 3H, H-3, H-6a', H-6b'), 4.36-4.42 (m, 3H, H-1', H-6a, H-6b), 4.47-4.55 (m, 3H, 3xOCH₂Ph), 4.62-4.68 (m, 2H, 2xOCH₂Ph), 4.74-4.90 (m, 4H, H-2, 3xOCH₂Ph), 6.36 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.3 Hz, H-1), 7.23-7.37 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.8, 28.8 (COCH₂CH₂CO), 55.0 (OCH₃), 62.9 (C-6), 63.4 (C-6'), 68.3 (C-5'), 70.5, 73.6, 73.6 (OCH₂Ph), 73.8 (C-4), 74.0 (C-3'), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 79.1, 80.1 (C-2', C-4'), 98.0 (C-1'), 100.0 (C-2), 127.6, 127.6, 127.7, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5 (C_{arom.}), 137.8, 137.9, 138.1, 138.3 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 171.8 (COCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]: 805.31945

Gemessen ($\Delta = 0.56$ ppm): 805.31900

Intramolekulare Glycosylierung von 28:

Nach AAV 3 werden 0.29 g (0.37 mmol) Verbindung **28** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan bei RT umgesetzt. Nach 0.5 h kann dünnschichtchromatographisch lediglich Zersetzung detektiert werden.

3,4-Di-O-benzyl-6-O-[(4,6-O-benzyliden-1-O-methyl- α -D-glucopyranosyl-2-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal (30**) und 3,4-Di-O-benzyl-6-O-[(4,6-O-benzyliden-1-O-methyl- α -D-glucopyranosyl-3-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal (**31**)**

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (1.93 g, 4.5 mmol) und Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid **29** (1.27 g, 4.53 mmol), DCC (1.03 g, 5.0 mmol) und DMAP bei 0°C in 120 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether- Ethylacetat 5:4).

Als erstes wird Verbindung **30** eluiert.

Ausbeute: 1.24g (1.8 mmol, 40%) **30**

$[\alpha]_D = +12^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.63-2.68 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.51-5.56 (m, 1H, ³J_{H-3',H-4'}=³J_{H-4',H-5'}=9.4 Hz, H-4'), 3.71-3.77 (m, 2H, H-4, H-6b'), 3.80-3.84 (m, 1H, H-5'), 4.06-4.10 (m, 1H, H-5), 4.15-4.21 (m, 2H, H-3, H-3'), 4.27 (dd, 1H, J_{gem.}= -9.9 Hz, ³J_{H-5',H-6a'}=4.6 Hz, H-6a'), 4.35 (dd, 1H, J_{gem.}= -12.1 Hz, ³J_{H-5,H-6b}=5.6 Hz, H-6b), 4.42 (dd, 1H, J_{gem.}= -12.1 Hz, ³J_{H-5,H-6a}=2.7 Hz, H-6a), 4.53 (d, 1H, J_{gem.}= -11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.63-4.67 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.81-4.84 (m, 2H, H-2', OCH₂Ph), 4.89-4.91 (m, 2H, H-1', H-2), 5.53 (s, 1H, PhCH), (6.37 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.06 Hz, H-1), 7.24-7.50 (m, 15 H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 29.1, 29.1 (COCH₂CH₂CO), 55.4 (OCH₃), 62.1 (C-5'), 63.0 (C-6), 68.6 (C-3'), 68.9 (C-6'), 70.5, 73.5 (OCH₂Ph), 73.7, 73.9 (C-2', C-4), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 81.2 (C-4'), 97.6 (C-1'), 100.0 (C-2), 102.0 (PhCH), 124.0, 126.3, 127.1, 127.6, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 129.2 (C_{arom.}), 137.0, 137.8, 138.0 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 171.8, 172.1 (COCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]: 713.25685

Gemessen ($\Delta = 0.87$ ppm): 713.25747

Anschließend wird Verbindung **31** eluiert.

Ausbeute: 0.99g (1.43 mmol, 32%) **31**

$[\alpha]_D = +3^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.55-3.85 (m, 5H, H-4, H-2', H-4', H-5', H-6b'), 4.05-4.09 (m, 1H, H-5), 4.19 (bd, 1H, H-3), 4.26-4.38 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-6a'), 4.52-4.67 (m, 3H, OCH₂Ph), 4.77-4.83 (m, 2H, H-1', OCH₂Ph), 4.89 (dd, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, ³J_{H-2,H-3}=2.5 Hz, H-2), 5.34 (dd, 1H, ³J_{H-2',H-3}=³J_{H-3',H-4}=9.6 Hz, H-3'), 5.47 (s, 1H, PhCH), 6.36 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, H-1), 7.24-7.44 (m, 15H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 29.1, 29.2 (COCH₂CH₂CO), 55.5 (OCH₃), 62.7 (C-5'), 62.9 (C-6), 68.9 (C-6'), 70.5 (OCH₂Ph), 71.6 (C-2'), 72.7 (C-3'), 73.5 (OCH₂Ph), 73.7 (C-4), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 78.6 (C-4'), 100.0, 100.1 (C-1', C-2), 101.4 (PhCH), 126.2, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.2, 128.5, 128.5, 129.0 (C_{arom.}), 137.0, 137.8, 138.1 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 172.0, 172.0 (COCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]: 713.25685

Gemessen ($\Delta = 0.78$ ppm): 713.25629

Intramolekulare Glycosylierung von **30**:

Methyl-O-(3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (32**)**

Nach AAV 3 werden 0.53 g (0.77 mmol) Verbindung **30** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan bei RT umgesetzt. Nach 16 h wird aufgearbeitet und nach AAV 4 der Spacer abgespalten. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan- Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 243 mg (0.4 mmol, 52%) **32**

$[\alpha]_D = +17^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.63-1.70 (m, 1H, H_{2ax}), 2.32-2.36 (m, 1H, J_{gem.} = -12.9 Hz, H-2_{eq}), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.44-3.55 (m, 3H, H-2', H-4, H-4'), 3.59-3.85 (m, 4H, H-5', H-6a, H-6b, H-6b'), 3.90-3.95 (m, 1H, H-3'), 3.99-4.05 (m, 1H, H-3), 4.12-4.16 (m, 1H, H-5), 4.28 (dd, 1H, J_{gem.} = -9.6 Hz, ³J_{H-5',H-6a}=4.3 Hz, H-6a'), 4.61-4.67 (m, 3H, 3xOCH₂Ph), 4.77 (d, 1H, ³J_{H-1',H-2}=4.0 Hz, H-1'), 5.52 (s, 1H, PhCH), 7.25-7.45 (m, 15H, H_{arom.}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 35.5 (C-2), 55.5 (OCH_3), 62.3 (C-5'), 62.4 (C-6), 69.0 (C-6'), 71.5, 71.5 (C-2', C-5), 71.8, 74.8 (OCH_2Ph), 77.0 (C-3'), 77.3 (C-3), 78.5 (C-4), 81.5 (C-4'), 98.4 (C-1, $^1J_{\text{C-1,H-1}}=172.7$ Hz), 100.2 (C-1'), 101.3 (PhCH), 126.0, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3, 128.4, 128.4, 129.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.3, 138.4, 138.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [$\text{M}+\text{Na}$]: 631.25137

Gemessen ($\Delta = 0.87$ ppm): 631.25192

Intramolekulare Glycosylierung von 31:

Nach AAV 3 werden 0.40 g (0.58 mmol) Verbindung **31** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan bei RT umgesetzt. Nach 24 h ist auf dem DC kein Umsatz zu detektieren.

3,6-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-[(4,6-*O*-benzyliden-1-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl-2-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal (33)

Nach AAV 2 werden Verbindung **20** (1.93 g, 4.07 mmol) und Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid **29** (1.15 g, 4.07 mmol), DCC (0.92 g, 4.5 mmol) und eine katalytische Menge DMAP in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Aceton 15:4).

Ausbeute: 1.53g (2.07 mmol, 51%) **33**

$[\alpha]_{\text{D}} = +29^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): -0.08-0.02 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.79-0.82 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58-2.63 (m, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} = ^3J_{\text{H-4}',\text{H-5}'} = 9.4$ Hz; H-4'), 3.63-3.80 (m, 3H, H-5', H-6b, H-6b'), 3.84 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.6$ Hz, $^3J_{\text{H-5},\text{H-6a}} = 7.6$ Hz, H-6a), 3.98-4.00 (m, 1H, H-3), 4.01-4.06 (m, 1H, H-5), 4.10 (dd, $^3J_{\text{H-2}',\text{H-3}'} = ^3J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} = 9.4$ Hz, H-3'), 4.21 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = -9.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5}',\text{H-6a}'} = 4.6$ Hz, H-6a'), 4.63-4.66 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-1},\text{H-2}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{H-2},\text{H-3}} = 4.0$ Hz, $^4J_{\text{H-2},\text{H-4}} = 0.8$ Hz, H-2), 4.74 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} = 3.8$ Hz, $^3J_{\text{H-2}',\text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 4.84 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} = 3.8$ Hz, H-1'), 4.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4},\text{H-5}} = ^3J_{\text{H-3},\text{H-4}} = 4.5$ Hz, H-4), 5.5 (s, 1H, PhCH), 6.27 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1},\text{H-2}} = 6.3$ Hz, H-1), 7.28-7.42 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): -5.3, -5.3, -4.9, -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.9, 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6, 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.0, 29.2 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 55.5 (OCH_3), 61.9 (C-6), 62.0 (C-5'), 64.0 (C-3), 68.6 (C-3'), 68.9 (C-6'), 71.2 (C-4), 74.0 (C-2'), 77.2 (C-5), 81.3 (C-4'), 97.5 (C-1'), 101.9 (PhCH),

102.0 (C-2), 126.3, 128.3, 129.3 (C_{arom.}), 137.0 (C_{quart.}), 143.2 (C-1), 171.0, 171.8 (COCH₂CH₂CO).

C₃₆H₅₈O₁₂Si₂: (739.0): ber.: C 58.51 H 7.91

gem.: C 58.64 H 7.94

Intramolekulare Glycosylierung von 33:

Nach AAV 3 werden 0.89 g (1.2 mmol) Verbindung **33** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan RT umgesetzt. Nach 24 h ist auf dem DC kein Umsatz zu detektieren.

5.2.4 Zu Kapitel 4.6.3

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-D-glucal (35)

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (2.40 g, 5.6 mmol) und Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid **34**^[74] (2.31 g, 6.2 mmol), DCC (1.28 g, 6.2 mmol) und DMAP in 150 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol-Aceton 10:1).

Ausbeute: 2.35g (3.0 mmol, 54%) **35**

$[\alpha]_D = +31^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.57-2.65 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (dd, 1H, J=6.1 Hz, J=8.6 Hz, H-4), 3.83-3.89 (m, 3H, H-2', H-3', H-5'*), 3.93 (bs, 1H, H-4'*), 4.04-4.09 (m, 1H, H-5), 4.18-4.21 (m, 1H, H-3), 4.26-4.31 (m, 2H, H-6a*; H-6b*), 4.38-4.40 (m, 2H, H-6a'*; H-6b'*), 4.52 (d, 1H, J_{gem.} = -11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.62-4.69 (m, 5H, H-1', 4x OCH₂Ph), 4.76-4.84 (m, 3H, OCH₂Ph), 6.36 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 6.3 Hz, H-1), 7.14-7.34 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.9, 28.9 (OCCH₂CH₂CO), 55.3 (OCH₃), 62.9, 63.8 (C-6, C-6'), 67.3, 67.6 (C-4', C-5'), 70.5, 73.8, 73.5, 73.6 (PhCH₂O), 73.8 (C-4), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 75.5, 77.3 (C-2', C-3'), 98.5 (C-1'), 100.0 (C-2), 125.3, 127.7, 127.8, 128.0, 128.0, 128.4, 128.4, 128.5 (C_{arom.}), 137.8, 138.0, 138.1, 138.3 (C_{quart.}); 144.3 (C-1), 171.9, 171.9 (OCCH₂CH₂CO).

C₄₅H₅₀O₁₂: (782.9): ber.: C 69.04 H 6.44
gem.: C 68.78 H 6.43

Intramolekulare Glycosylierung von **35**:

Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-*arabino*-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid (36**)**

Nach AAV 3 werden 0.93 g (1.18 mmol) Verbindung **35** und eine katalytische Menge *para*-Toluolsulfonsäure in 50 ml abs. Dichlormethan 2 h bei RT umgesetzt.

Der Rückstand wird in 20 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 desuccinyliert und das erhaltene Öl chromatographiert. (Toluol-Aceton 3:1).

Ausbeute: 289 mg (0.41 mmol, 35%) (**36**)

$[\alpha]_D = -6^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.56-1.64 (m, 1H, H-2_{ax}), 2.44-2.48 (m, 1H, H-2_{eq}), 3.26-3.36 (m, 4H, H-4, OCH₃), 3.52-3.58 (m, 2H, H-3, H-6b^{*}), 3.63 (dd, 1H, ³J_{H-5,H-6}=5.9 Hz, J_{gem}= -11.4 Hz, H-6b^{*}), 3.74-3.92 (m, 6H, H-2', H-4', H-5', H-5, H-6a, H-6a'), 4.19 (bs, 1H, H-3'), 4.51-4.95 (m, 10H, H-1, H-1', 8xOCH₂Ph), 7.27-7.36 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 36.1 (C-2), 55.5 (OCH₃), 59.9, 62.3 (C-6, C-6'), 68.9 (C-5^{*}), 71.3, 73.4, 73.4 (OCH₂Ph), 74.2 (C-3'), 75.0 (OCH₂Ph), 75.3, 76.4, 77.6 (C-2', C-4^{*}, C-5^{*}), 78.0 (C-4), 79.5 (C-3), 98.7 (C-1'), 101.2 (C-1, ¹J_{C-1,H-1}=160.1 Hz), 127.4, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.5 (C_{arom.}), 138.0, 138.2, 138.4, 138.6 (C_{quart.}).

C₄₁H₄₈O₁₀ (700.8): ber.: C 70.27 H 6.90
gem.: C 70.46 H 6.95

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(3-carboxypropanoyl)-*D*-galactal (**38**)

Zu einer Lösung von 15.9 g (36 mmol) 3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethylchlorsilyl)-*D*-galactal^[115] **37** in 200 ml THF werden bei RT 17 g (54 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid gegeben. Nach 30 min. wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Anschließend wird der Rückstand analog AAV 1 in 350 ml Pyridin aufgenommen, 10.8 g (108 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und eine Spatelspitze DMAP zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert (Petrolether-Acton 3:2). Das erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Rohausbeute: 9.98 g (23.4 mmol, 65%) **38**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.60-2.66 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.91 (bs, 1H, H-4), 4.14 (bs, 1H, H-3), 4.23-4.25 (m, 1H, H-5), 4.33 (dd, 1H, ³J_{H-5,H-6a} = 3.0 Hz, J_{gem.} = -11.9 Hz, H-6a), 4.48-4.53 (m, 1H, H-6b), 4.62-4.71 (m, 3H, PhCH₂O), 4.83 (d, 1H, J_{gem.} = -11.9 Hz, PhCH₂O), 4.89-4.91 (m, H-2), 6.32 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 6.1 Hz, H-1), 7.28-7.36 (10H, H_{arom.}), 10.42 (s, 1H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.7, 28.9 (OCH₂CH₂CO), 63.0 (C-6), 69.5 (C-3), 71.0, (PhCH₂), 71.6 (C-4), 72.7 (PhCH₂), 74.1 (C-5), 99.8 (C-2), 127.5, 127.6, 127.8, 128.1, 128.4 (C_{arom.}), 138.0, 138.4 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 172.1 (COOC), 177.0 (COOH).

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -*D*-glucopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-*D*-galactal (**39**)

Nach AAV 2 werden Verbindung **38** (1.42 g, 3.33 mmol) und Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -*D*-glucopyranosid **3** (1.37 g, 3.66 mmol), DCC (1.28 g, 6.2 mmol) und DMAP in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Aceton 2:1).

Ausbeute: 1.90g (2.43 mmol, 73%) **39**

$[\alpha]_D = -16^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.63-2.67 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.43-3.56 (m, 2H, H-2', H-5^{*a}), 3.75-3.83 (m, 2H, H-3', H-4^{*a}), 3.90-3.92 (m, 1H, H-4), 4.15 (bd, 1H, H-3), 4.25-4.28 (m, 2H, H-5, H-6b^{*b}), 4.36 (dd, 1H, J_{gem.} = -11.9 Hz, ³J_{H-5,H-6} = 3.4 Hz,

H-6b^{*b}), 4.45 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.9$ Hz, ${}^3J_{\text{H-5,H-6}} = 4.8$ Hz, H-6a^{*c}), 4.54 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = -12.0$ Hz, ${}^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.5$ Hz, H-6a^{*c}), 4.63-4.70 (m, 4H, H-1'; 3xOCH₂Ph), 4.73-4.86 (m, 3H, 3xOCH₂Ph), 4.91 (dd, 1H, ${}^3J_{\text{H-1,H-2}} = 6.1$ Hz, ${}^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.5$ Hz), 5.01 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -10.8$ Hz, OCH₂Ph), 6.34 (d, 1H, ${}^3J_{\text{H-1,H-2}} = 6.3$ Hz, H-1), 7.32-7.38 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 29.2, 29.3 (OCCH₂CH₂CO), 55.6 (OCH₃), 63.3, 63.8 (C-6, C-6'), 69.5 (C-3), 69.6, 70.2 (C-4', C-5'), 71.3 (OCH₂Ph), 72.0 (C-4), 72.9 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 74.4 (C-5), 75.8 (OCH₂Ph), 79.8 (C-2'), 81.4 (C-3'), 81.4 (C-3'), 98.5 (C-1'), 100.1 (C-2), 127.8, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 128.6, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9 (C_{arom.}) 138.2, 138.3, 138.7, 139.0 (C_{quart.}); 144.1 (C-1), 172.2, 172.8 (OCCH₂CH₂CO).

C₄₅H₅₀O₁₂: (782,9): ber.: C 69.04 H 6.44
gem.: C 69.24 H 6.39

Intramolekulare Glycosylierung von 39:

Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-lyxo-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (40)

Nach AAV 3 werden 0.41 g (0.52 mmol) Verbindung **39** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan 15 min. bei RT umgesetzt.

Der Rückstand wird in 20 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 desuccinyliert und das erhaltene Öl chromatographiert (Dichlormethan-Methanol 30:1).

Ausbeute: 0.25 g (0.35 mmol, 67%) **40**

$[\alpha]_{\text{D}} = +22^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.82 (dd, 1H, ${}^3J_{\text{H-1, H-2ax}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{gem.}} = -12.6$ Hz, H-2_{ax}), 2.09-2.15 (m, 1H, H-2_{eq}), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.43-3.53 (m, 3H, H-2', H-5', H-6b^{*}), 3.67 (bd, 1H, H-6b^{*}), 3.75-3.91 (m, 7H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-6a, H-6a'), 4.55-4.72 (H-1', 6xOCH₂Ph), 4.87 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.99 (d, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.1$ Hz, OCH₂Ph), 5.60 (d, 1H, ${}^3J_{\text{H-1, H-2}} = 3.3$ Hz, H-1), 7.06-7.85 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 31.2 (C-2), 55.1 (OCH₃), 60.4, 63.3 (C-6, C-6'), 70.5 (OCH₂Ph), 70.5 (C-5), 73.0, 73.1, 74.8 (C-4; C-4', C-5'), 73.2 (OCH₂Ph), 73.4 (C-3), 73.9, 75.5 (OCH₂Ph), 80.0 (C-2'), 82.2 (C-3'), 98.0 (C-1'), 99.2 (C-1, ${}^1J_{\text{C-1,H-1}} = 172.0$ Hz), 127.2, 127.6,

127.7, 127.7, 127.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 128.6, 131.7, 132.0, 132.1, 132.7 ($C_{\text{arom.}}$),
138.0, 138.4, 138.4, 138.4 ($C_{\text{quart.}}(\text{Ph})$).

$C_{41}H_{48}O_{10}$ (700.8): ber.: C 70.27 H 6.90

gem.: C 69.98 H 6.87

**3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl-6-yl-oxy)
carbonylpropanoyl]-D-galactal (41)**

Nach AAV 2 werden Verbindung **38** (0.56 g, 1.3 mmol) und Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-galactopyranosid **33** (0.50 g, 1.3 mmol), DCC (0.30 g, 1.43 mmol) und DMAP in 80 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Aceton 2:1).

Ausbeute: 0.67g (0.86 mmol, 66%) **41**

$[\alpha]_D = +16.9^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.61 (bs, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.83-3.96 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-4), 4.13 (bd, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}}=3.8$ Hz, H-3), 4.23-4.35 (m, 4H, H-6a*, H-6b, H-6b', H-5), 4.51 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = -12.1$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-6}}=8.3$ Hz, H-6a*), 4.61-4.70 (m, 6H, H-1', 5x OCH_2Ph), 4.77-4.83 (m, 3H, 3x OCH_2Ph), 4.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}}=6.1$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}}=3.8$ Hz, H-2), 6.31 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}}=6.1$ Hz, H-1), 7.25-7.35 (m, 20H, $H_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 28.9, 28.9 ($\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 55.3 (OCH_3), 63.0, 63.8 (C-6, C-6'), 67.3, 67.7 (C-4', C-5'), 69.2 (C-3), 71.0 (OCH_2Ph), 71.7 (C-4), 72.5, 72.9, 73.5 (3x OCH_2Ph), 74.1 (C-5), 75.5, 77.3 (C-2', C-3'), 98.5 (C-1'), 99.8 (C-2), 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5 ($C_{\text{arom.}}$), 137.9, 138.0, 138.3, 138.4 ($C_{\text{quart.}}$); 171.9, 172.0 ($\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$).

$C_{45}H_{50}O_{12}$: (782.9): ber.: C 69.04 H 6.44

gem.: C 68.98 H 6.42

Intramolekulare Glycosylierung von **41**:

a) Nach AAV 3 werden 0.41 g (0.5 mmol) Verbindung **41** in 20 ml abs. Dichlormethan bei RT mit einer katalytischen Menge Triphenylphosphinhydrobromid versetzt.

Nach 2 d ist auf dem DC kein Umsatz erkennbar.

b) Alternativ werden nach AAV 3 0.61 g (0.8 mmol) Verbindung **41** und eine katalytische Menge *para*-Toluolsulfonsäure in 30 ml abs. Dichlormethan RT umgesetzt. Nach 2 h ist auf dem DC lediglich Zersetzung zu detektieren.

3,6-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-4-*O*-(2,3-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl-2-yl-oxy)carbonylpropanoyl]-D-glucal (42**)**

Nach AAV 2 werden Verbindung **20** (1.85 g, 3.9 mmol) und Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid **34** (1.46 g, 3.9 mmol), DCC (0.89 g, 4.3 mmol) und DMAP in 150 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether- Ethylacetat 9:4).

Ausbeute: 1.44g (1.79 mmol, 46%) **42**

$[\alpha]_D = +1.7^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): -0.07-0.00 (m, 12H, Si(CH₃)₂), 0.77-0.84 (m, 18H, C(CH₃)₃), 2.56 (s, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = -11.6$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-6b}} = 3.0$ Hz, H-6b), 3.74-3.89 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6a), 4.01-4.02 (m, 2H, H-3, H-5), 4.16-4.27 (m, 2H, H-6a', H-6b'), 4.56-4.65 (m, 4H, H-1', H-2, 2xOCH₂Ph), 4.71-4.75 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = ^3J_{\text{H-3,H-4}} = 4.8$ Hz, H-4), 6.27 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 6.1$ Hz, H-1), 7.18-7.29 (m, 10, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): -5.3, -5.3, -4.9, -4.6 (Si(CH₃)₂), 17.9, 18.4 (C(CH₃)₃), 25.6, 25.9 (C(CH₃)₃), 28.9, 29.1 (COCH₂CH₂CO), 55.3 (OCH₃), 61.8 (C-6), 63.8 (C-6'), 64.2 (C-3), 67.4, 67.7 (C-3', C-4'), 71.1 (C-4), 72.9, 73.6 (OCH₂Ph), 75.6, 77.2, 77.3 (C-5, C-2', C-5'), 98.5 (C-1'), 102.0 (C-2), 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5 (C_{arom.}), 138.0, 138.3 (C_{quart.}); 143.3 (C-1), 170.9, 171.8 (COCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]⁺: 853.39850

Gemessen ($\Delta = 0.5$ ppm): 853.39895

Intramolekulare Glycosylierung von 42:

Nach AAV 3 werden 0.79 g (0.98 mmol) Verbindung **42** in 40 ml abs. Dichlormethan bei RT mit einer katalytischen Menge Triphenylphosphinhydrobromid versetzt.

Nach 1 h ist auf dem DC lediglich Zersetzung zu beobachten.

Methyl-3,4-di-O-benzyl- α -D-mannopyranosid (44) und Methyl-2,4-di-O-benzyl- α -D-mannopyranosid (45)

4.0 g (20.6 mmol) Methyl- α -D-mannopyranosid und 6.17 g (90.6 mmol) Imidazol werden bei RT in 20 ml DMF vorgelegt. Zu dieser Lösung werden 8.83 g (45.3 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan, gelöst in DMF, zutropft.

Nach 16 h wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Der Rückstand wird in 100 ml THF aufgenommen und bei 0° C mit 1.78 g (74.2 mmol) Natriumhydrid für 20 min. gerührt. Anschließend werden katalytische Mengen Tetrabutylammoniumiodid und 7.3 ml (61.8 mmol) Benzylbromid zugegeben und bei RT über Nacht gerührt. Nun wird auf eiskalte, gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Der Rückstand wird in 200 ml THF aufgenommen und mit 13.0 g (41.2 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach 2 h wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Toluol-Aceton 3:1).

Als erstes wird Verbindung **44** eluiert.

Ausbeute: 3.17g (8.5 mmol, 41%) **44**

$[\alpha]_D = +26^\circ$ (c=1, CHCl₃)

Anschließend wird Verbindung **45** eluiert.

Ausbeute: 3.18g (8.5 mmol, 41%) **45**

$[\alpha]_D = +17^\circ$ (c=1, CHCl₃)

Nach Acetylierung konnten die Regioisomere in Übereinstimmung mit der Literatur^[82] zugeordnet werden.

3,4-Di-*O*-benzyl-6-*O*-[(3,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-mannopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-D-glucal (46)

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (1.10 g, 2.6 mmol) und Methyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid **44** (0.97 g, 2.6 mmol), DCC (0.6 g, 2.9 mmol) und DMAP in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Ethylacetat 7:4).

Ausbeute: 0.83g (1.07 mmol, 41%) **46**

$[\alpha]_D = +21^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.62 (bs, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.54-3.60 (m, 1H, H-4'), 3.70-3.77 (m, 3H, H-2', H-5', H-4), 3.94-4.00 (m, 1H, H-3'), 4.06-4.10 (m, 1H, H-5), 4.19 (bd, 1H, H-3), 4.31-4.39 (m, 4H, H-6a, H-6b, H-6a', H-6b'), 4.51-4.77 (m, 8H, H-1', 6xOCH₂Ph), 4.83 (d, 1H, J_{gem.} = -11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.89 (m, 2H, H-2, OCH₂Ph), 6.36 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2} = 6.1 Hz, H-1), 7.23-7.35 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.9, 28.9 (COCH₂CH₂CO), 54.8 (OCH₃), 62.9 (C-6), 63.8 (C-6'), 69.0 (C-5'), 70.4 (OCH₂Ph), 71.8 (C-3'), 72.8, 73.5 (OCH₂Ph), 73.8 (C-4), 74.8 (OCH₂Ph), 74.9 (C-5), 75.3 (C-3), 76.3 (C-4'), 78.2 (C-2'), 97.8 (C-1'), 100.0 (C-2), 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.4, 128.4, 128.6 (C_{arom.}), 137.6, 137.8, 138.1, 138.2 (C_{quart.}), 144.3 (C-1), 171.9, 171.9 (COCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+NH₄]⁺: 800.36405

Gemessen (Δ = 0.09 ppm): 800.36412

Intramolekulare Glycosylierung von **46**:

Nach AAV 3 werden 0.79 g (0.98 mmol) Verbindung **46** in 40 ml abs. Dichlormethan bei RT mit einer katalytischen Menge Triphenylphosphinhydrobromid versetzt.

Nach 1 h ist auf dem DC lediglich Zersetzung zu beobachten.

3,4-Di-*O*-Benzyl-6-*O*-[(2,4-di-*O*-benzyl-1-*O*-methyl- α -D-mannopyranosyl-6-yl-oxy) carbonylpropanoyl]-D-glucal (47)

Nach AAV 2 werden Verbindung **2** (0.94 g, 2.2 mmol) und Methyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid **45** (0.83 g, 2.2 mmol), DCC (0.59 g, 2.9 mmol) und DMAP in 100 ml

Dichlormethan umgesetzt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether-Ethylacetat 3:2).

Ausbeute: 0.82g (1.04 mmol, 48%) **47**

$[\alpha]_D = +13^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.56-2.69 (m, 4H, COCH₂CH₂CO), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.66-3.78 (m, 4H, H-2', H-3', H-4, H-5'), 3.92-3.97 (m, 1H, H-4'), 4.07-4.10 (m, 1H, H-5), 4.19 (bd, 1H, H-3), 4.39-4.46 (m, 4H, H-6a, H-6b, H-6a', H-6b'), 4.49-4.69 (m, 7H, 7xOCH₂Ph), 4.76 (bs, 1H, H-1'), 4.83 (d, 1H, J_{gem.} = -11.4 Hz, OCH₂Ph); 4.88 (dd, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, ³J_{H-2,H-3}=2.7 Hz, H-2), 6.37 (d, 1H, ³J_{H-1,H-2}=6.1 Hz, H-1), 7.25-7.33 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 29.0, 29.0 (COCH₂CH₂CO), 54.9 (OCH₃), 62.9 (C-6), 64.0 (C-6'), 66.5 (C-4'), 70.5 (OCH₂Ph), 70.6 (C-3'), 71.8, 72.6, 73.6 (OCH₂Ph), 73.7, 73.8 (C-4, C-5'), 74.9 (C-5), 75.2 (C-3), 79.4 (C-2'), 99.1 (C-1'), 100.0 (C-2), 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.5 (C_{arom.}), 137.8, 138.1, 138.1, 138.1 (C_{quart.}), 144.4 (C-1), 171.9, 172.3 (COCH₂CH₂CO).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]⁺: 805.31945

Gemessen (Δ = 0.5 ppm): 805.31901

Intramolekulare Glycosylierung von 47:**Methyl-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexapyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosid (48)**

Nach AAV 3 werden 0.59 g (0.75 mmol) Verbindung **45** und eine katalytische Menge Triphenylphosphinhydrobromid in 20 ml abs. Dichlormethan für 24 h bei RT umgesetzt.

Der Rückstand wird in 20 ml abs. Methanol aufgenommen und nach AAV 4 desuccinyliert und das erhaltene Öl chromatographiert. (Toluol-Aceton 3:1).

Ausbeute: 436 mg (0.55 mmol, 74%) **46**

$[\alpha]_D = +86^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.56-1.64 (m, 1H, $J_{gem.} = -13.1$ Hz, H-2_{ax}), 2.09-2.13 (m, 1H, $J_{gem.} = -13.1$ Hz, H-2_{eq}), 2.73 (bs, 2H, OH), 3.28-3.37 (m, 4H, H-4, OCH₃), 3.51 (d, 1H, $^3J_{H-4',H-5'} = 9.6$ Hz, H-4'), 3.63-3.87 (m, 8H, H-3, H-5, H-2', H-3', H-6a, H-6b, H-6a', H-6b'), 4.20 (d, 1H, $^3J_{H-4',H-5'} = 9.6$ Hz, H-5'), 4.31 (d, 1H, $J_{gem.} = -11.6$ Hz, OCH₂Ph), 4.51-4.70 (m, 7H, H-1', 6xOCH₂Ph), 4.85 (d, 1H, $J_{gem.} = -10.9$ Hz, OCH₂Ph), 5.46 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 2.3$ Hz, H-1), 7.24-7.32 (m, 20H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 35.1 (C-2), 54.8 (OCH₃), 61.5, 62.4 (C-6, C-6'), 71.5, 71.6 (OCH₂Ph), 71.7, 71.7 (C-4', C-5'), 72.7 (OCH₂Ph), 73.9 (C-3'), 74.7 (OCH₂Ph), 78.5 (C-4), 80.5 (C-2'), 98.9 (C-1, $^1J_{C-1,H-1} = 164.7$ Hz), 99.2 (C-1'), 127.5, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.4, 129.0 (C_{arom.}), 138.1, 138.1, 138.2, 138.6 (C_{quart.}).

Massenfeinbestimmung (ESI):

Exakte Masse [M+Na]⁺: 723.31397

Gemessen ($\Delta = 0.3$ ppm): 723.31421

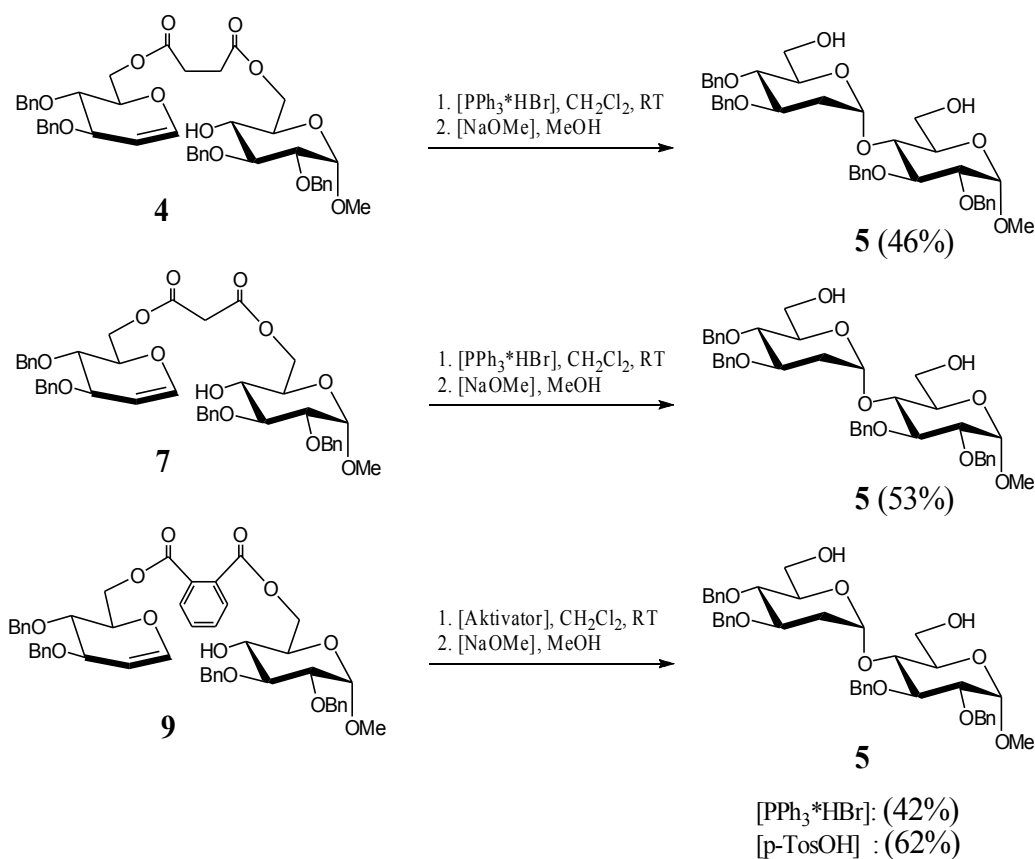
6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, das Prinzip der intramolekularen Glycosylierung vorverbrückter Disaccharide auf die Synthese von 2-Desoxyglycosiden auszuweiten.

Dazu wurden Glucal- und Galactaldonoren dargestellt, die über temporäre, stabile Succinat-, Malonat- sowie Phthalatspacer mit einem Glucose-, Galactose- bzw. Mannoseakzeptor verknüpft sind.

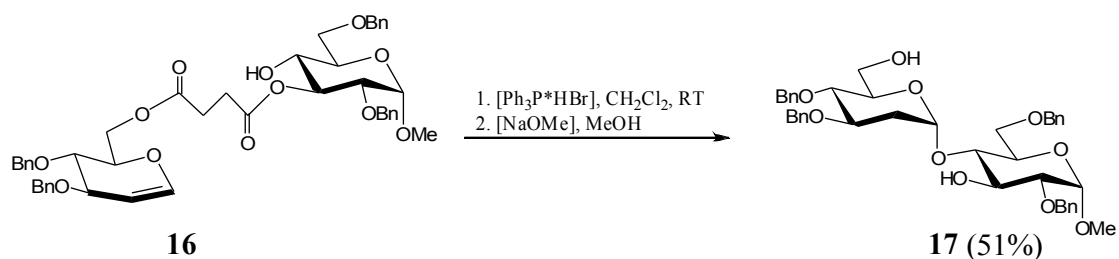
Es sollte untersucht werden, wie sich die Variation des Spacers, der Verbrückungspositionen, der Konfiguration des Kohlenstoffes an der Glycosylierungsposition sowie der verwendeten Donoren auf die Diastereoselektivität der Glycosylierung auswirkt.

Zunächst wurden drei vorverbrückte Glycoside **4**, **7** und **9** dargestellt, die jeweils an den 6-Positionen über einen Succinat-spacer, einen Malonatspacer bzw. einen Phthalatspacer miteinander verknüpft sind.

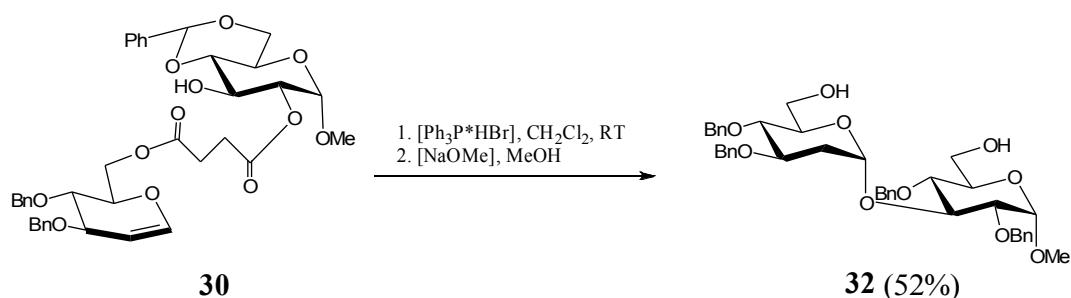


Die anschließenden intramolekularen Glycosylierungen lieferten in allen Fällen ausschließlich das α -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Disaccharid **5**.

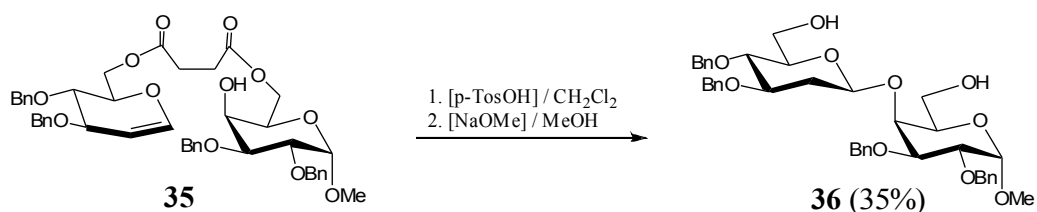
Bei der Umsetzung des 6,3-vorverbrückten Glycosids **16** konnte in 51% Ausbeute das α -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Disaccharid **17** erhalten werden.



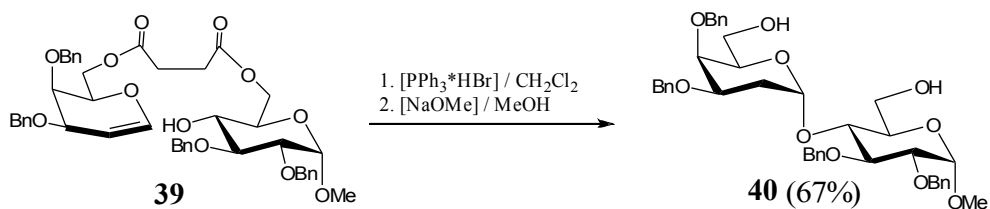
Die Glycosylierung des 6,2-vorverbrückten Glycosids **30** lieferte nach Abspaltung des Spacers das α -1,3-verknüpfte 2-Desoxyglycosid **32**.



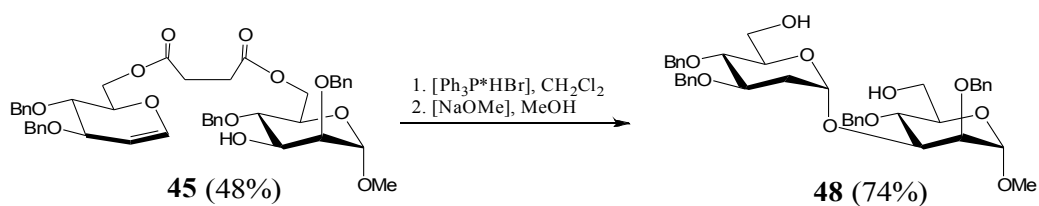
Zur Untersuchung des Einflusses der Konfiguration am Glycosylakzeptor wurde das 6,6-vorverbrückte Glycosid **35** nach Abspaltung des Spacers in einer Ausbeute von 35%, jedoch mit Verwendung eines durch die Variation des Akzeptor notwendigen alternativen Aktivators zum β -(1,4)-verknüpften Disaccharid **36** umgesetzt.



Die Verwendung eines Galactaldonors lieferte bei der Umsetzung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **39** nach Abspaltung des Spacers in einer Ausbeute von 67% das α -(1,4)-verknüpfte Disaccharid **40**.



Bei der Umsetzung des 6,6-vorverbrückten Glycosids **45** konnte in einer Ausbeute von 74% nach Abspaltung des Spacers das α -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte Disaccharid **48** isoliert werden.



- ¹ Th. K. Lindhorst, *Chemie Unserer Zeit*, **2000**, *34*, 38-52.
- ² Th. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, WILEY-VCH-Verlag Weinheim, **2000**.
- ³ M. Szaidman, *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates*, Oxford University Press, New York, **1999**, 1-56.
- ⁴ J. F. Kennedy, C. A. White, *Bioactive Carbohydrates in Chemistry, Biochemistry and Biology*, Ellis Horwood Publishers, Chichester, **1983**.
- ⁵ E. Jurasti, G. Cuevas, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019-5087.
- ⁶ Th. Ziegler, G. Lemanski, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 163-170.
- ⁷ N.M. Spijker, C.A.A. van Boeckel, *Angew. Chem.*, **1991**, *103*, 179-182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 180-183.
- ⁸ S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.*, **1985**, *97*, 1-31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-31.
- ⁹ Th. Ziegler, G. Lemanski, A. Rakoczy, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *49*, 8973-8976.
- ¹⁰ Th. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1417-1420.
- ¹¹ K. S. Kim, J.Park, Y.J. Lee, Y.S. Seo, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 475-478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 459-462.
- ¹² K.H. Jung, M. Müller, R.R. Schmidt, *Chem.Rev.*, **2000**, *100*, 4423-4442.
- ¹³ H.-W. Liu, J.S. Thorson, *Ann. Rev. Microbiol.*, **1994**, *48*, 223-256.
- ¹⁴ T. Müller, R.R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1467-1468; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1328-1329.
- ¹⁵ J. Vara, M. Lewandowska-Skarbek, Y.-G. Wang, S. Donadio, C.R. Hutchinson, *J. Bacteriol.*, **1989**, *171*, 5872-5881.
- ¹⁶ K.L. Rinehart, W.C. Snyder, A.L. Staley, R.C.M. Lau, Biosynthetic Studies on Antibiotics. In: R.J. Petroski, S.P. McCormick, Secondary-Metabolite Biosynthesis and Metabolism, Plenum Press, New York, p. 41.
- ¹⁷ J. Thiem, W. Klaffke, *Top. Curr. Chem.* **1990**, *154*, 285-322.
- ¹⁸ A. Kirschning, F.-W. Bechthold, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 1-84.
- ¹⁹ A. Veyrières, Carbohydrates in chemistry and biology, WILEY-VCH-Verlag Weinheim, **2000**.
- ²⁰ A. Martin, M. Pais, C. Monneret, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 306-309.
- ²¹ C.A.A. van Boeckel, T. Beetz, S.F. van Aelst, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4097-4107.
- ²² H. Schene, H. Waldmann, *Synthesis*, **1999**, 1411-1422.
- ²³ R.R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343-1357.
R.R. Schmidt, M. Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1249-1256.
- ²⁴ R.J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 570-574.

- ²⁵ R.J. Ferrier, *Top. Curr. Chem.*, **2001**, *215*, 153-175.
- ²⁶ V. Bollit, C. Mioskowski, S.-G. Lee, J.R. Falck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813.
- ²⁷ J. Lehmann, E. Schröter, *Carbohydr. Res.*, **1972**, *23*, 359-368.
- ²⁸ J. Lehmann, B. Zieger, *Carbohydr. Res.*, **1977**, *58*, 73-78.
- ²⁹ O. M. Viratelle, J. Yon, *Biochemistry*, **1980**, *19*, 4143-4149.
- ³⁰ K. Igashari, T. Honma, T. Imagawa, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 610-616.
- ³¹ P. Boullanger, G. Descotes, *Carbohydr. Res.*, **1976**, *51*, 55-63.
- ³² D. Horton, W. Priebe, O. Varela, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3479-3485.
- ³³ G. Bellucci, C. Chiappe, F. D'Andrea, G. Lo Moro, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3417-3424.
- ³⁴ K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, *Carbohydr. Res.*, **1977**, *54*, 85-104.
- ³⁵ R.U. Lemieux, A.R. Morgan, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205-2213.
- ³⁶ C.L. Perrin, M.A. Fabian, J. Brunckova, B.K. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6911-6918.
- ³⁷ R.W. Friesen, S.J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6656-6660.
- ³⁸ J. Thiem, S. Köpper, J. Schwentner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 2135-2150.
- ³⁹ W. R. Roush, C. E. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3541-3542.
- ⁴⁰ S.J. Danishefsky, M.T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482-1522, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1380-1419.
- ⁴¹ R.L. Halcomb, S.J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661-6666.
- ⁴² G. Bellucci, G. Catelani, C. Chiappe, F. D'Andrea, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8433-8436.
- ⁴³ D. H. R. Barton, J. C. Jazberenyi, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2619.
- ⁴⁴ R. Preuss, R.R. Schmidt, *Synthesis*, **1988**, 694-697.
- ⁴⁵ W.R. Roush, D.P. Sebasta, C.E. Bennett, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8825-8836.
- ⁴⁶ G. Jaurand, J.-M. Beau, P. Sinay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 572-573.
- ⁴⁷ M. Perez, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 75-78.
- ⁴⁸ S.P. Vincent, M.D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5264-5279.
- ⁴⁹ K. Toshima, S. Mukaiyama, Y. Nozaki, H. Inokuchi, M. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9042-9051.
- ⁵⁰ J. Kocourek, *Carbohydr. Res.*, **1967**, *3*, 502-505.
- ⁵¹ M. Trumtel, A. Veyrières, P. Sinay, *Tetrahedron. Lett.*, **1989**, *30*, 2529-2532.
- ⁵² M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrières, P. Sinay, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *191*, 29-52.
- ⁵³ J.C. Castro-Palomino, R.R. Schmidt, *Synlett*, **1998**, 501-503.
- ⁵⁴ H. Jin, R. Tsai, K. Wiesner, *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 2442-2444.
- ⁵⁵ Y. Leblanc, B.J. Fitzsimmons, J.P. Springer, J. Rokach, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2995-3000.

- ⁵⁶ R.W. Franck, C.H. Marzabadi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2197-2208.
- ⁵⁷ D. Kahne, D. Yang; J.J. Lim, R. Miller, E. Paguaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8716-8717.
- ⁵⁸ D. Crich, T.J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1461-1463.
- ⁵⁹ D. Crich, T.J. Ritchie, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *190*, C3-C6.
- ⁶⁰ D. Crich, T.J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 945-954.
- ⁶¹ Th. Ziegler, G. Lemanski, J. Hürttlen, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 569-572.
- ⁶² G. Lemanski, Th. Ziegler, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 2676-2697.
- ⁶³ G. Lemanski, Th. Ziegler, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 2655-2675.
- ⁶⁴ G. Lemanski, Th. Ziegler, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 563-579.
- ⁶⁵ G. Lemanski, T. Lindenberg, H. Fakhrnabavi, Th. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 727-745.
- ⁶⁶ Th. Ziegler, R. Dettmann, Ariffadhillah, U. Zettl, *J. Carbohydr. Chem.*, **1999**, *18*, 1079-1095.
- ⁶⁷ Th. Ziegler, G. Lemanski, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 163-170.
- ⁶⁸ Th. Ziegler, G. Lemanski, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 3367-3369; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 3129-3132.
- ⁶⁹ Th. Ziegler, A. Ritter, J. Hürttlen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3715-3718.
- ⁷⁰ G. Schüle, Th. Ziegler, *Liebigs Ann.*, **1996**, 1599-1607.
- ⁷¹ Th. Ziegler, G. Lemanski, R. Rakoczy, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *36*, 8973-8976.
- ⁷² R. Lau, G. Schüle, U. Schwaneberg, Th. Ziegler, *Liebigs Ann.*, **1995**, 1745-1754.
- ⁷³ Th. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1417-1420.
- ⁷⁴ K.-H. Jung, M. Müller, R.R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4423-4442.
- ⁷⁵ G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087-1088.
- ⁷⁶ M. Bols, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 913-914.
- ⁷⁷ M. Bols, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 829-834.
- ⁷⁸ M. Bols, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 791-792.
- ⁷⁹ M. Bols, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10049-10060.
- ⁸⁰ M. Bols, C. Hansen, *Chem. Lett.* **1994**, 1049-1052.
- ⁸¹ M. Bols, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 931-937.
- ⁸² F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9376-9377.
- ⁸³ F. Barresi, O. Hindsgaul, *Synlett* **1992**, 759-761.
- ⁸⁴ F. Barresi, O. Hindsgaul, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1447-1465.
- ⁸⁵ Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1843-1845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1765-1767.
- ⁸⁶ A. Dan, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7487-7490.
- ⁸⁷ A. Dan, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4680-4681.

- ⁸⁸ M. E. Behrendt, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6733-6736.
- ⁸⁹ S. Inaba, M. Yamada, T. Yoshido, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2062-2063.
- ⁹⁰ T. Iimori, T. Shibazaki, S. Ikegawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2267-2270.
- ⁹¹ G. Scheffler, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2943-2946
- ⁹² Th. Ziegler, G. Lemanski, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2676-2697.
- ⁹³ Th. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1417-1420.
- ⁹⁴ R. Lau, G. Schüle, U. Schwanenberg, Th. Ziegler, *Liebigs Ann.* **1995**, 1745-1754.
- ⁹⁵ I.D. Blackburne, P.-M. Fredericks, R.D. Guthrie, *Aust. J. Chem.*, **1976**, *29*, 381-391.
- ⁹⁶ J.M. Küster, I. Dyong, *Lieb. Ann. Chem.* **1975**, 2179-2189.
- ⁹⁷ A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475-4478.
- ⁹⁸ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-582.
- ⁹⁹ G. Zemplèn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, *60*, 1555-1564.
- ¹⁰⁰ K. Bock, C. Petersen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1974**, 293-297.
- ¹⁰¹ Y. Ryu, A.I. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7499-7502.
- ¹⁰² I. Braccini, C. Derouet, C. Esnault, *Carbohydr. Res.*, **246**, 23-27.
- ¹⁰³ A.J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 747-751.
- ¹⁰⁴ V. Di Bussolo, M. Caselli, M. Pinechi, P. Crotti, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3695-3698.
- ¹⁰⁵ I.F. Pelivas, T.K. Lindhorst, H. Streicher, J. Thiem, *Synthesis*, **1991**, 105.
- ¹⁰⁶ D. Crich, T.J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 945-954.
- ¹⁰⁷ H. Qin, T.B. Grindley, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, *13*(3), 475-490.
- ¹⁰⁸ W. Kinzy, R.R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *18*, 1981-1984.
- ¹⁰⁹ T. Katsunori, F. Koichi, *Synlett*, **2007**, *1*, 164-166.
- ¹¹⁰ T. Halmos, R. Montserret, J. Fillipi, K. Antonakis, *Carbohydr. Res.*, **1987**, *170*, 57-69.
- ¹¹¹ P.K. Mandal, A.K. Misra, *Synthesis*, **2007**, *17*, 2660-2666.
- ¹¹² M.-C. Yan, Y.-N. Chen, H.-T. Wu, C.-C. Lin, C.-T. Chen, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 299-302.
- ¹¹³ J.M. Aurrecochea, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5515-5522.
- ¹¹⁴ I. F. Pelyvás, Th. K. Lindhorst, H. Streicher, J. Thiem, *Synthesis*, **1991**, 1015-1018.
- ¹¹⁵ J.M. Aurrecochea, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5515-5522.