

**Verbrückte Uronsäuren als Schlüsselintermediate zur Synthese
in Heparinanaloga enthaltener pyranoider Glycosyldonoren**

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Miriam Lauz
aus Fronhausen

Marburg/Lahn 2009

Vom Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität als Dissertation angenommen am:

Erstgutachter: Prof. Dr. Armin Geyer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Paultheo v. Zezschwitz

Tag der mündlichen Prüfung am: 17.07.2009

*Phantasie ist wichtiger als Wissen,
denn Wissen ist begrenzt.*

Albert Einstein

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand in der Zeit von August 2005 bis Juni 2009
am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Armin Geyer

für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas, die gute Betreuung dieser
Arbeit und die Möglichkeit diese Arbeit mit einer großen wissenschaftlichen Freiheit
durchzuführen zu können.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Einleitung.....	1
1.1 Heparin.....	3
1.1.1 Aufbau und Struktur.....	3
1.1.2 Biosynthese.....	5
1.1.3 Die anticoagulante Wirkung des Heparins.....	8
1.1.4 Synthese und Weiterentwicklung der für die anticoagulante Wirkung verantwortlichen Pentasaccharidsequenz.....	10
1.1.5 Synthese der Uronsäurebausteine.....	18
2 Aufgabenstellung.....	26
3 Synthese und Strukturaufklärung von Iduronsäurederivaten.....	28
3.1 Synthese eines verbrückten Iduronsäurebausteins.....	29
3.1.1 Darstellung eines <i>D-gluco</i> -konfigurierten Vorläufers und Differenzierung der Hydroxylgruppen.....	29
3.1.2 Überführung des <i>gluco</i> -konfigurierten Vorläufers in ein pyranoides Iduronsäure-1,6-lactam.....	36
3.2 Synthese und Analyse eines literaturbekannten Iduronsäuredonors.....	45
3.2.1 Synthese des Thioglycosids 22	45
3.2.2 Konformations- und Konfigurationsanalyse der Iduronsäurebausteine.....	56
3.3 Untersuchungen zur Reaktivität des überbrückten Iduronsäurebausteins 21 : <i>N</i> vs. <i>O</i> -Derivatisierung.....	64
3.4 Untersuchungen zur Reaktivität des überbrückten Iduronsäurederivates 21 : Verwendung als Glycosyldonor.....	77
4 Synthese eines geschützten Glucuronsäurebausteins.....	84
5 Synthese von cyclischen Dehydroaminosäuren und deren Analyse bezüglich eines konformationellen Gleichgewichts.....	91
5.1 Einleitung.....	91
5.2 Synthese der cyclischen Dehydroaminosäuren.....	94
5.3 Konformationsuntersuchungen der cyclischen Dehydroaminosäuren.....	102
5.3.1 Einfluss der Oxidationsstufe des Schwefels auf das Konformerengleichgewicht der cyclischen Dehydroaminosäuren.....	110
5.3.2 Konformationelle Eigenschaften der monoeliminierten, cyclischen DHAA.....	116

5.3.3	Der Einfluss von Acetonidschutzgruppen auf das konformationelle Gleichgewicht der cyclischen Dehydroaminosäuren.....	119
5.3.4	Diskussion der Struktur der zwei Konformere der cyclischen Dehydroaminosäuren	123
6	Zusammenfassung und Ausblick	131
7	Experimenteller Teil	135
7.1	Allgemeines	135
7.2	Beschreibung der Experimente.....	137
8	Literatur.....	214

Abkürzungsverzeichnis

° C	Grad Celsius
1D	eindimensional
2D	zweidimensional
7,5-Bic	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-octahydro-6,7,8,9-tetrahydroxy-5-oxothiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3-carbonsäure
Å	Angström
abs	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
All	Allyl
AllBr	Allylbromid
aq	wässrig
AT III	Antithrombin III
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
DMP	Dess-Martin-Periodinan
2,2'-DMP	2,2'-Dimethoxypropan
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
c	Konzentration
CAN	Cerammoniumnitrat
cm	Zentimeter
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
CSA	Camphersulfonsäure
CSI	Chlorsulfonylisocyanat
Cys-OH	Cystein
Cys <i>Oi</i> Pr	Cystein- <i>iso</i> -Propylester
CysOMe	Cysteinmethylester
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett (NMR), Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett vom Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon
DHAA	Dehydroaminosäure (n)
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
dm	Dezimeter
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOBI	Doppelbindung
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DQF-COSY	<i>double quantum filtered correlated spectroscopy</i>
DS	Dermatansulfat
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
E_a	Aktiverungsenergie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
eq	Equivalent(e)
ESI	Elektronensprayionisation
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl
<i>et al</i>	und andere (aus dem lateinischen <i>et alii, et aliae</i>)
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtSH	Thioethanol
EXSY	<i>exchange spectroscopy</i>
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FmocCl	Fluorenylmethoxycarbonylchlorid
γ G	γ -Glucuronolacton
G	Gibbs-Energie
g	Gramm
GlcA	Glucuronsäure

GlcA(2S)	Glucuronsäure-2-sulfat
GlcNAc	<i>N</i> -Acetyl-Glucosamin
GlcNAc(6S)	<i>N</i> -Acetyl-Glucosamin-6-sulfat
GlcNS	Glucosamin- <i>N</i> -sulfat
GlcNS(3,6S)	Glucosamin-2,3, <i>N</i> -trisulfat
GlcNS(6S)	Glucosamin-2, <i>N</i> -disulfat
h	Stunde(n)
H	Enthalpie
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOAc	Essigsäure
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
I	Intensität
IdoA	Iduronsäure
IdoA(2S)	Iduronsäure-2-sulfat
<i>i</i> Pr	<i>Iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
IUPAC	<i>international union of pure and applied chemistry</i>
<i>J</i>	Spin-Spin-Kopplung
J	Joule
K	Kelvin
k	Geschwindigkeitskonstante
kat	katalytisch
kcal	Kilokalorien
konz	konzentriert
LA	Lewis-Säure
LevONa	Natriumlävulinat
LM	Lösungsmittel
LTS	Linker-Tetrasaccharid
m	Multipllett (NMR)
M	molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
Ms	Methansulfonyl
NaH	Natriumhydrid
NIS	<i>N</i> -Iod-Succinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanz)
NOESY	<i>nuclear Overhauser and exchange spectroscopy</i>
OSCS	<i>oversulfated Chondroitinsulfate</i>
PhOH	Phenol
PhSH	Thiophenol
ppm	<i>parts per million</i> (NMR)
pt	Pseudotriplett
Pyr	Pyridin
quart	quartär
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
ROE	<i>rotating frame nuclear Overhauser effect</i>
ROESY	<i>rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
ROH	Alkohol
RT	Raumtemperatur
S	Entropie
s	Sekunde, Singulett (NMR)
S _N 2	bimolekulare nucleophile Substitution
T	Temperatur
t	Triplett (NMR)
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	Tributyldimethylsilyl
TBSOTf	<i>Tert</i> -butyldimethylsilyltrifluormethansulfonsäure
T _c	Koaleszenztemperatur
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-oxyl
<i>tert</i>	tertiär

TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl/Trimethylsilan (NMR)
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure
Tol	Toluol
Tos	Toluolsulfonyl
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Vgl.	vergleiche
vs	<i>versus</i>
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

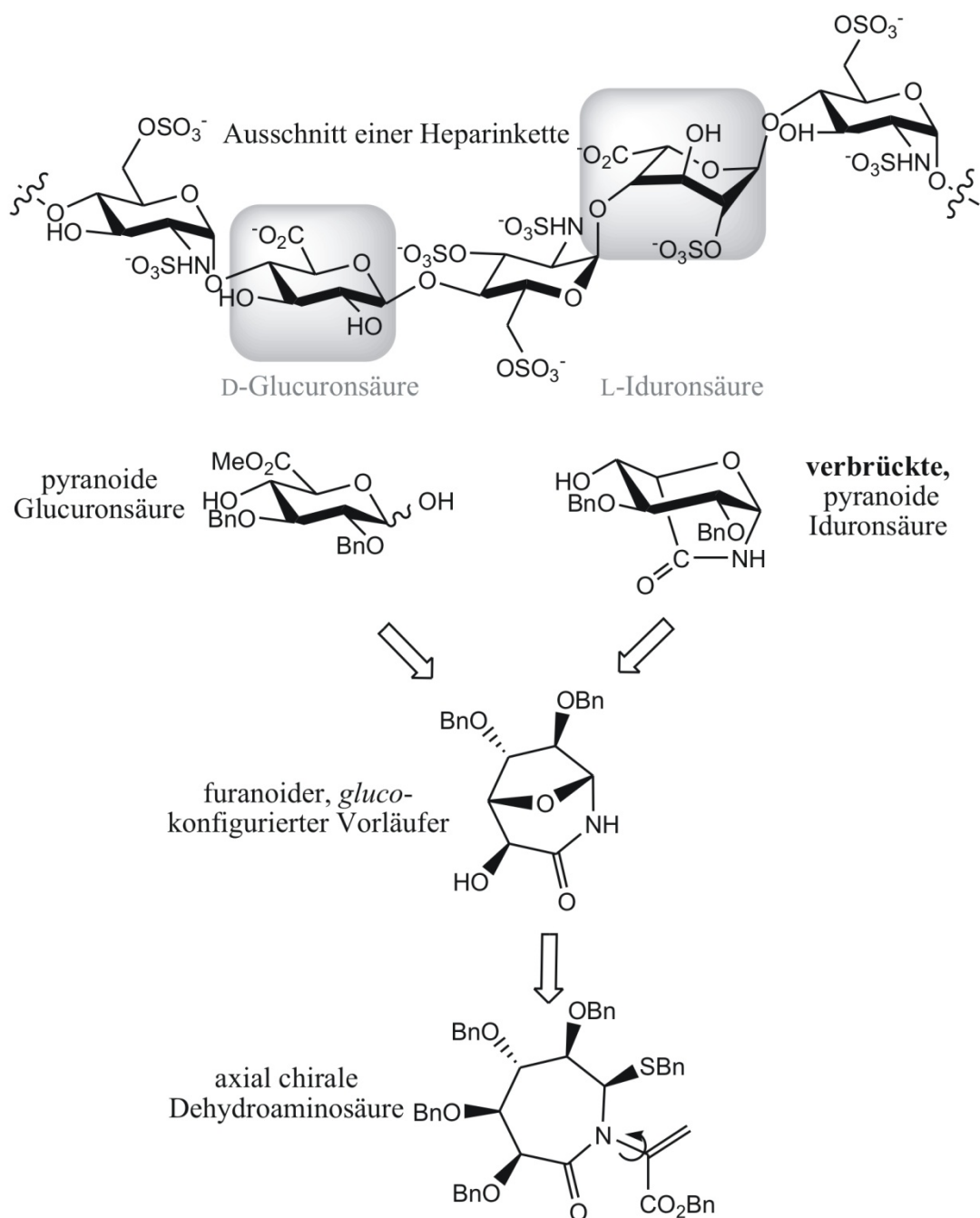


Abbildung 1-1: Die hier vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese von Iduronsäure- und Glucuronsäurederivaten, die sich auf einen gemeinsamen *gluco*-konfigurierten Vorläufer zurückführen lassen. Außerdem wurde die Variation sowie NMR-spektroskopische Konformationsanalyse einiger als Zwischenstufen auftretender axial chiraler Dehydroaminosäuren durchgeführt.

Die hier vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese von Iduronsäure- sowie Glucuronsäurederivaten, denen aufgrund ihres Vorkommens in Heparin sowie von Heparin abgeleiteten Medikamenten, eine große biologische und medizinische Bedeutung zukommt. Die Synthese beider Uronsäuren lässt sich dabei auf einen *gluco*-konfigurierten Vorläufer zurückführen, der in Abbildung 1-1 gezeigt ist. Dieser ist wiederum über eine als Zwischenstufe auftretende axial chirale Dehydroaminosäure in wenigen Stufen aus einem bekannten 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactam zugänglich.

Bei der Synthese der Glucuron- und Iduronsäurederivate wurde auf überbrückte Zwischenstufen zurückgegriffen, die eine Vielzahl regio- und stereoselektiver Reaktionen ermöglichten und so einen völlig neuen Zugang zu den genannten Uronsäuren bot.

Der erste Teil dieser Arbeit (Kapitel 1 bis Kapitel 4) beschäftigt sich mit der Synthese, Derivatisierung und Analyse des in Abbildung 1-1 gezeigten Iduronsäuredonors und der ebenfalls in dieser Abbildung dargestellten pyranoiden Glucuronsäure.

Im zweiten Teil (Kapitel 5) wird die Synthese und Variation der in Abbildung 1-1 gezeigten axial chiralen Dehydroaminosäure beschrieben. Des Weiteren wird in diesem Kapitel eine ausführliche NMR-Analyse des Konformerengleichgewichts dieser Verbindungsklasse gezeigt.

1.1 Heparin

Heparin ist ein 1916 von Jay McLean entdecktes sulfatiertes Glycosaminoglycan und hat die höchste bisher in biologischen Molekülen gefundene negative Ladung. Es ist ausschließlich in den Mastocyten vieler Lebewesen zu finden und kann mit über hundert verschiedenen Proteinen, wie zum Beispiel Wachstumsfaktoren, Chemokinen, Annexinen, Rezeptorproteinen und Histonen wechselwirken.^{[1],[2]} Die bis heute am besten untersuchte Interaktion tritt mit Antithrombin III (AT III) auf. Sie ist für die anticoagulante Wirkung des Heparins verantwortlich und wird in Kapitel 1.1.3 näher erläutert.

1.1.1 Aufbau und Struktur

Heparin besteht aus einem Saccharidrückgrat, das sich aus alternierenden 1,4-verknüpften Uronsäuren und Glucosaminen zusammensetzt.

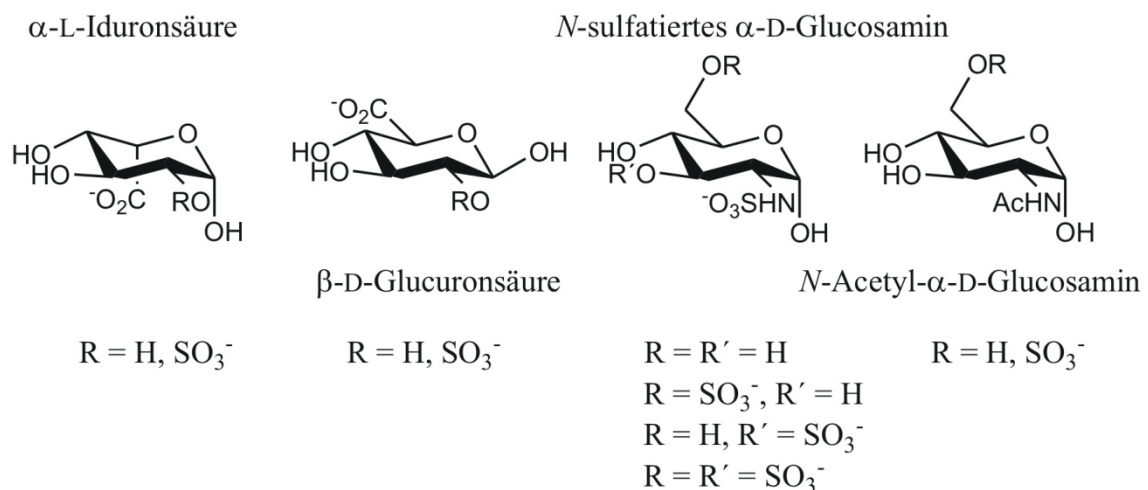


Abbildung 1-2: Heparin setzt sich aus vier Uronsäuren und sechs Glucosaminen zusammen, die sich in ihrem Sulfatierungsgrad unterscheiden.

Bei den Uronsäuren handelt es sich um β -D-Glucuronsäure und α -L-Iduronsäure, die beide in Position 2 eine Sulfatgruppe tragen können. Bei den in Heparin auftretenden Glucosaminen handelt es sich um *N*-sulfatiertes α -D- sowie *N*-Acetyl- α -D-Glucosamin, die ebenfalls an verschiedenen Positionen Sulfatgruppen tragen können. Die zehn Monosaccharidbausteine sind in Abbildung 1-2 dargestellt.

Aus diesen zehn Bausteinen setzen sich alternierende 1,4-verknüpfte Uronsäure-Glucosamin-Disaccharideinheiten zusammen, welche die im Heparin vorkommenden Wiederholungseinheiten bilden. Die am häufigsten auftretende Wiederholungseinheit ist

das in Abbildung 1-3 gezeigte 1,4-verknüpfte 2-Sulfo- α -L-iduronsäure-6,N-disulfo- α -D-glucosaminyl-Disaccharid. Es macht zum Beispiel

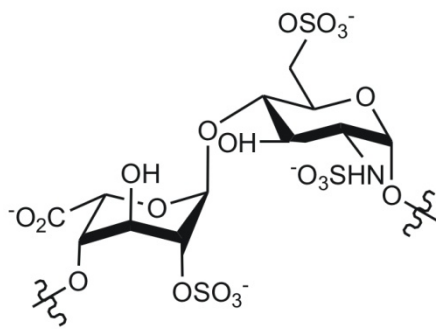


Abbildung 1-3: Die sogenannte *major repeating unit* des Heparins setzt sich aus 1,4-verknüpfter 2-Sulfo- α -L-iduronsäure und 6,N-Disulfo- α -D-glucosamin zusammen.

in der Rinderlunge bis zu 90% und in der Darmschleimhaut von Schweinen bis zu 70% des Heparins aus. Die aus den anderen in Abbildung 1-2 dargestellten Monosaccharidbausteinen zusammengesetzten Disaccharide bilden den Rest des Heparins.^[3]

In allen bisher gefundenen Heparin Oligosacchariden liegen sowohl die Glucuronsäuren, als auch die Glucosamine in der 4C_1 -Konformation vor, unabhängig davon, ob es sich um freies oder proteingebundenes Heparin handelt.^[3] Die für diese Arbeit bedeutende L-Iduronsäure kann in den drei in Abbildung 1-4 gezeigten Konformationen vorkommen. In der freien Iduronsäure wird ein Gleichgewicht zwischen zwei Sessel- (1C_4 und 4C_1) und einer Twistboot-Konformation (2S_0) beobachtet. Gebunden in Heparin wurden dagegen bisher nur die 1C_4 und die 2S_0 -Konformation gefunden, deren Gleichgewichtslage sowohl von der Position der Iduronsäure im Saccharidrückgrat als auch von den Substituenten der Iduronsäure selbst und deren benachbarten Glucosamine abhängt.^[4]

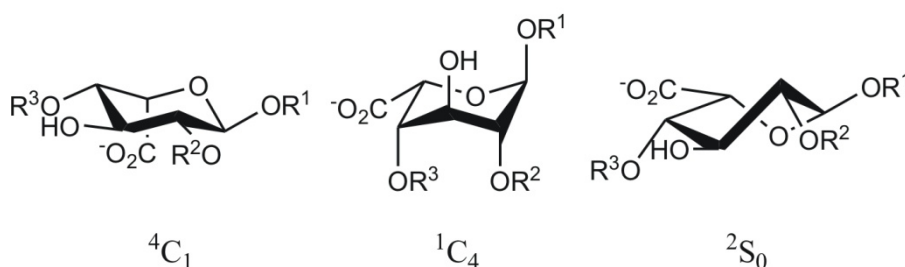


Abbildung 1-4: Die drei möglichen Konformationen der α -L-Iduronsäure. In der freien Iduronsäure werden alle hier gezeigten Konformationen gefunden, gebunden in Heparin wurden jedoch bisher nur die 1C_4 und die 2S_0 -Konformationen beobachtet. Es wird vermutet, dass das Twistboot die biologisch aktive Konformation darstellt.

Es wird vermutet, dass die aktive Konformation des bereits erwähnten Heparin-AT III-Komplexes die 2S_0 -Konformation ist.^[5] Um diese Annahme zu stützen, wurden sowohl AT III-bindende Pentasaccharide synthetisiert, deren L-Iduronsäure in den beiden Sessel-Konformationen vorlagen, als auch solche, die eine in der 2S_0 -Konformation gehaltenen Iduronsäure enthielten. Im ersten Fall wurde ein biologisch inaktives Pentasaccharid

erhalten, im zweiten Fall konnte dagegen eine ähnliche biologische Aktivität wie im Falle der natürlichen Pentasaccharide gefunden werden.^{[6],[7],[8]} Des Weiteren konnte eine Kristallstruktur eines biologisch aktiven Pentasaccharid-AT III-Komplexes erhalten werden, dessen Elektronendichteverteilung auf eine 2S_0 -Konformation der L-Iduronsäure schließen lässt.^[9]

Trotz dieser vergleichsweise hohen konformationellen Flexibilität der Iduronsäure zeigten alle bisher untersuchten Heparinfragmente sehr ähnliche Winkel der glycosidischen Verknüpfung und es wurde gefunden, dass Heparinpolysaccharide eine helikale Struktur aufweisen. Abbildung 1-5 zeigt die helikale Struktur eines aus der in Abbildung 1-3 dargestellten *major repeating unit* bestehenden Dodecasaccharides.^[10]

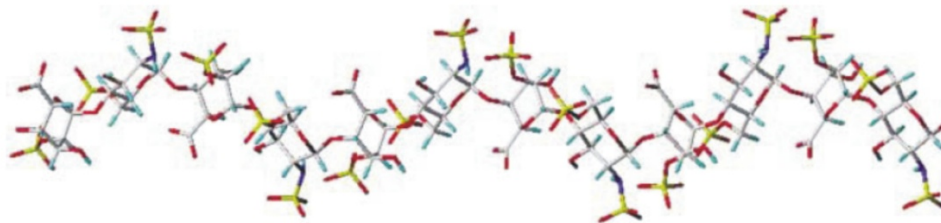


Abbildung 1-5: Helikale Konformation eines aus der in Abbildung 1-3 gezeigten *major repeating unit* bestehenden Heparin Dodecasaccharides.^[10]

Anders als bei Proteinen ist bei Heparin keine Ausbildung tertiärer Strukturen bekannt. Es wird daher vermutet, dass die spezifischen, vorwiegend elektrostatischen Interaktionen mit den in Abschnitt 1.1 genannten Proteinen, auf dem Muster und der Orientierung der Sulfat- und Carboxylgruppen beruht. Die bereits mehrfach erwähnte konformationelle Flexibilität der Iduronsäure wird dabei für die hohe Anzahl verschiedener Proteine verantwortlich gemacht, mit denen Heparin wechselwirken kann.

1.1.2 Biosynthese

Die Biosynthese von Heparin und die damit verbundene hohe Diversität des Polysaccharides ist bis heute nur teilweise verstanden. Die Studien der Biosynthese wurden in Mastocyten-Zellkulturen mit radiomarkierten metabolischen Heparinvorläufern durchgeführt.^[10]

Die Heparinbiosynthese kann in vier Phasen unterteilt werden: Zunächst wird ein Protein synthetisiert (1. Phase), an das ein Linker-Tetrasaccharid (LTS) gebunden wird (2. Phase), welches anschließend als Startpunkt für die Kettenverlängerung (3. Phase)

dient. In der letzten Phase werden dann verschiedene Modifikationen dieser

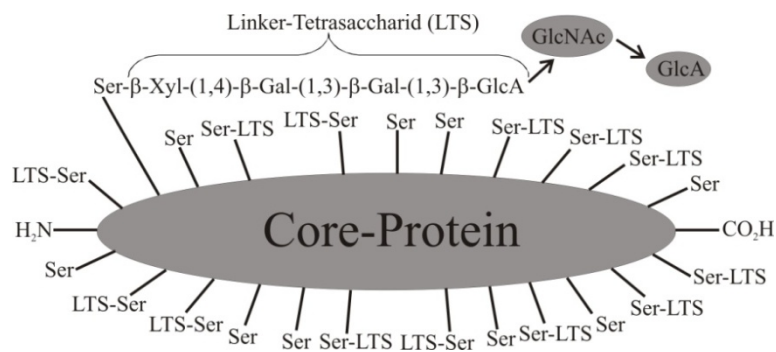


Abbildung 1-6: Heparin wird zunächst als Heparin-Proteoglycan synthetisiert. Es besteht aus einem Core-Protein (Serglycin), an dessen Serinreste ein Linker-Tetrasaccharid (LTS) kovalent gebunden wird. Dieses LTS dient als Ausgangspunkt der Kettenverlängerung des Heparin-Polysaccharides. Dabei werden alternierend *N*-Acetyl-Glucosamin (GlcNAc) und Glucuronsäure (GlcA) an das LTS addiert.

Tetrasaccharid kovalent gebunden. Dieses Linker-Tetrasaccharid setzt sich aus einer β -Glucuronsäure, zwei β -Galactosen und einer β -Xylose zusammen, ist über die anomere Hydroxylgruppe der Xylose kovalent an die Serinreste gebunden (Abbildung 1-6) und dient als Ausgangspunkt für die Kettenverlängerung. Diese besteht aus einer abwechselnden 1,4-Verknüpfung von *N*-Acetyl-Glucosamin und Glucuronsäure an das LTS. So werden ungefähr 300 Monosaccharide pro LTS verknüpft, bevor die Kettenverlängerung terminiert wird.

Bereits während der Kettenverlängerung finden eine Reihe von Modifikationen an dem Polysaccharid statt, die in Abbildung 1-7 zusammengefasst sind. Zunächst wird die *N*-Acetylgruppe des *N*-Acetylglucosamins abgespalten und das Amin anschließend sulfatiert. Dann werden einige der D-Glucuronsäurereste durch eine C5-

Polysaccharidkette vorgenommen.^[3]

Das sogenannte Core-Protein Serglycin wird im rauhen endoplasmatischen Reticulum synthetisiert und enthält eine hohe Anzahl an Serin-Glycin Wiederholungseinheiten.

An eine Vielzahl dieser Serine wird in Phase 2 der Heparinbiosynthese im Golgiapparat ein Linker-

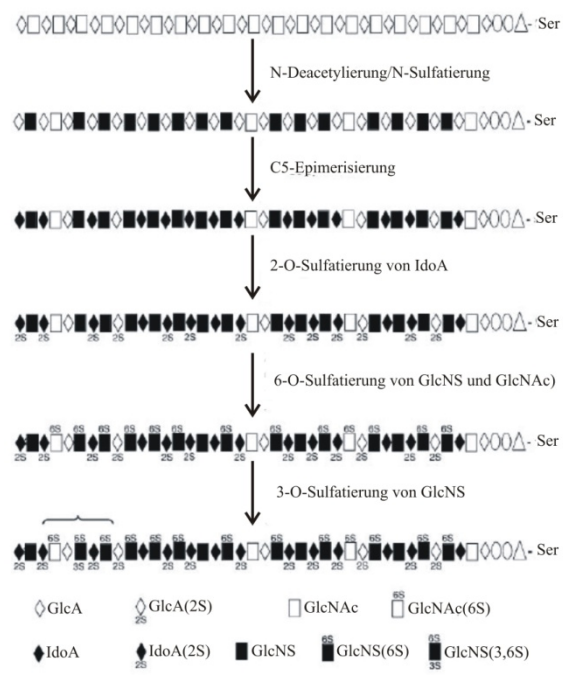


Abbildung 1-7: Modifikationen der Heparin-polysaccharidkette: Es finden eine *N*-Glucosamin-Deacetylierung/*N*-Sulfatierung, eine C5-Epimerisierung einiger Glucuronsäurereste, sowie diverse Sulfatierungen statt.^[3]

Epimerase in L-Iduronsäure überführt, wobei nur Glucuronsäuren epimerisiert werden, die am reduzierenden Ende eines *N*-sulfatierten Glucosamins gebunden sind. Die entstehende Iduronsäure wird dann in 2-Position sulfatiert, bevor es zu einer Sulfatierung der 6-OH-Gruppe des *N*-sulfatierten Glucosamins kommt. Abschließend wird noch die 3-OH-Gruppe des *N*-sulfatierten Glucosamins sulfatiert. Alle hier beschriebenen Sulfatierungen benötigen 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (PAPS) als Sulfatdonor. Da keine dieser beschriebenen Modifikationen vollständig, d.h. an jedem der Monosaccharidbausteine, stattfindet, führt diese Biosynthese zu der beobachteten hohen Diversität des Heparins. Es ist allerdings bis heute nicht verstanden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Regulation der modifizierenden Enzyme haben.

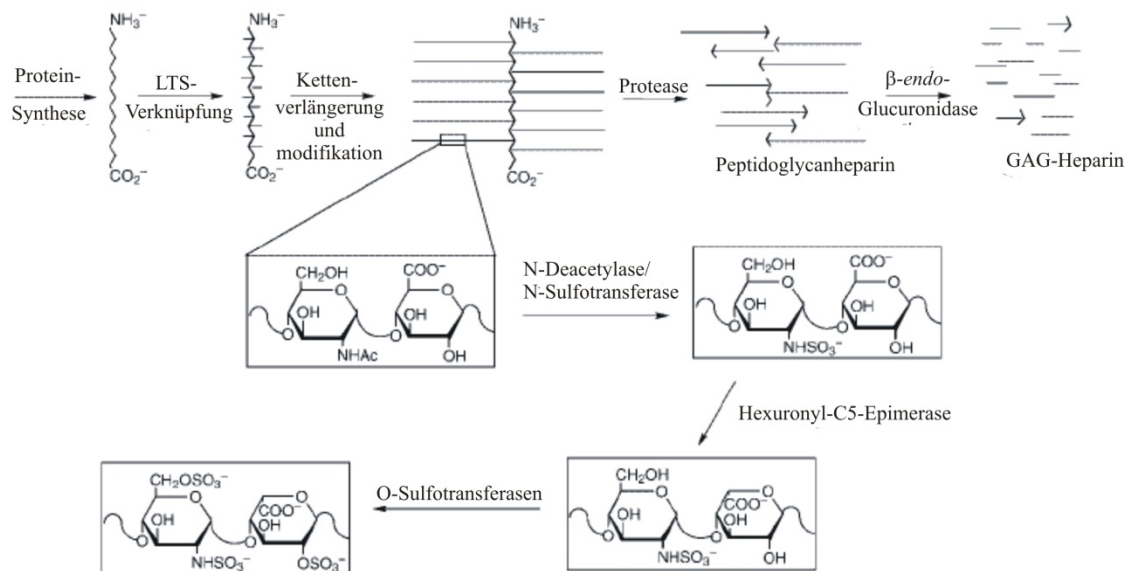


Abbildung 1-8: Die Biosynthese des Heparins findet gebunden an ein Core-Protein (Serglycin) statt und besteht aus der Verknüpfung des Core-Proteins mit einem Linkertetrasaccharid, der anschließenden Kettenverlängerung und -modifikation, gefolgt von der Spaltung der Polysaccharidketten.^[10]

Im letzten Schritt der Biosynthese findet eine Abspaltung der Heparinketten von dem Core-Protein statt. Hierbei werden die an das Protein gebundenen Polysaccharidketten durch *endo*- β -D-Glucuronidase an einigen der Glucuronsäurereste gespalten. Da die Glucuronsäurereste aufgrund der beschriebenen Modifikationen nicht gleichmäßig in den Polysaccharidketten verteilt sind, und die Spaltung nicht an allen Glucuronsäuren stattfindet, führt dies zu einer polydispersen Mischung verschiedener Heparinketten.

Die gesamte Biosynthese ist in Abbildung 1-8 noch einmal zusammengefasst dargestellt.

1.1.3 Die anticoagulante Wirkung des Heparins

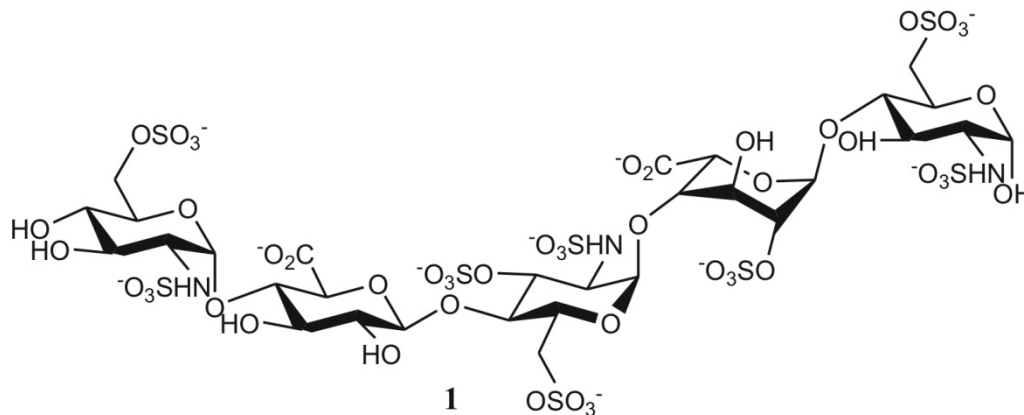


Abbildung 1-9: Die für die anticoagulante Wirkung des Heparins verantwortliche Pentasaccharid-Sequenz setzt sich aus drei verschiedenen Glucosaminen, einem Iduronsäure- und einem Glucuronsäurederivat zusammen.^[4]

Wie bereits in Kapitel 1.1 erwähnt, besitzt Heparin eine Reihe biologischer Funktionen von denen die anticoagulante Wirkung die am genauesten untersuchte und in der Medizin am häufigsten genutzte ist. Deshalb beschäftigt sich dieses Kapitel ausschließlich mit dieser Wirkungsweise.

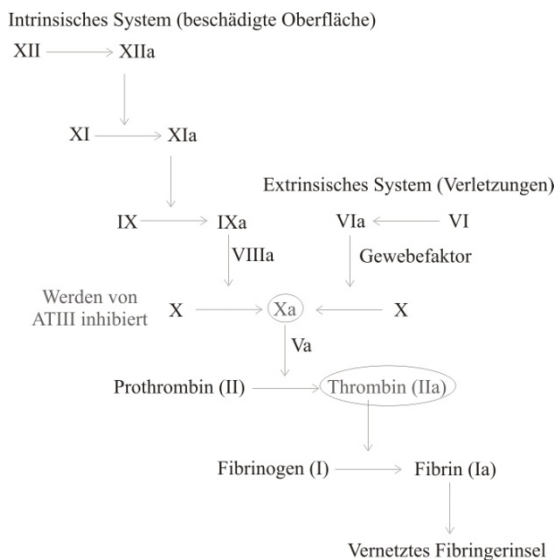


Abbildung 1-10: Die Inhibition der Blutgerinnung von AT III beruht auf dessen Komplexbildung mit den Blutgerinnungsfaktoren X_a und Thrombin.^[4]

1-10 zeigt die Blutgerinnungskaskade und verdeutlicht daran die inhibierende Wirkung von Antithrombin III. Unabhängig davon, von welchen Einflüssen die Blutgerinnung ausgelöst wurde, ist stets eine Inhibition durch AT III möglich.

Aus tierischen Organen isoliertes Heparin wird bereits seit den 1940er Jahren als Anticoagulans eingesetzt, doch erst in den 1980er Jahren wurde die für diese Wirkung verantwortliche Pentasaccharidsequenz gefunden (Abbildung 1-9).

Die Inhibition der Blutgerinnung durch Heparin beruht auf der Aktivierung von Antithrombin III. AT III ist eine Serinprotease, welche die Blutgerinnung unterdrückt indem es mit den Blutgerinnungsfaktoren X_a und Thrombin (II_a) stabile Komplexe eingeht. Abbildung

Das in Abbildung 1-9 gezeigte Pentasaccharid **1** kann diese inhibierende Wirkung verstärken, indem es eine elektrostatische Wechselwirkung mit AT III eingeht, die eine

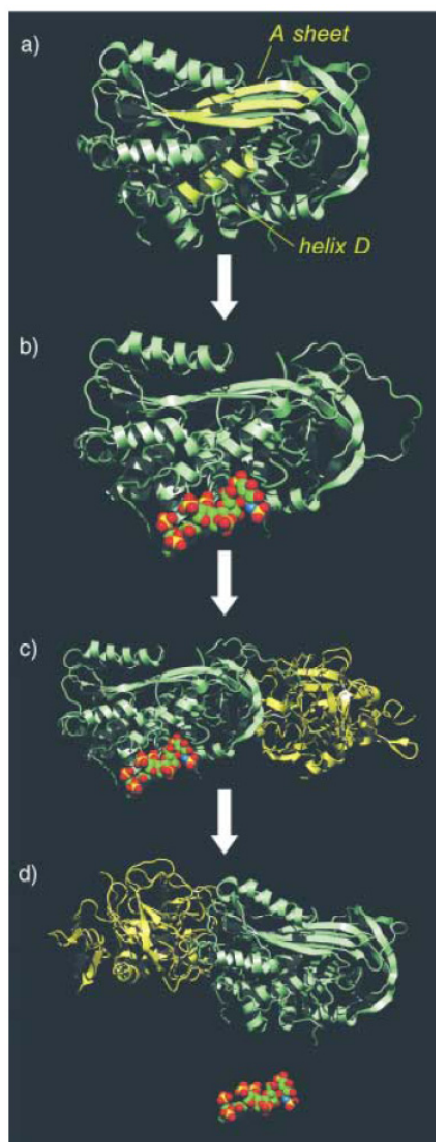


Abbildung 1-11: Die inhibierende Wirkung des Pentasaccharides kann anhand verschiedener Kristallstrukturen erklärt werden. (a) AT III, (b) AT III-Pentasaaccharid-Komplex, (c) AT III-Pentasaaccharid-Xa-Komplex, (d) Freisetzung des Pentasaccharides nach Bindung an Xa.^[5]

Steigerung der Inhibitor-Wirkung um mehrere Größenordnungen zur Folge hat.

Die genaue Wirkungsweise dieses Pentasaccharides kann anhand der in Abbildung 1-11 dargestellten Kristallstrukturen erläutert werden. Abbildung 1-11a zeigt die Kristallstruktur von AT III, Abbildung 1-11b die des AT III-Pentasaaccharid-Komplexes. Durch die Bindung des Pentasaccharides kommt es zu einer Verlängerung der in (a) gekennzeichneten Helix D, was zur Schließung des in (a) hervorgehobenen *A sheets*, sowie zur Freilegung eines reaktiven Zentrums (*loop*) führt. Dadurch wird die Bindung an den Gerinnungsfaktor Xa (in Abbildung 1-11c) erleichtert. Nach der Komplektierung des Faktors Xa wird das reaktive Zentrum wieder vom *sheet A* eingeschlossen und das Pentasaccharid wird freigesetzt (Abbildung 1-11d). Dieser letzte Schritt ist eine Erklärung für die katalytische Wirkung des Heparins bzw. des Pentasaccharides.

Die anticoagulante Wirkung des Heparins beruht sowohl auf der Aktivierung von AT III im Bezug auf seine inhibierende Wirkung auf Faktor Xa, deren Mechanismus gerade erläutert wurde, als auch auf dessen inhibierender Wirkung auf Thrombin (IIa). Für die Verstärkung der Inhibition von Thrombin reicht die in Abbildung 1-9 gezeigte Pentasaccharid-Sequenz alleine jedoch nicht aus. Es wurde gefunden, dass sich ein in Abbildung 1-12 als Modell dargestellter ternärer Komplex aus AT III, Thrombin sowie einer längeren Heparin-Kette bildet.

Hierbei besitzt die Heparinkette eine verbrückende Funktion. Zunächst wird, wie schon bei der Bindung an Faktor Xa, die in der Heparinkette enthaltene Pentasaccharid-Sequenz (Abbildung 1-9) an AT III gebunden, anschließend wird der ternäre Komplex durch Bindung von Thrombin ausgebildet. Dabei ist die Bindung von Heparin an Thrombin

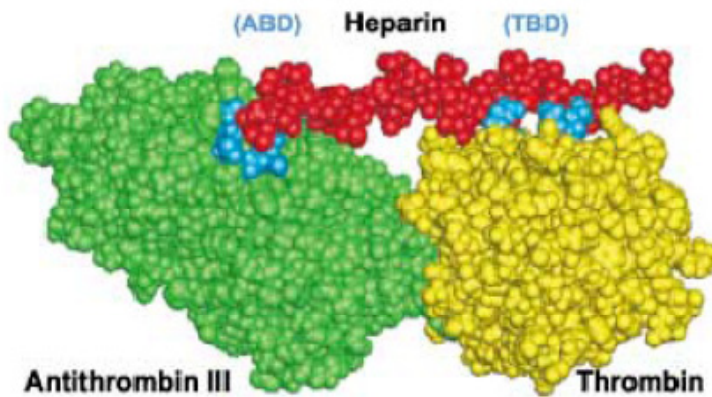


Abbildung 1-12: Die Verstärkung der inhibierenden Wirkung von AT III auf Thrombin beruht auf einem ternären Komplex aus AT III, Thrombin und einem aus mindestens 18 Monosaccharideinheiten aufgebauten Heparinfragment. ABD steht für die AT III-bindende Pentasaccharidsequenz und TBD für die Thrombin-bindende Domäne der Heparinkette.^[5]

weniger spezifisch als die Bindung an AT III und auch um circa drei Größenordnungen schwächer. Das in Abbildung 1-12 dargestellte Modell wurde aus den Kristallstrukturen des AT III-/Pentasaccharid-Komplexes, des Thrombins und einem Heparinmodell entwickelt und verdeutlicht, dass sich Thrombin in diesem ternären Komplex am nichtreduzierenden Ende des an AT III gebundenen Pentasaccharides befindet. Anhand von isolierten Heparinfragmenten konnte außerdem gezeigt werden, dass etwa achtzehn Monosaccharideinheiten notwendig sind, um eine inhibierende Wirkung auf Thrombin zu erreichen.

Da sich derzeit alle Bemühungen zur Entwicklung von heparinbasierten Thrombosemedikamenten auf die Inhibition von Faktor Xa und damit der Modifikationen der natürlichen Pentasaccharidsequenz konzentrieren, wird in den folgenden Kapiteln ausschließlich auf diesen Aspekt näher eingegangen.

1.1.4 Synthese und Weiterentwicklung der für die anticoagulante Wirkung verantwortlichen Pentasaccharidsequenz

Die zur Zeit verwendeten Heparin-Präparate zur Vorbeugung und Behandlung thromboembolischer Erkrankungen setzen sich aus einer Mischung linearer Polysaccharide zusammen, die aus zwanzig bis hundert Monosacchariden bestehen und aus tierischen Organen isoliert werden. Die Verwendung dieses heterogenen, aus

tierischem Gewebe isolierten Medikamentes birgt verschiedene Nachteile. So werden unterschiedliche Gemische des als pharmazeutisches Heparin bezeichneten Medikamentes, abhängig von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise das zur Isolierung verwendete Gewebe und die Isolierungsmethode erhalten, die unterschiedliche Aktivitäten gegenüber AT III aufweisen.^[11] Heute werden alle Heparinpräparate aus Schweinedarm gewonnen, doch auch dabei werden je nach Schweineart, Schweinehaltung und Methode der Isolierung Präparate unterschiedlicher Zusammensetzung erhalten.^[12]

Durch die hohe Polydispersität (1.1-1.6,^[13] Ketten zwischen 5000 und 40000 Da) des pharmazeutischen Heparins beschränkt sich die Wechselwirkung von Heparin nicht auf die für die anticoagulante Wirkung wichtigen Enzyme Thrombin und Faktor Xa, sondern kann wie in Kapitel 1.1 beschrieben noch mit einer Reihe anderer Enzyme in Wechselwirkungen treten. Dies führt zu einer Fülle möglicher Nebenwirkungen. Des Weiteren beinhalten lediglich ein Drittel der Ketten, die sogenannten „high affinity heparin“-Sequenzen, die für die Wechselwirkung mit AT III verantwortliche Pentasaccharidsequenz.^{[2],[14]}

Neben den Problemen, die durch die erläuterte Polydispersität entstehen, birgt die Isolierung von Medikamenten oder deren Vorläufer aus tierischen Organen Risiken der Verunreinigung, die bei synthetischen Medikamenten nicht auftreten würden. Dies ist im Falle des Heparins, das nach dem Insulin das am zweithäufigsten verwendete natürliche Arzneimittel ist, erst kürzlich aufgetreten.^{[12],[15],[16],[17],[18],[19],[20]} Im April 2008 wurde von 81 Todesfällen berichtet, die direkt mit den in Heparin-Medikamenten gefundenen Verunreinigungen zusammenhängen. Diese Verunreinigungen stellten sich als Dermatansulfat (DS) und übersulfatiertes Chondroitinsulfat (OSCS) heraus. Sowohl Dermatansulfat als auch OCSC gehören wie Heparin zur Familie der Glycosaminoglycane. Während DS jedoch dafür bekannt ist, bei der Aufreinigung von Heparin oft nicht vollständig abtrennbar zu sein, war OCSC eine bis dahin unbekannte Verunreinigung in Heparinpräparaten, die aufgrund der hohen Ähnlichkeit mit Heparin in Standard-*screenings* nicht gefunden wurde.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Probleme führten dazu, dass eine Reihe von Lösungsmöglichkeiten zur Herstellung neuer Heparinpräparate publiziert wurden.

Bereits im Jahr 2003 publizierten Rosenberg *et al.* eine enzymatische Synthese des AT III-bindenden Pentasaccharides.^[21] Als Startmaterial verwendeten sie ein nichtsulfatiertes Polysaccharid aus *E. coli* K5. Dieses wurde in zwei Stufen in ein

Hexasaccharid und anschließend in vier weiteren Stufen in das AT III-bindende Pentasaccharid überführt. Diese Synthese des aktiven Pentasaccharides ist mit sechs Stufen vergleichsweise kurz, allerdings muss zunächst das als Startmaterial verwendete Polysaccharid isoliert, sowie die verwendeten Enzyme geklont, exprimiert und gereinigt werden. Ein weiteres Problem ist, dass diese Synthese lediglich im Mikrogramm-Maßstab durchgeführt wurde.

Im Laufe der letzten Dekade arbeitete eine europäische Vereinigung an einer chemoenzymatischen Methode zur Darstellung von anticoagulantem Heparin, sogenanntem Neoheparin.^[22] Auch diese Methode nutzt *E. coli* K5 als Quelle für das benötigte Zuckerrückgrat. Dieses wurde nach der Isolierung zunächst chemisch *N*-deacetyliert und danach *N*-sulfatiert. Anschließend erfolgte die Behandlung mit C₅Epi und nachfolgend die chemische per-*O*-Sulfatierung. Nach selektiver *O*-Desulfatierung wurde Neoheparin erhalten, das allerdings auch Sequenzen beinhaltet, die in Säugetier-Heparin nicht vorkommen. Aufgrund der aktuellen Probleme mit verunreinigtem Heparin, das ebenfalls unnatürliche 3-*O*-Sulfo-Glucuronsäure enthaltendes OSCS aufwies, wird der Einsatz des Neoheparins allerdings als bedenklich eingestuft.^[12]

Linhardt *et al.* publizierten im Jahr 2008 eine Weiterentwicklung dieser chemoenzymatischen Synthese von Heparin, die auf aus *E. coli* K5 isoliertes *N*-Acetylheparosan als Startmaterial zurückgreift.^[23] Diese Synthese besteht aus zwei chemischen Umsetzungen, gefolgt von vier enzym-katalysierten Reaktionen. Zunächst wurden die *N*-Acetylgruppen durch *N*-Sulfatgruppen substituiert, anschließend das C5-Stereozentrum enzymatisch invertiert und Sulfatgruppen an den 2-, und 6-Hydroxylgruppen eingeführt. Im letzten Schritt erfolgte eine selektive, enzymatische 3-*O*-Sulfatierung, um so anticoagulant Heparin zu erhalten. Die Problematik dieser Strategie ist, dass auch hier zunächst das Startmaterial, sowie die verwendeten Enzyme isoliert werden müssen. Des Weiteren wurde auch diese Synthese bisher nur im Milligramm-Maßstab durchgeführt.

Diese beschriebenen Probleme der Heparin-Medikamente erklären die Notwendigkeit der Entwicklung synthetischer Arzneimittel zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen.

Ausgehend von dem natürlichen Vorbild des Heparins wurde deswegen das für die anticoagulante Wirkung verantwortliche Pentasaccharid soweit modifiziert, dass es schließlich seit 2002 als Medikament auf dem Markt ist. Der Vorteil dieses Pentasaccharides gegenüber dem erwähnten heterogenen Heparinmisch liegt in der spezifischen Bindung an AT III und der damit verbundenen spezifischen Inhibition von

Faktor Xa. Damit können eine Reihe der bei den derzeit verwendeten Heparinpräparaten auftretenden Nebenwirkungen vermieden werden.

Das in Abbildung 1-9 gezeigte, für die anticoagulante Wirkung des Heparins verantwortliche Pentasaccharid **1** wurde bereits 1984 erfolgreich synthetisiert.

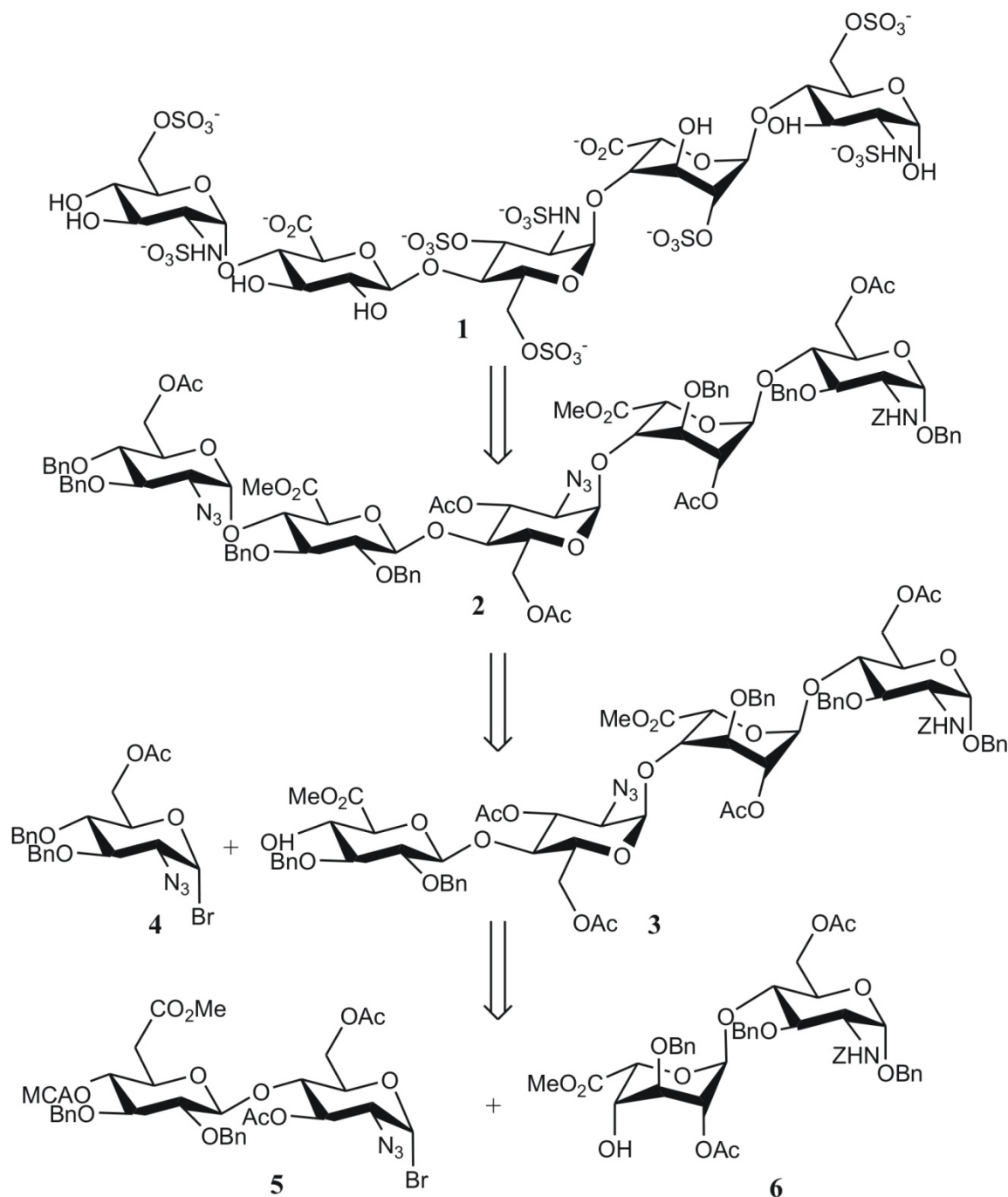


Abbildung 1-13: Retrosynthese des für die anticoagulante Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides. Die gezeigten Di- und Monosaccharidbausteine lassen sich alle auf D-Glucose zurückführen.^[4]

Die Retrosynthese ist in Abbildung 1-13 dargestellt.^[24] Es wurde zunächst das vollständig geschützte Pentasaccharid **2** synthetisiert, das dann in **1** überführt wurde. Das vollständig geschützte Pentasaccharid **2** wurde durch die Kupplung eines Tetrasaccharides **3** mit einem geschützten Glucosamin **4** erhalten. Das dafür verwendete Tetrasaccharid **3** wurde wiederum durch die Kupplung der beiden Disaccharide **5** und **6** dargestellt, deren Monosaccharidbausteine in neun bis vierzehn Stufen aus Glucose dargestellt werden konnten. Die glycosidischen Bindungen des Pentasaccharides wurden in diesem Fall über Glycosylbromide als Donoren aufgebaut.

Prinzipiell lassen sich Glycosylierungsreaktionen anhand der verwendeten Donoren und Aktivierungsmethoden in vierzehn Gruppen einteilen.^[25] Allen gemeinsam ist die Aktivierung der anomeren Funktion mittels der anomeren Funktionalität angepassten Aktivierungsreagenzien und anschließender Reaktion mit einem Glycosylakzeptor. Die wichtigste Bedeutung kommt dabei den Glycosylhalogeniden, den Thioglycosiden und den Trichloracetimidaten zu (Abbildung 1-14).

Die Glycosylbromide und -chloride sind die bei der klassischen, bereits seit 1901 bekannten, Koenigs-Knorr-Methode verwendeten Donoren.^[26] Diese können beispielsweise mit Silber- oder Quecksilbersalzen aktiviert und anschließend mit einem Akzeptor zur Reaktion gebracht werden. Seit der ersten Publikation dieser Glycosylierungsmethode wurden weitere Aktivierungsreagenzien wie Lewis-Säuren oder Ammoniumsalze entwickelt. Auch die Anwendung von Glycosylfluoriden wurde insbesondere von Mukaiyama *et al.*^[27] und Nicolaou^{[28],[29]} vorangetrieben.

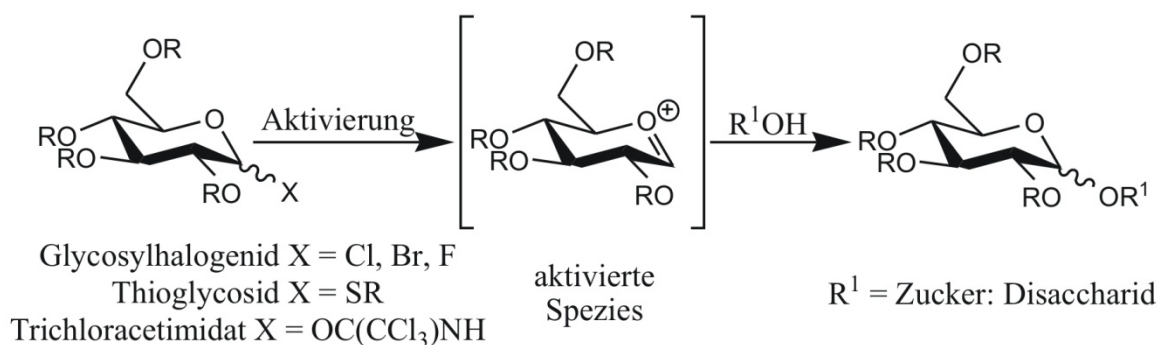


Abbildung 1-14: Die drei wichtigsten zur Glycosylierung verwendeten Donoren sind Glycosylhalogenide, Thioglycoside und Trichloracetimidate. Nach Aktivierung der anomeren Funktionalität ist eine Reaktion mit einem Akzeptor möglich. Dies ist hier am Beispiel der Glucose gezeigt.

Neben den Glycosylhalogeniden kommen auch den von Ferrier *et al.* eingeführten Thioglycosiden,^{[30],[31]} die sich ebenfalls mit Quecksilbersalzen, aber auch mit Triflaten,

NBS oder NIS-TfOH aktivieren und dann kuppeln lassen, und den von Schmidt *et al.* entwickelten Trichloracetimidaten,^[32] deren Aktivierung mittels TMSOTf oder $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ möglich ist, große Bedeutung in der Synthese von Oligosacchariden zu.

Eine generelle Methode der Glycosylierung kann aufgrund der Vielzahl an Möglichkeiten nicht festgelegt werden, die besten Ergebnisse hängen jeweils von den verwendeten Zuckern, sowie deren Schutzgruppen ab. Für das Pentasaccharid **1** haben sich die Glycosylhalogenide als Donoren als eine gute Wahl erwiesen.

Aufgrund der freien Hydroxylgruppe am reduzierenden Ende des Pentasaccharides ist **1** ein sehr reaktives Molekül, das sich für weitere Modifikationen als ungeeignet herausstellte. Deshalb wurde für alle weiteren Untersuchungen das in Abbildung 1-15 gezeigte Methylglycosid **7** auf analoge Weise dargestellt.

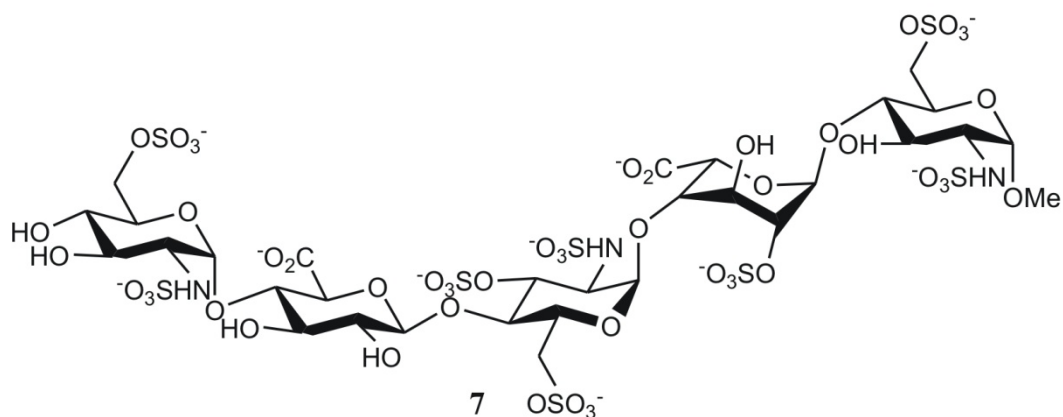


Abbildung 1-15: Das Methylglycosid **7** des natürlichen Pentasaccharides wurde aufgrund seiner höheren Stabilität für alle weiteren Untersuchungen verwendet und ist seit 2002 in Europa und den USA unter dem Namen Arixtra[®] als Präventionsmittel für Thrombose nach Knie- und Hüftoperationen auf dem Markt.^[5]

Pentasaccharid **7** wurde ebenfalls auf seine anticoagulante Wirkung hin untersucht und erwies sich als ebenso aktiv wie das natürliche Pentasaccharid **1**. Im Gegensatz zu den verwendeten Heparinpräparaten, die nur eine Halbwertszeit von einer Stunde haben, zeigt das Methylglycosid **7** eine Halbwertszeit von 17 h und muss somit nur noch einmal täglich verabreicht werden. Seit 2002 ist es in Europa und den USA unter dem Namen Arixtra[®] auf dem Markt. Dieses Pentasaccharid **7** wurde außerdem verwendet, um zu testen, welche funktionellen Gruppen einen entscheidenden Beitrag zur biologischen Aktivität gegenüber Faktor Xa leisten. Dazu wurden eine Reihe analoger Pentasaccharide synthetisiert, denen jeweils eine funktionelle Gruppe fehlte. Diese Analoga wurden anschließend auf ihre biologische Aktivität hin untersucht. Die Ergebnisse dieser

Untersuchungen sind in Abbildung 1-16 gezeigt. Es wurden sechs anionische funktionelle Gruppen gefunden, die für die biologische Aktivität essentiell sind (durch Rechtecke gekennzeichnet) und drei weitere, die einen geringen, aber keinen essentiellen Beitrag zur anticoagulanten Wirkung leisten (durch Ovale gekennzeichnet).^[5]

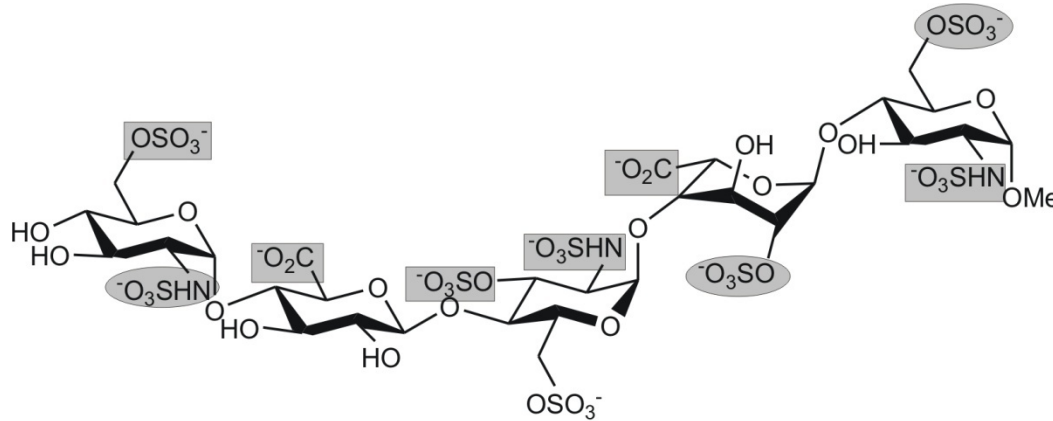


Abbildung 1-16: Ausgehend von Methylglycosid **7** konnte gefunden werden, dass einige der anionischen Gruppen einen essentiellen Beitrag zur biologischen Aktivität leisten (mit Rechtecken markiert), drei weitere dagegen für die biologische Aktivität nicht zwingend erforderlich sind (oval markiert).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden weitere Pentasaccharide synthetisiert, die sich im späteren Verlauf als Medikamente einsetzen lassen sollten. Diese Pentasaccharide sollten einfacher zu synthetisieren sein, sie sollten eine mindestens ebenso hohe biologische Aktivität gegenüber Faktor Xa besitzen, wie das natürliche Pentasaccharid und die Halbwertszeit sollte erhöht werden, um die Häufigkeit der Verabreichung zu senken. Ein Pentasaccharid, das sich unter dem Namen Idraparinux derzeit in Phase III der klinischen Tests befindet, ist in Abbildung 1-17 gezeigt.

Bei diesem Pentasaccharid wurden zwar die in Abbildung 1-16 rechteckig markierten, für die biologische Wirkung essentiellen, anionischen Gruppen beibehalten, es wurden jedoch eine Reihe anderer Veränderungen durchgeführt. Die im natürlichen Pentasaccharid **1** und auch im ersten Medikament **7** auftretenden Glucosamine wurden durch Glucosebausteine ersetzt, die beiden essentiellen $NHSO_3^-$ -Gruppen wurden dabei durch OSO_3^- substituiert, so dass der anionische Charakter beibehalten wurden. Zwei der Sulfatgruppen, die lediglich einen kleinen Beitrag (in Abbildung 1-16 oval markiert) zur biologischen Aktivität leisten, sowie die freien Hydroxylgruppen wurden durch Methoxygruppen ersetzt. Eine weitere wichtige Änderung im Vergleich zum natürlichen Pentasaccharid **1** und dessen Methylglycosid **7** ist, dass die Positionen zwei und drei der

Monosaccharidbausteine nun gleiche Schutzgruppen tragen und diese Hydroxylgruppen somit bei der Synthese der Bausteine nicht mehr unterschieden werden müssen. Dies stellt eine erhebliche Vereinfachung der Synthese dar.

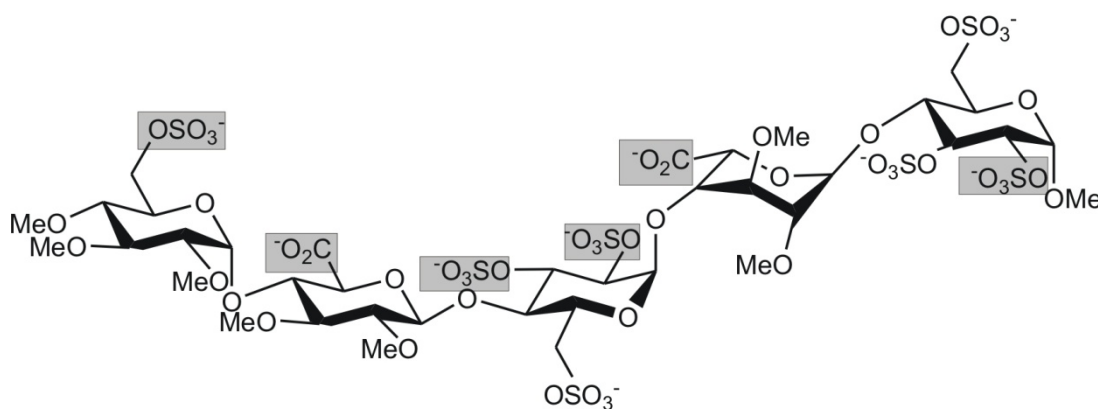


Abbildung 1-17: Idraparinux ist ein Pentasaccharid, das sich derzeit in Phase III der klinischen Tests befindet. Die anhand von Methylglycosid 7 gefundenen, für die biologische Wirkung essentiellen, anionischen Gruppen bleiben erhalten und sind mit Rechtecken markiert.

Zusätzlich zu der vereinfachten Synthese, besitzt Idraparinux eine höhere biologische Aktivität und eine deutlich höhere Halbwertszeit (120 h) als sein Vorgänger 7. Dies würde eine wöchentliche anstelle einer täglichen Verabreichung ermöglichen.

Doch auch die Synthese dieses neuen Pentasaccharides ist nach wie vor mit einer hohen Anzahl an Synthesestufen verbunden und es ist noch unklar, ob es dieses Pentasaccharid von der klinischen Testphase III in den Klinikalltag schafft. Aus diesem Grund gibt es nach wie vor Bemühungen, die Synthese von Pentasacchariden, die der natürlichen Sequenz ähnlicher sind, zu verbessern. Eine neue Strategie wurde dazu 2007 von Wong und Polat publiziert.^[33] Sie berichten von einer Eintopf-Synthese eines aktiven Pentasaccharides. Die Kupplungen der Monosaccharidbausteine wurden dabei ausgehend von Thioglycosiden mit NIS und TfOH als Aktivierungsreagenzien durchgeführt. Die anschließende Entschützung sowie regioselektive Sulfatierung des erhaltenen Pentasaccharides gelang in vier Stufen. Eine Übersicht der Synthese ist in Abbildung 1-18 dargestellt.

Aufgrund der aufwändigen Synthese der Monosaccharidbausteine, erfordert auch diese Synthese eine hohe Anzahl an Synthesestufen. Um eine deutliche Verbesserung der Synthesesequenz zu erzielen, muss also die Synthese der einzelnen Bausteine optimiert werden.

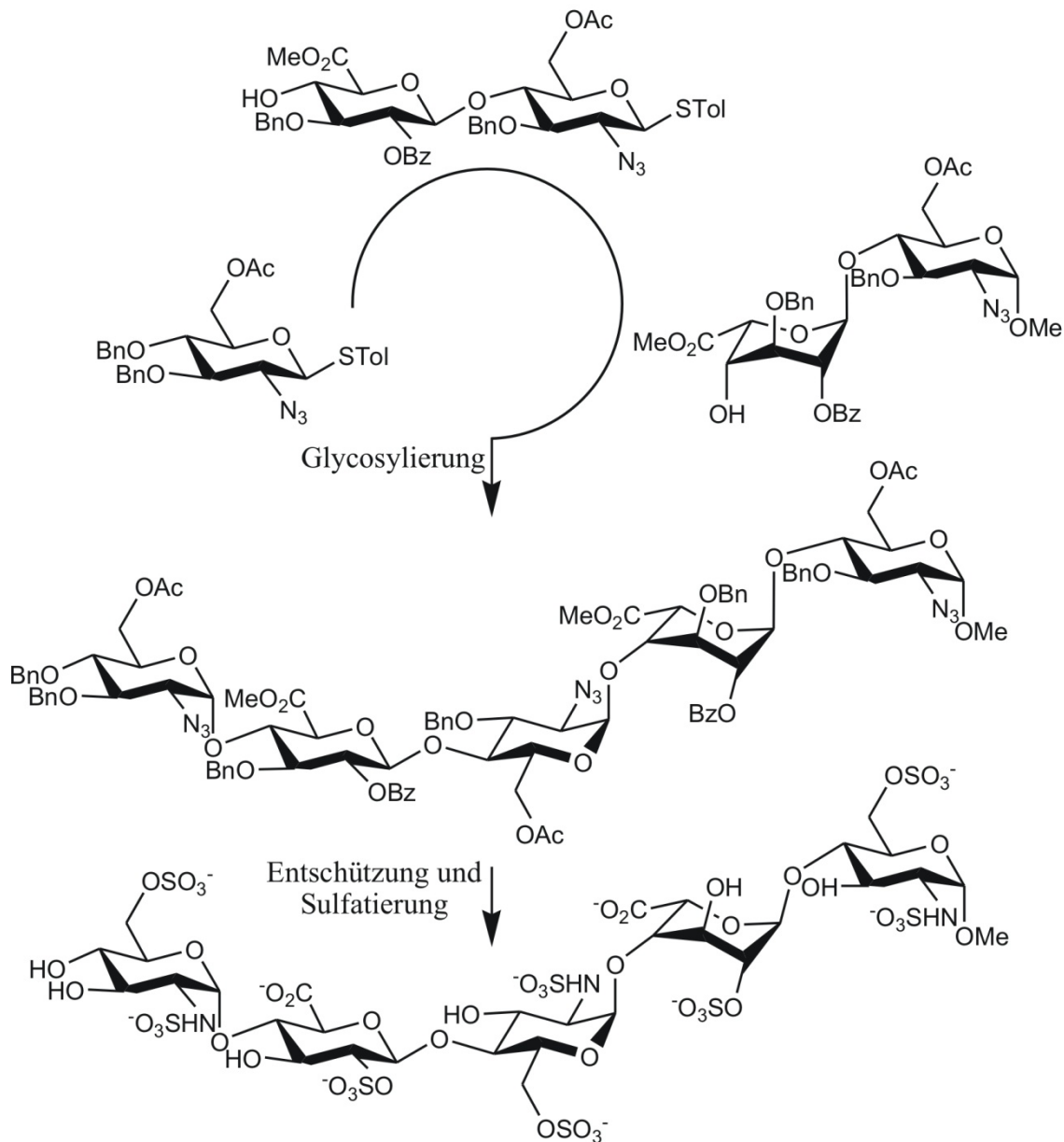


Abbildung 1-18: Eine von Wong und Polat im Jahr 2007 publizierte Synthese eines aktiven Pentasaccharides ermöglicht aufgrund sehr unterschiedlicher Reaktivitäten der Monosaccharidbausteine eine Eintopf-Synthese des Pentasaccharides aus drei Bausteinen. Anschließend erfolgt in weiteren vier Stufen die Einführung der verschiedenen Sulfatgruppen.

1.1.5 Synthese der Uronsäurebausteine

Seit der Aufklärung der Pentasaccharidsequenz und dessen erster Synthese wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Synthese der einzelnen Bausteine zu verbessern. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Iduronsäurebaustein gelegt, der die größte

Schwierigkeit bei der Synthese der für ein aktives Pentasaccharid notwendigen Monosaccharide darstellt.^{[34],[35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42]}

Iduronsäure selbst ist nicht kommerziell erhältlich, so dass die Synthese von einem anderen Startmaterial ausgehen muss. Prinzipiell ist Idose als Ausgangsmaterial denkbar, welche über eine Oxidation zur Iduronsäure und eine Funktionalisierung der Hydroxylgruppen zum gewünschte Iduronsäurederivat führen würde. Idose ist jedoch als Edukt zu teuer, weshalb viele Synthesen von preiswerteren *D-gluco*-konfigurierten Verbindungen ausgehen. Es ist dann ebenfalls eine Funktionalisierung der Hydroxylgruppen und bei Verwendung von Glucose eine Oxidation zur Uronsäure notwendig. Des Weiteren muss die Stereochemie an Position 5 invertiert werden, um von der *D-gluco* zur *L-ido*-Konfiguration zu gelangen (Abbildung 1-19). Dieser Schritt hat sich jedoch in vielen Synthesen als problematisch erwiesen.

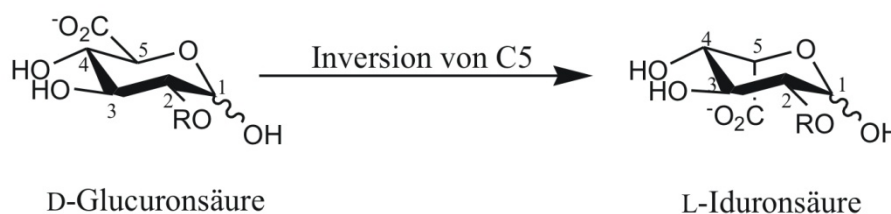
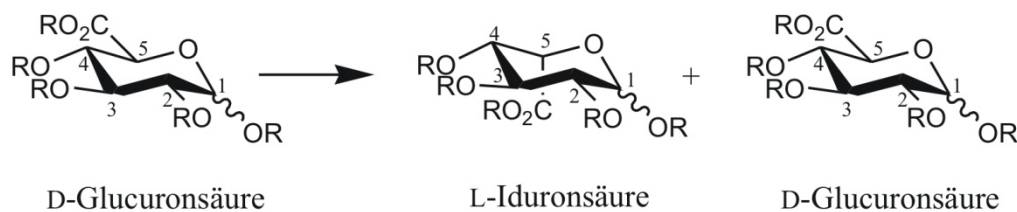


Abbildung 1-19: Die Inversion der Stereochemie an C5 von *D-gluco*-konfigurierten Verbindungen führt zu *L-ido*-konfigurierten Produkten.

Bei den Versuchen diese Inversion auf der Stufe eines *gluco*-konfigurierten Pyranosides, beispielsweise durch eine radikalische Bromierung und anschließender Behandlung mit Tributylzinnhydrid^[36] oder durch die Hydroborierung eines 6-deoxy-*gluco*-pyranosides^[43], durchzuführen, wurden stets *gluco/ido*-Produktgemische erhalten. Die Oxidation zum Keton und anschließende Reduktion mit NaBH₄ führt zwar in guten Diastereoselektivitäten zur *ido*-konfigurierten Verbindung, es treten jedoch Pyranose/Furanose-Gemische auf.^[44]

Eine Möglichkeit die Inversion von C5 mit hohen Diastereoselektivitäten zu erreichen, bietet sich auf der Stufe einer *gluco*-Furanose anhand einer S_N2-Reaktion. Dies führt allerdings zu Problemen bei der vollständigen Überführung der furanoiden in die pyranoide Form nach erfolgter Inversion (vgl. Abbildung 1-20).

Versuchte Inversion auf der Stufe der Pyranose:



Versuchte Inversion auf der Stufe der Furanose:

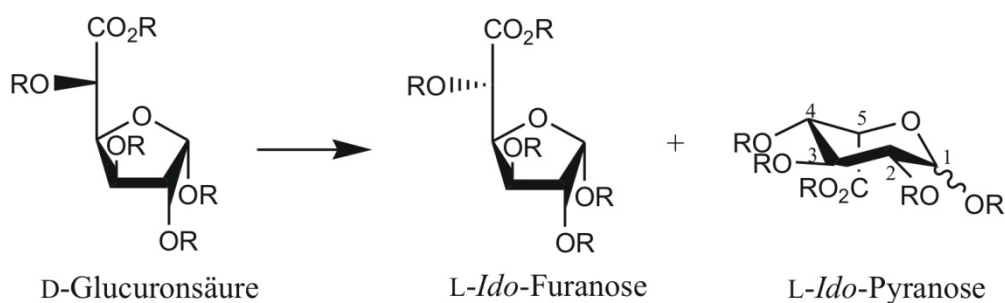


Abbildung 1-20: Die Inversion von C5 führt bei *gluco*-Pyranosen meist zu einem Gemisch aus Glucuronsäure und Iduronsäure (oben) und bei *gluco*-Furanosen zu Furanose/Pyranose-Gemischen, die sich nicht vollständig in die pyranoiden Form überführen lassen (unten).

Diese in Abbildung 1-21 und Abbildung 1-22 gezeigte, auf einer furanoiden Glucose basierende „klassische“ Synthese geht bereits in die 1980er Jahre zurück^[45] und wurde 2003 von Seeberger *et al.*^[46] weiterentwickelt.

Als Startmaterial dient ein Glucosederivat, nämlich Diaceton-D-glucose. Die als Furanose vorliegende, geschützte Glucose ermöglicht die selektive Funktionalisierung der 3-Hydroxyl-Gruppe als Benzylether. Anschließend wird selektiv das 5,6-Acetal hydrolysiert und die entstehende primäre Hydroxylgruppe als Silylether geschützt. Dies führt zu einer freien 5-Hydroxylgruppe, die zunächst in das Acetat überführt wird. Die vorher TBS-geschützte primäre Hydroxylgruppe wird wieder freigesetzt und zur Carbonsäure oxidiert. Dies führt zu einem furanoiden Glucuronsäurederivat, das durch Inversion an C5 in das entsprechende Iduronsäurederivat überführt werden kann. Vor der Inversion wird noch die 5-Hydroxylgruppe entschützt und die Carbonsäure in den Methylester überführt.

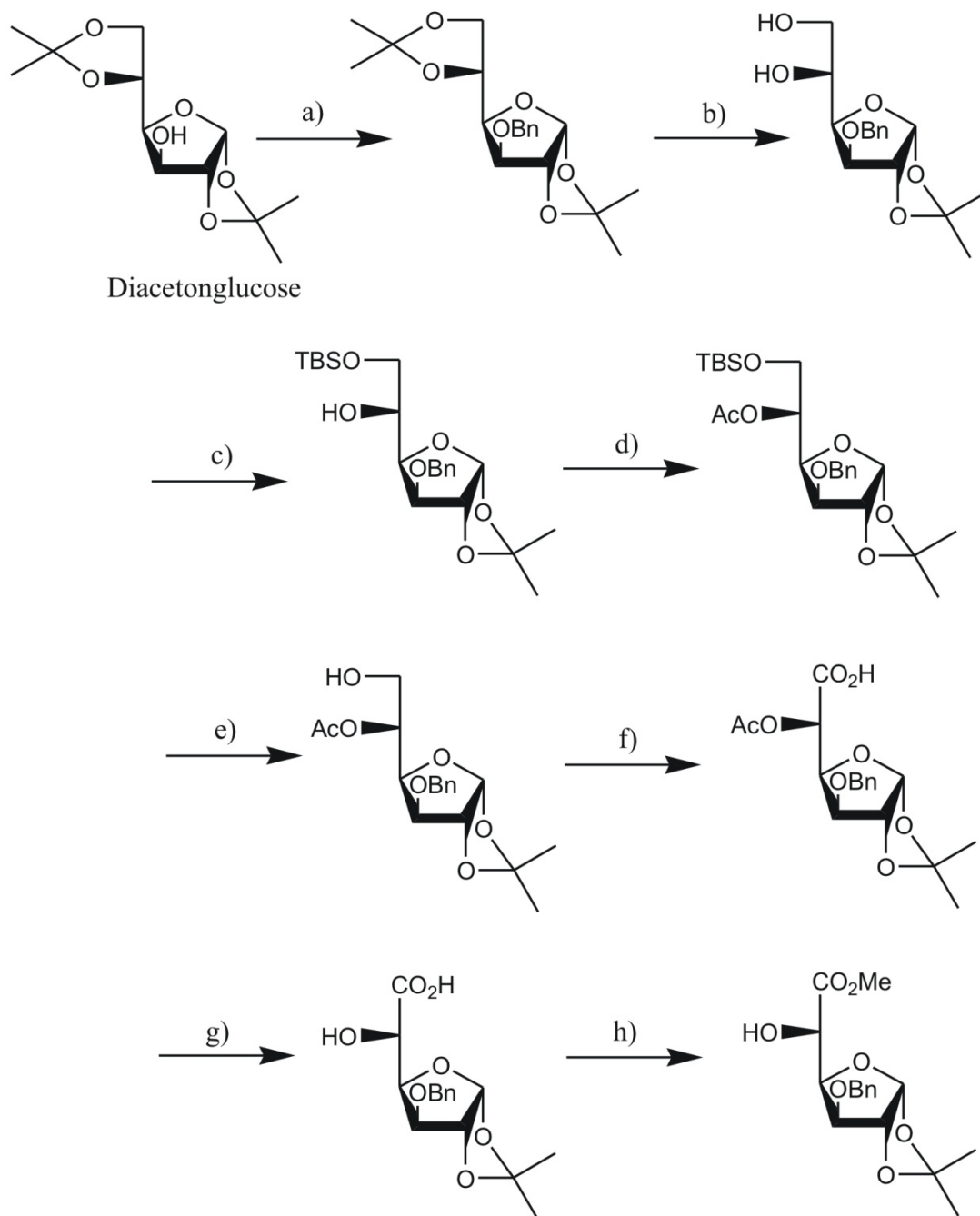


Abbildung 1-21: Erster Teil der Synthese eines geeignet geschützten Iduronsäurebausteins.^[46] a) NaH, BnBr, THF, Bu₄NI; b) aq. HOAc (66%), 40 °C; c) TBSCl, DMAP, CH₂Cl₂, Pyridin; d) Ac₂O, DMAP, Pyridin; e) HF/Pyridin, THF; f) TEMPO (kat.), KBr, Bu₄NBr, NaHCO₃, NaOCl, CH₂Cl₂/H₂O; g) 4 M NaOH, MeOH, h) MeI, KHCO₃, DMF, 65%.

Ausgehend von diesem von Sinay *et al.* dargestellten furanoiden Glucuronsäurebaustein hat die Gruppe um Peter H. Seeberger in weiteren neun Stufen einen Iduronsäurebaustein synthetisiert, der sowohl als Donor, als auch als Akzeptor eingesetzt werden kann und sich somit zum Einbau in Polysaccharide eignet (Abbildung 1-22).

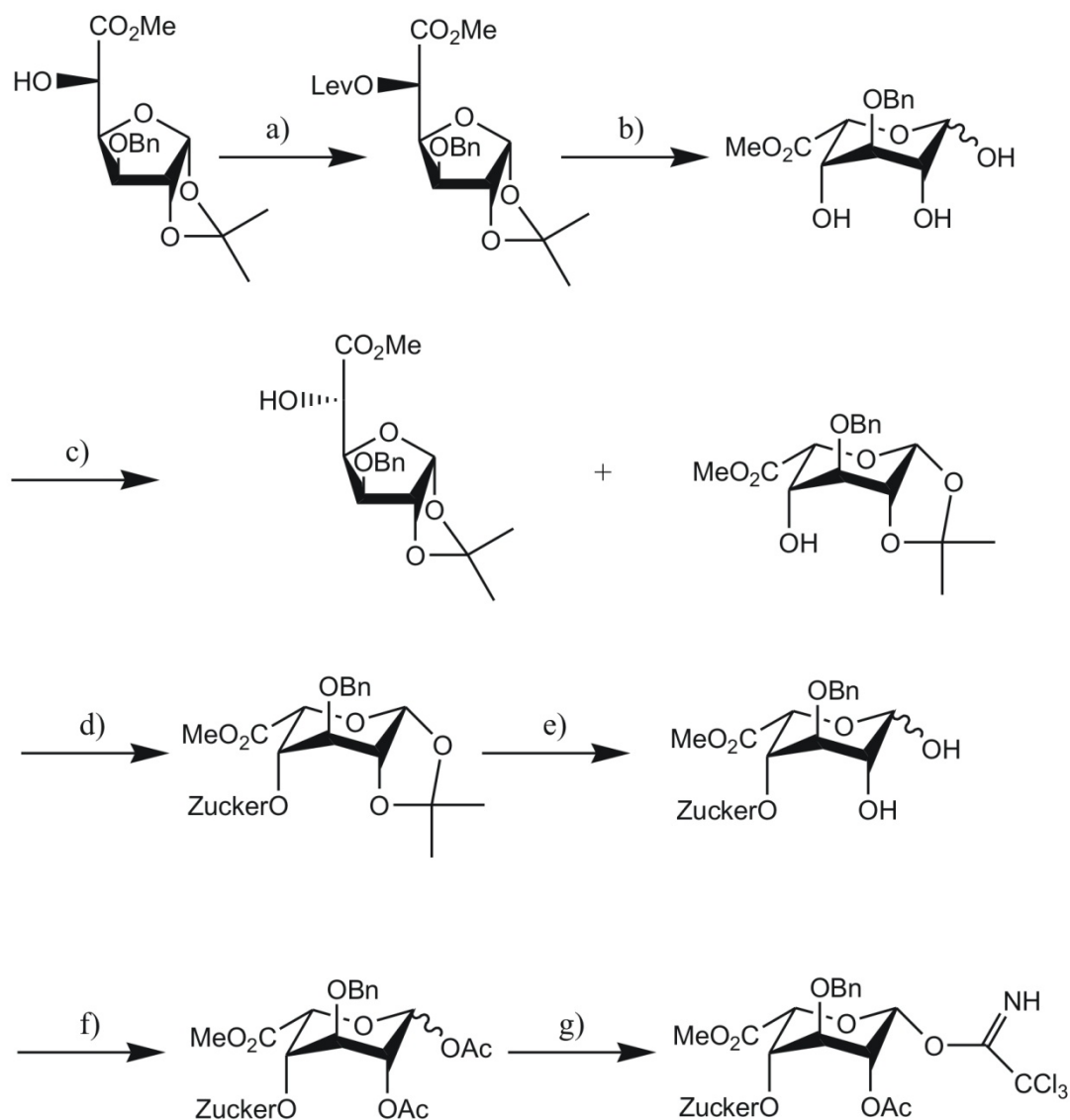


Abbildung 1-22: Synthese eines Iduronsäurebausteins nach Seeberger *et al.*^[46] a) 1. Tf_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 ; 2. LevONa, DMF, 80°C , 82%; b) 1. N_2H_4 , HOAc, Pyridin, 91%, 2. TFA (90% aq.), quant.; c) 2-Methoxypropen, DMF; CSA, 20% Furanose, 68% Pyranose; d) Monosaccharid, TBSOTf, 4 Å Molekularsieb, CH_2Cl_2 , $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; e) Dichloressigsäure (60% aq); f) Ac_2O , CH_2Cl_2 , DMAP, Pyridin; g) 1. BnNH_2 , Et_2O , 0°C ; 2. NCCl_3 , DBU, CH_2Cl_2 , 0°C .

Dabei wird zunächst die 5-Hydroxylgruppe trifliert und anschließend mit Natriumlävulinat in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion substituiert. Diese Inversion führt von der *D-gluco* zur *L-ido*-Konfiguration. Die folgende Entschützung des Lävulinylesters mit Hydrazin in Essigsäure/Pyridin 2:3 und anschließende Entschützung des 1,2-Acetals mit TFA resultiert in der pyranoiden Form des Iduronsäurederivats.

Zur Verwendung dieses Iduronsäurederivates als Akzeptor wurden die 1,2-Hydroxylgruppen erneut als Acetal geschützt, was allerdings zu einem Gemisch aus Pyranose und Furanose im Verhältnis 3.4:1 führte. Die beiden Produkte konnten

säulenchromatographisch getrennt werden und die pyranoid Form wurde als Glycosylakzeptor eingesetzt. Nach der Kupplung mit einem zweiten Monosaccharidbaustein, auf den hier nicht näher eingegangen werden soll, wurde die Acetalgruppe des Iduronsäurebausteins hydrolysiert und die beiden Hydroxylgruppen als Acetate geschützt. Nach selektiver Entschützung der 1-Hydroxylgruppe konnte das entsprechende Trichloracetimidat aufgebaut und somit ein Glycosyldonor erhalten werden.

Ein Vorteil dieser „klassischen“ Synthese ist die Tatsache, dass die in Abbildung 1-21 gezeigten ersten acht Stufen in einem Maßstab bis 100 g Edukt problemlos durchzuführen sind. Nachteilig wirken sich jedoch die insgesamt relativ hohe Anzahl an Synthesestufen (17 Stufen bis zum Donor), sowie das Auftreten von Produktgemischen (Furanose/Pyranose) aus, die aufwendig aufgetrennt werden müssen und zu Ausbeuteverlusten führen. Eine Verbesserung der bis dahin vorhandenen Synthesewege eines entsprechend geschütztes Iduronsäurederivats war deshalb weiterhin erstrebenswert. Im Jahr 2005 wurde eine neue Synthesestrategie von der Gruppe um Peter H. Seeberger publiziert, die als Startmaterial kein Glucosederivat, sondern L-Arabinose verwendet.^{[47],[48]} Der Schlüsselschritt der in Abbildung 1-23 und Abbildung 1-24 dargestellten Synthese ist eine selektive Aldol-Reaktion nach Mukaiyama.

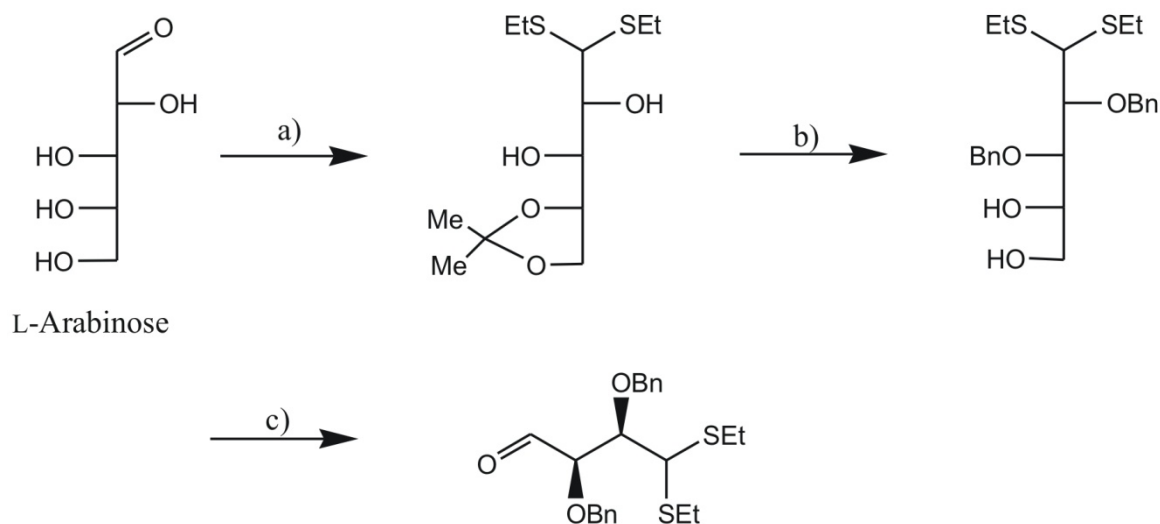


Abbildung 1-23: Synthese eines Thioacetal-Aldehyden, der später in einer Aldol-Reaktion zum Aufbau von Uronsäurederivaten verwendet werden kann. a) 1. EtSH, konz. HCl, 77%; 2. 2,2-Dimethoxypropan, Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (kat.), Aceton, 81%; b) 1. BnBr, TBAI (kat.), NaH, DMF, 0 °C; 2. AcOH/H₂O 1:1, 50 °C, 62%; c) NaIO₄, H₂O/THF, 0 °C, 82%.

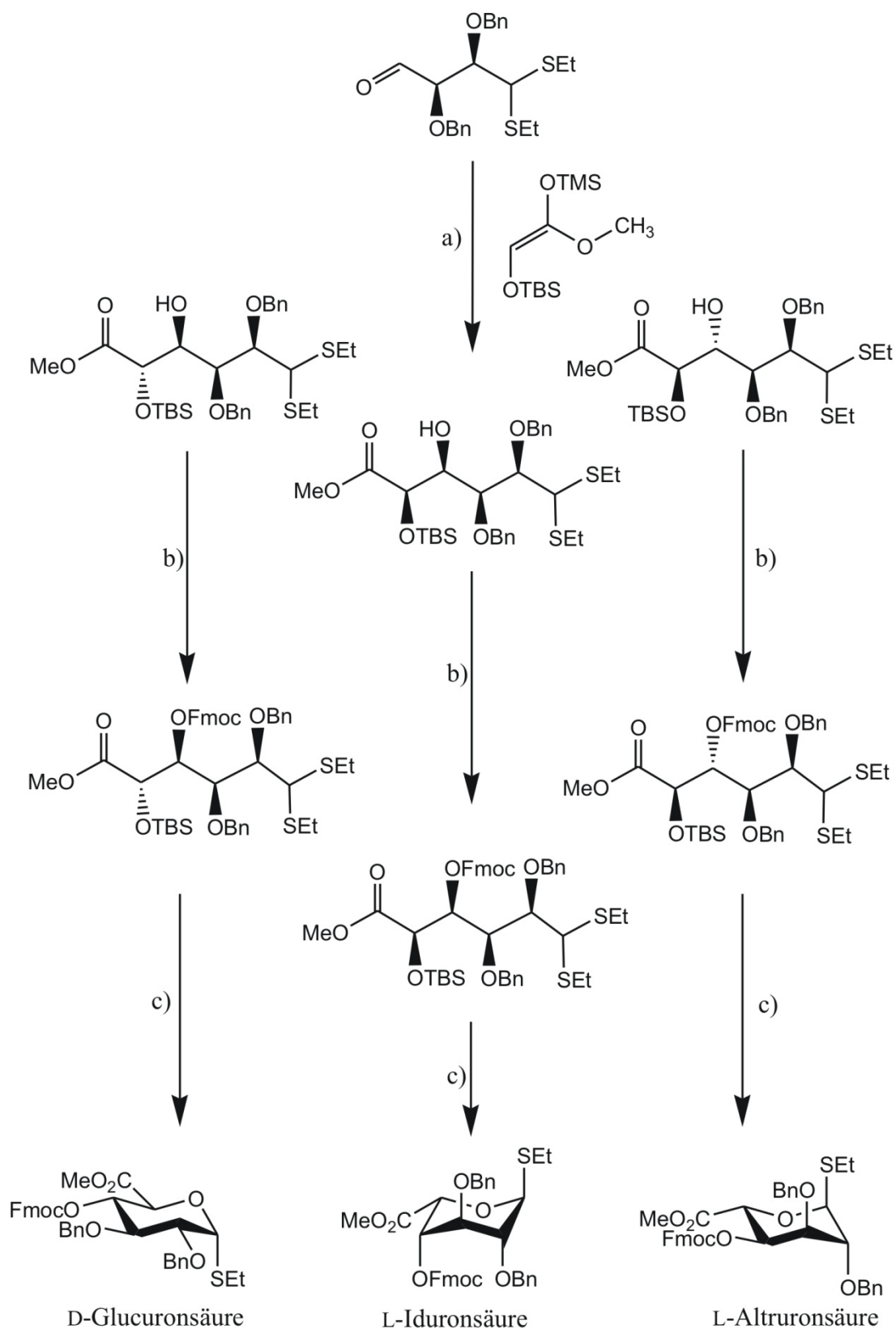


Abbildung 1-24: Aldol-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese von Uronsäuren. a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 93% (1:1:1-Gemisch); b) FmocCl, Pyridin; c) 1. $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$, THF; 2. NIS, CH_2Cl_2 , quant.

Zunächst wird die Aldehydfunktion der L-Arabinose in ein Thioacetal überführt, das im finalen Pyranosebaustein gleichzeitig die anomere Abgangsgruppe darstellt. Anschließend werden die 4- und 5-Hydroxylgruppen als Acetal und die 2- und 3-Hydroxylgruppen als Benzylether geschützt. Die Entschützung des zuvor gebildeten Acetals, gefolgt von einer Periodatspaltung der resultierenden vicinalen Hydroxylgruppen führt zu dem in Abbildung 1-23 gezeigten C4-Aldehyden, der dann einer Mukaiyama-artigen Aldol-Reaktion unterzogen werden kann.

Für den Schlüsselschritt der Synthese wurde der erhaltene Aldehyd mit einem Ketten-Acetal nach Yamamoto zur Reaktion gebracht. Mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure wurde ein 1:1:1 Gemisch dreier Diastereomere erhalten (Abbildung 1-24). Die in dem von Heparin abgeleiteten Pentasaccharid vorkommenden Glucuronsäure- und Iduronsäurebausteine wurden ebenso gebildet wie das Altruronsäurederivat. Das vierte mögliche Diastereomer, die Galacturonsäure, konnte nicht gefunden werden, was sich über einen nicht-chelatisierenden, offenkettigen Übergangszustand erklären lässt. Der zum *galacto*-konfigurierten Produkt führende *Si*, *Si*-Angriff wäre dabei sterisch zu anspruchsvoll.

Das Verhältnis der Produkte konnte durch einen Wechsel der eingesetzten Lewis-Säure verändert werden. So führt zum Beispiel die Verwendung von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ausschließlich zu dem *gluco*-konfigurierten Produkt. Mit dieser Strategie ist also eine Synthese eines Glucuronsäurebausteins relativ problemlos möglich, bei der Synthese des Iduronsäurebausteins wurden jedoch stets Gemische erhalten, die säulen-chromatographisch getrennt werden müssen und zu Ausbeuteverlusten führen.

Um die erhaltenen offenkettigen Uronsäuren in pyranoide Bausteine zu überführen, wurde zunächst die 4-Hydroxylgruppe Fmoc-geschützt, anschließend die TBS-Schutzgruppe der 5-Hydroxylgruppe mit $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ entfernt und eine NIS-vermittelte Cyclisierung zum pyranoiden Uronsäuredonor durchgeführt.

Die hier gezeigten sowie die weiteren in der genannten Literatur zu findenden Iduronsäuresynthesen verdeutlichen die Notwendigkeit, neue, verbesserte Synthesestrategien für diesen Baustein zu entwickeln. Die bisher publizierten Synthesen benötigen alle eine hohe Anzahl an Synthesestufen und führen vergleichsweise häufig zu Produktgemischen, die aufwändig getrennt werden müssen und zu einer niedrigen Gesamtausbeute des gewünschten Produktes führen.

2 Aufgabenstellung

Die Synthese von Iduronsäuredonoren und –akzeptoren hat sich seit der ersten Synthese eines von Heparin abgeleiteten Pentasaccharides durch Sinay und Jaquinet als schwierig erwiesen.^[24] Eine effiziente Synthese dieser Bausteine ist jedoch essentiell für die Entwicklung neuer von Heparin abgeleiteter antithrombotischer Medikamente. Die Hauptprobleme bei den bisher publizierten Synthesen von Iduronsäurederivaten liegen in der Inversion des Stereozentrums der Position 5 von *gluco*-konfigurierten Startmaterialien. Wird diese Inversion an pyranoiden Derivaten durchgeführt, werden *gluco/ido*-Gemische erhalten. Bedient man sich stattdessen furanoider Intermediate, verläuft zwar die Inversion mit hohen Diastereoselektivitäten, jedoch scheint anschließend eine vollständige Überführung in das gewünschte pyranoide Produkt nicht möglich (vgl. Abbildung 1-20).

Ziel dieser Arbeit war es, eine völlig neue, effizientere Synthesestrategie für Iduronsäurederivate, mit für die Verwendung in Polysaccharidsynthesen geeignetem Schutzgruppenmuster, zu entwickeln. Diese Strategie hatte zum Ziel, die oben genannten Probleme der literaturbekannten Synthesen zu umgehen. Als Startmaterial sollte ein bekanntes 7,5-bicyclisches Thiazolidinlactam dienen, von dem ausgehend über verbrückte Zwischenstufen die Synthese eines Iduronsäuredonors durchgeführt werden sollte (Abbildung 2-1).

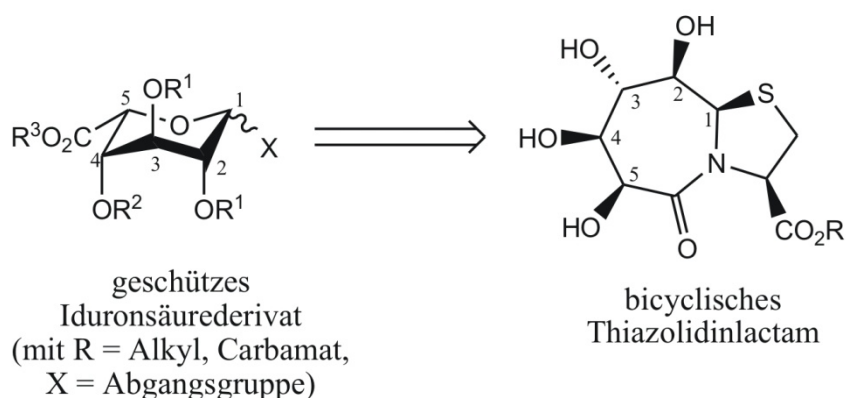


Abbildung 2-1: Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue Synthesestrategie eines Iduronsäurederivates, mit für die Polysaccharidsynthese geeignetem Schutzgruppenmuster, ausgehend von einem bekannten 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactam entwickelt werden.

Es hatte sich in bisherigen Arbeiten gezeigt, dass ein *O/N*-Austausch an der Position 5 (Abbildung 2-1) immer unter Retention der Konfiguration stattfindet. Die

Herausforderung in dieser Arbeit lag also darin, eine Strategie für die vollständige Inversion dieses Stereozentrums zu entwickeln, sowie die von Zuckern bekannten Gemische von Pyranosen und Furanosen zu vermeiden. Die verbrückten Zwischenstufen sollten dabei regio- und stereospezifische Reaktionen mit hohen Selektivitäten ermöglichen.

Gleichzeitig sollte für die Entwicklung einer effizienten Synthese darauf geachtet werden, dass möglichst wenige teure Reagenzien Verwendung finden und sich die Syntheseführung und die Aufreinigung der Intermediate so einfach wie möglich gestaltet.

Des Weiteren sollte die für Iduronsäurederivate entwickelte Strategie auf Glucuronsäurederivate übertragen werden, um so eine divergente Synthese für beide Uronsäuren zu erhalten.

Eine cyclische Dehydroaminosäure, die bereits aus meiner Diplomarbeit bekannt war, und als Zwischenstufe in der Synthese der Uronsäuren fungierte, zeigte im NMR-Spektrum zwei Signalsätze. Diese ließen sich auf ein konformationelles Gleichgewicht zurückführen. Es sollte deshalb im Rahmen dieser Arbeit eine ausführliche NMR-spektroskopische Analyse dieses Phänomens durchgeführt werden. Dazu sollten eine Reihe von Derivaten der Dehydroaminosäure synthetisiert und mittels NMR-Spektroskopie untersucht werden (Abbildung 2-2).

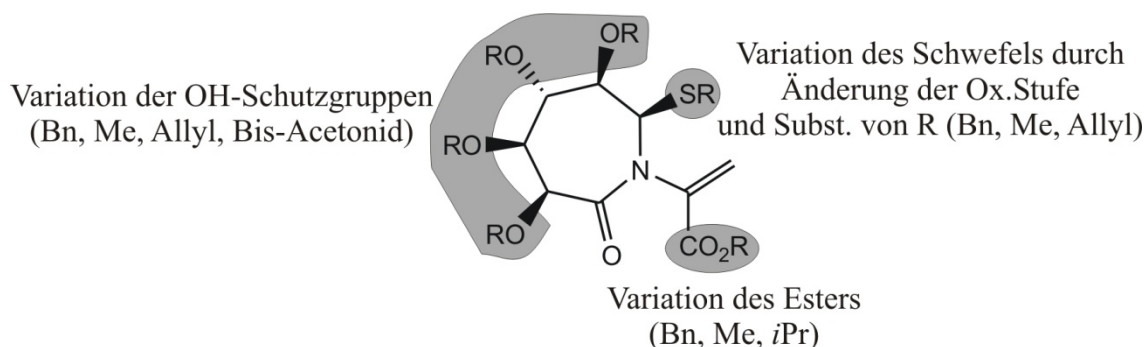


Abbildung 2-2: Die Variation der als Zwischenstufe in der Uronsäuresynthese auftretenden Dehydroaminosäure ist an verschiedenen Stellen möglich. Nach erfolgter Variation sollte eine NMR-Analyse der erhaltenen Derivate durchgeführt werden.

3 Synthese und Strukturaufklärung von Iduronsäurederivaten

Die Synthese eines für den Aufbau von Polysacchariden geeignet geschützten Iduronsäurebausteins sollte von dem in Abbildung 3-1 dargestellten bicyclischen Thiazolidinlactam ausgehen. Dieses ist in der Arbeitsgruppe Geyer schon seit den späten 1990er Jahren bekannt und im Multigramm-Maßstab aus γ -Glucuronolacton und dem entsprechenden Cysteinester zugänglich.^[49]

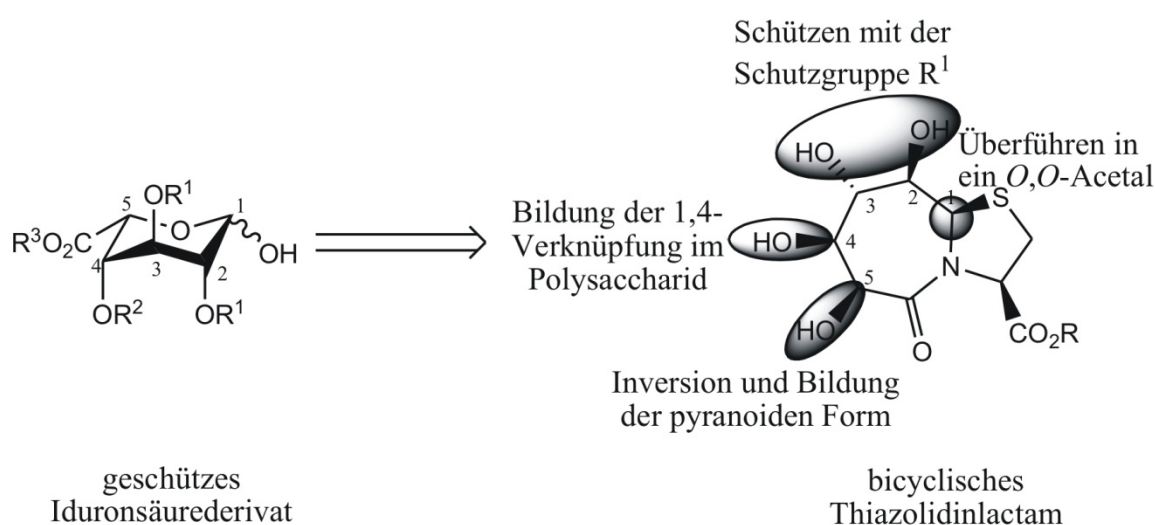


Abbildung 3-1: Die Synthese eines geschützten Iduronsäurederivates sollte von einem in der Arbeitsgruppe Geyer seit einigen Jahren bekannten bicyclischen Thiazolidinlactam ausgehen. Die wichtigsten Modifikationen sind in der Abbildung dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in dieser Abbildung nicht die IUPAC-Nummerierung des Thiazolidinlactams, sondern die dem Iduronsäurederivat entsprechende, verwendet. Die Synthese wichtiger Intermediate ist in einer Übersicht in Abbildung 3-6, Abbildung 3-16 und Abbildung 3-17 gezeigt.

Die Synthese des in Abbildung 3-1 allgemein dargestellten, geschützten Iduronsäurederivates aus dem 7,5-bicyclischen *D-gluco*-konfigurierten Thiazolidinlactam erfordert verschiedene Modifikationen, die in Abbildung 3-1 schematisch dargestellt sind. Die Überführung der *D-gluco*- in die *L-ido*-Konfiguration muss durch Inversion der 5-OH-Gruppe erreicht werden, die 4-Hydroxylgruppe muss orthogonal zu den 2-, 3- und 5-OH-Gruppen geschützt werden, da sie für die Bildung einer 1,4-glycosidischen Verknüpfung selektiv entschützt werden muss, und die 2- sowie die 3-OH-Gruppe müssen eine unter möglichst vielen Reaktionsbedingungen stabile Schutzgruppe tragen. Es ist also eine Unterscheidung fast aller im Molekül befindlichen Hydroxylgruppen notwendig.

Zusätzlich zu dieser Differenzierung muss das *S,N*-Acetal in ein *O,O*-Acetal überführt werden, wobei die 5-OH-Gruppe zur Bildung der pyranoiden Form der Iduronsäure dient.

3.1 Synthese eines verbrückten Iduronsäurebausteins

3.1.1 Darstellung eines *D-gluco*-konfigurierten Vorläufers und Differenzierung der Hydroxylgruppen

Prinzipiell sind zwei unterschiedliche Strategien zur Synthese der gewünschten Iduronsäure ausgehend von dem gezeigten Thiazolidinlactam denkbar. Es kann entweder zunächst die Inversion von der *D-gluco*- in die *L-ido*-Konfiguration durchgeführt und anschließend die Differenzierung der Hydroxylgruppen vorgenommen werden. Alternativ können diese Syntheseschritte in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden, so dass zunächst die Hydroxylgruppen unterschieden und anschließend die 5-OH-Gruppe invertiert wird. Beide Strategien wurden im Laufe dieser Arbeit getestet und sind im Folgenden beschrieben.

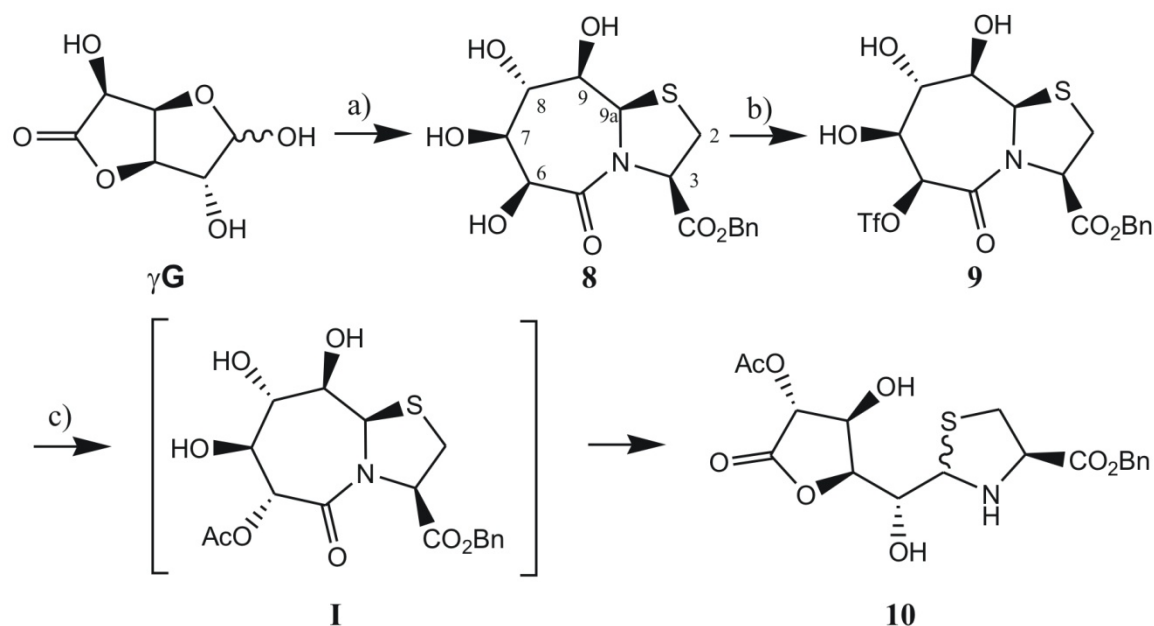


Abbildung 3-2: Die Inversion von der *D-gluco* zur *L-ido*-Konfiguration sollte durch Aktivierung der OH-Gruppe und anschließender S_N2-Reaktion erfolgen. Statt des gewünschten Produktes **I** wurde jedoch **10** erhalten. Am Beispiel der Verbindung **8** ist die IUPAC-Nummerierung der 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactame dargestellt, die im Folgenden für diese Molekülklasse verwendet wird. a) 1. L-Cystein, H₂O/Pyr 9:1, RT, 5 d, 62%, 2. DCC, BnOH, CuCl, THF_{abs}, RT, 5 d, 64%; b) Tf₂O, CH₂Cl₂/Pyr 5:1, 0 °C → RT, 16.5 h, 94%; c) KOAc, DMF, RT, 48 h, 39%.

Es wurde zunächst versucht, die Inversion der Hydroxylgruppe auf der Stufe des in Abbildung 3-2 gezeigten 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams **8** durchzuführen, um so von der *D-gluco-* zur *L-ido-*Konfiguration zu gelangen. Eine Differenzierung der Hydroxylgruppen sollte dann im nächsten Teil der Synthese erfolgen. Die im folgenden Teil verwendete Nummerierung des bicyclischen Systems ist ebenfalls in Abbildung 3-2 gezeigt.

Zur Inversion von der *D-gluco-* zur *L-ido-*Konfiguration wurde zunächst selektiv die 6-Hydroxylgruppe als Triflat aktiviert^[50] und das erhaltene Produkt **9** anschließend mit KOAc umgesetzt. Es konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt **I** erhalten werden, sondern es wurde das Thiazolidin **10** gefunden. Die Erklärung hierfür liegt in der Konformation des 7,5-Bicyclus und der damit verbundenen Ausrichtung der Substituenten. Die Konformation der Verbindung **9** ist in Abbildung 3-3 gezeigt.^[49] Die Substituenten an den Positionen 6 und 9a stehen equatorial, die Hydroxylgruppen an den Positionen 7, 8 und 9 stehen dagegen axial. Eine Substitution des Triflates an der Position 6 würde unter S_N2 -Bedingungen zu der gewünschten Inversion und damit zu vier benachbarten, axialen Substituenten führen. Eine Ringinversion, um damit der entstehenden Spannung auszuweichen, ist aufgrund des bicyclischen Systems nicht möglich. Dies führt dazu, dass das System dieser Hinderung ausweicht, indem das Lactam geöffnet wird und sich das Lacton **10** bildet. Eine ähnliche Reaktion wurde in der Arbeitsgruppe Geyer bei bestimmten Reaktionsbedingungen auch bei der Substitution des Triflates mit NaN_3 beobachtet.^[50]

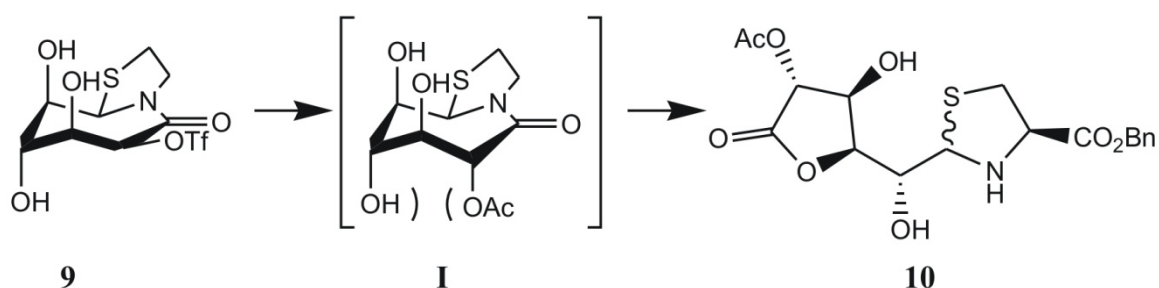


Abbildung 3-3: Eine S_N2 -Substitution der Triflatgruppe der Verbindung **9** würde zu vier benachbarten, axialen Substituenten führen (**I**). Das System weicht der daraus resultierenden 1,3-diaxialen Wechselwirkung durch Öffnung des Lactams und Bildung des Lactons **10** aus.

Da die Ausbeute bei Bildung der Verbindung **10** mit 39% relativ gering ausfiel und in der Arbeitsgruppe bereits bekannt war, dass Thiazolidine dieser Struktur anfällig gegen Epimerisierungen am *S,N*-Acetal sind,^[51] wurde diese Synthesestrategie verworfen.

Es sollten deshalb nun zunächst die Hydroxylgruppen des 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams differenziert werden, um nach der Öffnung des bicyclischen Systems die Inversion von der *D-gluco* zur *L-ido*-Konfiguration durchzuführen (Abbildung 3-4 und Abbildung 3-7). Damit sollte das Problem der 1,3-diaxialen Wechselwirkung, wie sie im Falle der Inversion von Verbindung **9** auftritt, zu umgehen sein.

Es war bereits aus Vorarbeiten in meiner Diplomarbeit bekannt,^[52] dass nach einer Benzylierung aller freien Hydroxylgruppen eine selektive Entschützung der 7-OBn-Gruppe möglich ist, und es wurde außerdem vermutet, dass auch die 6-OBn-Gruppe aufgrund der Nachbarschaft zum Lactam selektiv entschützt werden kann.

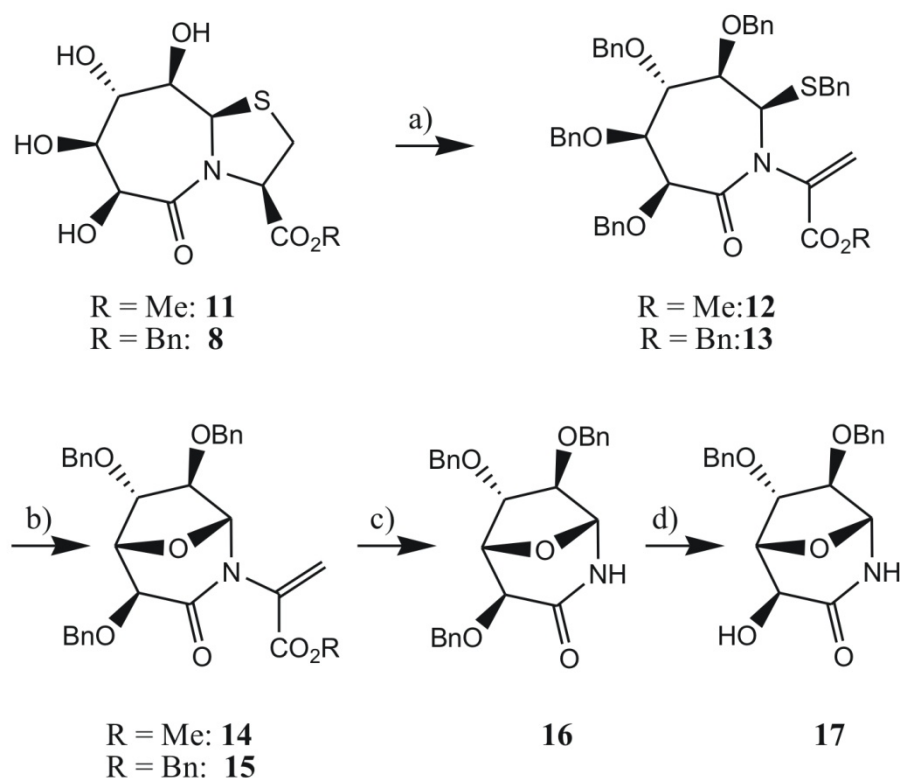


Abbildung 3-4: Differenzierung der Hydroxylgruppen des 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams. a) ausgehend von **11**: NaH, BnBr, DMF_{abs}, 0 °C, 2 h, 40% **12**, 34% **13**; ausgehend von **8**: NaH, BnBr, DMF_{abs}, 0 °C, 3 h, 68% **13**; b) ausgehend von **12**: TMSOTf, CH₂Cl₂_{abs}, RT, 5 h, 81% ausgehend von **13**: TMSOTf, CH₂Cl₂_{abs}, 0 °C → RT, 46 h, 73%; c) s. Tabelle 1; d) s. Tabelle 2.

Es wurden deshalb zunächst alle Hydroxylgruppen des Methylesters **11** bzw. des Benzylesters **8** als Benzylether geschützt. Durch Zugabe von 7.0 eq Natriumhydrid und einem starken Überschuss an Benzylbromid kann dabei durch eine S-Alkylierung außerdem der Thiazolidinring geöffnet werden und man erhält die Dehydroaminosäuren **12** und **13**. Diese Reaktion wurde bereits von K. Agoston in der Arbeitsgruppe Geyer am Beispiel des Methylesters beobachtet. Anschließend konnte das *S,N*-Acetal durch die

Zugabe der Lewis-Säure TMSOTf gespalten und das intermediär entstehende Acyliminium-Ion durch den Sauerstoff der 7-OBn-Gruppe abgefangen werden (**14, 15**).^[52] Somit ist eine Unterscheidung der Hydroxylgruppe, die später zur glycosidischen 1,4-Verknüpfung dienen soll, bereits auf dieser Synthesestufe erreicht (vgl. Abbildung 3-1). Im weiteren Verlauf der Synthese sollte nun die Dehydroaminosäure hydrolysiert (**16**) und die dem Lactam benachbarte Hydroxylgruppe selektiv entschützt werden (**17**).

Die Hydrolyse der Dehydroaminosäure erfolgte im Laufe meiner Diplomarbeit mit HCl/Et₂O,^[52] jedoch waren dabei lange Reaktionszeiten (> 5 d) und schwankende Ausbeuten (≤ 50%) zu beobachten. Deshalb wurden verschiedene Reaktionsbedingungen zur Optimierung dieser Synthesestufe getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Verwendung von HCl in unterschiedlichen Konzentrationen, Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen führte nicht zum gewünschten Produkt **16** (Einträge 1 bis 6). Es wurde stets eine Zersetzung beobachtet, oder das eingesetzte Edukt konnte zurückgewonnen werden. Zum Erfolg führte schließlich die oxidative Spaltung des Michael-Systems unter Verwendung einer KMnO₄-Lösung in Na₂HPO₄-Puffer (Eintrag 7). Die Ausbeuten konnten dadurch zwar nur geringfügig gesteigert werden, gleichzeitig wurde aber die Reaktionszeit von > 5 d auf 2 h reduziert.

Tabelle 1: Versuche zur Hydrolyse der Dehydroaminosäure.

	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	15	5% aq HCl, 60 °C ^{[53], [54]}	Nur Edukt
2	15	aq. HCl (c = 1 mol/L), 80 °C	Nur Edukt
3	15	aq. HCl (c = 6 mol/L), 85 °C	Zersetzung
4	15	aq. HCl (c = 1 mol/L), MeOH, 65 °C	Nur Edukt
5	15	aq. HCl (c = 1 mol/L), EtOH, reflux ^[55]	Nur Edukt
6	14	aq. HCl/THF 1:9, 66 °C ^[56]	Zersetzung
7	14/15	KMnO ₄ , Aceton, Na ₂ HPO ₄ -Puffer (0.05 M), 0 °C, 2 h ^[57]	54% 16

Nach erfolgreicher Spaltung der Dehydroaminosäure sollte selektiv der der Carboxylgruppe benachbarte Benzylether (6-OH der 7,5-Bicyclus-Nomenklatur, vgl. Abbildung 3-2) entschützt werden (**17**), um anschließend die Inversion von der *D-gluco*- zur *L-ido*-Konfiguration durchführen zu können. Aufgrund der Nachbarschaft zum Lactam sollte es sich hierbei um die gegenüber Elektrophilen und Oxidationsmitteln reaktivste Hydroxylgruppe des Moleküls handeln, so dass eine selektive Entschützung derselben möglich sein sollte. Es wurden einige Reaktionsbedingungen getestet, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Versuche zur selektiven Entschützung des der Carboxylgruppe benachbarten Benzylethers in 16.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	FeCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT ^{[58], [59]}	Nur Edukt
2	CSl, K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ _{abs} , reflux ^[60]	Nur Edukt
3	DDQ, CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 17:1, 0 °C → reflux ^[61]	21% 17
4	TMSI, CHCl ₃ _{abs} , RT → 50 °C ^[62]	59% 17 , aber Probleme bei der Reproduzierbarkeit
5	TFA, RT, 5 d ^[63]	63% 17
6	TFA/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ 1:1:1, 40 °C	Nur Edukt
7	NaBrO ₃ , Ce(NH ₄) ₂ (NO ₃) ₆ , CH ₃ CN/H ₂ O 7:3, 65 °C ^[64]	Nur Edukt
8	Oxon, NaHCO ₃ , Aceton, 0 °C → RT	Nur Edukt
9	Oxon, Na ₂ CO ₃ , Aceton, (EDTA)Na ₂ x H ₂ O, CH ₃ CN/H ₂ O ^[65]	Nur Edukt
10	Oxon, 18-Krone-6, Aceton, Na ₂ HPO ₄ -Puffer, Toluol, 0 °C → RT ^{[66],[67]}	Nur Edukt

Die Zugabe von Lewis-Säuren (FeCl_3 , Eintrag 1), sowie von Chlorsulfonylisocyanat (CSI, Eintrag 2) führte lediglich zu einer Rückgewinnung des Eduktes. Erste Erfolge brachte die Umsetzung mit DDQ (Eintrag 3), die allerdings nur eine Ausbeute von 21% lieferte. Die Verwendung von TMSI in CHCl_3 (Eintrag 4) steigerte die Ausbeute zwar auf 59%, es war jedoch ein großer Überschuss an TMSI (> 10 eq) nötig, und die Reproduzierbarkeit der Reaktion erwies sich als schwierig. Auch die Zugabe von Thioharnstoff zum Abfangen des entstehenden Benzyljodids brachte keine Verbesserung.^[68] Die Umsetzung von **16** mit TFA bei Raumtemperatur führte schließlich zu dem gewünschten Produkt **17**, wobei eine lange Reaktionszeit von 4-5 d notwendig war (Eintrag 5). Die Erwärmung des Reaktionsgemisches zur Beschleunigung der Reaktion führte zu einer Zersetzung des Eduktes, während der Wechsel des Lösungsmittelgemisches von reiner TFA zu einem TFA/ H_2O / CH_2Cl_2 -Gemisch (1:1:1) auch bei einer Erhöhung der Temperatur lediglich zu einer Rückgewinnung des Eduktes führte (Eintrag 6).

Es wurden außerdem Versuche unternommen, in einer Stufe die Entschützung des Benzylethers sowie die Oxidation der resultierenden freien Hydroxylgruppe herbeizuführen (Tabelle 2). Doch weder die oxidative Spaltung des Benzylethers mit CAN (Eintrag 7) noch mit Oxon unter verschiedenen Bedingungen (Einträge 8, 9, 10) führte zum gewünschten Produkt. Es konnte in allen Fällen lediglich das Edukt zurückgewonnen werden.

Somit erwies sich für die Entschützung des Benzylethers die Behandlung mit TFA als die besten Bedingungen, allerdings müssen dafür lange Reaktionszeiten in Kauf genommen werden.

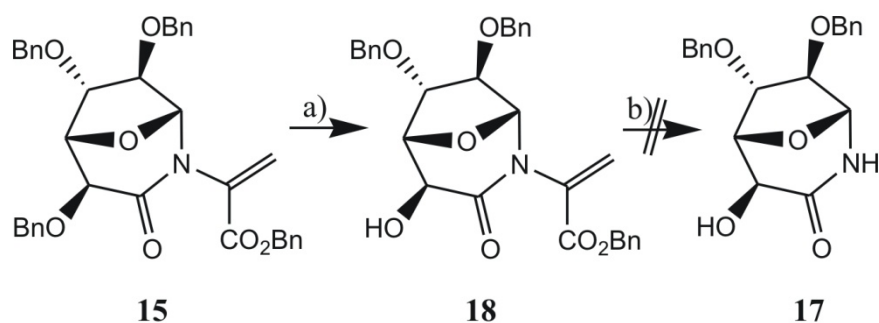


Abbildung 3-5: Die selektive Entschützung der zum Lactam α -ständigen Hydroxylgruppe kann auch auf der Stufe der Dehydroaminosäure erfolgen, jedoch gelingt die anschließende oxidative Spaltung der Dehydroaminosäure mit KMnO_4 nicht. a) TFA, RT, 30 h, 63%; b) KMnO_4 , 0 °C, Aceton, Na_2HPO_4 -Puffer.

Es wurde deshalb versucht, die beiden letzten Reaktionen, also die Spaltung der Dehydroaminosäure und die Entschützung des Benzylethers in umgekehrter Reihenfolge durchzuführen, um so eventuell zu einer Reduktion der Reaktionsdauer zu gelangen (Abbildung 3-5). Die Freisetzung der Hydroxylgruppe auf Stufe der Dehydroaminosäure verlief in 30 h in einer Ausbeute von 63% zum gewünschten Produkt **18**, die anschließende Spaltung der Dehydroaminosäure gelang jedoch nicht (Abbildung 3-5), so dass die ursprüngliche Reihenfolge der Synthesestufen beibehalten wurde.

Wie in Abbildung 3-6 verdeutlicht, ist es somit in nur vier Stufen gelungen, die freien Hydroxylgruppen eines auf Glucuronsäure basierenden 7,5-bicyclischen Thiazolidin-lactams zu differenzieren sowie das *S,N*-Acetal in ein *N,O*-Acetal zu überführen.

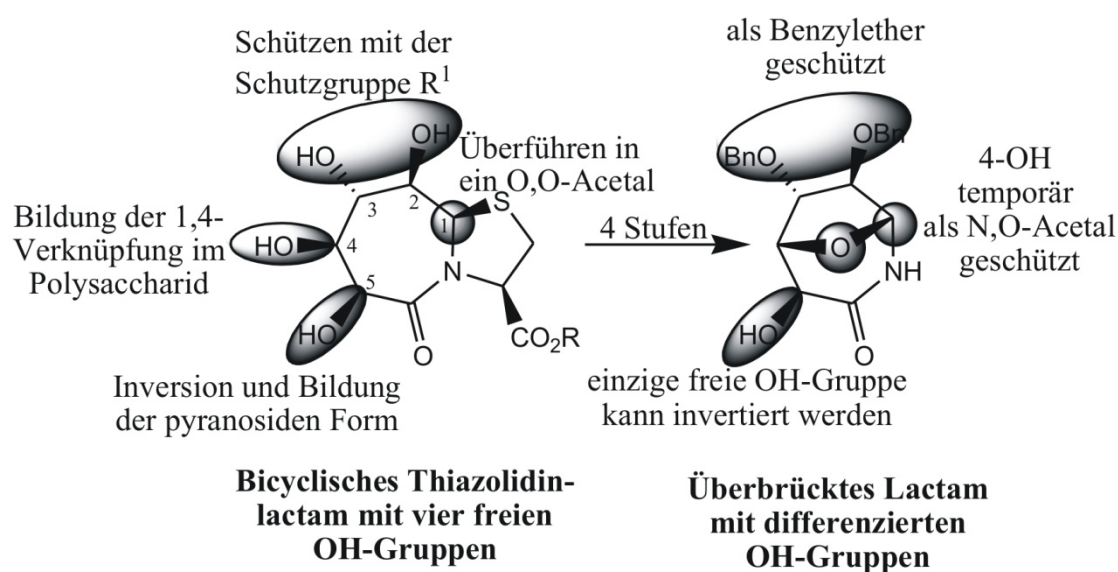


Abbildung 3-6: Die vier freien Hydroxylgruppen des 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams konnten in vier Stufen differenziert werden, so dass nun eine gezielte Inversion von der *D-gluco-* zur *L-ido-*Konfiguration vorgenommen werden kann. Des Weiteren wurde das *S,N*-Acetal in ein *N,O*-Acetal überführt, in dem gleichzeitig die 4-OH-Gruppe, die später die glycosidische Verknüpfung bilden soll, temporär geschützt ist.

So wurde in einer geringen Anzahl an Synthesestufen ein *D-gluco*-konfigurierter Vorläufer dargestellt, der sich gut für die Synthese eines pyranoiden Iduronsäurebausteins eignen sollte. Die 4-Hydroxylgruppe (Abbildung 3-6), die nach vollständiger Synthese der *L*-Iduronsäure zur Ausbildung der 1,4-glycosidischen Verknüpfung dienen soll, ist auf dieser Synthesestufe in ein *N,O*-Acetal eingebunden und kann somit ohne Verwendung einer weiteren komplementären Schutzgruppe von den anderen Hydroxylgruppen unterschieden werden. Die 2- sowie die 3-OH-Gruppe wurden mit einer Schutzgruppe, die unter vielen verschiedenen Reaktionsbedingungen stabil ist, allerdings bei Bedarf

hydrogenolytisch leicht abspaltbar sein sollte, dem Benzylether, geschützt. Die auf dieser Stufe einzige freie Hydroxylgruppe muss nun invertiert werden, um von der *D-gluco*- zur gewünschten *L-ido*-Konfiguration zu gelangen. Außerdem muss anschließend die pyranoid Form der Iduronsäure aufgebaut werden. Auf diese Modifikationen wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

3.1.2 Überführung des *gluco*-konfigurierten Vorläufers in ein pyranoides Iduronsäure-1,6-lactam

Ausgehend von dem in Kapitel 3.1.1 gezeigten *D-gluco*-Furanosid **17**, dessen Hydroxylgruppen chemisch unterschieden werden konnten, sollte ein pyranoides Iduronsäurederivat dargestellt werden. Dazu musste die freie Hydroxylgruppe invertiert, sowie die Furanose in eine Pyranose überführt werden. Beides wird in diesem Kapitel erläutert.

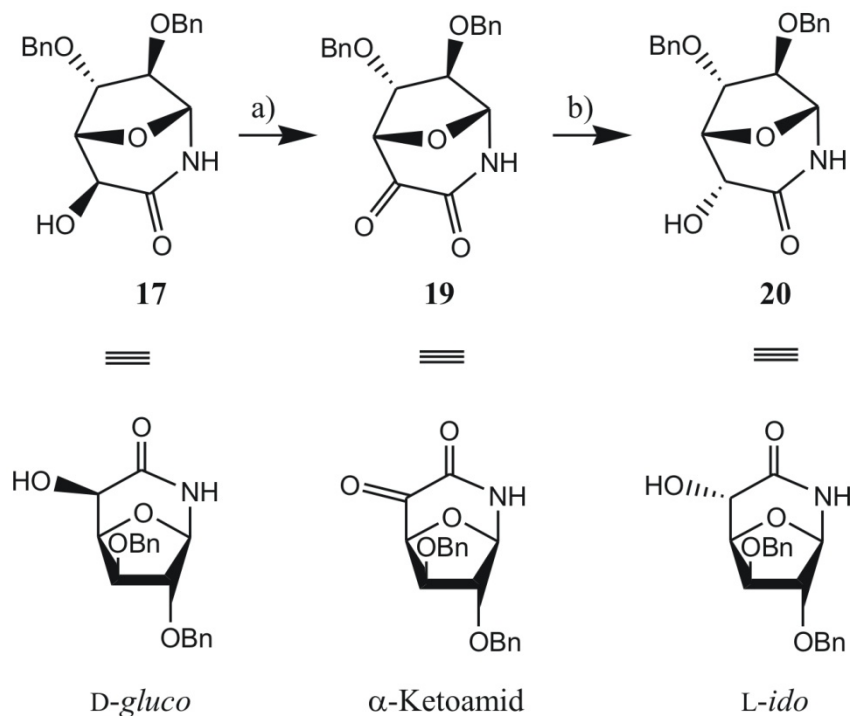


Abbildung 3-7: Die Inversion von der *D-gluco* zur *L-ido*-Konfiguration gelingt durch Dess-Martin-Oxidation der freien Hydroxylgruppe und anschließende stereoselektive Reduktion des entstandenen α -Ketoamids. a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 97%; b) NaBH_4 , MeOH, 45 min, 0 °C, 92%.

Die Inversion von der *D-gluco*- in die *L-ido*-Konfiguration ist in Abbildung 3-7 gezeigt. Sie gelingt durch Oxidation der freien Hydroxylgruppe der Verbindung **17** mit Dess-Martin-Periodinan, und anschließender stereoselektiver Reduktion des entstandenen α -Ketoamids **19** mit NaBH_4 . Diese Inversion von der *D-gluco*- zur *L-ido*-Konfiguration verläuft mit 89% über zwei Stufen in sehr guten Ausbeuten. Außerdem zeigen beide Reaktionen bereits nach Waschen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung eine gute Reinheit des gewünschten Produktes, so dass in beiden Fällen auf eine chromatographische Aufreinigung verzichtet werden konnte.

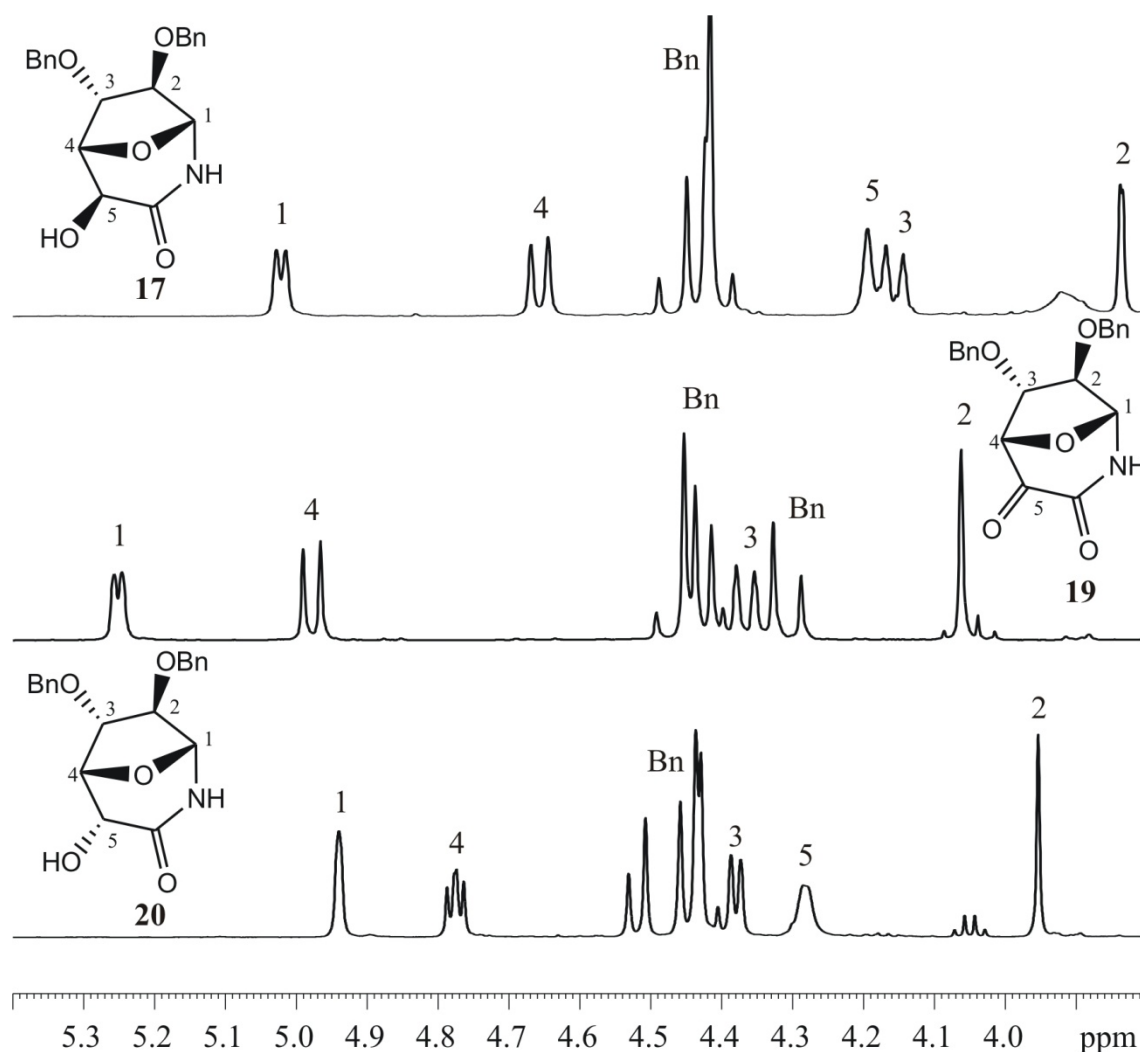
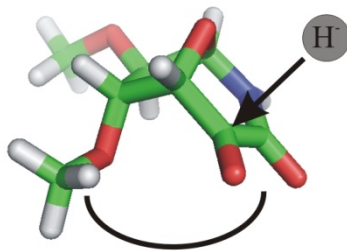


Abbildung 3-8: Gezeigt sind die Spektren der *gluco*-konfigurierten Verbindung (oben), des α -Ketoamids (mitte) und der *L-ido*-konfigurierten Verbindung (unten). Im letztgenannten Fall handelt es sich um das Spektrum des Rohproduktes. Es wird deutlich, dass sich bei der Reduktion des α -Ketoamids ausschließlich das *L-ido*-konfigurierte Produkt bildet. Alle Spektren wurden in CDCl_3 bei 300 MHz und 300 K gemessen.

Die bei der Reduktion erreichte hohe Diastereoselektivität ist in Abbildung 3-8 verdeutlicht. Dort sind die Spektren der *D-gluco*-konfigurierten Verbindung **17**, des



sterische Hinderung

Abbildung 3-9: Die konkave Ringseite des α -Ketoamids **19** ist sterisch abgeschirmt, so dass die Reduktion der Carbonylfunktion selektiv von der konvexen Ringseite aus abläuft. Dies führt zu der gewünschten *L-ido*-Konfiguration.

α -Ketoamids **19** und des Rohproduktes der *L-ido*-konfigurierten Verbindung **20** gezeigt. Es wird deutlich, dass sich bei der Reduktion des α -Ketoamids tatsächlich ausschließlich die Verbindung **20** bildet, die Signale der diastereomeren Verbindung **17** konnten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes nicht gefunden werden.

Abbildung 3-9 verdeutlicht den stereoselektiven Verlauf der Reaktion an einer mit dem Programm *Hyperchem*^[69] errechneten Struktur des α -Ketoamids **19**.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Benzyl- durch Methylether ersetzt. Anhand dieser Struktur zeigt sich, dass die konkave Seite des Ringsystems sterisch abgeschirmt ist, so dass die Reduktion der Carbonylgruppe selektiv von der konvexen Ringseite erfolgt.

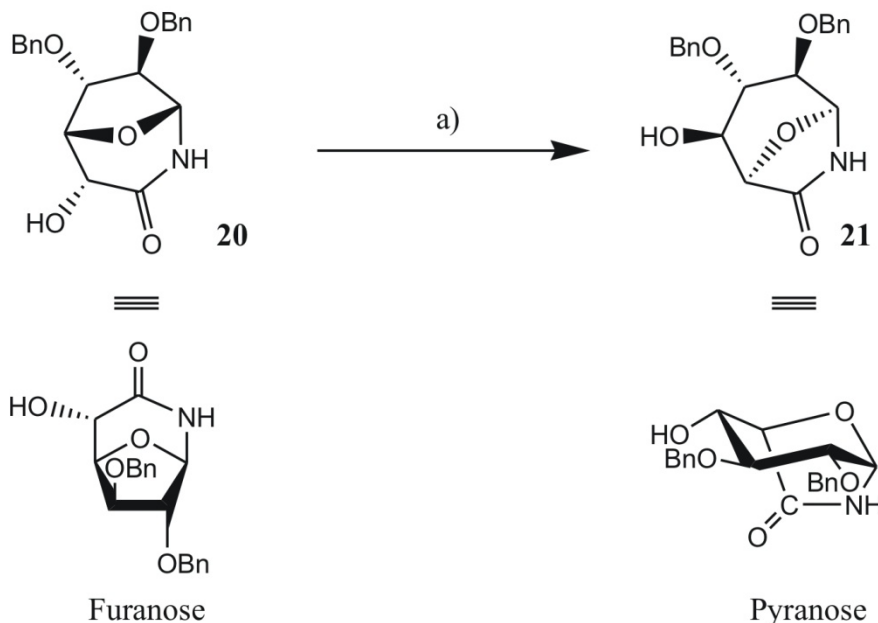


Abbildung 3-10: Die Umacetalisierung von der furanoiden zur pyranoiden Form der *L*-Iduronsäure verläuft unter basischen Bedingungen vollständig. Die nicht quantitative Ausbeute lässt sich vermutlich auf die Verwendung des Rohproduktes **20** zurückführen. a) $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$, MeOH , 40°C , 48 h, 73%.

Nach erfolgreicher Inversion zu der überbrückten furanoiden L-Iduronsäure musste nun noch die Umacetalisierung von der furanoiden zur pyranoiden Form durchgeführt werden. Dies gelang auf einem eher ungewöhnlichen Weg, nämlich durch die Umsetzung von **20** mit Lithiumhydroxid in Methanol unter Wärmezufuhr. Die Reaktionsgleichung ist in Abbildung 3-10 dargestellt. Auch hier zeigt das NMR-Spektrum des Rohproduktes bereits eine ausreichende Reinheit, so dass auf eine chromatographische Aufreinigung verzichtet und nach Neutralisation lediglich mit Wasser gewaschen wurde. Eine Diskussion des Mechanismus dieser basischen Umacetalisierung, die vermutlich über eine Imin-Zwischenstufe führt, erfolgt in Kapitel 4 (Abbildung 4-2).

Die Umacetalisierung von der furanoiden in die pyranoiden Form ist generell eine Gleichgewichtsreaktion. Um zu überprüfen, ob im vorliegenden Fall das Gleichgewicht tatsächlich vollständig auf der Seite der Pyranose **21** liegt, wurde die Reaktion im NMR-Röhrchen durchgeführt, die sich so durch die Messung von ^1H -NMR-Spektren direkt verfolgen ließ. Dazu wurde zunächst das Edukt **20** in MeOH-d_4 gelöst, 1.4 eq $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ zugegeben und ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Anschließend wurde das NMR-Röhrchen im Wasserbad auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und nach 5 h, nach 22 h, nach 42.5 h und nach 69.5 h ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Die Spektren sind in Abbildung 3-11 gezeigt. Bereits nach 5 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ ist das Auftauchen des Produktsignalsatzes zu beobachten und mit fortlaufender Reaktionsdauer verschwindet der Eduktsignalsatz fast vollständig. Obwohl noch Spuren des Eduktes **20** zu sehen sind, wird dennoch deutlich, dass sich das Pyranose/Furanose-Verhältnis auch nach 69.5 h noch zugunsten der Pyranose entwickelt. Die längere Reaktionsdauer im NMR-Röhrchen im Vergleich zu der Reaktion im Kolben lässt sich vermutlich auf die schlechtere Durchmischung im NMR-Röhrchen und dem damit verbundenen schlechteren Wärmefluss in der Reaktionslösung erklären. Des Weiteren ist auch das Abwiegen der exakten Menge LiOH für das Experiment im NMR-Röhrchen aufgrund der kleinen Menge schwierig und könnte so eventuell einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben. Das Experiment wurde deshalb als *proof of principle* angesehen, um zu zeigen, dass es sich bei der Umacetalisierung um eine Reaktion handelt, die ohne das Auftreten von Nebenprodukten verläuft und dass das Gleichgewicht vollständig auf der Seite der pyranoiden Form **21** liegt. Dies wird auch durch ein NMR-Spektrum des Rohproduktes der im Kolben durchgeführten Reaktion belegt, das ausschließlich Signale des Produktes **21** und keine Signale des Eduktes **20** zeigt (Abbildung 3-41).

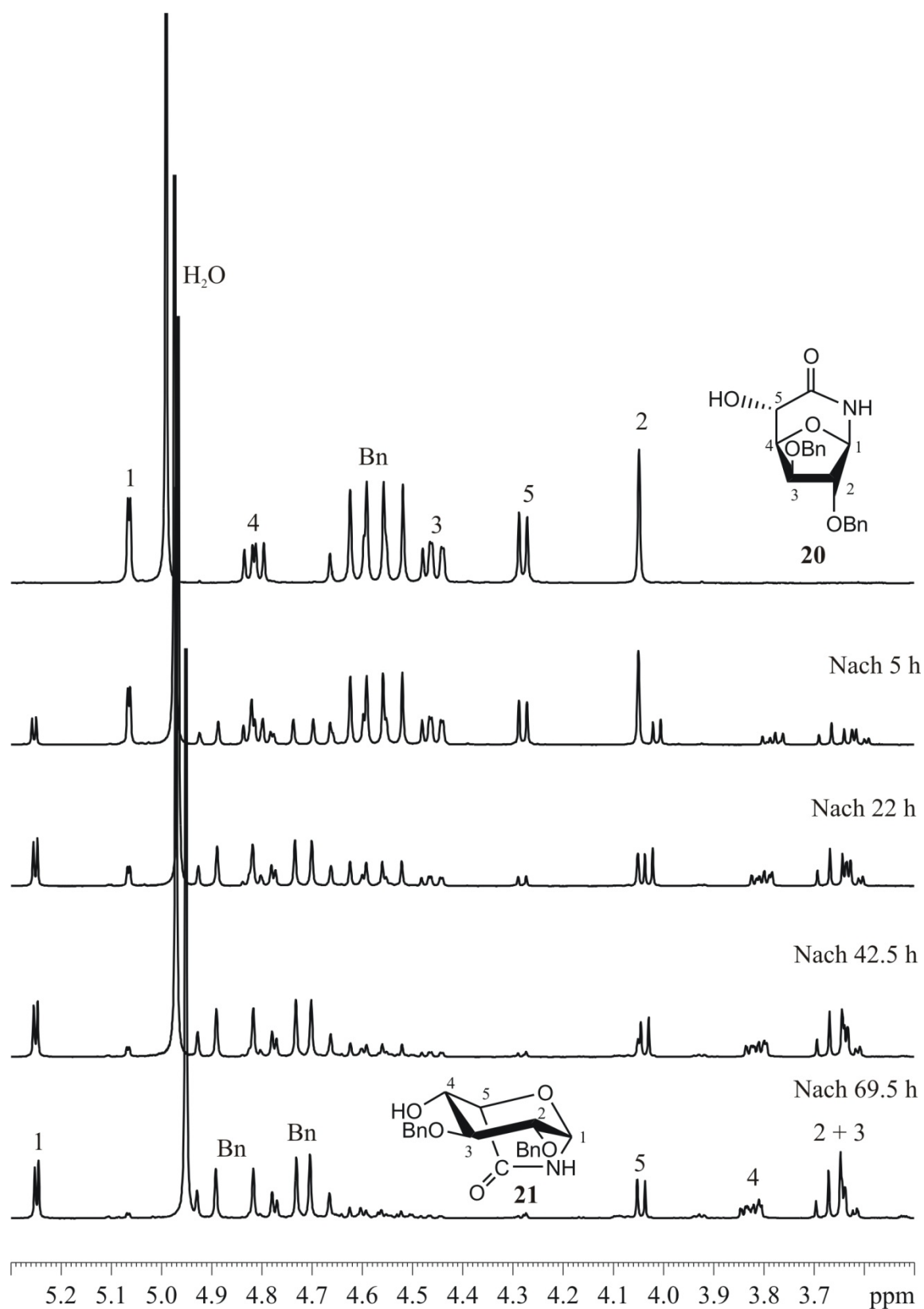


Abbildung 3-11: Die Umacetalisierung der überbrückten Iduronsäure von der furanoiden in die pyranoiden Form wurde im NMR-Röhrchen in MeOH-d₄ bei 40 °C durchgeführt. Dadurch konnte gezeigt werden, dass das Gleichgewicht vollständig auf der Seite der Pyranose liegt. Die Spektren wurden in MeOH-d₄ bei 300 MHz und 300 K aufgenommen.

Die Strukturaufklärung aller in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen erfolgte über die Messung von 1D- und 2D-NMR-Spektren (^1H -, ^{13}C -, HSQC-, COSY-, HMBC- und ROESY-Spektren). Die Vorgehensweise soll hier einmal exemplarisch für die Schlüsselverbindung **21** gezeigt werden.

Bereits anhand des ^1H -NMR-Spektrums kann durch Integration der Signale auf die im Molekül befindliche Anzahl der Protonen geschlossen werden. Des Weiteren dient es zu einer Abschätzung der in der Verbindung enthaltenen funktionellen Gruppen, da viele Funktionalitäten charakteristische chemische Verschiebungen aufweisen.

Mittels der Aufnahme von HSQC-Spektren (Abbildung 3-12) lassen sich $^1J_{\text{C/H}}$ -Kopplungen beobachten. Dadurch ist eine Unterscheidung zwischen Kohlenstoff- und Heteroatom-gebundenen Protonen, wie beispielsweise OH- oder NH-Gruppen, möglich. Des Weiteren ermöglichen HSQC-Spektren die Identifikation von quartären C-Atomen im ^{13}C -Spektrum, aufgrund des fehlenden Kreuzsignals.

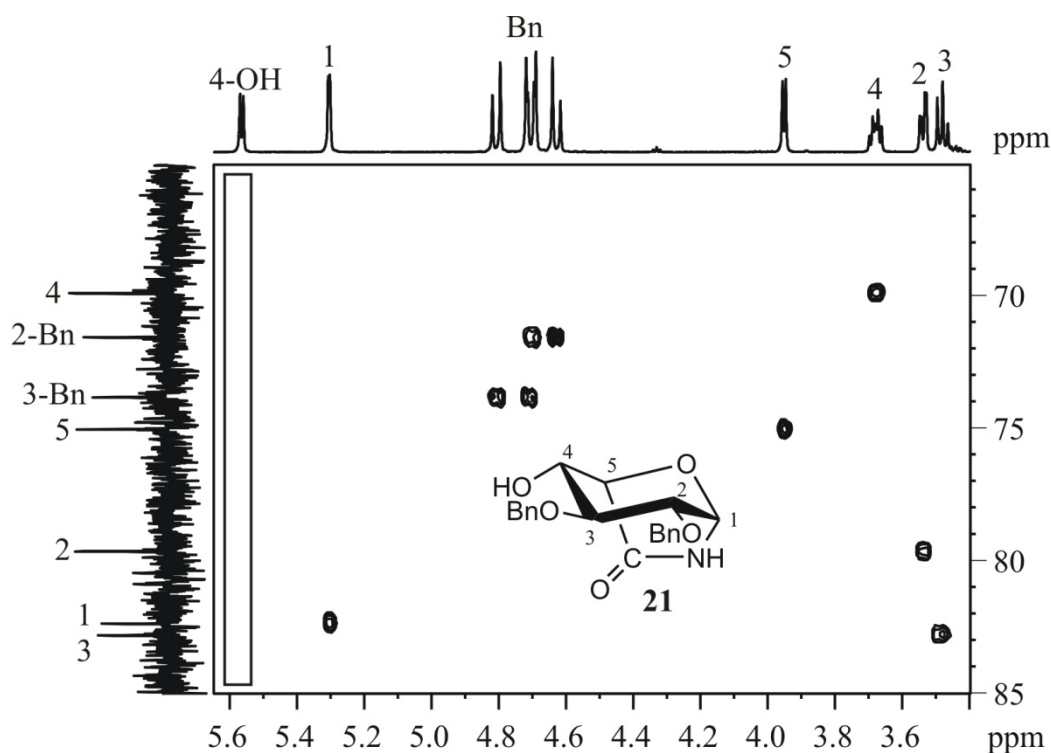


Abbildung 3-12: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum der Verbindung **21** (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K). Gut zu sehen sind die $^1J_{\text{C/H}}$ -Kopplungen sowie die diastereotopen Protonen der Benzylether. Außerdem konnte die 4-OH-Gruppe anhand des fehlenden Kreuzsignals (mit einem Kasten markiert) als Heteroatom-gebundenes Proton identifiziert werden.

Die Aufnahme und Auswertung von COSY-Spektren ermöglicht die Zuordnung der einzelnen Spinsysteme durch die Detektion von $^2J_{\text{H/H}}$ - und $^3J_{\text{H/H}}$ -Kopplungen. Ausgehend

von einem Ende des Spinsystems kann im Idealfall eine „Verfolgung“ und damit die vollständige Zuordnung der einzelnen Spinsysteme mit Hilfe des COSY-Spektrums stattfinden. Dies ist am Beispiel der Verbindung **21** in Abbildung 3-13 gezeigt. Ausgehend von dem Proton an Position 1 kann die Zuordnung des kompletten Spinsystems wie mit den Pfeilen angedeutet getroffen werden.

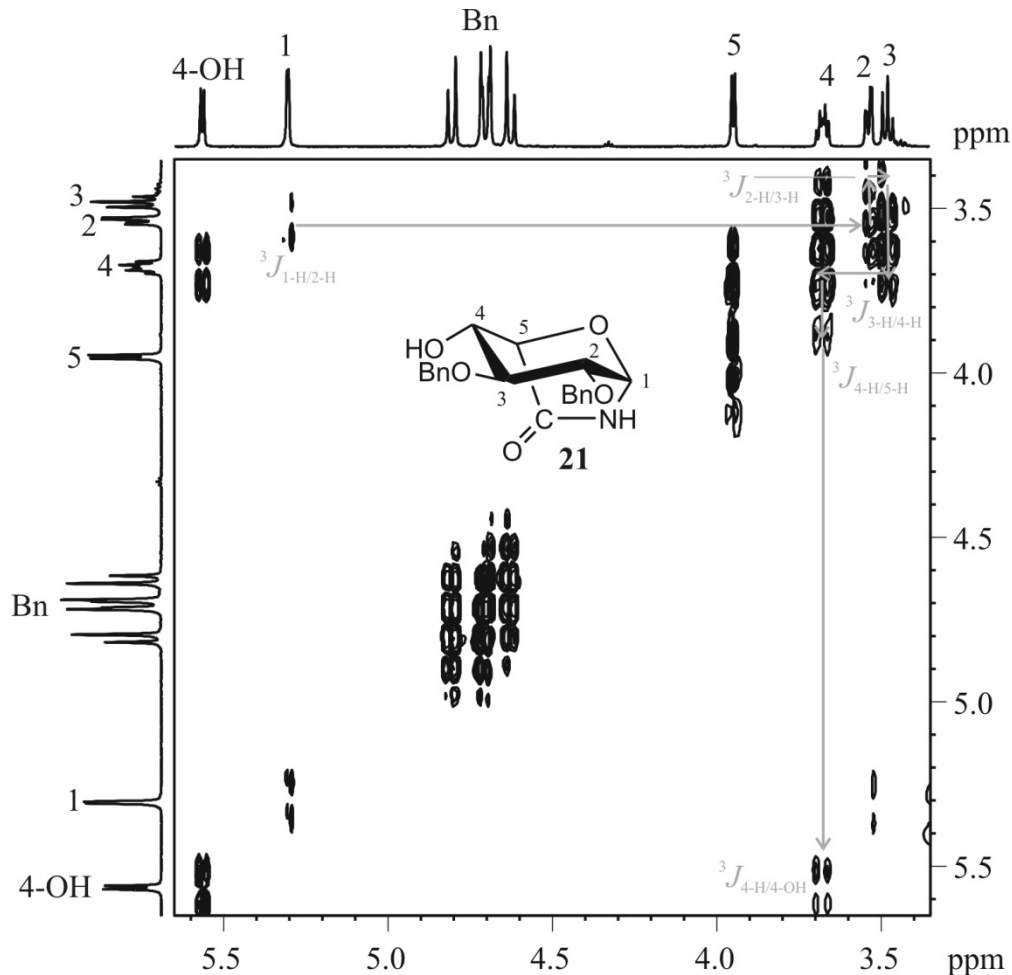


Abbildung 3-13: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum der Verbindung **21**. Ausgehend von dem Proton an der Position 1 kann das Spinsystem „verfolgt“ werden. Dies ist mit grauen Pfeilen gekennzeichnet.

Die Verknüpfung der Spinsysteme, beispielsweise über Heteroatome oder quartäre Kohlenstoffe, kann dann mit der Messung von HMBC-Spektren erfolgen. In diesen werden long-range-CH-Kopplungen ($^2J_{C/H}$, $^3J_{C/H}$, $^4J_{C/H}$) detektiert. Dies sollte in Kombination mit den bisher erläuterten Spektren eine vollständige Zuordnung aller Signale ermöglichen. Mit Hilfe der HMBC-Spektren konnten auch die beiden Verbindungen **20** und **21** eindeutig unterschieden werden. Ein Vergleich der beiden Spektren ist in Abbildung 3-14 gezeigt.

Für die furanoide Verbindung **20** konnte ein C-4/H-1-Kreuzsignal gefunden werden ($^3J_{C-4/H-1}$), das für die pyranoider Verbindung **21** fehlt. Umgekehrt wurde für den pyranoiden Baustein ein C-5/H-1-Kreuzsignal gefunden ($^3J_{C-5/H-1}$), das für den furanoiden Baustein fehlt. So ist eine Unterscheidung der furanoiden und der pyranoiden Form der Iduronsäure möglich.

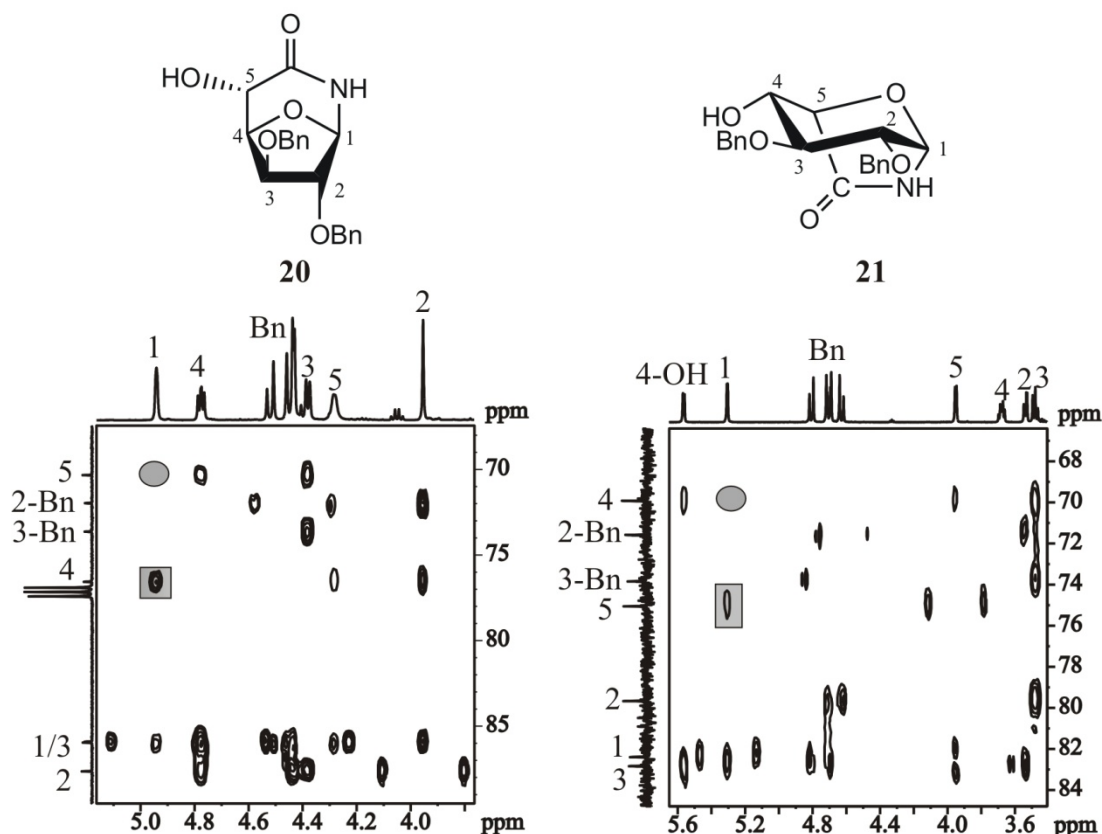
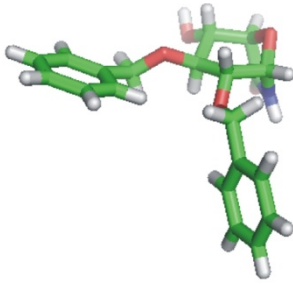


Abbildung 3-14: Die Unterscheidung zwischen furanoider und pyranoider Form des überbrückten Iduronsäurebausteins gelang über die HMBC-Spektren. Im Falle des furanoiden Bausteins (links) konnte ein C-4/H-1-Kreuzsignal gefunden werden (Rechteck), das im Fall der pyranoiden Iduronsäure (rechts) fehlt (Kreis). Umgekehrt wurde für den pyranoiden Baustein ein C-5/H-1-Kreuzsignal gefunden (Rechteck), das in der furanoiden Iduronsäure fehlt (Kreis). Beide Spektren wurden an einem 500 MHz-Gerät bei 300 K aufgenommen. Die Furanose **20** wurde in CDCl_3 , die Pyranose **21** in DMSO-d_6 gelöst.

Die abschließende Strukturaufklärung kann nach vollständiger Zuordnung der Signale unter Verwendung von ROESY-Spektren erfolgen. Diese zeigen (wie NOESY-Spektren) durch H/H-Kreuzsignale die räumliche Nähe von Protonen an und können so einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Konfiguration, aber auch der Konformation leisten. Auf diesen Aspekt der Strukturaufklärung wird in Kapitel 3.2.2 näher eingegangen.



Es gelang für die Verbindung **21** außerdem, einen Kristall zu erhalten, der für die Kristallstrukturanalyse geeignet war. So konnte die aus den NMR-Spektren abgeleitete Struktur bestätigt werden. Ein Ausschnitt aus der Kristallstruktur ist in Abbildung 3-15 gezeigt.

Abbildung 3-15: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von Verbindung 21. Es ist somit in sieben Stufen mit nur vier chromatographischen Aufreinigungen gelungen, die beiden 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactame **11** bzw. **8** in ein überbrücktes, pyranoides Iduronsäurederivat **21** mit einem für weitere Umsetzungen geeigneten Schutzgruppenmuster zu überführen. Dies ist in Abbildung 3-16 noch einmal zusammengefasst.

Die Verwendung verbrückter Derivate diente dabei dem Zweck, regio-, chemo- und diastereoselektive Reaktionen mit hohen Selektivitäten durchzuführen. Im vorliegenden Fall gelang die Inversion der Stereochemie an Position 5, die von der *D-gluco-* zur *L-ido-*Konfiguration führt, aufgrund des bicyclischen Systems in einer hervorragenden Diastereoselektivität. Des Weiteren ermöglichte die Lactambrücke die vollständige Überführung der furanoiden in die pyranoid Form, eine Umsetzung, die in den bisher bekannten Synthesen von Iduronsäurederivaten immer wieder zu Problemen geführt hat.

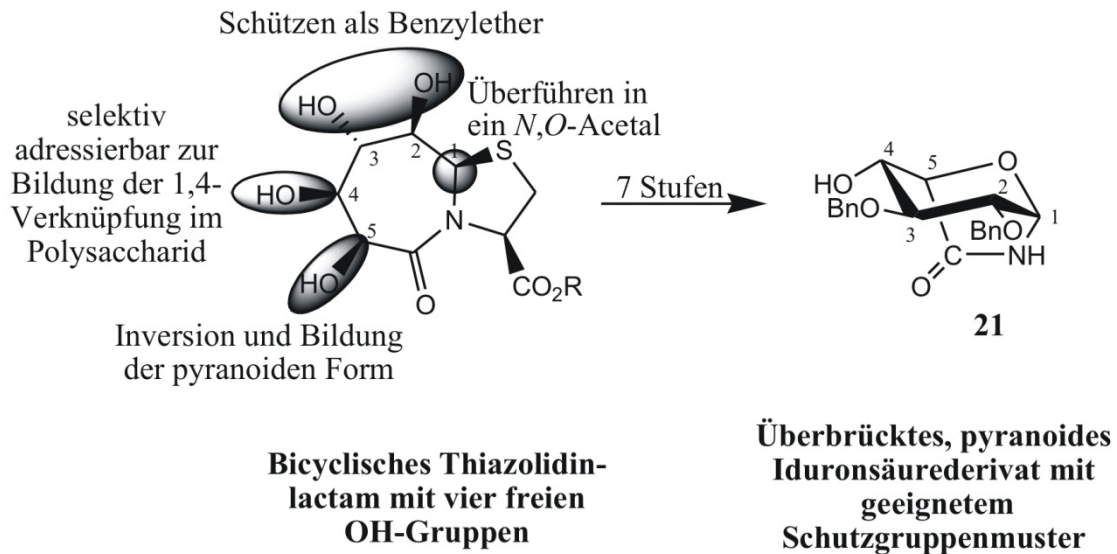


Abbildung 3-16: Es gelang in sieben Stufen gelungen, das *D-gluco*-konfigurierte bicyclische 7,5-Thiazolidinlactam in ein überbrücktes, pyranoides *L-Iduronsäure*derivat zu überführen, das aufgrund seines Schutzgruppenmusters ein geeignetes Ausgangsmaterial für weitere Umsetzungen darstellt.

3.2 Synthese und Analyse eines literaturbekannten Iduronsäuredonors

3.2.1 Synthese des Thioglycosids **22**

Um zu zeigen, dass das in Kapitel 3.1 beschriebene, überbrückte Iduronsäurederivat **21** eine gute Ausgangsverbindung für die Synthese von Glycosyldonoren und -akzeptoren darstellt, sollte es in den literaturbekannten Iduronsäuredonor **22** überführt werden, dessen Literatursynthese in Abbildung 1-23 und Abbildung 1-24 gezeigt ist.

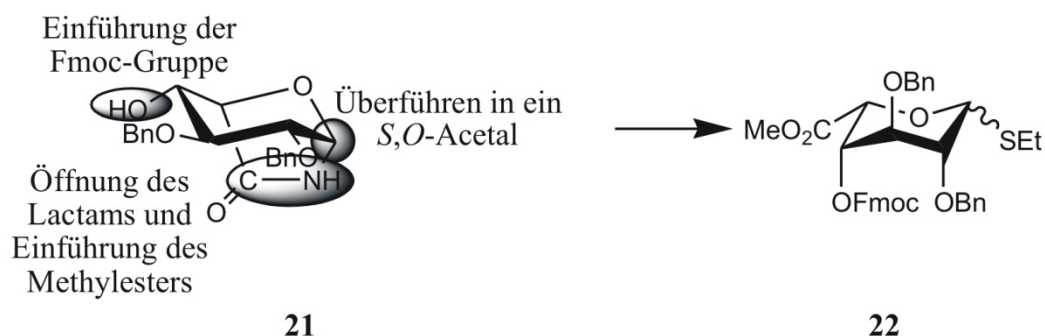


Abbildung 3-17: Das bicyclische Iduronsäurederivat **21** dient als Ausgangspunkt für die Synthese des literaturbekannten Iduronsäuredonors **22**. Für die erfolgreiche Synthese muss das Lactam geöffnet und als Methylester geschützt werden, die freie Hydroxylgruppe muss Fmoc-geschützt werden und das *N,O*-Acetal in ein *S,O*-Acetal überführt werden.

Abbildung 3-17 zeigt die Synthesestrategie von **22** ausgehend von dem vorher beschriebenen bicyclischen Iduronsäurederivat **21**. Um dieses Synthesziel zu erreichen, muss das Lactam geöffnet, die entstehende Carbonsäure als Methylester geschützt, die freie Hydroxylgruppe, die später zur Bildung von 1,4-glycosidischen Bindungen selektiv entschützbar sein muss, durch die Fmoc-Gruppe geschützt und das *N,O*-Acetal in ein *S,O*-Acetal überführt werden.

Für die Öffnung des Lactams wurden einige wenige Reaktionsbedingungen getestet, welche in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Da sich das überbrückte Iduronsäurederivat **21** unter basischen Bedingungen bildet, wurde zunächst versucht, die Öffnung des Lactams durch Säure herbeizuführen. Die Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure (Eintrag 1) wurde im NMR-Röhrchen in DMSO-*d*₆ durchgeführt, und so konnte direkt beobachtet werden, dass auch bei 60 °C das Edukt nicht abreagierte. Auch der Zusatz eines Tropfens konz. Schwefelsäure führte zu keiner Reaktion und es konnte nur Edukt beobachtet werden. Die Verwendung von HCl der Konzentration 6 Mol/L in Methanol (Eintrag 2) führte bei 60 °C dagegen zu einer Zersetzung des Eduktes.

Als Alternative zur sauren Öffnung des Lactams wurde noch die Verwendung von H_2O_2 unter basischen Bedingungen getestet (Eintrag 3), doch auch hier konnte ausschließlich Edukt detektiert werden.

Tabelle 3: Versuche zur Öffnung des Lactams der Verbindung 21.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	TsOH x H_2O , DMSO- d_6 , RT \rightarrow 40°C	Nur Edukt
2	HCl (c = 6 Mol/L), MeOH, 60 °C ^{[70],[71],[72],[73]}	Zersetzung
3	LiOH, H_2O_2 , THF/ H_2O 3:1, RT \rightarrow 60 °C ^[74]	Nur Edukt

Zum Testen weiterer Reaktionsbedingungen sollte zunächst die 4-Hydroxylgruppe geschützt werden, um die Bildung eines Pyranose/Furanose-Gemisches nach Öffnung des Lactams zu vermeiden. Dazu sollte zunächst eine Schutzgruppe verwendet werden, die unter möglichst vielen verschiedenen Bedingungen stabil ist, um bei der Wahl der Reagenzien für die Lactamhydrolyse möglichst flexibel zu sein.

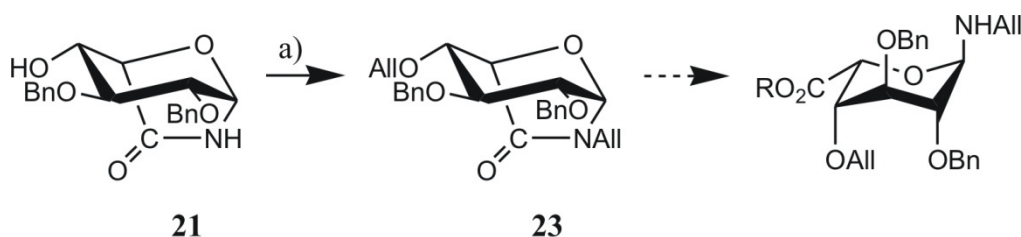


Abbildung 3-18: Um die Bildung eines Pyranose/Furanose-Gemisches nach Öffnung des Lactams zu vermeiden, wurde die 4-Hydroxylgruppe mit einer Allylgruppe geschützt. Diese Schutzgruppe ist unter vielen verschiedenen Bedingungen stabil, so dass eine Reihe von Reagenzien zur folgenden Öffnung des Lactams getestet werden können. Aufgrund der Verwendung von 2.5 eq Allylbromid wurde auch der amidische Stickstoff allyliert. a) NaH, Allylbromid, DMF, 0 °C, 2 h, 98%.

Aus diesen Gründen wurde die Allylgruppe gewählt, die sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen stabil ist. Da bei Verwendung von 1.3 eq Allylbromid, sowie 1.6 eq Natriumhydrid nicht die 4-OH-Gruppe, sondern der amidische Stickstoff allyliert wurde (auf diesen Sachverhalt wird in Kapitel 3.3 näher eingegangen), wurden 2.5 eq Allylbromid verwendet, um sowohl den amidischen Stickstoff als auch die

4-Hydroxylgruppe zu schützen (Abbildung 3-18). Anschließend wurden verschiedene Bedingungen getestet, die zur Öffnung des Lactams führen sollten. Diese Versuche sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Getestete Reaktionsbedingungen zur Öffnung des Lactams von Verbindung 23.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	HCl (konz.)/MeOH 1:1, 60 °C ^[70]	Nur Edukt
2	NaOMe, MeOH _{abs} , 0 °C → 60 °C	Nur Edukt
3	LiOH x H ₂ O, MeOH, 60 °C ^[75]	Nur Edukt
4	Cs ₂ CO ₃ , MeOH, 60 °C ^[76]	Nur Edukt
5	KCN, NaOMe, THF, RT, Ultraschall ^[77]	Nur Edukt

Es wurden sowohl saure (aq. HCl/MeOH, Eintrag 1) als auch diverse basische Bedingungen zur Öffnung des Lactams getestet (Einträge 2 bis 5). Es konnte jedoch in allen Fällen, auch bei erhöhter Temperatur, nur Edukt detektiert werden. Deshalb sollte der amidische Stickstoff mit einer elektronenziehenden Boc-Gruppe anstelle der Allylgruppe geschützt werden, um so die Reaktivität des Lactams gegenüber Nucleophilen zu erhöhen und eine Öffnung desselben herbeizuführen. Es wurden auch hier, wie schon im Falle der Einführung der Allylgruppe, zwei Äquivalente Boc₂O verwendet, um neben dem amidischen Stickstoff auch die 4-Hydroxylgruppe mit einer Schutzgruppe zu versehen (Abbildung 3-19).

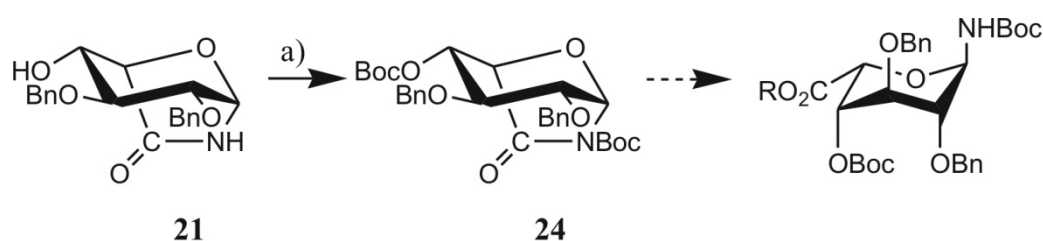


Abbildung 3-19: Zur Aktivierung des Lactams wurde der amidische Stickstoff mit einer Boc-Gruppe geschützt, um so die anschließende Öffnung des Lactams zu erleichtern. Gleichzeitig wurde auch die 4-OH-Gruppe mit einer Boc-Gruppe geschützt, um nach der Lactamöffnung die Bildung eines Furanose/Pyranose-Gemisches zu verhindern. a) Boc₂O, DIPEA, DMAP, EtOAc, RT, 1 h, 85%.

Nach erfolgreicher Synthese der Di-Boc-geschützten Verbindung **24** wurde versucht, das Lactam zu öffnen. Aufgrund der Säurelabilität der Boc-Gruppe wurden hier ausschließlich basische Bedingungen getestet. Sowohl die Verwendung von NaOMe in Methanol als auch die Verwendung von Cs₂CO₃ in Methanol führten zwar zu einer Öffnung des Lactams, es fand jedoch gleichzeitig eine Eliminierung der 4-*O*-Boc-Gruppe sowie eine Epimerisierung der entstehenden allylischen Position statt. Dies ist in Abbildung 3-20 verdeutlicht.

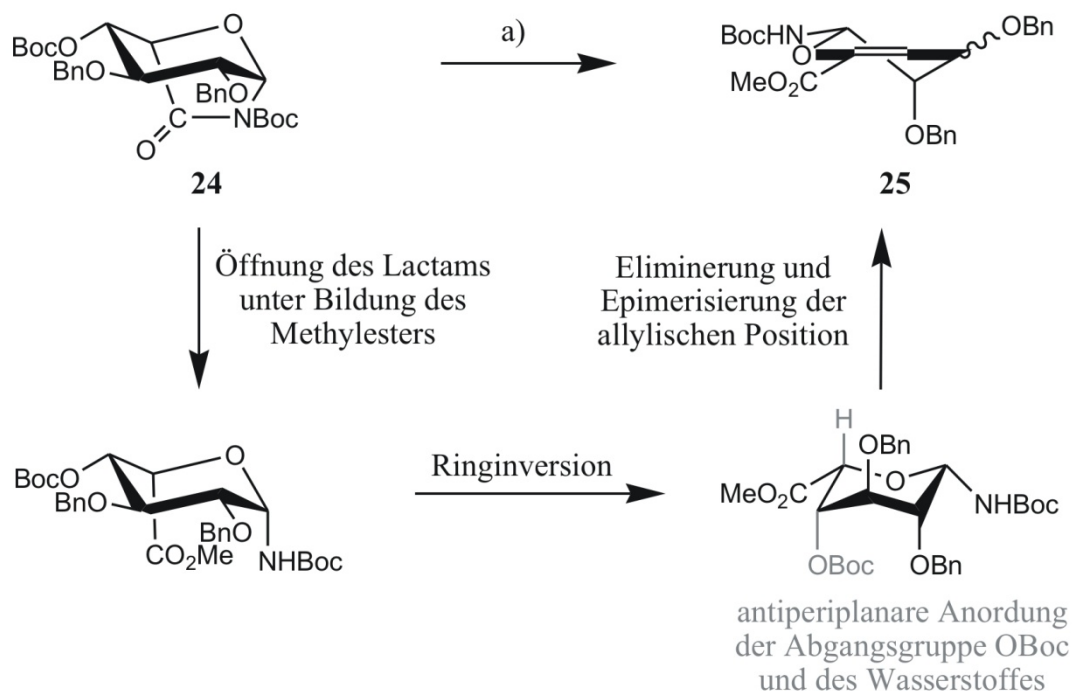


Abbildung 3-20: Die Methanolyse des Lactams der Di-Boc-Verbindung **24** unter basischen Bedingungen führte zu dem Eliminierungsprodukt **25**. Es wird vermutet, dass nach der Öffnung des Lactams ein für Iduronsäurederivate bekannter Ringflip von der ⁴C₁- in die ¹C₄-Konformation stattfindet (vgl. Kapitel 3.2.2). Dies führt zu einer antiperiplanaren Anordnung der 4-*O*-Boc-Gruppe und des C-5-Wasserstoffes. Nach erfolgter Eliminierung findet unter den basischen Bedingungen eine Epimerisierung der allylischen Position statt. a) NaOMe, MeOH, RT, 3 h oder Cs₂CO₃, MeOH, RT, 3 h, 56%.

Es wird vermutet, dass nach erfolgter Öffnung des Lactams ein für Iduronsäurederivate bekannter Ringflip von der ⁴C₁ in die ¹C₄-Konformation stattfindet (vgl. Kapitel 3.2.2). Dies führt zu einer antiperiplanaren Anordnung der 4-*O*-Boc-Gruppe und des Wasserstoffes an der Position 5 und es kommt zu einer Eliminierung. Anschließend findet aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen eine Epimerisierung der allylischen Position statt. Die Diastereomere wurden im Verhältnis 1.4:1 (*S*:*R*) erhalten. Die

O,O-Acetalen/Halbacetalen gefunden wird, blieb trotz der freien 4-OH-Gruppe aufgrund der stabilen NHBoc-Gruppe am anomeren Zentrum aus und es wurde lediglich ein Signalsatz im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes beobachtet.

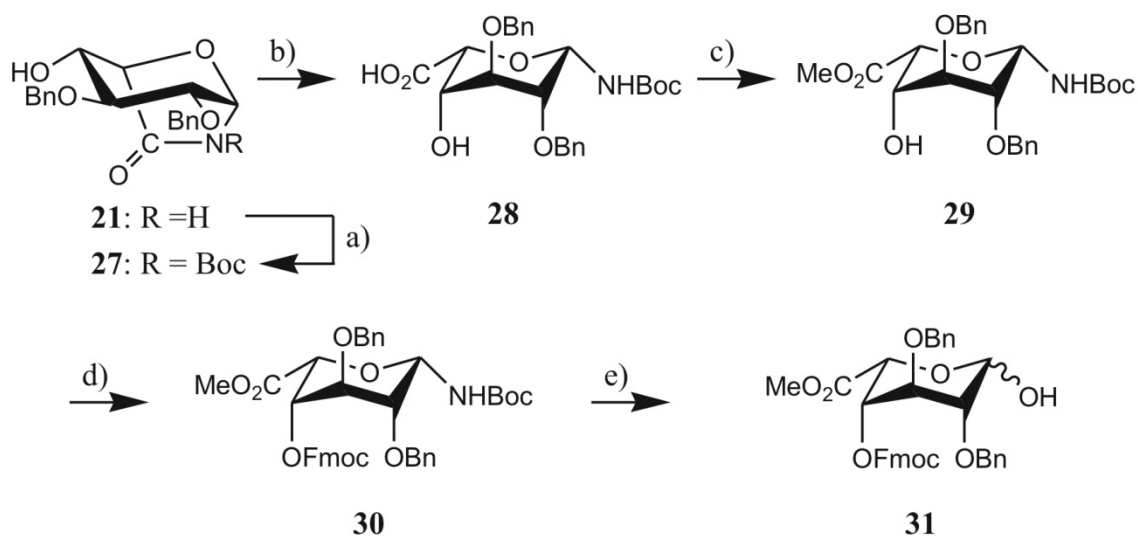


Abbildung 3-22: Die Öffnung des Lactams, die Einführung der benötigten Schutzgruppen, sowie die Synthese des *O,O*-Acetals erfolgten in 4 Stufen. a) Boc_2O , DIPEA, DMAP, EtOAc, RT, 1 h, 60%; b) 1. H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O 3:1, RT, 1 h; 2. Na_2SO_3 -Lösung (1.5 mol/L), RT, 15 min, 93%; c) MeI, KHCO_3 , DMF_{abs} , RT, 2 d, 82%; d) FmocCl, $\text{Pyr}_{\text{abs}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$ 1:1, 0 °C, 5 h, 74% (+ 17% Edukt reisoliert); e) 1. HCl/ Et_2O , 0 °C, 15 min; 2. $\text{Pyr}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1, 0 °C, 45 min, 83%.

Die Überführung der Carbonsäure in den Methyl ester gelang mit MeI unter basischen Bedingungen in einer Ausbeute von 82%. Aufgrund der fehlenden Abgangsgruppe an der C-4-Position musste hier trotz der basischen Bedingungen nicht mit einer Eliminierung, wie sie im Falle der Di-Boc-Verbindung **24** beobachtet worden war, gerechnet werden. Auch hier wurde, wie im Falle der Verbindung **28**, trotz der freien 4-OH-Gruppe, die theoretisch zu Pyranose/Furanose-Gemischen führen kann, nur ein Signalsatz im NMR-Spektrum beobachtet. Diese Beobachtung wird auch in diesem Fall wieder auf die *N*-Boc-Gruppe am anomeren Zentrum zurückgeführt, da bekannt ist, dass *N*-acylierte *N,O*-Halbacetale hydrolysestabil sind und der Öffnung des Acetals, wie sie von Zuckern mit *O,O*-Acetalen/Halbacetalen bekannt ist, entgegenwirken.^[79] Dass es sich bei den Produkten tatsächlich ausschließlich um die pyranoiden Formen handelt, lässt sich anhand der in Abbildung 3-23 dargestellten HMBC-Spektren der Verbindungen **28** und **29** zeigen. In beiden Fällen ist eine für die Pyranose zu erwartende $^3J_{\text{C-1/H-5}}$ -Kopplung zu beobachten. Die für die furanoide Form typische C-1/H-5-Kopplung ist erwartungsgemäß nicht vorhanden.

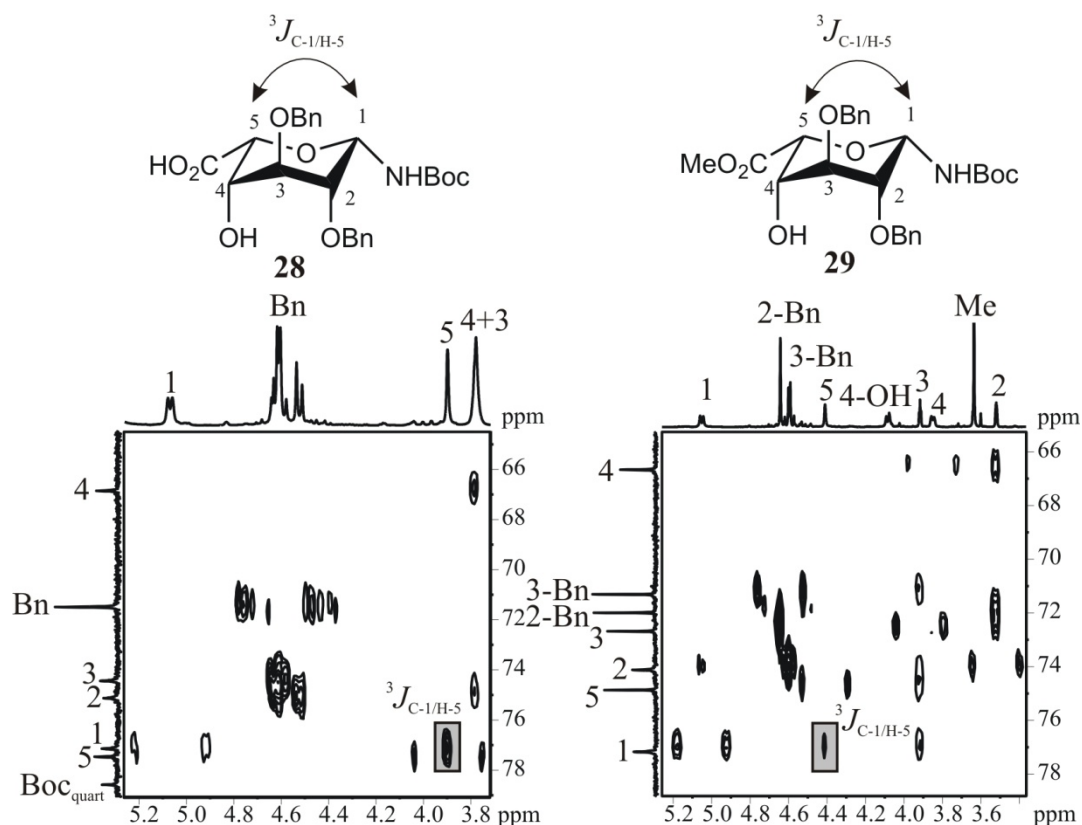


Abbildung 3-23 : Die Verbindungen 28 und 29 liegen trotz der freien 4-OH-Gruppe ausschließlich in der pyranoiden Form vor. Dies kann durch die HMBC-Spektren belegt werden (links: HMBC-Spektrum von Verbindung 28, 500 MHz, 300 K, DMSO-d₆, rechts: HMBC-Spektrum von Verbindung 29, 600 MHz, 300 K, DMSO-d₆). In beiden Fällen konnte ein Kreuzsignal zwischen C-1 und H-5 gefunden werden (grau hinterlegt), ein Kreuzsignal zwischen C-1 und H-4, wie es für die furanoide Form typisch ist, konnte nicht beobachtet werden.

Die Einführung der Fmoc-Gruppe an Position 4 wurde mit FmocCl in Pyridin durchgeführt, dies lieferte Verbindung 30 in einer Ausbeute von 74%. Damit wurde zum einen das im literaturbekannten Iduronsäuredonor 22 vorhandene Schutzgruppenmuster eingeführt, zum anderen ist nun die 4-Hydroxylgruppe mit einer Schutzgruppe versehen, so dass bei der Umsetzung des *N,O*- zum *O,O*-Acetal nicht mehr mit Pyranose/Furanose-Gemischen gerechnet werden muss, wie sie in anderen Synthesewegen häufig gefunden werden. Die Einführung der Fmoc-Gruppe bietet im Vergleich zu anderen Schutzgruppen außerdem die Möglichkeit, diesen Baustein in der Festphasensynthese einsetzen zu können.

Die Umacetalisierung des *N,O*-Acetals 30 in das gewünschte *O,O*-Acetal 31 wurde durch die Entschützung der Boc-Gruppe mit HCl/Et₂O und anschließender Zugabe eines Pyridin/Wasser-Gemisches erreicht. Auf eine Aufreinigung des Zwischenproduktes nach Entschützung der Boc-Gruppe wurde dabei verzichtet. Es wurde lediglich ein

^1H -NMR-Spektrum aufgenommen, da bereits bei dem Versuch, das Intermediat durch die Aufnahme von 2D-NMR-Spektren weiter zu charakterisieren, eine Zersetzung im NMR-Röhrchen beobachtet wurde. Abbildung 3-24 zeigt die ^1H -NMR-Spektren des *N,O*-Halbacetals **32** als Rohprodukt direkt nach dem Lösen der Probe, sowie 24 h später. Zum einen wird deutlich, dass das Rohprodukt eine gute Reinheit zeigt, zum anderen sind nach 24 h deutliche Anzeichen einer Zersetzung zu erkennen. Aus diesem Grund wurde lediglich die etherische HCl *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt nach Trocknung am Hochvacuum sofort in einem Pyridin/Wasser-Gemisch aufgenommen. Dies führte in einer Ausbeute von 83% über zwei Stufen zum Halbacetal **31**.

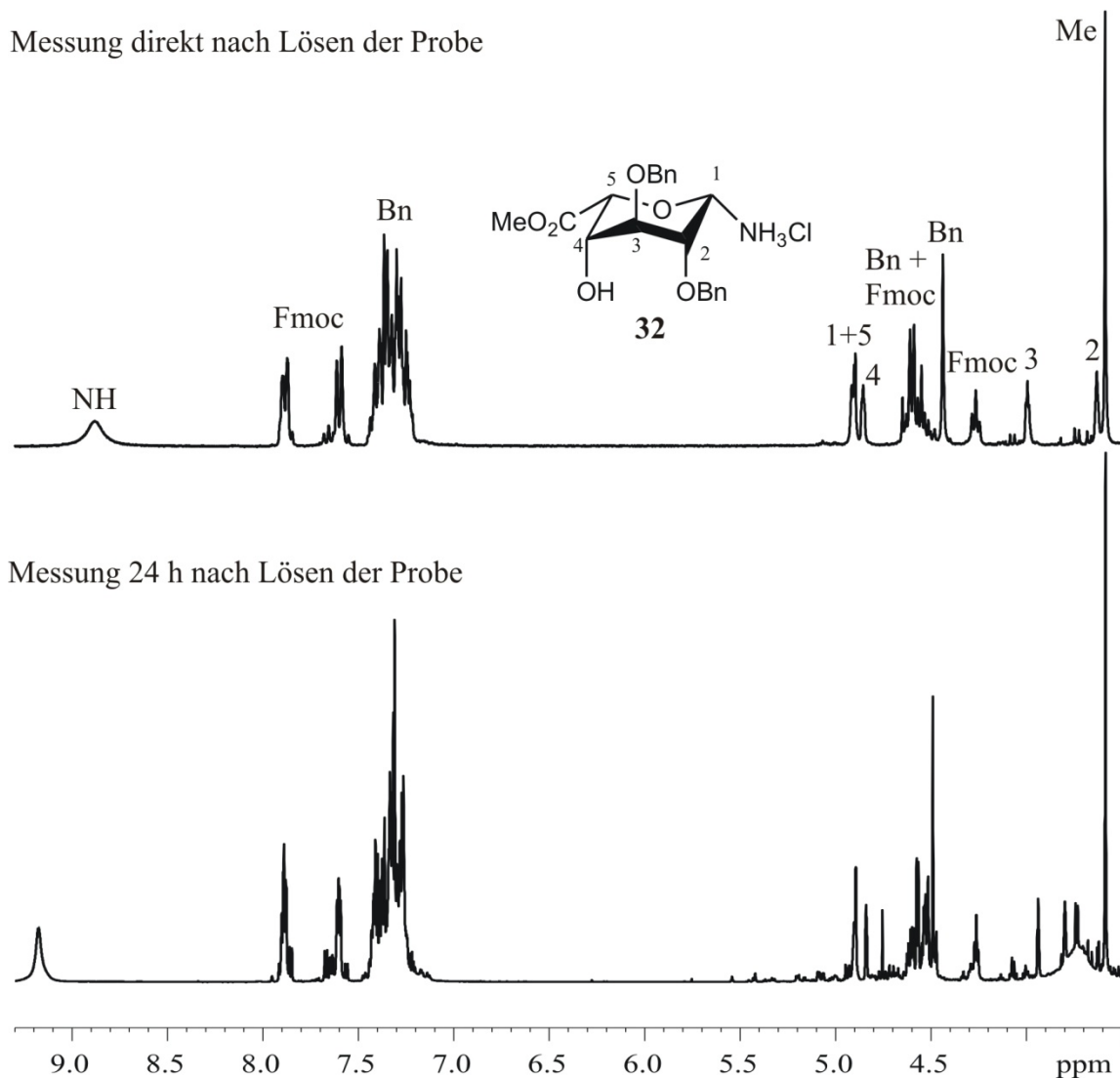


Abbildung 3-24: Das *N,O*-Halbaminal **32** zeigt bereits nach 24 h in Lösung Anzeichen einer Zersetzung. Oben: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K, DMSO- d_6) von **32** als Rohprodukt direkt nach Auflösen der Probe. Unten: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO- d_6) von **32** nach 24 h.

Es wurde ebenfalls versucht, den *N,O*-Austausch auf der Stufe des Methylesters **29** durchzuführen. Dazu wurde analog zur Verbindung **30** das Edukt bei 0 °C in HCl/Et₂O gelöst, nach vollständiger Entfernung der Boc-Gruppe das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das entstandene *N,O*-Halbacetal sofort in einem Pyridin/Wasser-Gemisch aufgenommen. Dies führte wie bei Verbindung **30** zu einem *O,O*-Halbacetal, allerdings wurden in diesem Fall im ¹H-NMR-Spektrum nicht nur die beiden Signalsätze, die der α/β -Pyranose zugeordnet werden können, beobachtet, sondern zusätzlich zwei weitere. Die zwei zusätzlichen Signalsätze resultieren aus den beiden furanoiden Formen der Iduronsäure (Abbildung 3-25).

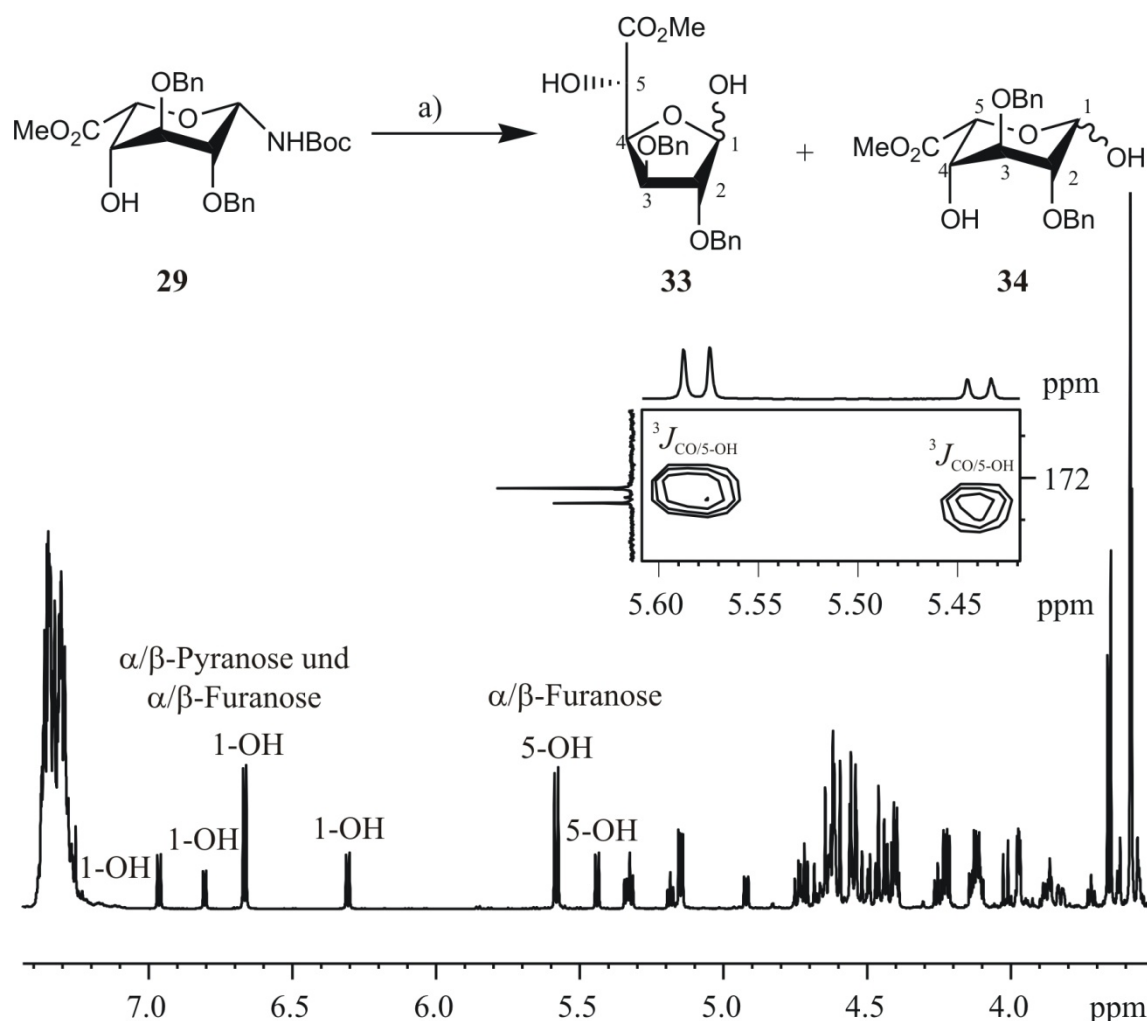


Abbildung 3-25: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR- und dem HMBC-Spektrum des Produktgemisches **33** und **34** (600 MHz, DMSO-d₆, 300 K). Der *N,O*-Austausch des Methylesters **29** führt zu einem Gemisch von vier Halbacetalen. Dies wird anhand der vier Signale für anomere OH-Gruppen deutlich (¹H-NMR). Anhand der ³J_{CO/OH}-Kopplung zweier Signalsätze (Ausschnitt aus dem HMBC) konnten diese der furanoiden Form (**33**) zugeordnet werden. Die beiden verbleibenden Signalsätze resultieren aus der pyranoiden Form (**34**). a) 1. HCl/Et₂O, 0 °C, 2 h; 2. Pyr/H₂O, 0 °C, 1 h, 77% über zwei Stufen.

Abbildung 3-25 zeigt einen Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktgemisches sowie einen Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lassen sich gut die vier Signale der anomeren OH-Gruppen erkennen, die das Vorhandensein von vier *O,O*-Halbacetalen belegen und damit zeigen, dass der *N,O*-Austausch erfolgreich war.

Aufgrund der Signalüberlagerung konnte die Unterscheidung zwischen furanoider und pyranoider Form nicht wie in den vorher gezeigten Fällen über eine $^3J_{\text{C-1/H-5}}$ -Kopplung für die pyranoide bzw. $^3J_{\text{C-1/H-4}}$ -Kopplung für die furanoide Form im HMBC-Spektrum getroffen werden. Es musste deshalb eine andere Methode der Unterscheidung gefunden werden. Dies gelang in diesem Falle über zwei separierte Signale von nicht-anomeren OH-Gruppen, die im HMBC-Spektrum ein Kreuzsignal zum Methyl-ester-Carboxyl-Kohlenstoff zeigen (5-OH in Abbildung 3-25). Im Fall der furanoiden Form würde dies einer $^3J_{\text{CO/5-OH}}$ -Kopplung entsprechen, im Fall der pyranoiden Form einer deutlich unwahrscheinlicheren $^4J_{\text{CO/4-OH}}$ -Kopplung. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass diese beiden Signale den 5-Hydroxylgruppen der furanoiden Form entsprechen. Diese Annahme konnte für den Hauptsignalsatz durch ein COSY-Spektrum über ein $^3J_{\text{5-H/5-OH}}$ -Kreuzsignal bestätigt werden. Nach dieser Zuordnung konnte nun aus den Integralen der entsprechenden Signale das Verhältnis von Pyranose zu Furanose bestimmt werden. Dabei wurde gefunden, dass es sich bei der furanoiden Form um das Hauptprodukt handelt (2:1).

Dieses Ergebnis zeigt, dass auch hier, wie in den in der Einleitung beschriebenen literaturbekannten Synthesen, das Auftreten von Furanose/Pyranose-Gemischen, wie sie für Iduronsäurederivate typisch sind, zu Problemen führen kann. Durch die Verwendung eines überbrückten Derivates (**21**) und anschließender geschickter Schutzgruppenstrategie konnte das Auftreten dieser Gemische jedoch in der hier gezeigten Synthese mit der Generierung von **31** verhindert werden und es wurde im folgenden Teil der Synthese mit dem pyranoiden *O,O*-Halbacetal **31** weitergearbeitet.

Das pyranoide Halbacetal **31** kann als Ausgangsverbindung für verschiedene Glycosyldonoren dienen, z.B. dem entsprechenden Trichloracetimidat, die sich in Glycosylierungsreaktionen einsetzen lassen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde **31** als Beispiel für die Synthese eines Glycosyldonors in zwei Stufen in das literaturbekannte Thioglycosid **22** überführt (Abbildung 3-26). Dazu wurde zunächst die anomere Hydroxylgruppe als Acetat geschützt und anschließend mit EtSH und einer Lewis-Säure in das gewünschte Produkt **22** überführt. Bei der Aufarbeitung der Schützung als Acetat

muss darauf geachtet werden, dass die Bedingungen nicht zu alkalisch werden. Durch Waschen der Reaktionslösung mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung wird das Fmoc-entschützte Produkt (**35**) in einer Ausbeute von 75% erhalten. Wird stattdessen mit H_2O gewaschen, führt dies zum gewünschten Produkt **36**.

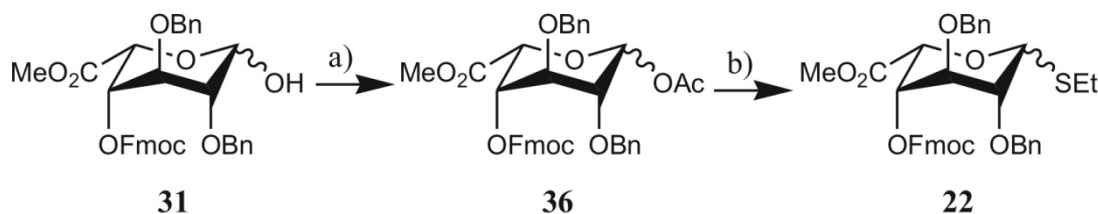


Abbildung 3-26: Die Synthese des literaturbekannten Thioglycosids **22** gelang durch Überführung des Halbacetals **31** in das Acetat **36** und der anschließenden Umsetzung mit EtSH und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. a) Ac_2O , DMAP, Pyr_{abs} , 0°C , 2 h, 75%; b) EtSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$, RT, 24 h, 95%.

Die in den Kapiteln 3.1 und 3.2 beschriebenen Ergebnisse zeigen somit, dass mit einer neuen Strategie, ausgehend von einem in der Arbeitsgruppe Geyer schon länger bekannten 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactam, die Synthese eines literaturbekannten Iduronsäuredonors möglich ist. Die Besonderheiten bei dieser neuen Strategie sind die hochselektive Inversion von C-5 des *D-gluco*-konfigurierten Ausgangsmaterials durch eine Oxidations/Reduktionssequenz, die selektiv zu dem gewünschten *L-ido*-konfigurierten Produkt führt, sowie die selektive Darstellung des pyranoiden Bausteins, welche die ausbeutemindernde Bildung von Furanose/Pyranose-Gemischen der bisher bekannten Iduronsäuresynthesen vermeidet.

Die erfolgreiche Syntheseroute ist anhand einiger wichtiger Zwischenstufen zusammenfassend noch einmal in Abbildung 3-27 dargestellt. Dabei zeigt sich noch einmal, dass die Synthese des Iduronsäure-1,6-lactams **21**, welches das Schlüsselintermediat der hier gezeigten Strategie darstellt, bereits in sieben Stufen mit lediglich vier chromatographischen Aufreinigungen zugänglich ist. Dieses kann als Ausgangsmaterial für weitere Funktionalitäten dienen und eventuell sogar direkt in der Disaccharidsynthese eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Verbindung **21** exemplarisch in acht weiteren Stufen, die im Wesentlichen in der Zuckerchemie etablierte Schutzgruppenmodifikationen, sowie die Überführung in einen Donor beinhalteten, mit sechs chromatographischen Aufreinigungen zu dem literaturbekannten Baustein **22** umgesetzt. Im Gegensatz zu den literaturbekannten Synthesen konnte dabei in der hier gezeigten Synthese die Inversion von der *D-gluco*- in die *L-ido*-Konfiguration ohne das Auftreten von Diastereomeren-

gemischen durchgeführt, sowie die Bildung von ausbeutemindernden Furanose-/Pyranose-Gemischen vermieden werden.

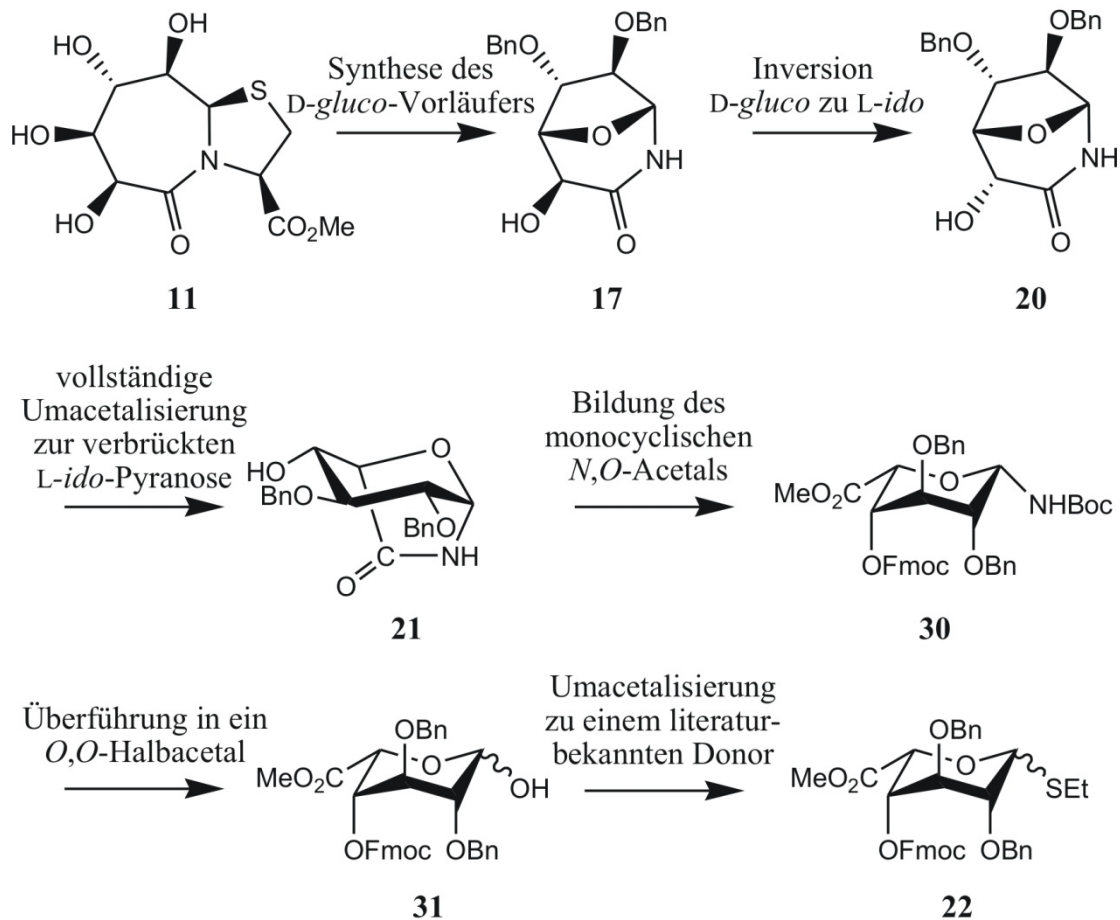


Abbildung 3-27: Die Synthese eines literaturbekannten Iduronsäuredonors erfolgte ausgehend von dem bicyclischen Thiazolidinlactam **11** in 15 Stufen. Dabei stellt das nach 7 Stufen erhaltene Iduronsäure-1,6-Lactam **21** ein Schlüsselintermediat dar, das sich auch für die Überführung in andere Iduronsäurederivate eignet.

3.2.2 Konformations- und Konfigurationsanalyse der Iduronsäurebausteine

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 erwähnt, können Iduronsäurederivate prinzipiell in drei verschiedenen Konformationen vorliegen. Dabei handelt es sich um die bei Glucuronsäurederivaten ausschließlich beobachtete ⁴C₁-Konformation, sowie die ¹C₄- und die ²S₀-Konformation. Diese sind in Abbildung 3-29 am Beispiel des Methylresters **29**, anhand dessen auch die Konformationsanalyse der in dieser Arbeit dargestellten Iduronsäurepyranosen erläutert werden soll, gezeigt. Diese Analyse wurde analog auch für die anderen Derivate durchgeführt.

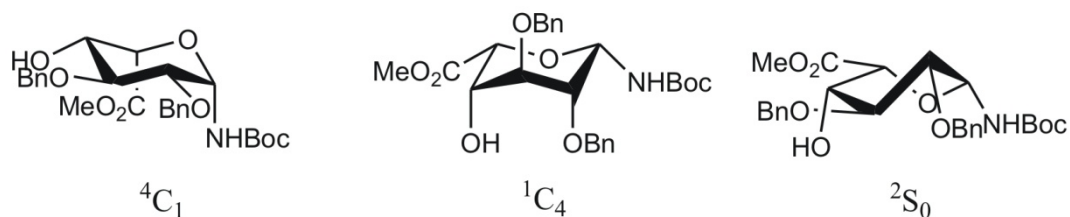


Abbildung 3-29: Die üblicherweise von Iduronsäurederivaten eingenommenen Sessel- sowie Twistboat-Konformationen sind am Beispiel des Methylesters 29 gezeigt.

Die Unterscheidung der drei möglichen Konformationen wurde in dieser Arbeit anhand von NMR-Daten durchgeführt. Zunächst wurden durch Aufnahme von ^1H -, ^{13}C -, COSY-, HMQC- und HMBC-Spektren alle Signale eindeutig ihren Protonen und Kohlenstoffen zugeordnet. Anschließend wurden die Kopplungskonstanten aus den ^1H -NMR-Spektren ermittelt, was erste Aufschlüsse hinsichtlich der Konformation ermöglichte. Zum Schluss wurden ROESY-Spektren zur vollständigen Analyse herangezogen, um so Erkenntnisse hinsichtlich der räumlichen Nähe verschiedener Protonen zu erlangen.

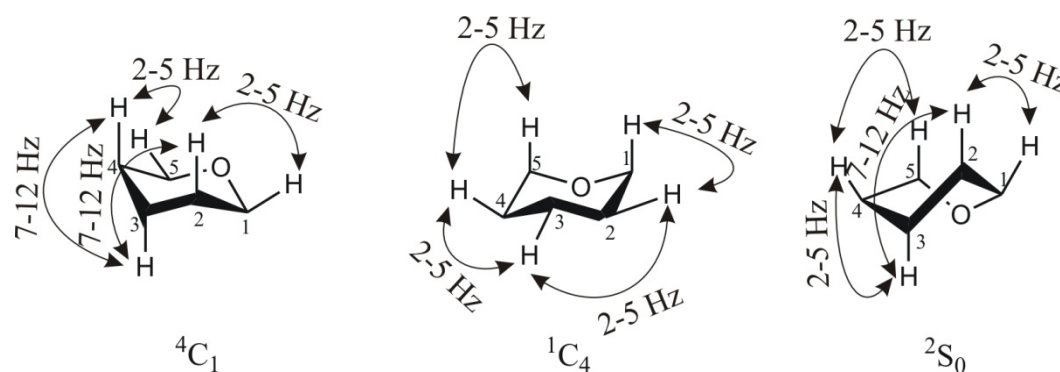


Abbildung 3-28: Eine erste Unterscheidung der drei möglichen Konformationen ist über die 3J -Kopplungskonstanten möglich. Axial/axiale-Kopplungen weisen einen Wert zwischen 7 und 12 Hz auf, während für axial/equatoriale sowie equatorial/equatoriale-Kopplungen Werte zwischen 2 und 5 Hz charakteristisch sind.^[80]

Abbildung 3-28 zeigt die drei Konformationen der Iduronsäure ohne Substituenten, dafür aber mit eingezeichneten Protonen, sowie die zu erwartenden Werte für die $^3J_{\text{H/H}}$ -Kopplungen. Die beiden Sesselkonformationen unterscheiden sich in den Kopplungskonstanten der H-2/H-3- sowie der H-3/H-4-Protonen. Diese Kopplungen sollten aufgrund der axial/axialen-Anordnung im Fall der $^4\text{C}_1$ -Konformation Werte zwischen 7 und 12 Hz aufweisen. Im Fall der $^1\text{C}_4$ -Konformation sollten dagegen für diese Protonen Kopplungskonstanten zwischen 2 und 5 Hz gefunden werden. Die Twistboat-Konformation unterscheidet sich lediglich in jeweils einer Kopplung von den beiden

Sesselkonformationen. Im Vergleich zum ${}^4\text{C}_1$ -Sessel sollten sich die H-3/H-4-Kopplungen deutlich unterscheiden, die im Fall des Twistboats Werte zwischen 2 und 5 Hz annehmen sollten, während für den ${}^1\text{C}_4$ -Sessel Kopplungen zwischen 7 und 12 Hz beobachtet werden sollten. Die Unterscheidung zwischen Twistboat- und ${}^1\text{C}_4$ -Konformation kann über die ${}^3J_{2-\text{H}/3-\text{H}}$ -Kopplung getroffen werden, die im Fall des Sessels aufgrund der equatorial/equatorialen-Stellung der Protonen klein (2-5 Hz) und im Fall der Boot-Konformation aufgrund der axial/axialen-Anordnung der Protonen groß (7-12 Hz) sein sollte. Eine weitere Besonderheit, die ausschließlich der ${}^1\text{C}_4$ -Sessel besitzt, ist das potenzielle Vorhandensein einer W-Kopplung zwischen den Protonen H-2 und H-4.

Tabelle 5: Vergleich der Kopplungskonstanten der überbrückten Verbindung 21 und der nicht überbrückten Verbindung 29.

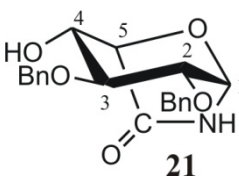
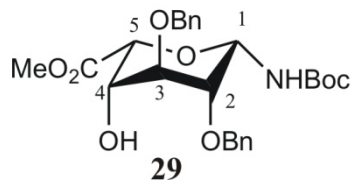
Koppelnde Protonen	Kopplungskonstanten	Kopplungskonstanten
	 21	 29
H-1/H-2	2.0 Hz	1.5 Hz
H-2/H-3	7.5 Hz	3.0 Hz
H-3/H-4	8.0 Hz	3.0 Hz
H-4/H-5	4.5 Hz	1.5 Hz
H-2/H-4 (W)	Nicht beobachtet	1.5 Hz

Tabelle 5 zeigt einen Vergleich der Kopplungskonstanten des überbrückten Iduronsäurebausteins **21** und der offenkettigen Pyranose **29**.

Die überbrückte Verbindung **21** wird durch ihre bicyclische Form in die ${}^4\text{C}_1$ -Konformation gezwungen. Dies wird in Lösung durch die für axial/axial-ständige Substituenten typischen großen Kopplungen zwischen H-2/H-3 sowie H-3/H-4 deutlich. Die Konformation wird außerdem durch die Kristallstruktur bestätigt (Abbildung 3-15).

Verbindung **29** unterscheidet sich in ihren Kopplungskonstanten der Protonen H-2/H-3 und H-3/H-4 signifikant von Verbindung **21**. Daraus lässt sich schließen, dass es sich bei dem Hauptkonformer der Verbindung **29** nicht um den 4C_1 -Sessel handelt. Die Unterscheidung zwischen dem verbleibenden 1C_4 -Sessel und dem Twistboat kann zum einen über die Kopplungskonstante der H-2/H-3-Protonen getroffen werden, die im Fall des Sessels zwischen 2 und 5 Hz und im Fall des Twistboats zwischen 7 und 12 Hz liegen sollte. Die gefundene Kopplungskonstante für diese Protonen beträgt 3.0 Hz und deutet somit auf die Sesselkonformation hin. Ein weiterer Hinweis auf die 1C_4 -Konformation ist die ${}^4J_{2-H/4-H}$ -Kopplung, die einer typischen W-Kopplung entspricht. Die W-Anordnung dieser Protonen ist lediglich in dem gerade genannten Sessel vorhanden.

Die durch die Kopplungskonstanten gewonnenen Erkenntnisse sollten nun durch ein ROESY-Spektrum bestätigt werden.

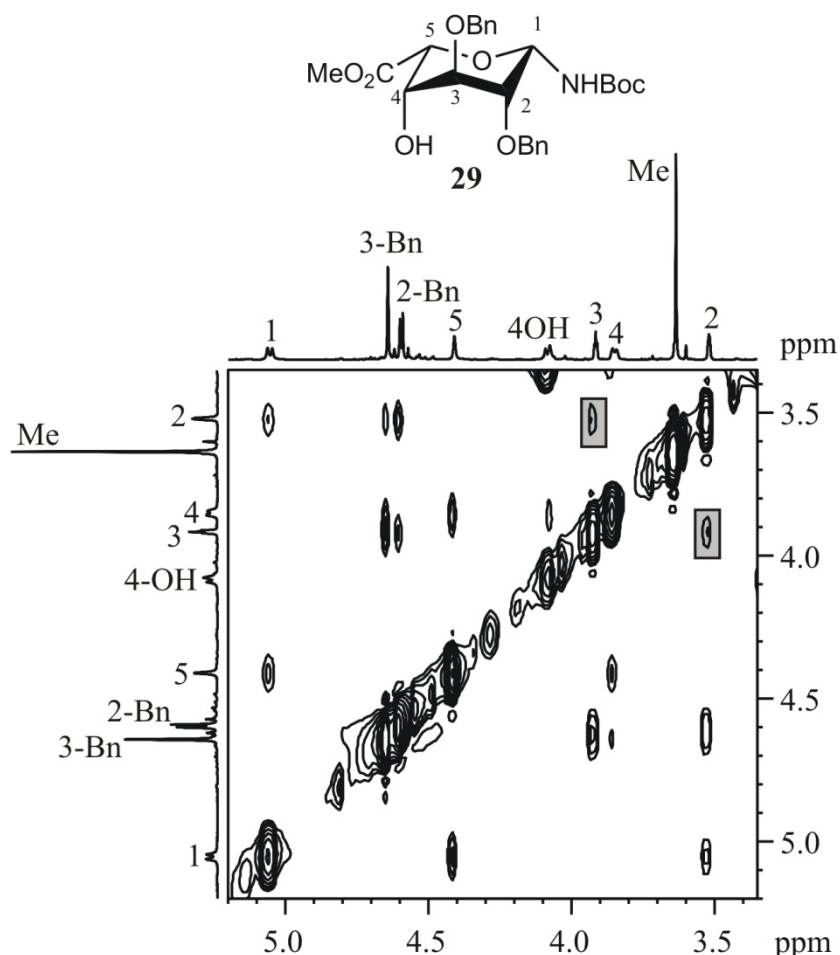


Abbildung 3-30: Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum von Verbindung **29** (600 MHz, DMSO- d_6 , 300 K). Ein ROE zwischen den Protonen H-2 und H-3 (grau hinterlegt) unterstreicht das Vorliegen der 1C_4 -Sesselkonformation als Hauptkonformer.

ROESY-Spektren bieten die Möglichkeit, die räumliche Nähe von Protonen zu bestimmen und können so zur Analyse von Konfiguration, aber auch von Konformation herangezogen werden. Ein Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum der Verbindung **29** ist in Abbildung 3-30 dargestellt. Ein weiterer Indikator für das Vorliegen des 1C_4 -Sessels ist ein ROE-Signal zwischen den Protonen H-2/H-3 (grau hinterlegt). In den beiden anderen möglichen Konformationen (4C_1 und 2S_0) stehen diese Protonen jeweils axial (vgl. Abbildung 3-28) weshalb für diese beiden Konformere kein entsprechender ROE zu finden sein sollte. Im Falle des 1C_4 -Sessels stehen die Protonen H-2/H-3 equatorial/equatorial, so dass die für ein ROE-Kreuzsignal notwendige räumliche Nähe gegeben ist.

Obwohl natürlich ein Gleichgewicht zwischen den drei beschriebenen Konformeren nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, würden dafür gemittelte Kopplungskonstanten erwartet werden. Die für die in dieser Arbeit synthetisierten Iduronsäurederivate ermittelten Kopplungskonstanten deuten jedoch stark auf das Vorliegen der 1C_4 -Sessel-Konformation als Hauptkonformer hin. Deshalb wird diese Darstellung für alle nicht überbrückten Iduronsäurepyranosen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, gewählt.

Sowohl die in Abbildung 3-22 gezeigte Generierung des Halbacetals, als auch dessen nachfolgende Umsetzung zum anomeren Acetat bzw. Thioglycosid führte zu einem α/β -Produktgemisch (Abbildung 3-26). Dies bedeutet, dass, wie es bei Diastereomeren immer der Fall ist, zwei Signalsätze im NMR-Spektrum zu beobachten waren. Im Folgenden soll erläutert werden, warum die Zuordnung dieser Signalsätze im Fall von Iduronsäurederivaten im Vergleich zu Glucuronsäurederivaten erschwert ist und wie die Vorgehensweise bei der Zuordnung für die in dieser Arbeit beschriebenen α/β -Iduronsäuregemische war.

Abbildung 3-31 zeigt sowohl die pyranoide D-Glucuronsäure als auch die pyranoide L-Iduronsäure in ihrer α - und β -Form. Wie bereits in Kapitel 1.1.1 erwähnt, liegt die D-Glucuronsäure immer in der 4C_1 -Konformation vor, in der sie auch in Abbildung 3-31 dargestellt ist. Dies hat zur Folge, dass im Fall der α -Anomeren das Proton am anomeren Zentrum equatorial steht, während das C-2-Proton dagegen eine axiale Position einnimmt. Aufgrund dieser räumlichen Anordnung der beiden Protonen wird im 1H -NMR-Spektrum eine Kopplungskonstante ${}^3J_{1-H/2-H}$ zwischen 2 und 5 Hz erwartet. Die im Fall der β -D-Glucuronsäure vorliegende axial/axiale-Stellung der Protonen führt dagegen zu einer

Kopplungskonstanten ${}^3J_{1-H/2-H}$ zwischen 7 und 12 Hz. Somit ist eine Unterscheidung der beiden Anomere durch einen Vergleich dieser Kopplungskonstanten möglich.

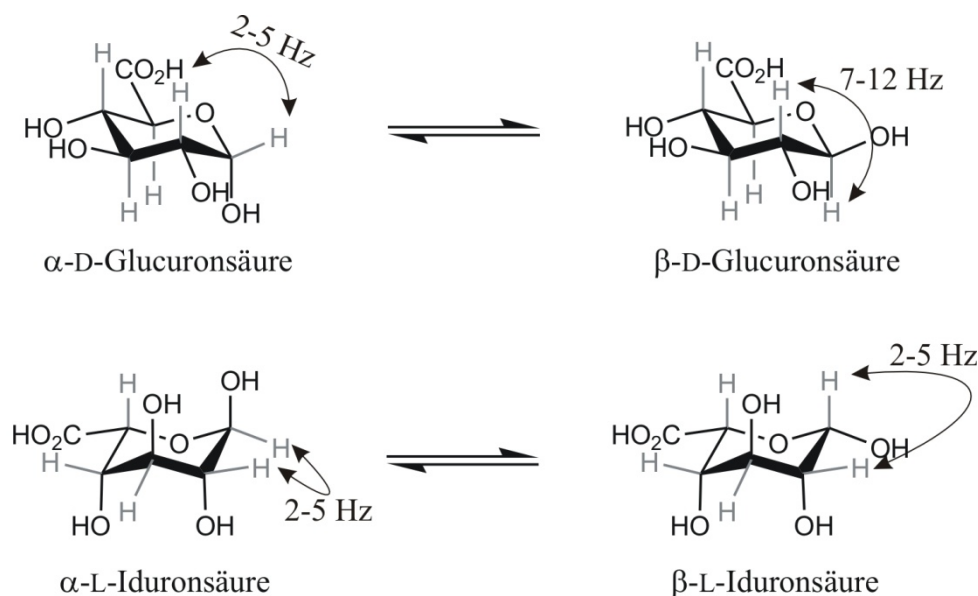


Abbildung 3-31: Die D-Glucuronsäure (oben) liegt stets in der 4C_1 -Konformation vor und kann deshalb allein aufgrund ihrer Kopplungskonstanten der α - bzw. der β -Form zugeordnet werden. Die L-Iduronsäure (unten) liegt in einem Gleichgewicht dreier Konformationen vor, von denen der 1C_4 -Sessel im Fall der in dieser Arbeit synthetisierten Derivate das Hauptkonformer darstellt. Aus diesem Grund ist einer Unterscheidung der α - und β -Form anhand der Kopplungskonstanten nicht möglich.

Wie in diesem Kapitel sowie in Kapitel 1.1.1 beschrieben wurde, liegt im Falle der L-Iduronsäure ein Gleichgewicht zwischen drei Konformeren vor, wobei bei den in dieser Arbeit synthetisierten Derivaten die Hauptkonformation der in Abbildung 3-31 gezeigte 1C_4 -Sessel ist (Kapitel 3.2.2).

Tabelle 6: Die ${}^3J_{1-H/2-H}$ -Kopplungskonstanten der in dieser Arbeit als α/β -Gemische synthetisierten Iduronsäurederivate unterscheiden sich nur unwesentlich.

	 31	 36	 22
α-Form	4.2 Hz	2.7 Hz	2.0 Hz
β-Form	1.9 Hz	2.1 Hz	1.7 Hz

Obwohl sich die beiden Anomere ebenfalls in der Anordnung der 1-H/2-H-Protonen unterscheiden (α : eq/eq; β : eq/ax) sind hier allerdings ähnliche 3J -Kopplungskonstanten von 2-5 Hz zu erwarten.

Diese Erwartung wird von Tabelle 6 belegt, in der die Kopplungskonstante der als α/β -Gemische synthetisierten Verbindungen **31**, **36** und **22** jeweils für ihre α/β -Form aufgelistet sind. Es zeigt sich, dass die gefundenen Kopplungskonstanten den erwarteten Werten von 2-5 Hz entsprechen. Weiterhin wird deutlich, dass sich die Kopplungskonstanten der jeweiligen α - und β -Formen sehr ähnlich sind und deshalb auf diese Weise eine Zuordnung der Signalsätze zu ihrem jeweiligen Diastereomer nicht möglich ist.

Demnach musste eine andere Methode gefunden werden, um die Signalsätze den jeweiligen α - und β -Formen zuzuordnen. Dazu wurde ebenfalls die NMR-Spektroskopie als Methode der Wahl angesehen. Von jeder der Verbindungen wurde ein ROESY-Spektrum aufgenommen, mit Hilfe dessen eine Aussage über die räumliche Nähe der Protonen möglich ist. Dies soll beispielhaft anhand der Verbindung **31** verdeutlicht werden. Abbildung 3-32 zeigt die beiden diastereomeren L-Iduronsäurederivate mit eingezeichneten Protonen, sowie einen Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum der Verbindung **31**. Da sich die beiden Diastereomere ausschließlich in der Stereochemie am anomeren Zentrum unterscheiden, muss selbstverständlich das Signal dieses Protons die Hauptrolle in der Betrachtung des ROESY-Spektrums spielen. Wie Abbildung 3-32 zeigt, sollte im Fall der β -Form ein ROE-Signal zwischen den Protonen H-1 und H-5 zu sehen sein, dies sollte für das α -Diastereomer nicht auftreten. Tatsächlich wurde für den kleineren Signalsatz ein Kreuzsignal zwischen H-1 und H-5 gefunden (in Abbildung 3-32 grau hinterlegt), das im Hauptsignalsatz ausbleibt (ebenfalls graue Kästchen). Es kann also davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Hauptsignalsatz um das α -L-Iduronsäurederivat **31** und bei dem Nebensignalsatz um die β -Form dieser Verbindung handelt. Die Zuordnung der Signalsätze der Verbindungen **36** und **22** erfolgte analog.

Sind die anomeren OH-Gruppen im ^1H -NMR-Spektrum zu sehen, können diese zur Bestätigung der bis dahin getroffenen Zuordnung herangezogen werden. Hier gilt genau das umgekehrte wie für die anomeren Protonen. In der α -Form der Verbindung sollte ein ROE zwischen der 1-OH-Gruppe und dem Proton H-5 zu sehen sein, der für die β -Form ausbleiben sollte. Für alle in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen, die als

α/β -Gemische auftreten und eine freie anomere OH-Gruppe aufweisen, konnte die Bestätigung der Zuordnung erbracht werden.

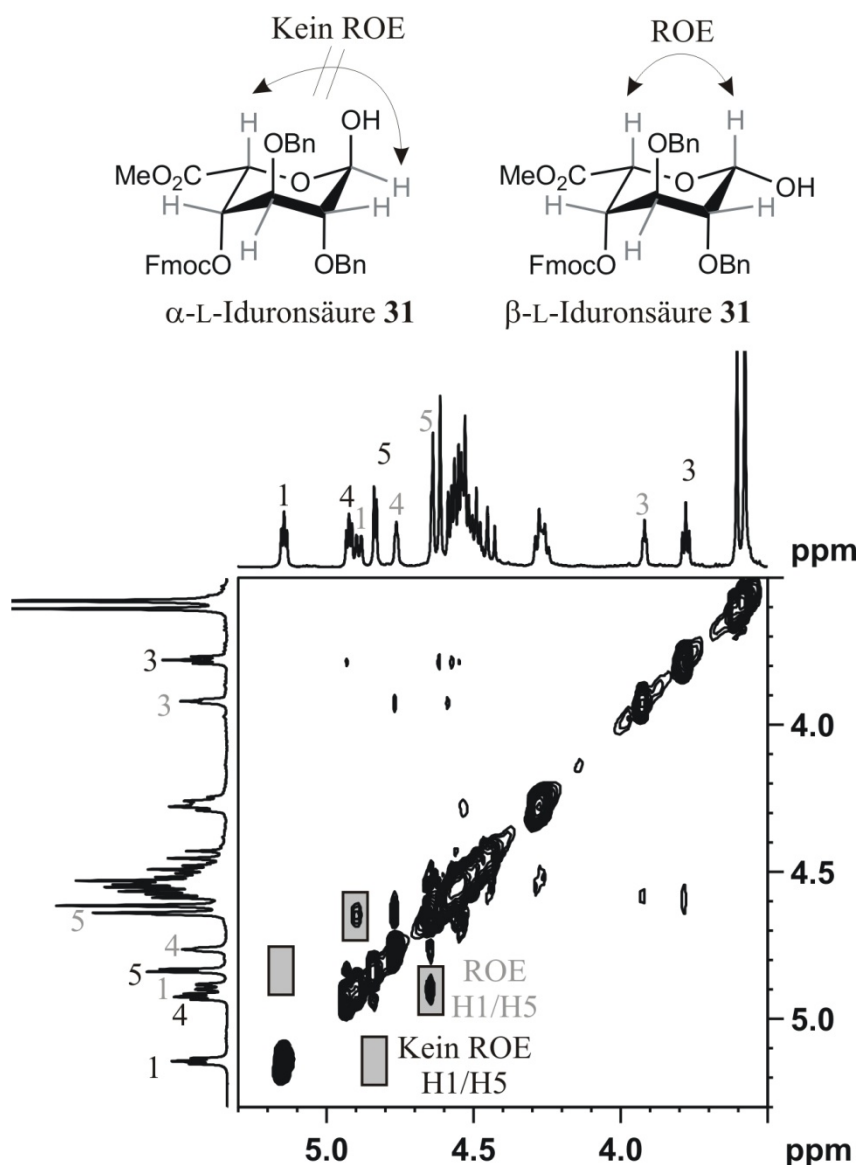


Abbildung 3-32: Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum von Verbindung 31 (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K). Der kleinere (grau beschriftete) Signalsatz zeigt ein deutliches ROE-Signal zwischen den Protonen H-1 und H-5 (graue Kästchen), das beim größeren (schwarz beschrifteten) Signalsatz ausbleibt (ebenfalls graue Kästchen). Bei dem Hauptsignalsatz handelt es sich demnach um die α -Form des L-Iduronsäurederivates, bei dem Nebensignalsatz um die β -Form.

Mit Hilfe verschiedener NMR-Methoden ist es gelungen, aus drei möglichen Konformationen die Hauptkonformation der in dieser Arbeit dargestellten, nicht überbrückten Iduronsäurederivate zu ermitteln. Es zeigte sich, dass es sich bei dem Hauptkonformer in allen hier gezeigten pyranoiden, nicht überbrückten Iduronsäurederivaten um die ¹C₄-Sesselkonformation handelt. Mit Hilfe dieser

Information, sowie der Auswertung von ROESY-Spektren konnte anschließend für die erhaltenen α/β -Gemische der *O,O*- bzw. *S,O*-Acetale eine eindeutige Zuordnung der zwei Signalsätze im NMR-Spektrum getroffen werden.

3.3 Untersuchungen zur Reaktivität des überbrückten Iduronsäurebausteins **21**: *N* vs. *O*-Derivatisierung

Der in Kapitel 3.1 vorgestellte überbrückte Iduronsäurebaustein **21** verfügt über zwei nucleophile Stellen. Das ist zum einen die freie Hydroxylgruppe an Position 4, sowie ein

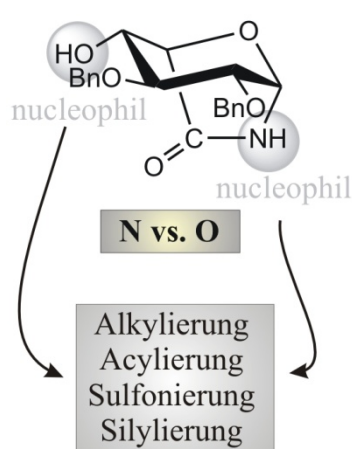


Abbildung 3-33: Das überbrückte Iduronsäurederivat **21** verfügt über zwei nucleophile Stellen, die mit verschiedenen Elektrophilen zur Reaktion gebracht wurden.

amidischer Stickstoff (Abbildung 3-33).

Die Begriffe Elektrophil und Nucleophil wurden Anfang der 1930er Jahre eingeführt^[81] und seitdem gab es zahlreiche Bemühungen, die Nucleophilie organischer Moleküle zu quantifizieren. Der erste Versuch dazu wurde 1954 von Swain und Scott publiziert.^[82] Sie führten die Begriffe der *intrinsic nucleophilicity* (n) und des *sensitivity parameters* ein und setzten diese in Beziehung zu Geschwindigkeitskonstanten von S_N2 -Reaktionen, wobei die Reaktion mit Wasser als Nucleophil als Standard k_0 herangezogen wurde. Bereits ein Jahr später publizierte Edwards eine allgemeinere Gleichung mit vier Parametern, welche die Geschwindigkeitskonstanten mit verschiedenen Eigenschaften des Nucleophils (Basizität, Polarisierbarkeit und Oxidationspotential) in Verbindung bringt.^[83]

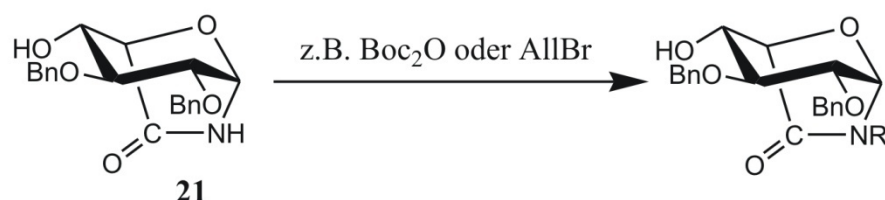
Eine andere Herangehensweise wurde von Pearson unter dem Begriff HSAB-Prinzip eingeführt.^[84] Dort werden nicht nur die Eigenschaften des Nucleophils betrachtet, sondern diese mit den Eigenschaften des Elektrophils in Verbindung gebracht.

Mayr *et al.* publizierten 1994 eine Gleichung, die ebenfalls die Eigenschaften des Nucleophils mit den Eigenschaften des Elektrophils in Beziehung setzt.^[85] Sie konnten im Jahr 2001 zeigen, dass zwei Parameter für das Nucleophil und ein Parameter für das Elektrophil für eine quantitative Betrachtung der Geschwindigkeitskonstanten für eine Vielzahl von Nucleophil/Elektrophil-Paarungen ausreichen.^[86]

Trotz all dieser Bemühungen ist es jedoch bisher nicht gelungen, einen *nucleophilicity index*, wie es ihn für Elektrophile gibt,^[87] zu erstellen. Dies liegt darin begründet, dass es zum einen schwierig ist, die lokale Härte, die eng mit der Nucleophilie zusammenhängt, zu definieren, und dass zum anderen der Einfluss des Elektrophils eine zu große Rolle spielt.^[88]

In dieser Arbeit wurde der überbrückte, pyranoide Iduronsäurebaustein **21** mit einer Vielzahl unterschiedlicher Elektrophile zur Reaktion gebracht. Dies führte zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. So reagierten Reagenzien, wie z.B. Allylbromid oder Boc_2O selektiv mit dem amidischen Stickstoff und führten so ausschließlich zum *N*-geschützten Derivat. Andererseits reagierten beispielsweise Sulfonsäure- und Silylderivate selektiv mit der 4-OH-Gruppe, dabei wurden jedoch Furanose/Pyranose-Produktgemische beobachtet. Dies ist in einer Übersicht in Abbildung 3-34 gezeigt und wird im folgenden Teil dieses Kapitels näher diskutiert. Dabei wird zunächst die *N*-Derivatisierung und anschließend die Reaktion mit der 4-OH-Gruppe beschrieben.

N-Derivatisierung



O-Derivatisierung

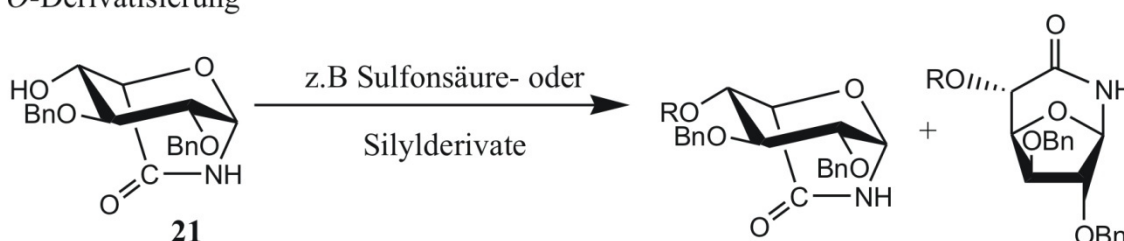


Abbildung 3-34: Abhängig von der Wahl des Reagenzes wurde selektiv eine *N*- oder eine *O*-Derivatisierung der überbrückten Iduronsäure **21** beobachtet. Für die Reaktion mit dem amidischen Stickstoff wurde dabei die pyranoide Form als einziges Produkt gefunden, bei der *O*-Derivatisierung wurden dagegen Pyranose/Furanose-Produktgemische beobachtet.

In Kapitel 3.2.1 wurde bereits gezeigt, dass es möglich ist, selektiv den amidischen Stickstoff mit einer Boc-Gruppe zu schützen (**27**). Die gleiche Selektivität lässt sich auch

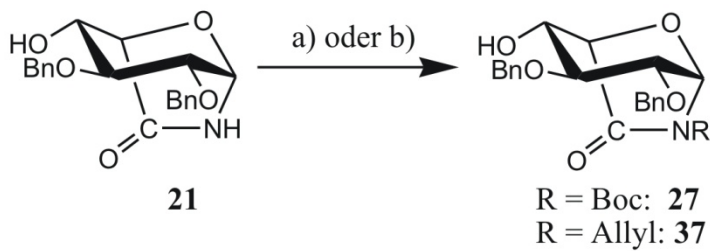


Abbildung 3-36: Die Reaktion von **21** mit 1.2 eq Boc_2O oder 1.3 eq Allylbromid führt selektiv zu einer Schützung des amidischen Stickstoffs. a) Boc_2O (1.2 eq), DIPEA (1.2 eq), DMAP, RT, 1 h, 60%; b) NaH (1.6 eq), AlIBr (1.3 eq), DMF, 0 °C, 2 h, 39%.

bei der Reaktion von **21** mit 1.3 eq Allylbromid beobachten. Auch in diesem Fall wird ausschließlich das *N*-alkylierte Produkt **37** erhalten. Die entsprechenden Reaktionsgleichungen sind in Abbildung 3-36 gezeigt.

Die Strukturaufklärung des Produktes erfolgte mittels NMR-Spektroskopie. Zunächst wurde festgestellt, dass im NMR-Spektrum des Rohproduktes nur ein Signalsatz zu beobachten war. Dies zeigt, dass eine hohe Selektivität der Reaktion vorlag und nicht Gemische aus *N*-alkyliertem und *O*-alkyliertem Produkt erhalten wurden.

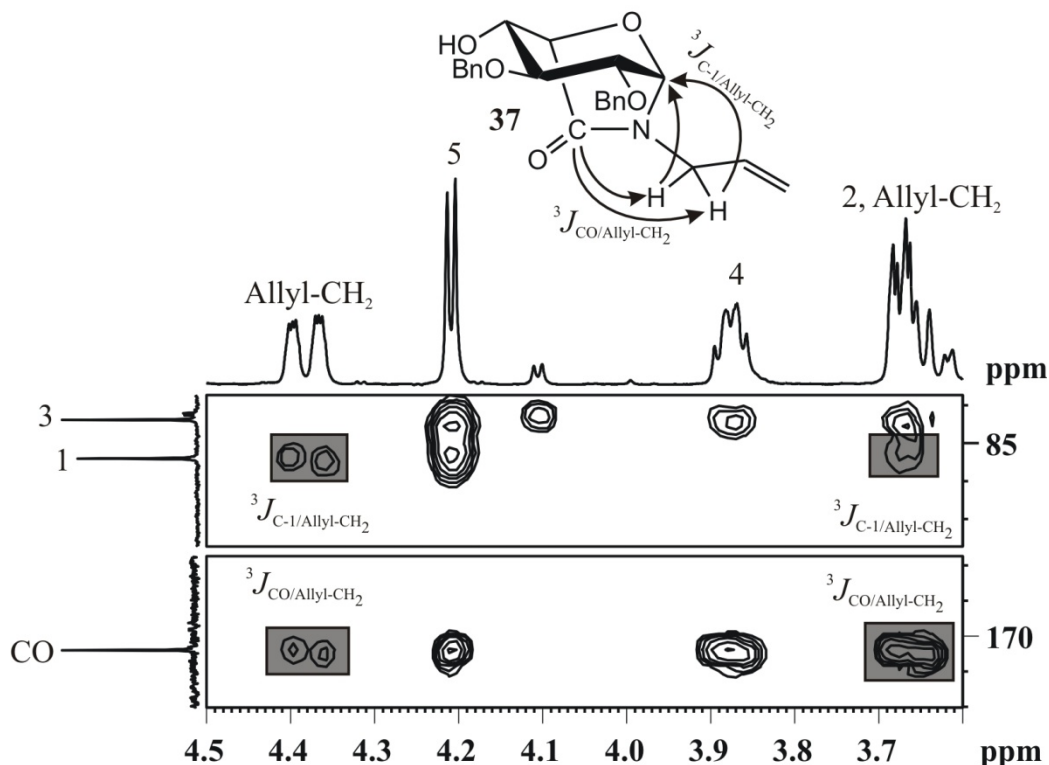


Abbildung 3-35: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) der Verbindung **37**. Die ${}^3J_{\text{C-1/Allyl-CH}_2}$ und ${}^3J_{\text{CO/Allyl-CH}_2}$ -Kopplungen zeigen, dass es sich um das *N*-alkylierte Produkt handelt.

Anschließend wurden mit Hilfe von 2D-NMR-Spektren alle Signale ihren Protonen und Kohlenstoffen zugeordnet. Mit dieser Information konnte die Unterscheidung

N-Alkyl/*O*-Alkyl über das HMBC-Spektrum getroffen werden. Abbildung 3-35 zeigt zwei Ausschnitte aus dem HMBC-Spektrum der erhaltenen Verbindung. Dort konnte sowohl ein C-1/Allyl-CH₂-Kreuzsignal als auch ein CO/Allyl-CH₂-Kreuzsignal beobachtet werden. Im Fall des *N*-alkylierten Produktes entsprechen diese beiden Signale ³*J*-Kopplungen, im Fall des *O*-alkylierten Produktes wären diese beiden Kreuzsignale ⁵*J*- bzw. ⁶*J*-Kopplungen zuzuordnen. Eine weitere Information, die ebenfalls in den gezeigten Ausschnitten des HMBC-Spektrums zu finden ist, ist das Vorliegen der pyranoiden Form der Iduronsäure. Dies wird an einem C-1/H-5-Kreuzsignal im HMBC-Spektrum deutlich. Für die furanoide Form wird ein C-1/H-4-Kreuzsignal erwartet. Die Reaktion mit nur 1.3 eq Allylbromid führte also selektiv zum *N*-alkylierten, pyranoiden Produkt **37**.

Eine analoge Analyse wurde für das Mono-Boc-geschützte Produkt **27** durchgeführt und führte ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es sich um das *N*-geschützte, pyranoide Produkt handelt.

Nach diesen Erkenntnissen wurden weitere Schutzgruppen getestet, um zusätzliche Informationen zu den Reaktivitäten der beiden nucleophilen Stellen der Verbindung **21** zu erhalten.

Es wurden zunächst die drei als oxophil eingeschätzten Sulfonsäurederivate Methansulfonsäurechlorid, Toluolsulfonsäurechlorid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid mit der überbrückten Iduronsäure **21** zur Reaktion gebracht (Abbildung 3-37).

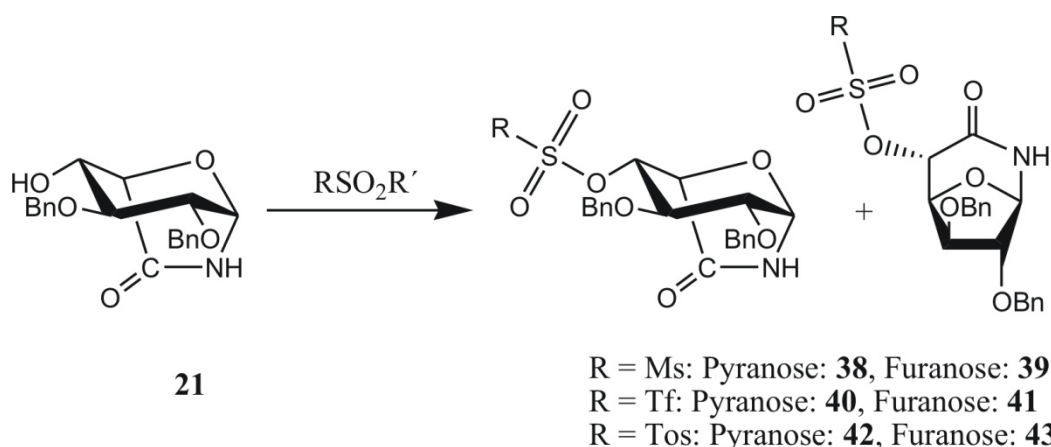


Abbildung 3-37: Die Reaktion von **21** mit verschiedenen Sulfonsäurederivaten führt selektiv zu dem *O*-geschützten Produkt, das jedoch als Pyranose/Furanose-Gemisch vorliegt. Für Mesylat: MsCl (1.1 eq), Pyr_{abs}, 5 h, 0 °C, 62% **38/39**, 32% Edukt reisoliert; für Triflat: Tf₂O (1.2 eq), CH₂Cl₂_{abs}/Pyr_{abs} 5:1, 3 h, 0 °C, 83% **40/41**; für Tosylat: TosCl (insgesamt 4.4 eq), Pyr_{abs}, 0 °C → 60 °C, 27 h, 61%.

Hierbei wurden für alle drei Umsetzungen zwei Signalsätze unterschiedlicher Verhältnisse im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektiert, die jedoch beide eine freie NH-Gruppe aufwiesen. Somit konnte ein Gemisch aus *N*- und *O*-geschütztem Produkt ausgeschlossen werden. Die Strukturaufklärung gelang wiederum mittels der HMBC-Spektren. Nach vollständiger Zuordnung aller Signale wurden im HMBC-Spektrum zwei unterschiedliche Kreuzsignale beobachtet. Für den Hauptsignalsatz konnte erwartungsgemäß eine für die pyranoiden Form typische $^3J_{\text{C-1/H-5}}$ -Kopplung gefunden werden. Dieses Signal blieb jedoch für das Nebenprodukt aus. Stattdessen wurde für den kleineren Signalsatz ein für die furanoide Form charakteristisches $^3J_{\text{C-1/H-4}}$ -Kreuzsignal gefunden. Dies ist in Abbildung 3-38 am Beispiel des Triflats **40/41** gezeigt.

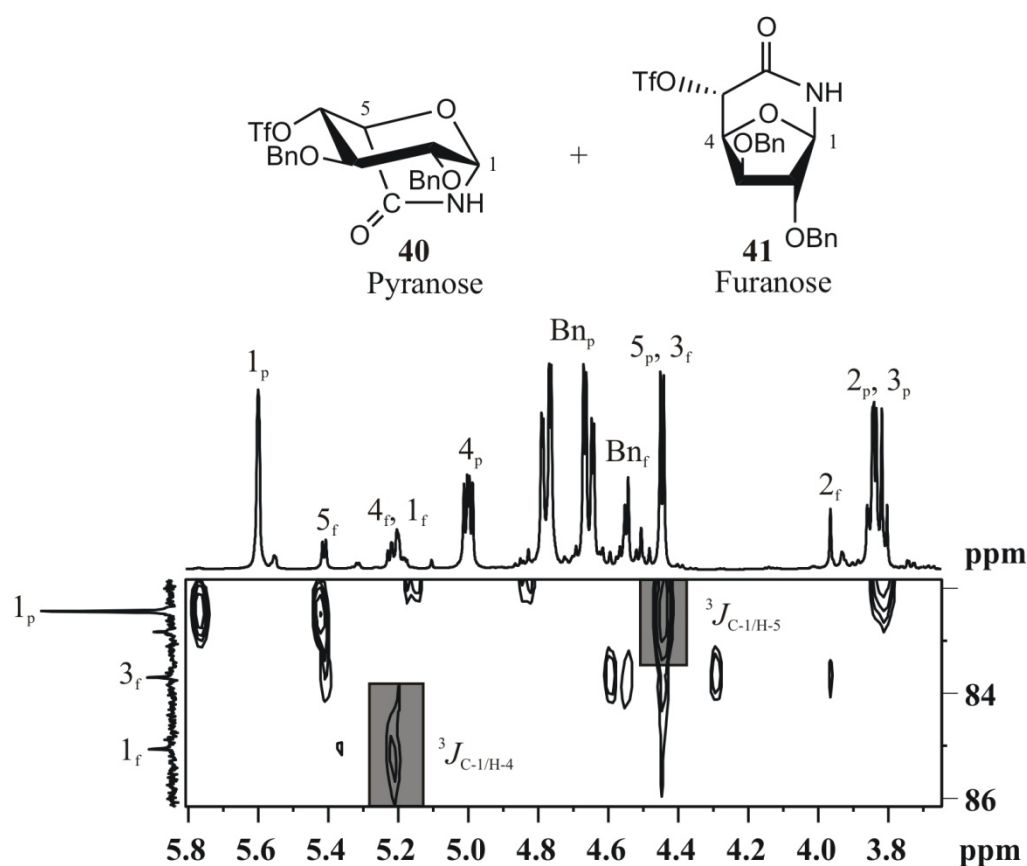


Abbildung 3-38: Bei der Umsetzung des überbrückten, pyranoiden Iduronsäurebausteins **21** wurde ein Produktgemisch aus pyranoider und furanoider Form erhalten. Dies wird anhand des HMBC-Spektrums (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) deutlich. Die pyranoiden Form (Signale mit einem p markiert) zeigt die typische C-1/H-5-Kopplung, die furanoide Form (Signale mit einem f markiert) zeigt dagegen das charakteristische C-1/H-4-Kreuzsignal.

Die Pyranose/Furanose-Verhältnisse sowie die Ausbeuten unterscheiden sich bei den drei getesteten Sulfonsäurederivaten signifikant. Dies ist in Tabelle 7 zusammengefasst. Der Trend der Ausbeuten spiegelt die Reaktivität der Sulfonsäurederivate wieder. So wurde

das beste Ergebnis mit dem im Vergleich zu Mesylchlorid und Tosylchlorid deutlich reaktiveren Trifluormethansulfonsäureanhydrid erzielt. Die Ausbeuten der beiden anderen Sulfonsäurederivate unterscheiden sich dagegen nur unwesentlich. Dabei ist jedoch noch zu erwähnen, dass bei der Mesylierung 32% Edukt reisoliert wurden, aber auf eine Zugabe von weiterem MsCl verzichtet wurde, um eine *N*-Mesylierung zu vermeiden. Die Reaktion mit TosCl musste im Gegensatz zu den anderen beiden Sulfonsäurederivaten bei 60 °C sowie mit einem relativ großen Überschuss an Reagenz durchgeführt werden.

Tabelle 7: Ausbeute und Verhältnis des Pyranose/Furanose-Produktgemisches bei der Reaktion verschiedener Sulfonsäurederivate mit Verbindung 21. Die Produktverhältnisse wurden anhand der Integrale gut separierter Signale in den ¹H-NMR-Spektren bestimmt.

Sulfonsäurederivat	Ausbeute	Verhältnis Pyranose/Furanse
Methansulfonsäurechlorid	62% (+32% 21)	250:1
Trifluormethansulfonsäureanhydrid	83%	5.6:1
Toluolsulfonsäurechlorid	61%	2.2:1

Dieser Trend der Ausbeuten ist jedoch nicht wiederzufinden, wenn man sich das Verhältnis der beiden auftretenden Signalsätze betrachtet. Zwar ist in allen Fällen die pyranoide Form das Hauptprodukt, jedoch nimmt der Anteil an Furanose vom Mesylat (Pyranose/Furanose = 250:1) über das Triflat (Pyranose/Furanose = 5.6:1) zum Tosylat (Pyranose/Furanose = 2.2:1) stark zu. Dies korreliert zwar nicht mit den Reaktivitäten der verwendeten Sulfonsäurederivate, wohl aber mit dem sterischen Anspruch. Das Mesylat weist den geringsten sterischen Anspruch auf, gefolgt vom Triflat und dem Tosylat. Diese Ergebnisse implizieren also, dass die furanoide Form bei höherem sterischen Anspruch des Substituenten eine größere Rolle spielt. Bei den ermittelten Zahlenwerten der Produktverhältnisse wurde nicht berücksichtigt, dass die drei Reaktionen nicht unter identischen Bedingungen durchgeführt wurden. Sie unterscheiden sich unter anderem in ihrer Reaktionsdauer, Konzentration und vor allem aufgrund der geringen Reaktivität des Tosylchlorids im Vergleich mit dem Mesylchlorid und dem Triflatanhydrid, in der

Reaktionstemperatur. Die Zahlenwerte sind daher mit Einschränkungen verbunden, es wird jedoch dennoch davon ausgegangen, dass der Trend richtig widerspiegelt wird.

Zur Überprüfung dieser Annahme sollte das überbrückte, pyranoides Iduronsäurederivat **21** mit zwei Silylschutzgruppen unter gleichen Bedingungen zur Reaktion gebracht werden. Zum einen wurde die sterisch anspruchsvolle TBS-Gruppe, zum anderen die deutlich kleinere TES-Gruppe verwendet (Abbildung 3-39). Aufgrund der geringeren Reaktivität des TBSCl mussten in diesem Fall jedoch insgesamt 2.2 eq TBSCl zugegeben und eine deutlich längere Reaktionszeit gewählt werden als für die Reaktion mit TESCl.

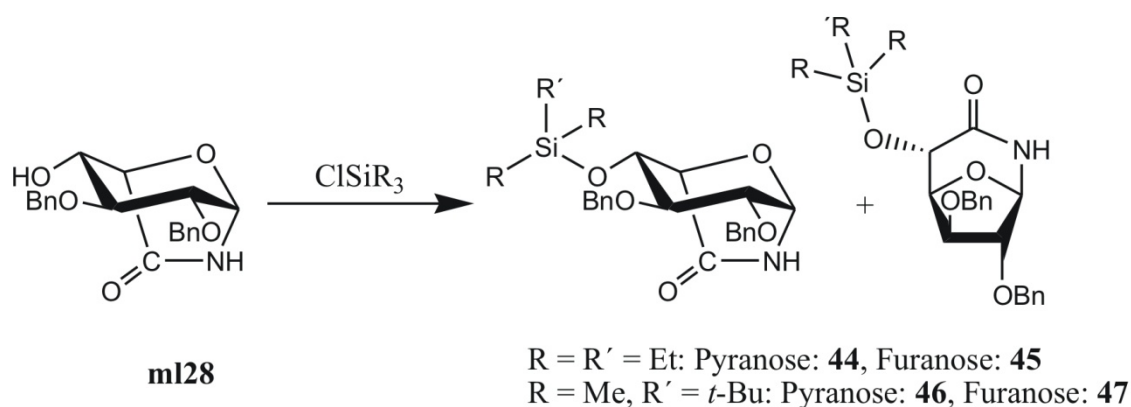


Abbildung 3-39: Die Schützung von **21** mit Silylgruppen führte ebenfalls zu einem Produktgemisch aus pyranoider und furanoider Form des *O*-geschützten Iduronsäurederivates. Für TES: TESCl (1.2 eq), Imidazol (1.2 eq), DMF_{abs}, RT, 5 h, 97%; Für TBS: TBSCl (insgesamt 2.2 eq), Imidazol (1.1 eq), DMF_{abs}, RT, 30 h, 33%.

Auch hier trat keine Reaktion mit dem amidischen Stickstoff, sondern lediglich mit der freien Hydroxylgruppe auf. Wie schon bei den Sulfonsäurederivaten zeigten sich auch bei den Silylschutzgruppen zwei Signalsätze im NMR-Spektrum, die analog den Sulfonaten (Abbildung 3-38) der pyranoiden und der furanoiden Form der Iduronsäure zugeordnet werden konnten. Des Weiteren wurde durch diese Reaktionen der Trend bestätigt, dass der Anteil der furanoiden Form mit zunehmendem sterischen Anspruch der Schutzgruppe größer wird (Tabelle 8). Findet man im Fall der sterisch weniger anspruchsvollen TES-Gruppe die Pyranose noch mit einem Verhältnis von 7.7:1 als Hauptprodukt, erhält man im Falle der sterisch anspruchsvolleren TBS-Gruppe die beiden furanoiden bzw. pyranoiden Produkte in nahezu gleichem Anteil. Aufgrund der nicht ganz identischen Reaktionsbedingungen (u.a. Anzahl der Äquivalente, Reaktionsdauer) sind auch hier die Zahlen wieder schwierig zu vergleichen, sollten jedoch dennoch den richtigen Trend widerspiegeln.

Tabelle 8: Ausbeute und Verhältnis des Pyranose/Furanose-Produktgemisches bei der Reaktion verschiedener Silylderivate mit Verbindung 21.

Silylderivat	Ausbeute	Verhältnis Pyranose/Furanose
Triethylsilylchlorid	97%	7.7:1
<i>Tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid	33%	1.1:1

Die oxophilen Reagenzien führen also bei der Reaktion mit **21** zu Produktgemischen aus Furanose und Pyranose, wobei die Pyranose in allen Fällen das Hauptprodukt darstellt. Der Anteil an Furanose scheint jedoch mit steigendem sterischen Anspruch des Substituenten zuzunehmen. Dies lässt sich über zwei verschiedenen Mechanismen erklären. Abbildung 3-40 zeigt die als wahrscheinlicher angesehene Erklärung.

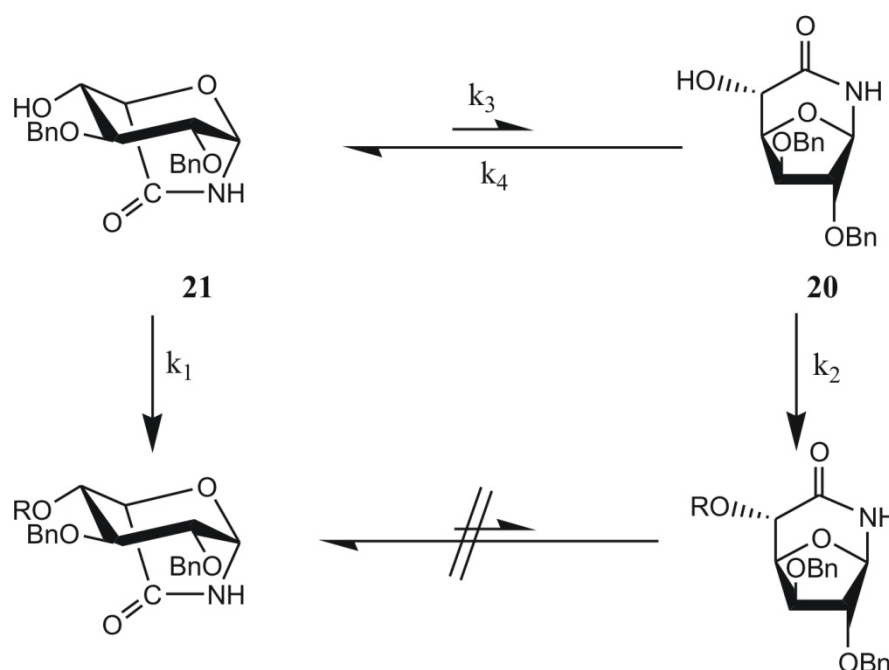


Abbildung 3-40: Unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen bildet sich aus dem Edukt 21 über eine Umacetalisierung auch eine kleine Menge der Verbindung 20. Beide Formen können dann mit Elektrophilen reagieren. Je größer der sterische Anspruch des Elektrophils, desto kleiner wird das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_1/k_2 , desto schneller wird die Furanose aus dem Gleichgewicht entfernt und desto höher wird der Anteil an furanoidem Produkt. Außerdem hat auch die Geschwindigkeit der Umacetalisierung (k_3 bzw. k_4) einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf.

Obwohl das NMR-Spektrum des Eduktes **21** keine Spuren der furanoiden Form **20** zeigt (Abbildung 3-41), scheint unter den gewählten Reaktionsbedingungen immer ein kleiner Anteil **20** vorzuliegen oder gebildet zu werden.

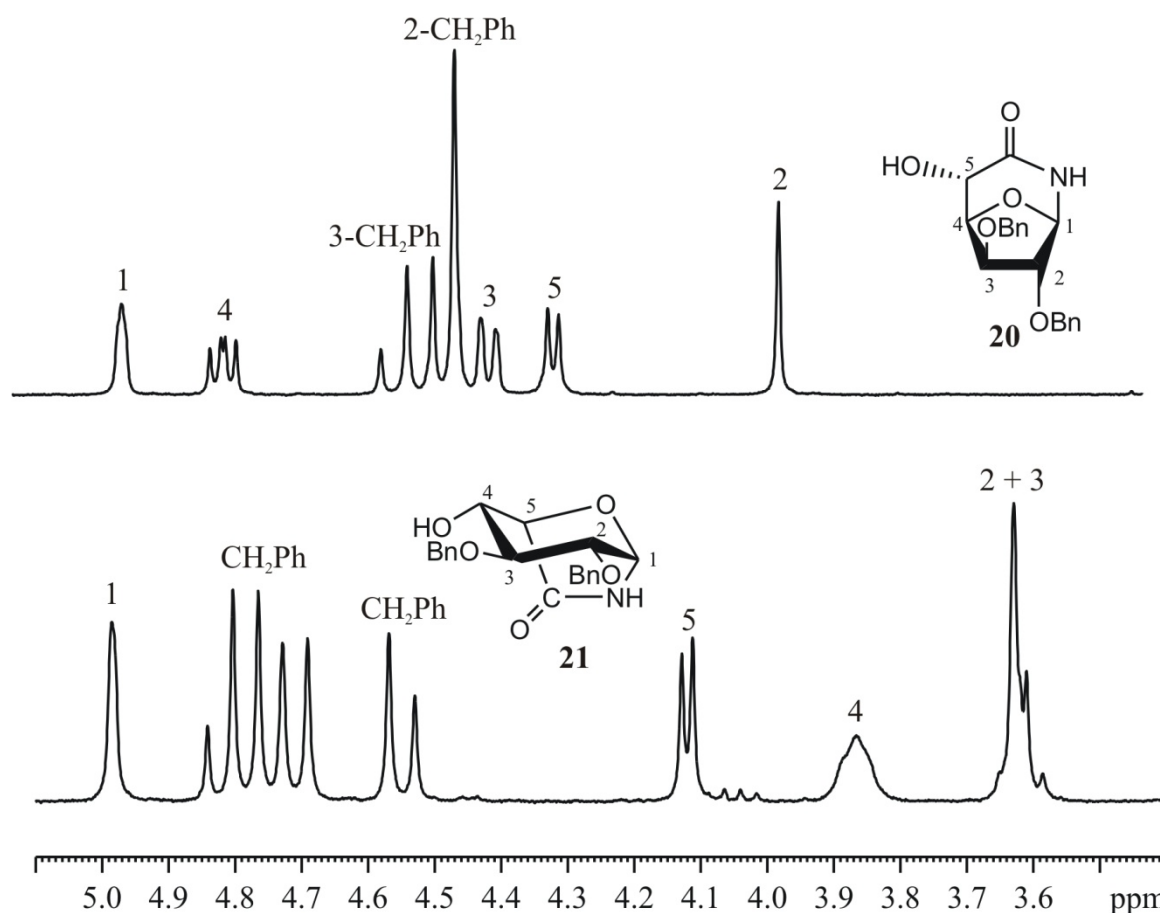


Abbildung 3-41: Ausschnitt aus den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **20** (500 MHz, CDCl₃, 300 K) und des Rohproduktes **21** (300 MHz, CDCl₃, 300 K). Es wird deutlich, dass das Gleichgewicht der Umacetalisierung (Kapitel 3.1) unter basischen Bedingungen vollständig auf der Seite des Produktes **21** liegt und keine Spuren der furanoiden Form zu beobachten sind.

Dies könnte z.B. durch das bei der Reaktion gebildete Pyridiniumion bedingt sein. Bei der Reaktion spielen dann Geschwindigkeitskonstanten verschiedener Reaktionen eine Rolle. Zum einen hat die Reaktionsgeschwindigkeit k_1 bzw. k_2 der Reaktion der Reagenzien mit den Edukten **21** und **20** einen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Dabei wird aufgrund der hier gefundenen Ergebnisse vermutet, dass der Quotient aus den Geschwindigkeitskonstanten k_1/k_2 (Abbildung 3-40) mit wachsendem sterischen Anspruch des Reagenzes kleiner wird, und deshalb die furanoide Form **20** schneller aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Dies führt dazu, dass das Gleichgewicht weiter auf die Seite der Furanose verschoben wird. Nach erfolgter Reaktion sind die OH-Gruppen

geschützt und es sollte keine Umacetalisierung zwischen pyranoider und furanoider Form mehr stattfinden können.

Zum anderen sind auch die Geschwindigkeitskonstanten k_3 und k_4 , welche die Umacetalisierung der Pyranose zur Furanose und umgekehrt charakterisieren, von zentraler Bedeutung. Auch diese beiden Geschwindigkeitskonstanten haben insbesondere im Zusammenspiel mit k_1 und k_2 einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Zusammengefasst bedeutet dies, dass hier zwei Eigenschaften der Reagenzien das Verhältnis der Produkte beeinflussen. Das ist zum einen der sterische Anspruch des Reagenzes, dabei ist die sterische Hinderung in der pyranoiden Form größer als in der furanoiden Form, wodurch das Gleichgewicht in Richtung der Furanose verschoben wird. Zum anderen spielt die Reaktivität des Reagenzes eine entscheidende Rolle. Je schneller die Reaktion mit den Edukten, insbesondere im Vergleich mit der Geschwindigkeit der Umacetalisierung verläuft, desto weniger wird das Gleichgewicht auf die Seite der Furanose verschoben.

Neben diesen beeinflussenden Faktoren der Reagenzien haben auch die gewählten Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf, da k_3 und k_4 natürlich von diesen Bedingungen abhängen. Es zeigt sich also, dass hier ein komplexes Wechselspiel einer Reihe von Faktoren vorliegt, die das Verhältnis der Produkte bestimmen und so die Vorhersage des Reaktionsverlaufes fast unmöglich macht.

Eine zweite mögliche Erklärung für das Auftreten eines Pyranose/Furanose-Produktgemisches trotz sauberem Edukt **21** zeigt Abbildung 3-42.

Die Schützung der 4-Hydroxygruppe des pyranoiden Eduktes **21** führt bei zunehmender Größe des Substituenten zu sterischen Spannungen. Dadurch kann eine Öffnung des *N,O*-Acetals zum intermediären Imin erfolgen. Um nun zu der furanoiden Form zu gelangen, muss eine Wanderung der eingeführten Schutzgruppe von der 4- zur 5-Hydroxygruppe erfolgen, anschließend wird das *N,O*-Acetal erneut gebildet. Obwohl eine Wanderung verschiedener Schutzgruppen, insbesondere von Silylgruppen, auf benachbarte Hydroxygruppen bekannt ist,^{[89],[90],[91]} wird diese Möglichkeit jedoch als die unwahrscheinlichere angesehen. Dies liegt darin begründet, dass bei den nicht überbrückten Iduronsäurederivaten, die eine Schutzgruppe an der 4-Position tragen, wie zum Beispiel **32** oder **31** (Kapitel 3.2) keine Furanose/Pyranose-Gemische auftreten, obwohl dort theoretisch eine ähnliche Wanderung stattfinden könnte. Bei dem Versuch des *N,O*-Austauschs der Verbindung **29**, die eine freie 4-Hydroxygruppe besitzt, wurde

dagegen die furanoide Form sogar als Hauptprodukt identifiziert (Abbildung 3-25). Dies zeigt die prinzipielle Tendenz von Iduronsäurederivaten als Furanose/Pyranose-Gemische vorzuliegen, dies wird jedoch nicht beobachtet, wenn die 4-OH-Gruppe eine Schutzgruppe trägt. Dennoch ist auch der in Abbildung 3-42 dargestellte Mechanismus nicht vollständig auszuschließen und wurde aus diesem Grund hier diskutiert.

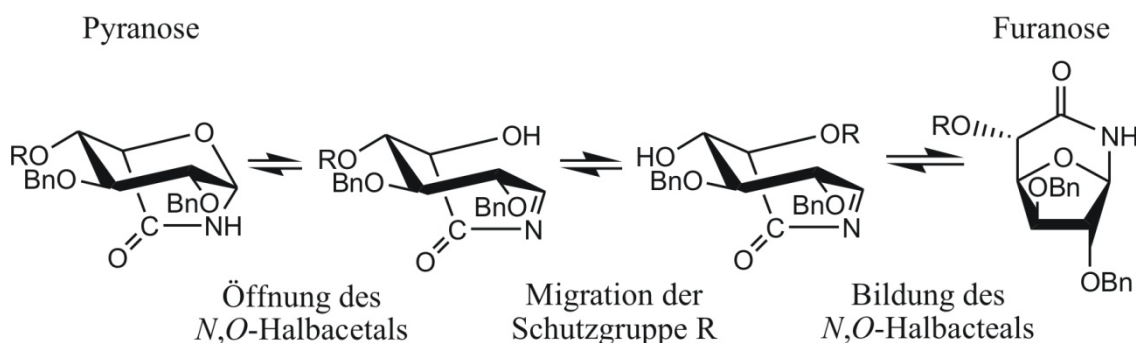


Abbildung 3-42: Eine zweite Erklärungsmöglichkeit für das Auftreten von Pyranose/Furanose-Gemischen bei der Reaktion von **21** mit verschiedenen oxophilen Elektrophilen ist die Schützung der pyranoiden Form, die anschließende Öffnung des N,O -Acetals zum intermediären Imin, die Wanderung der Schutzgruppe zwischen benachbarten Hydroxygruppen und die anschließende Neubildung des N,O -Acetals.

Neben den bis hier diskutierten Reagenzien, die entweder selektiv mit dem Stickstoff oder dem Sauerstoff reagierten, wurde auch ein Reagenz gefunden, bei dem keine chemoselektive Reaktion beobachtet werden konnte. Dies war bei der Umsetzung von **21** mit Essigsäureanhydrid und DMAP in Pyridin der Fall. Bereits bei der Zugabe von 0.5 eq war auf dem DC lediglich Edukt sowie ein neuer Spot zu sehen, der dem Di-Acetylgeschützten Produkt entsprach (Abbildung 3-43). Durch Zugabe von weiterem Essigsäureanhydrid war eine vollständige Umsetzung des Eduktes am DC zu beobachten und die zweifach geschützte Verbindung **48** wurde als einziges Produkt gefunden.

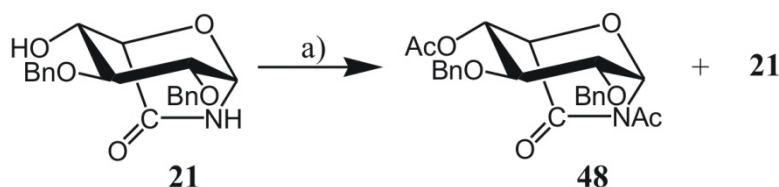
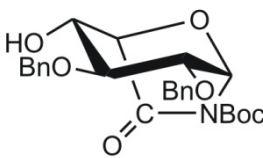
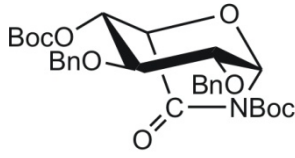
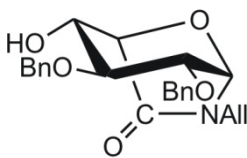
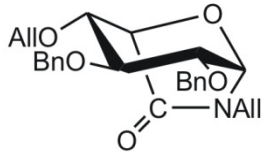
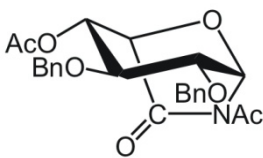


Abbildung 3-43: Bereits die Zugabe von 0.5 eq Ac_2O führte ausschließlich zu dem zweifach geschützten Produkt **48**, es wurde außerdem noch nicht abreagiertes Edukt detektiert. a) Ac_2O (0.5 eq), DMAP, Pyridin, RT. Die Zugabe von weiteren Equivalenten Ac_2O führte zum Abreagieren des Eduktes und zu **48** als einzigem detektierten Produkt.

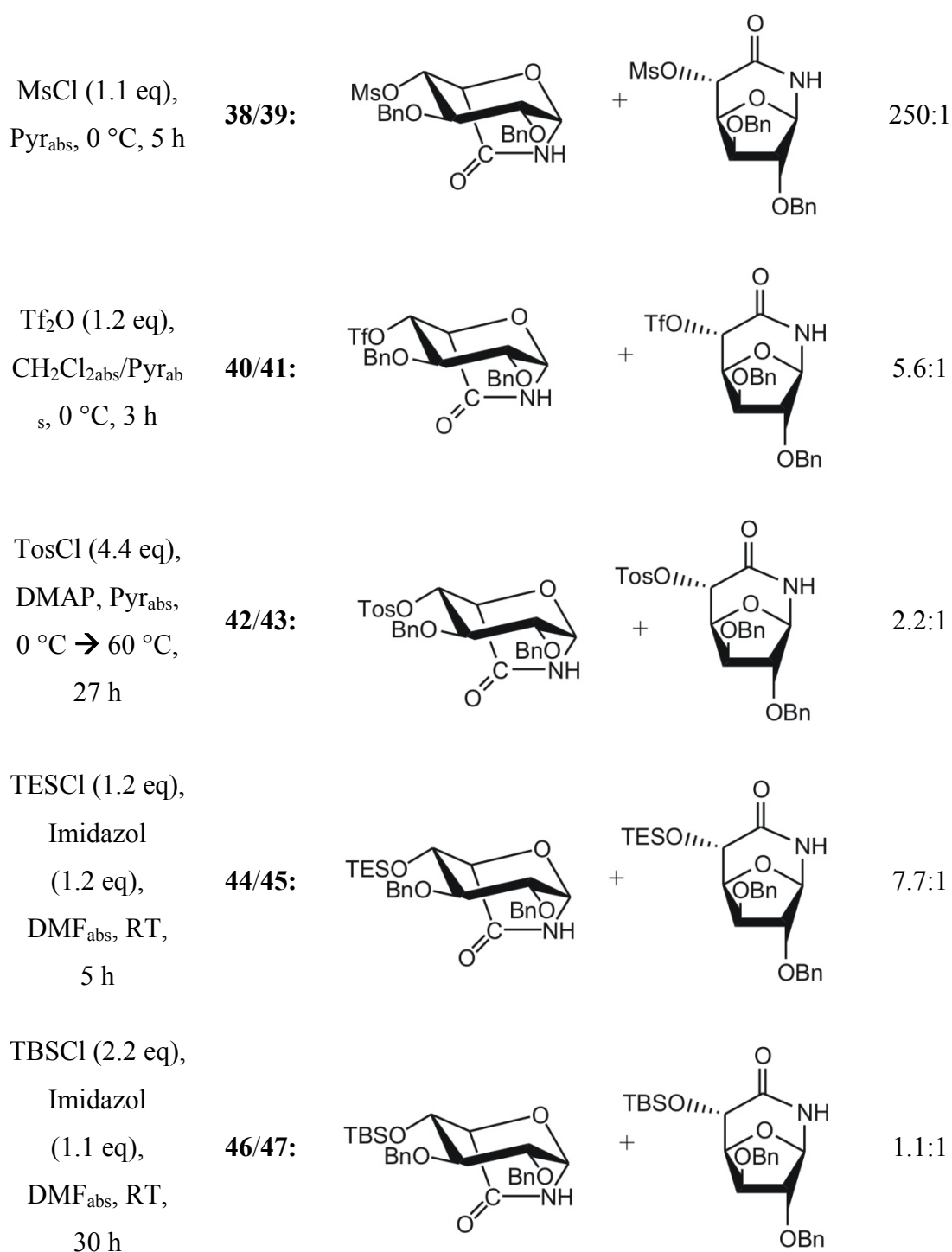
Die in diesem Kapitel diskutierten Ergebnisse sind in Tabelle 9 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 9: Erhaltene Produkte der Reaktion des überbrückten, pyranoiden Iduronsäurebausteins 21 mit verschiedenen Nucleophilen.

Reaktionsbedingungen	Produkt	Verhältnis Pyranose/ Furanose
27: Boc ₂ O (1.2 eq), DIPEA (1.2 eq), DMAP, EtOAc, RT, 1 h		100% Pyranose
24: Boc ₂ O (2.5 eq), DIPEA (2.5 eq), DMAP, EtOAc, RT, 1 h		100% Pyranose
37: AllBr (1.3 eq), NaH (1.6 eq), DMF, 0 °C, 2 h		100% Pyranose
23: AllBr (2.5 eq), NaH (7.0 eq), DMF, 0 °C, 2 h		100% Pyranose
48: Ac ₂ O (0.5 → 20 eq), DMAP, Pyr, 2 h, RT		100% Pyranose

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung Tabelle 9



Die Reaktion von **21** mit einem Equivalent verschiedener Elektrophile führt je nach Elektrophil entweder zu einem *O*- oder zu einem *N*-geschützten Produkt. Gemische aus *N*- oder *O*-geschütztem Produkt wurden mit den getesteten Elektrophilen nicht

beobachtet. Einzig die Umsetzung mit Essigsäureanhydrid führte bereits bei Verwendung von nur 0.5 eq Ac_2O zum zweifach geschützten Produkt.

Die Reaktionen der Elektrophile, die selektiv mit dem amidischen Stickstoff reagierten, führten dabei ausschließlich zu Produkten, welche als überbrückte Pyranosen identifiziert wurde. Auch die Zugabe von 2 Equivalenten derselben Elektrophile führte lediglich zu einem Produkt, das ebenfalls in der pyranoiden Form vorliegt und die Schutzgruppe sowohl auf dem Stickstoff als auch auf dem 4-Sauerstoff trägt (Kapitel 3.2 und Tabelle 9).

Die Reaktion von **21** mit oxophilen Elektrophilen, wie Silyl- oder Sulfonsäurederivaten, führte dagegen zu Produktgemischen aus Pyranose und Furanose. Dabei war zwar in allen getesteten Fällen die Pyranose das Hauptprodukt, der Anteil an Furanose schien jedoch mit dem sterischen Anspruch des Elektrophils zuzunehmen.

3.4 Untersuchungen zur Reaktivität des überbrückten Iduronsäurederivates

21: Verwendung als Glycosyldonor

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben wurde, stellt das verbrückte Iduronsäurederivat **21** eine gute Ausgangsverbindung zur Synthese von literaturbekannten Glycosyldonoren dar. Dies konnte am Beispiel des Thioglycosids **22** gezeigt werden.

Da die Verbindung **21** in 7 Stufen mit nur vier chromatographischen Aufreinigungen zugänglich ist und bereits ein geeignetes Schutzgruppenmuster besitzt, sollte sie nun direkt als Glycosyldonor fungieren. Dies würde zum einen eine sehr effiziente Synthese eines Iduronsäuredonors darstellen und zum anderen aufgrund des verbrückenden Lactams α/β -Gemische vermeiden.

Dazu wurden einige Reaktionsbedingungen für **21** sowie Derivate dieser Verbindung getestet, die von Murphy *et al.* für die Glycosylierung von überbrückten Glucuronsäurederivaten publiziert wurden.^{[92],[93]} Sie setzten dafür verschiedene Glucuronsäure-1,6-lactone (**49**) sowie Glucuronsäure-1,6-lactame (**49**) mit verschiedenen Lewis-Säuren in Gegenwart eines Nucleophils um. Trugen die Edukte in der 2-Position eine Schutzgruppe, die keinen Nachbargruppeneffekt ausübt, so wurde selektiv das α -Produkt **50** erhalten (Abbildung 3-44 oben). Die Autoren erklärten dies über eine Aktivierung der Carboxylgruppe durch die Lewis-Säure und anschließenden $\text{S}_{\text{N}}2$ -Angriff des Nucleophils (Abbildung 3-44).

Es sollte nun untersucht werden, ob diese Reaktionen auch auf die in dieser Arbeit synthetisierten überbrückten Iduronsäurebausteine angewendet werden können (Abbildung 3-44). Die Versuche dazu wurden im NMR-Röhrchen in CDCl_3 durchgeführt und es wurde in regelmäßigen Abständen ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsgemisches aufgenommen, was eine direkte Beobachtung des Reaktionsverlaufes ermöglichte.

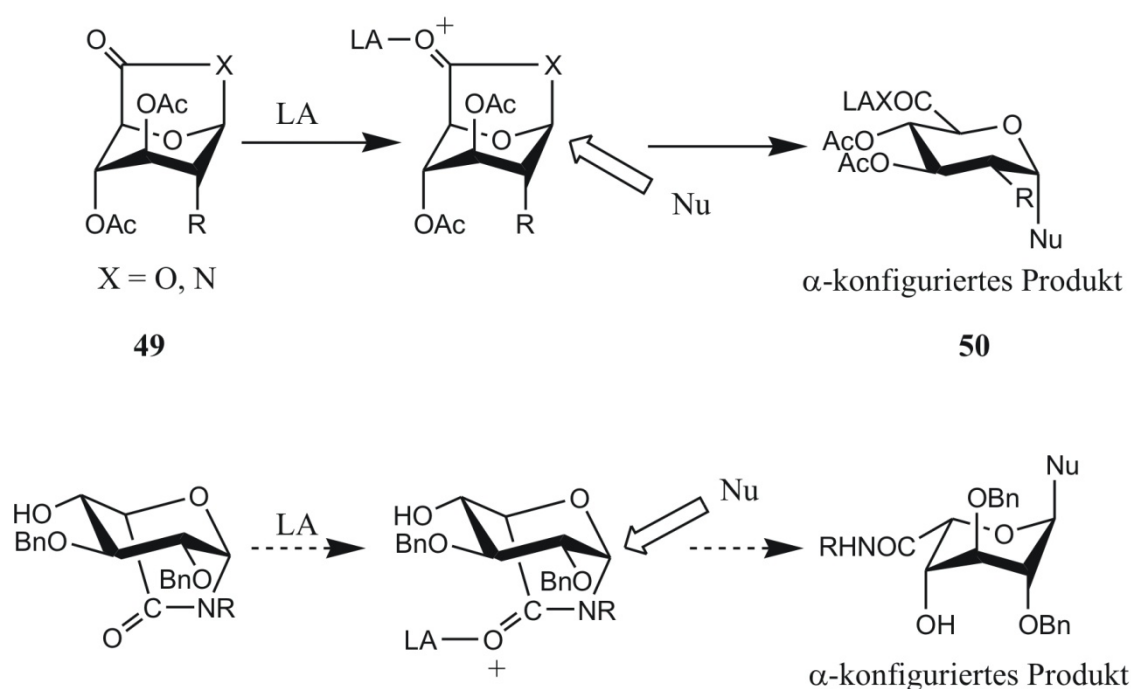


Abbildung 3-44: Die selektive Umsetzung von überbrückten Glucuronsäurederivaten zum α -Produkt unter Verwendung von Lewis-Säuren (LA) ist bekannt (oben). Es sollte untersucht werden, ob sich diese Strategie auch auf die in dieser Arbeit synthetisierten überbrückten Iduronsäurebausteine anwenden lässt (unten).

Es wurde zunächst auf das 4-OH- und Lactam-NH-ungeschützte Derivat **21** als Edukt zurückgegriffen. In Anlehnung an die publizierten Ergebnisse von Murphy *et al.* erfolgte der erste Versuch mit SnCl_4 als Lewis-Säure und mit Phenol als Nucleophil. Die erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind in Abbildung 3-45 gezeigt. Unter a) ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Eduktes **21** direkt vor der Zugabe der Reagenzien abgebildet. Anschließend wurden 0.5 eq SnCl_4 und 2.3 eq PhOH zugegeben und nach 45 min sowie nach 2 h ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Es war jedoch zu diesem Zeitpunkt keine Änderung des Spektrums zu erkennen (Abbildung 3-45b). Um sicherzustellen, dass die ausbleibende Reaktion nicht auf einer Hydrolyse der zugegebenen Lewis-Säure beruht, wurden an dieser Stelle weitere 0.5 eq SnCl_4 zugegeben und erneut in regelmäßigen

Abständen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Reaktionsmischung aufgenommen. Abbildung 3-45c zeigt das Spektrum 15 min nach der zweiten Zugabe von 0.5 eq SnCl_4 .

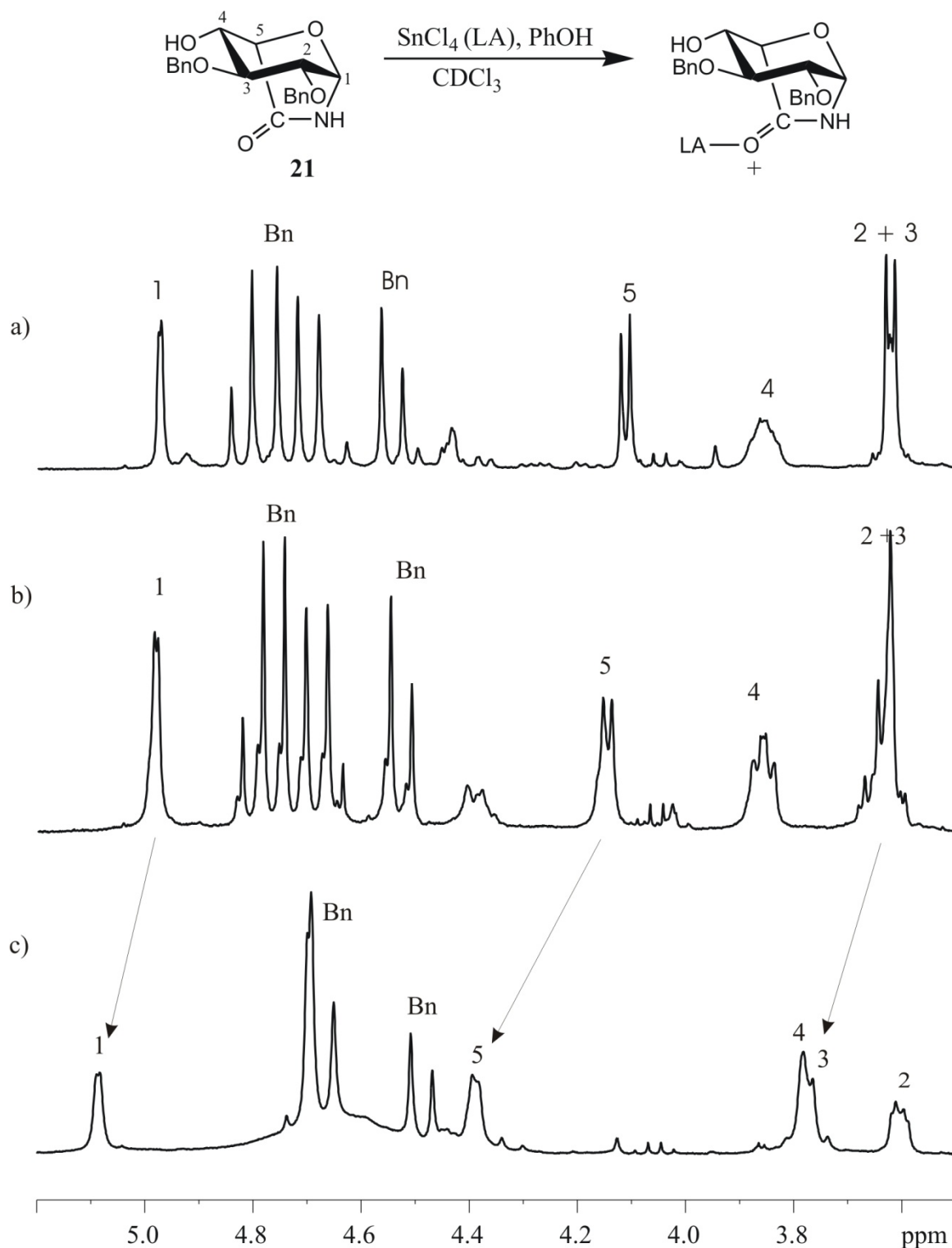


Abbildung 3-45: Das überbrückte Iduronsäurederivat 21 wurde im NMR-Röhrchen in CDCl_3 gelöst und mit SnCl_4 und PhOH versetzt. Anschließend wurden in regelmäßigen Zeitabständen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen (300 MHz, 300 K). a) 21 in CDCl_3 ; b) 2 h nach Zugabe von SnCl_4 und PhOH ; c) 15 min nach erneuter Zugabe von SnCl_4 .

Es ist nun im Vergleich zum Edukt eine deutliche Verschiebung der Signale, insbesondere der Protonen an den Positionen 1, 3 und 5 zu erkennen.

Die Aufnahme von 2D-NMR-Spektren, sowie das Entfernen des Lösungsmittels und die anschließende Aufnahme eines Massenspektrums zeigten jedoch, dass es sich auch dabei um das Edukt handelt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Lewis-Säure zwar komplexiert wird und so die Verschiebungsänderung der Signale im NMR-Spektrum hervorruft, dass jedoch trotzdem kein Angriff des Nucleophils stattfindet.

Dieses konnte bestätigt werden, indem das Edukt **21** in CDCl_3 gelöst und mit SnCl_4 versetzt wurde. In diesem Fall wurde dem Reaktionsgemisch kein Nucleophil zugegeben und das so erhaltene ^1H -NMR-Spektrum war identisch mit dem in Abbildung 3-45c gezeigten.

Aus diesem Grund wurden verschiedene Reaktionsparameter verändert, um zu untersuchen, ob dadurch die gewünschte Reaktion hervorgerufen werden kann. Die gewählten Bedingungen sowie die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Nachdem die Zugabe von SnCl_4 und PhOH bei Raumtemperatur lediglich zu einer Komplexierung, jedoch nicht zu der gewünschten $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion geführt hatte (Eintrag 1, Tabelle 10), wurde zunächst die Temperatur auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht (Eintrag 2, Tabelle 10). Doch auch dabei konnte ausschließlich die Komplexierung der Lewis-Säure durch das Edukt **21** beobachtet werden, eine Substitutionsreaktion blieb aus. Auch der Wechsel des zugegebenen Nucleophils von Phenol zu Thiophenol führte nicht zum Erfolg (Eintrag 3, Tabelle 10).

Murphy *et al.* beobachteten bei Verwendung eines $\text{SnCl}_4/\text{TMSOTf}$ -Gemisches als Lewis-Säure signifikant höhere Ausbeuten.^[92] Aus diesem Grund wurde versucht, ob die Verwendung dieses Gemisches auch für das hier verwendete Edukt **21** zu der gewünschten Reaktion führt. Auch diese Reaktion wurde im NMR-Röhrchen durchgeführt, wobei zunächst SnCl_4 und Phenol zugegeben wurden. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte die bereits bekannte Verschiebung der Eduktsignale, die in der Komplexierung von SnCl_4 begründet liegt. Nach Zugabe von TMSOTf zeigte sich jedoch bereits nach zehn Minuten bei Raumtemperatur im ^1H -NMR-Spektrum eine Zersetzung des Eduktes (Eintrag 4, Tabelle 10).

Es wurde im Anschluss daran noch versucht, ob die Reaktion mit TMSOTf als einziger Lewis-Säure und Phenol als Nucleophil zum gewünschten Produkt führt, doch auch in

diesem Fall wurde wie schon bei Zugabe von SnCl₄ auch bei erhöhter Temperatur nur Edukt nachgewiesen (Eintrag 5, Tabelle 10).

Tabelle 10: Verschiedene Reaktionsbedingungen bei der versuchten anomeren Substitution von 21.

	Lewis-Säure	Nucleophil	Temperatur	Ergebnis
1	SnCl ₄	PhOH	RT	Nur Edukt
2	SnCl ₄	PhOH	40 °C	Nur Edukt
3	SnCl ₄	PhSH	RT → 40 °C	Nur Edukt
4	SnCl ₄ /TMSOTf	PhOH	RT	Zersetzung
5	TMSOTf	PhOH	40 °C	Nur Edukt

Da unter den beschriebenen Bedingungen mit **21** als Edukt die gewünschte S_N2-Reaktion nicht beobachtet werden konnte, wurde in den nachfolgenden Versuchen auf andere überbrückte Iduronsäurebausteine zurückgegriffen.

Das *N*-Boc-geschützte Derivat **27** (Kapitel 3.2.1) sollte durch die Boc-Gruppe ein elektronenärmeres und somit gegenüber Nucleophilen reaktiveres anomeres C-Atom besitzen und deshalb besser für die gewünschte S_N2-Reaktion geeignet sein als **21**. Auch diese Reaktion wurde im NMR-Röhrchen in CDCl₃ mit SnCl₄ als Lewis-Säure und PhOH als Nucleophil durchgeführt. Die Reaktionsverfolgung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie zeigte bereits nach etwas mehr als einer Stunde einen neuen Signalsatz. Durch Vergleich mit bekannten NMR-Spektren sowie Entfernen des Lösungsmittels und Aufnahme eines Massenspektrums konnte jedoch festgestellt werden, dass bei der Reaktion mit SnCl₄ lediglich die *N*-Boc-Gruppe abgespalten wurde und es sich somit bei dem Produkt um das überbrückte Iduronsäurederivat **21** handelte.

Aufgrund der labilen Boc-Schutzgruppe wurden die für **21** getesteten Versuchsbedingungen (Tabelle 10) nicht auf das überbrückte Iduronsäurederivat **27** übertragen, sondern die nachfolgenden Versuche mit dem Bis-Allyl-geschützten Derivat **23**, dessen Schutzgruppen unter den gewählten Reaktionsbedingungen stabil sein sollten, durchgeführt. Die von Murphy *et al.* publizierten Reaktionsbedingungen mit SnCl₄ als Lewis-Säure und PhOH als Nucleophil führten jedoch auch bei Anwendung auf die

Verbindung **23** lediglich zu einer Reisolierung des Eduktes. Auch die Erwärmung auf 40 °C oder die Verwendung von TMSOTf als Lewis-Säure bei RT und bei 40 °C führten nicht zu einer Reaktion des Eduktes **23**.

Aufgrund der scheinbar zu geringen Reaktivität des Bis-Allyl-geschützten Eduktes wurde anschließend versucht, die Bis-Acetyl-geschützte Verbindung **48**, die eine deutlich höhere Reaktivität des Lactams aufweisen sollte, als Donor zu verwenden. Dazu wurde **48** ebenfalls in CDCl₃ gelöst, 0.5 eq SnCl₄ und 1.9 eq PhOH zugegeben und der Reaktionsfortschritt wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet. Nach sieben Stunden bei Raumtemperatur war noch kein Umsatz des Eduktes zu erkennen, aus diesem Grund wurden weitere 0.5 eq SnCl₄ zugegeben, um auszuschließen, dass die ausbleibende Reaktion auf einer Hydrolyse der Lewis-Säure beruht. Doch auch danach konnte in den ¹H-NMR-Spektren lediglich das Edukt beobachtet werden. Die Reaktionslösung wurde daraufhin auf 40 °C erwärmt, nach zwei Stunden waren nur die Signale des Eduktes sichtbar, nach weiteren 6.5 Stunden zeigte sich eine Zersetzung des Eduktes.

Die für die verschiedenen überbrückten *ido*-konfigurierten Verbindungen getesteten Reaktionsbedingungen sowie die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Versuchte Verwendung verschiedener überbrückter Iduronsäurederivate als Glycosyldonoren.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
27	SnCl ₄ , PhOH, CDCl ₃ , RT	Produkt: 21
23	SnCl ₄ , PhOH, CHCl ₃ , RT	Nur Edukt
23	TMSOTf, PhOH, CDCl ₃ , RT	Nur Edukt
23	TMSOTf, PhOH, CDCl ₃ , 40 °C	Nur Edukt
48	SnCl ₄ , PhOH, CDCl ₃ , RT	Nur Edukt
48	SnCl ₄ , PhOH, CDCl ₃ , 40 °C	Zersetzung

Unter den literaturbekannten Bedingungen zur Öffnung von Glucuronsäure-1,6-lactonen sowie Glucuronsäure-1,6-lactamen gelang die Öffnung der in dieser Arbeit synthetisierten

Iduronsäure-1,6-lactame nicht. Es konnte abhängig von dem gewählten Edukt sowie den genauen Reaktionsbedingungen lediglich eine fehlende Umsetzung des Eduktes, eine Zersetzung des Eduktes oder der Verlust von Schutzgruppen beobachtet werden. Eine breitere Variation der Lewis-Säure sowie des Nucleophils, die unter Umständen zur gewünschten, selektiven Darstellung des α -Iduronsäurederivates führen würde, konnte aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.

4 Synthese eines geschützten Glucuronsäurebausteins

Nach der erfolgreichen, vollständigen Umacetalisierung des furanoiden, überbrückten Iduronsäurederivates **20** zum pyranoiden, überbrückten Produkt **21** (Kapitel 3.1) sollten diese Reaktionsbedingungen vom *L-ido*- auf den entsprechenden *D-gluco*-Baustein **17** übertragen werden (Abbildung 4-1), um so eine divergente Syntheseroute zu geschützten, pyranoiden *L*-Iduronsäure, sowie *D*-Glucuronsäurebausteinen zu etablieren.

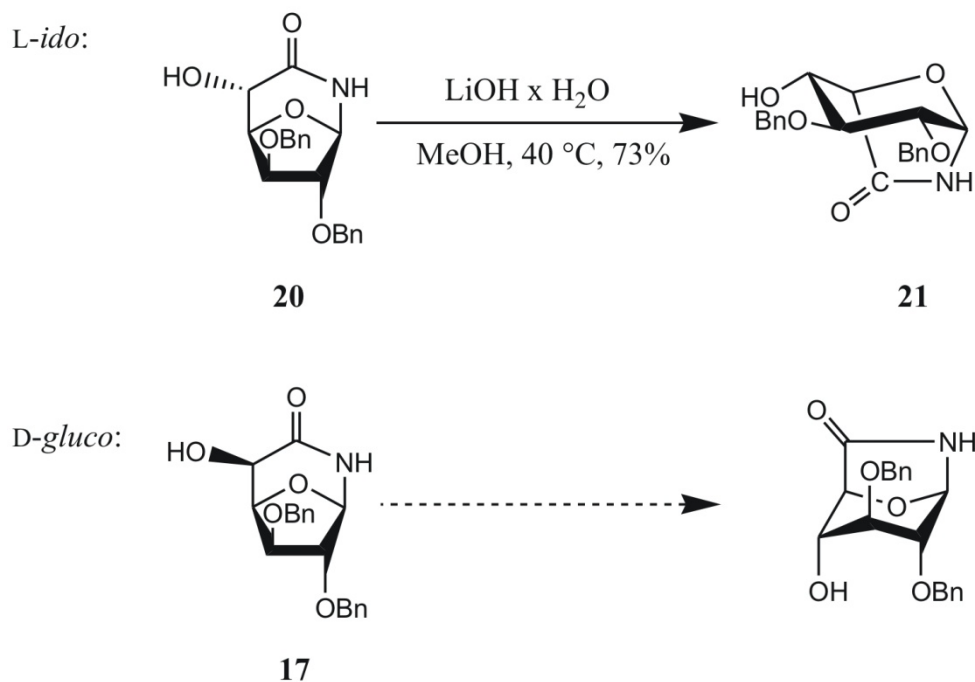


Abbildung 4-1: Die Umacetalisierung der furanoiden *L*-Iduronsäure **20** in die pyranoiden *L*-Iduronsäure **21** verläuft unter basischen Bedingungen bei 40 °C vollständig (oben). Die analoge Reaktion sollte nun auch mit der furanoiden *D*-Glucuronsäure **17** getestet werden (unten).

Die Umacetalisierung der *L-ido*-Furanose **20** zur entsprechenden Pyranose erfolgte in Methanol unter Zugabe von LiOH und leichtem Erwärmen. Da, wie unter anderem in Abbildung 3-44 gezeigt, überbrückte, pyranoiden Glucuronsäurederivate aus anderen Synthesen bekannt und damit stabile Verbindung sind,^{[92],[93],[94]} wurde vermutet, dass sie sich in unserem Fall unter ähnlichen Bedingungen wie die Iduronsäurederivate darstellen lassen. Dazu wurden diese Reaktionsbedingungen unter Verwendung der *D-gluco*-Furanose **17** getestet. Dabei konnte jedoch nur Edukt zurückgewonnen werden. Auch ein Wechsel der Base von LiOH zu KOH oder NaOH sowie eine Erhöhung der

Temperatur von 40 °C auf 60 °C führten nicht zur gewünschten Reaktion, sondern lediglich zu einer Rückgewinnung des Eduktes **17**.

Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung lässt sich anhand des Mechanismus dieser Umacetalisierung finden. Dieser ist in Abbildung 4-2 am Beispiel der in dieser Arbeit verwendeten Iduronsäuren **20** und **21** dargestellt.

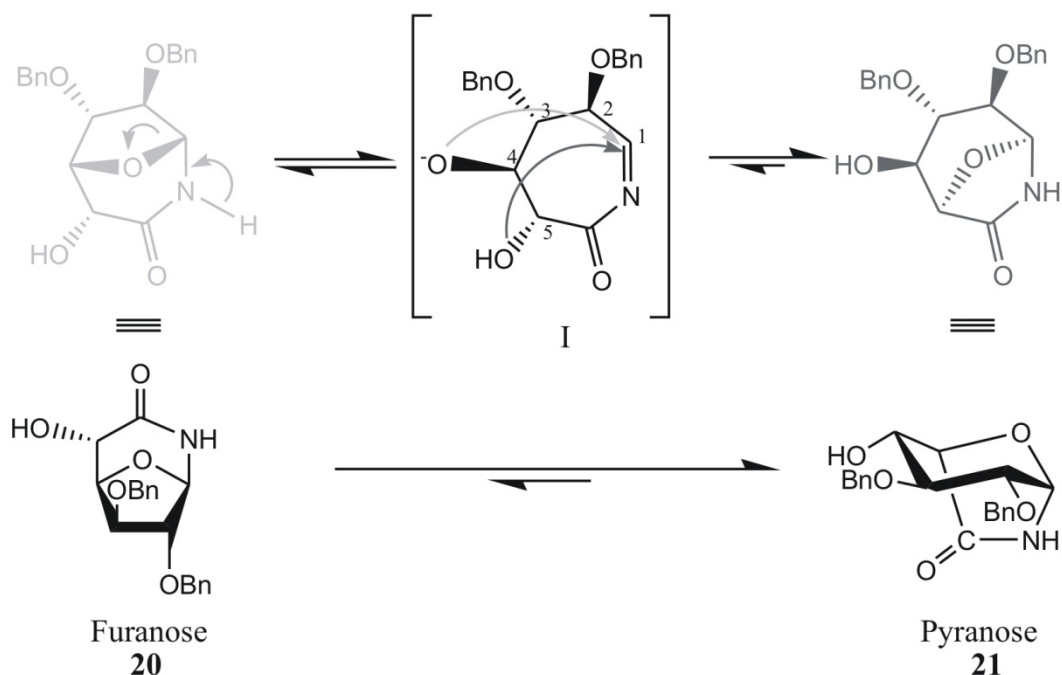


Abbildung 4-2: Es wird vermutet, dass die Umactaelisierung der *L*-ido-Furanose **20** zur *L*-ido-Pyranose **21** über eine Acyliminzwischenstufe verläuft.

Es wird vermutet, dass durch Zugabe der Base und Erwärmen auf 40 °C eine Deprotonierung des amidischen Stickstoffs stattfindet. Diese führt zur Öffnung des *N,O*-Halbactals und es wird eine Acyliminzwischenstufe **I** gebildet. Bei einem Angriff der 4-Hydroxylgruppe auf dieses Imin bildet sich das Edukt **20** zurück. Findet jedoch ein Angriff der 5-Hydroxylgruppe auf das Acylimin statt, wird die pyranoiden Form **21** gebildet. Diese Pyranose liegt aufgrund der Überbrückung durch das Lactam in der ⁴C₁-Sessel-Konformation vor, die zu drei equatorialen und nur zwei axialen Substituenten führt. Dadurch ist dies ein sehr stabiles Produkt und das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt vollständig auf der Seite der pyranoiden Form **21** (vgl. Kapitel 3.1).

Im Fall der *D*-gluco-Furanose **17** ist zwar die Deprotonierung durch die zugegebene Base genauso denkbar, ein Angriff der 5-Hydroxygruppe auf das intermediär auftretende Acylimin würde jedoch zu einer *D*-gluco-Pyranose in der ¹C₄-Sesselkonformation mit ausschließlich axial angeordneten Substituenten führen (Abbildung 4-1 unten), die

energetisch deutlich ungünstiger ist als die analoge *L-ido*-Pyranose **21**. In diesem Fall ist daher der Angriff der 4-Hydroxylgruppe auf das Acylimin bevorzugt, so dass die *D-gluco*-Furanose **17** zurückgebildet wird. Aus diesem Grund musste für die Synthese eines geschützten Glucuronsäurebausteins ausgehend von **17** eine andere Strategie entwickelt werden (Abbildung 4-3). Dazu sollte zunächst eine Lactamhydrolyse von **17** erfolgen, diese erwies sich jedoch, wie schon für das überbrückte Lactam **20** beobachtet (Kapitel 3.2), als schwierig. Die Hydrolyse unter basischen Bedingungen konnte aufgrund der oben beschriebenen Versuche zur Umacetalisierung von der Furanose zur Pyranose bereits ausgeschlossen werden, da unter diesen Bedingungen stets das Edukt **17** zurückgewonnen wurde. Die saure Hydrolyse durch Zugabe von wässriger HCl (6 Mol/L) in Methanol führte zu einer Zersetzung des Eduktes und somit auch nicht zum Erfolg. Die Reaktionsbedingungen, die für die Lactam-Hydrolyse der überbrückten, *N*-Boc-geschützten *L-ido*-Pyranose **27** verwendet wurden (H₂O₂, LiOH, THF/H₂O 3:1, Kapitel 3.2) ließen sich auch bei einer Erhöhung der Temperatur ebenfalls nicht auf die *D-gluco*-Furanose **17** übertragen.

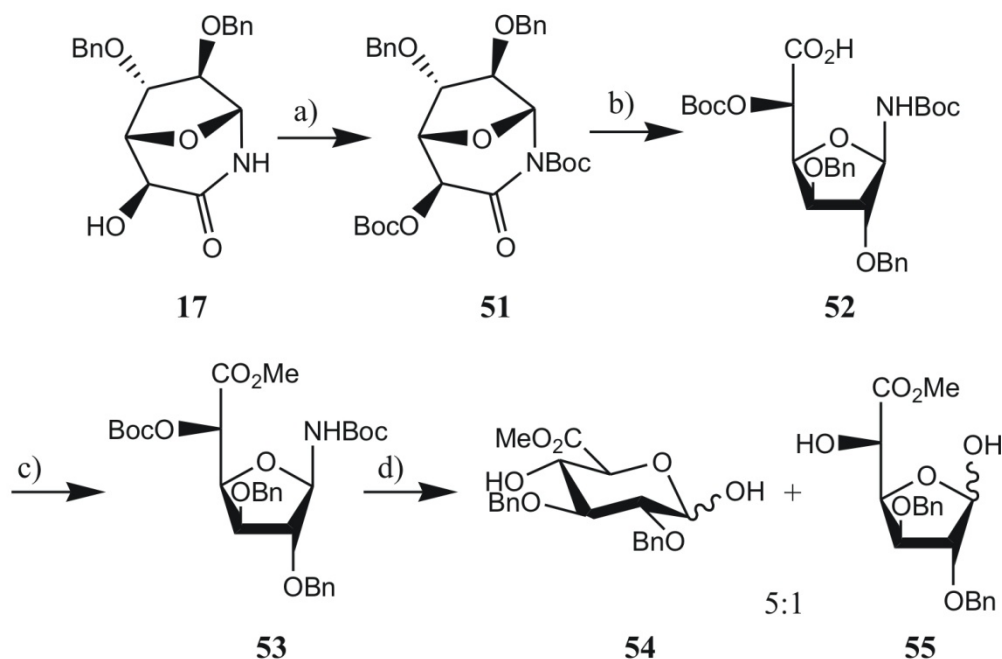


Abbildung 4-3: Die Synthese eines geschützten Glucuronsäurebausteins gelang ausgehend von **17** als Pyranose/Furanose-Gemisch im Verhältnis 5:1. a) Boc₂O, DIPEA, DMAP, RT, 5 h, 96%; b) LiOH, H₂O₂, THF/H₂O 3:1, RT, 2 h dann Na₂SO₃, RT, 15 min, 59%; c) MeI, KHCO₃, DMF_{abs}, RT, 2 d, 76%; d) 1. HCl/Et₂O, 0 °C, 15 min; 2. Pyr/H₂O 3:1, 0 °C, 1 h, 50% über zwei Stufen.

Es musste deshalb, wie auch schon im Fall der *L-ido*-Pyranose (Kapitel 3.2), zunächst eine Boc-Schützung durchgeführt werden, um so die Reaktivität des Lactams zu erhöhen. Dabei gelang es nicht wie bei der Verbindung **21** selektiv den Stickstoff zu schützen (vgl. Kapitel 3.2.1), da bei der Zugabe von einem Equivalent Boc_2O und einem Equivalent DIPEA auf dem DC ein Gemisch des Eduktes und des Di-Boc-geschützten Produktes **51** detektiert wurde. Die Zugabe von zwei Equivalenten Boc_2O und zwei Equivalenten DIPEA führten dann in einer Ausbeute von 96% zum Di-Boc-geschützten Produkt **51**.

Im Folgenden sollte die Hydrolyse dieses aktivierten Lactams durchgeführt werden. Eine direkte Überführung des Lactams in den entsprechenden Methylester mit NaOMe in Methanol gelang nicht. Es wurden deshalb die gleichen Reaktionsbedingungen wie für das überbrückte Iduronsäurederivat **27** verwendet. Die Zugabe von H_2O_2 und Lithiumhydroxid in einem THF/ H_2O -Gemisch führte zunächst zur Peroxysäure, die anschließend mit Na_2SO_3 zur entsprechenden Carbonsäure **52** reduziert wurde. Die Carbonsäure konnte mit MeI und KHCO_3 in absolutem DMF in einer Ausbeute von 76% als Methylester **53** geschützt werden. Um zu einem Glucuronsäurederivat zu gelangen, das als Donor oder Akzeptor verwendet werden kann, musste nun noch das *N,O*-Acetal in ein *O,O*-Acetal überführt werden. Dazu wurden die Boc-Gruppen mit $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ abgespalten und das Rohprodukt in einem Pyridin/Wasser-Gemisch aufgenommen. Dies führte zu einem Pyranose/Furanose-Gemisch **54/55** im Verhältnis 5:1, wobei hier im Gegensatz zu einer analogen Reaktion mit dem Iduronsäurederivat (**33**, **34**) (Kapitel 3.2.1) die Pyranose das Hauptprodukt darstellt. Die vier erhaltenen Produkte sind in Abbildung 4-4 gezeigt.

Die Unterscheidung der Produkte und somit auch die Bestimmung des Produktverhältnisses gelang mittels 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie. Wie schon im Fall der analogen Iduronsäuren musste zum einen zwischen der pyranoiden und der furanoiden Form und zum anderen zwischen den jeweiligen α - und β -Formen unterschieden werden. Die Unterscheidung der furanoiden von der pyranoiden Form konnte aufgrund der relativ guten Signalseparierung mithilfe eines COSY-Spektrums getroffen werden. Dort ist im Fall der pyranoiden Form eine $^3J_{4\text{-H}/\text{OH}}$ -Kopplung und im Fall der Furanose eine $^3J_{5\text{-H}/\text{OH}}$ -Kopplung zu beobachten. Zur Identifizierung dieser Kopplungen im COSY-Spektrum wurden zunächst im HSQC-Spektrum die OH-Protonen aufgrund ihres fehlenden Kreuzsignals von den CH-Protonen unterschieden. Anschließend konnte ausgehend von der 1-OH-Gruppe das Spinsystem im

COSY-Spektrum verfolgt werden, um so eine Zuordnung der Signale zu erhalten. Nach der erfolgten Zuordnung konnte nun im Fall der Pyranose eine $^3J_{4-H/4-OH}$ -Kopplung bzw. für die furanoide Form ein 5-H/5-OH-Kreuzsignal identifiziert werden. Dies wurde für drei der vier Signalsätze durchgeführt, aufgrund der geringen Signalintensität und der Signalüberlagerung war dies jedoch für den vierten Signalsatz nicht möglich. Dieser wurde dem einzigen noch verbleibenden Isomer zugeschrieben.

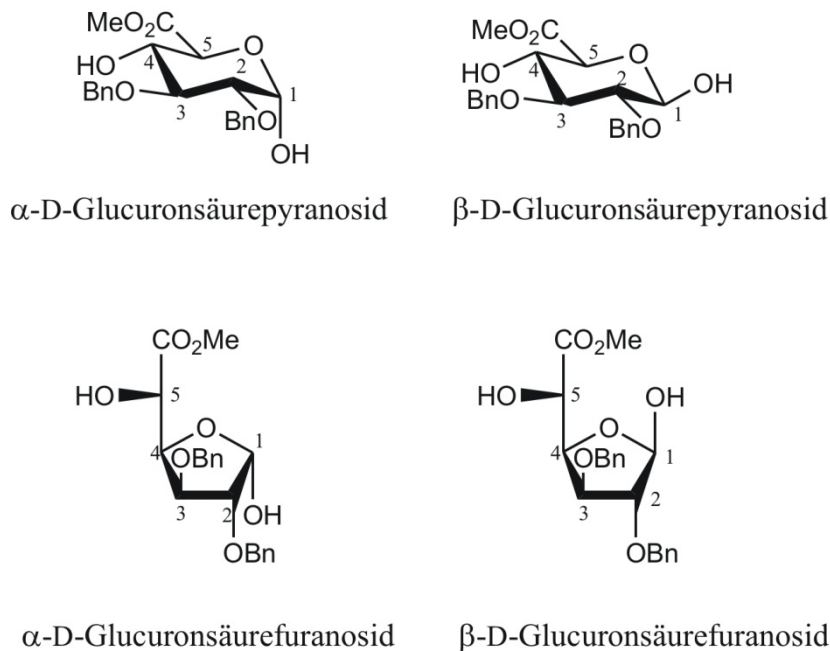


Abbildung 4-4: Die Überführung des *N,O*-Acetals **53** in das entsprechende *O,O*-Acetal führte zu einem Produktgemisch aus den jeweiligen α - und β -Formen der Glucopyranose und der Glucofuranose. Die Strukturaufklärung erfolgte mittels 1D und 2D-NMR-Spektroskopie.

Die Unterscheidung zwischen α - und β -Form kann im Fall der *D-gluco*-konfigurierten Produkte bei gut separierten Signalen über die $^3J_{1-H/2-H}$ -Kopplung bestimmt werden (Kapitel 3.2.2). Diese sollte im Fall der beiden Hauptprodukte, der Pyranosen, für die α -Form 2-5 Hz und für die β -Form 7-12 Hz betragen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden für die beiden pyranoiden Produkte 1-H/2-H-Kopplungen von 4.9 Hz und 6.8 Hz gefunden, wodurch bereits eine erste Zuordnung möglich war. Diese konnte mithilfe des ROESY-Spektrums bestätigt werden. Für die α -Form wurde im ROESY-Spektrum sowohl ein 1-H/2-H- als auch ein 1-OH/5-H-Kreuzsignal gefunden. Ein 1-H/5-H-Kreuzsignal konnte erwartungsgemäß nicht beobachtet werden. Im Fall der β -Form wurde dagegen ein 1-H/5-H- und ein 1-H/3-H-Kreuzsignal detektiert und ein 1-OH/5-H-Signal wurde nicht beobachtet (Abbildung 4-5).

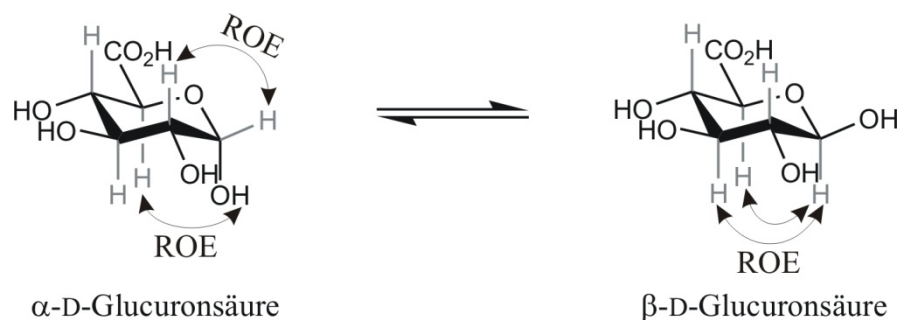


Abbildung 4-5: Die α - und β -Formen der D-Glucufuranose können nicht nur aufgrund ihrer 1-H/2-H-Kopplungskonstanten, sondern auch anhand der ROE-Kontakte unterschieden werden.

Für die furanoiden Formen des Glucuronsäurederivates war eine Unterscheidung der α - und β -Form anhand der Kopplungskonstanten aufgrund der geringen Signalintensität und der Signalüberlagerung nicht möglich. Es musste deshalb hier ausschließlich auf das ROESY-Spektrum zurückgegriffen werden. Einer der beiden furanoiden Signalsätze konnte mithilfe der 2D-NMR-Spektren vollständig zugeordnet werden. Im ROESY-Spektrum wurde für diesen Signalsatz ein 1-OH/2-H- sowie ein 1-H/4-H-Kreuzsignal beobachtet. Dies lässt auf die β -Form der Furanose schließen. Der vierte Signalsatz konnte aufgrund der geringen Signalintensität nicht zugeordnet werden und wurde dem letzten verbleibenden Isomer, der α -D-*gluco*-Furanose zugeschrieben (Abbildung 4-6).

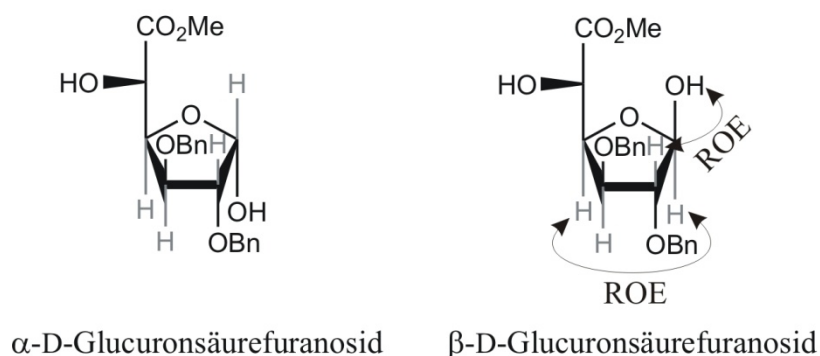


Abbildung 4-6: Die beiden furanoiden Formen der D-Glucuronsäure lassen sich anhand eines ROESY-Spektrums unterscheiden. Die für die β -Form gefundenen ROE-Signale sind eingezeichnet, die Signalintensität der α -Form war für eine Zuordnung zu gering.

Auf diese Weise wurde aus den Integralen des ^1H -NMR-Spektrums folgendes Produktverhältnis ermittelt: α -D-Pyranose : β -D-Pyranose : β -D-Furanose : α -D-Furanose = 1 : 0.43 : 0.17 : 0.15.

Obwohl sich die Umacetalisierung des furanoiden, überbrückten Iduronsäurederivates **20** in die pyranoide Form **21** nicht auf die entsprechende Glucuronsäure **17** übertragen ließ (Abbildung 4-1), ist es dennoch geglückt, ein für die weitere Synthese passend geschütztes Glucuronsäurederivat darzustellen. Diese liegt jedoch im Gegensatz zu dem in Kapitel 3.2 beschriebenen Iduronsäurederivat als Pyranose/Furanose-Gemisch im Verhältnis 5:1 vor, wobei das für weitere Umsetzungen wichtige pyranoide Derivat das Hauptprodukt der Synthese darstellt.

5 Synthese von cyclischen Dehydroaminosäuren und deren Analyse bezüglich eines konformationellen Gleichgewichts

5.1 Einleitung

Dehydroaminosäuren (DHAA), deren allgemeine Struktur in Abbildung 5-1 dargestellt ist, spielen sowohl in biologischen Systemen als auch in der organischen Synthese eine

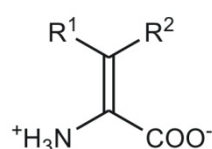


Abbildung 5-1:

Allgemeine Struktur von Dehydroaminosäuren.

wichtige Rolle.^[95] Sie stellen Strukturelemente einiger biologisch relevanter Stoffklassen dar. So kommen sie unter anderem in einer Reihe von β -Lactam-Antibiotika^{[96],[97]} (z.B. Cephalosporin, Carbapenem) und Phosphatase-Inhibitoren^{[98],[99]} (Microcystin, Nodularin), sowie in Lantibiotika^{[100],[101]}, Acinomycinen^{[102],[103],[104]}, Antrimycin^{[105],[106]} und Tentoxin^{[107],[108],[109]} vor.

Lantibiotika (Lanthionin enthaltende Antibiotika) sind Peptidantibiotika, die polycyclische Thioether-Aminosäuren sowie die Dehydroaminosäure Dehydroalanin und 2-Amino-*iso*-buttersäure enthalten. Ihre antibiotische Wirkung beruht bei Lantibiotika vom Typ I (z.B. Nisin) auf einer Membranaktivierung und bei Lantibiotika vom Typ II (z.B. Mersacidin) auf einer Lipidkomplexierung. Neben ihrer antibiotischen Wirkung werden sie außerdem als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt.

Bei den Azinomycinen handelt es sich um Antitumorsubstanzen, die mit der Pyrrolidinyl- α,β -Dehydroaminosäure eine ungewöhnliche Dehydroaminosäure enthalten. Acinomycine zeigen eine *in vivo* Aktivität gegen P388 Leukämie in Mäusen. Ihre Wirkung beruht auf einer Bindung in der großen Furche der DNA und anschließender kovalenter Verknüpfung der zwei DNA-Stränge.

Ein Beispiel für ein Peptidantibiotikum, das DHAA enthält, ist das Antrimycin. Es wurde aus *Streptomyces xanthocidicus* isoliert und zeigt eine antibiotische Wirkung gegen *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 und eine inhibitorische Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. Es ist ein Heptapeptid, das neben einigen nicht-proteinogenen Aminosäuren auch Dehydroisoleucin enthält.

Tentoxin ist ein cyclisches Tetrapeptid, das aus dem Pilz *Alternaria tenuis* isoliert wurde. Es inhibiert den phosphorylierenden Elektronentransport in Chloroplasten und ist somit ein potenter Inhibitor des *chloroplast coupling factors* CF₁.

Neben ihrem Vorkommen in biologischen Systemen stellen Dehydroaminosäuren außerdem wertvolle Zwischenstufen in der organischen Synthese dar. Sie können für eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionen verwendet werden. Aufgrund ihrer α,β -ungesättigten Struktur eignen sie sich gut als Michael-Akzeptoren.^{[110],[111],[112]} Es wurde gefunden, dass sowohl *N*-, als auch *S*- und *C*-Nucleophile gute Ergebnisse liefern. Der Einsatz von *O*-Nucleophilen hat sich dagegen als schwierig erwiesen. Außerdem werden, sofern es sich nicht um Dehydroalanin handelt, zwei neue Stereozentren generiert, was unter Umständen zu Problemen bei der Diastereoselektivität führen kann.

Die in Dehydroaminosäuren enthaltene Doppelbindung macht diese Substanzklasse neben der Verwendung als Michael-Akzeptoren ebenfalls zu guten Edukten für Kreuzkupplungen,^{[113],[114]} Ringschlussmetathesen,^[115] Epoxidierungen^[116] und Diels-Alder-Reaktionen,^{[117],[118]} wobei letztgenannte Regioselektivitätsprobleme aufweisen können.

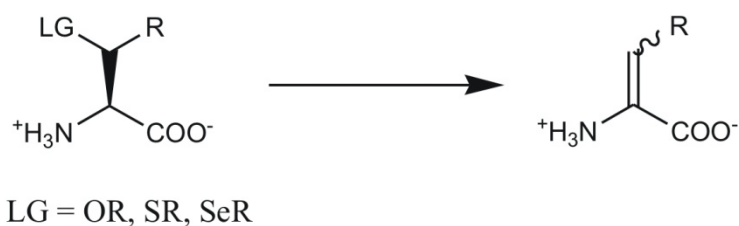
Eine weitere wichtige Reaktionsklasse, die auf Dehydroaminosäuren als Ausgangsmaterialien zurückgreifen kann, ist die asymmetrische Hydrierung. Sie wird zum einen oft als Testreaktion für neue Katalysatoren eingesetzt^[119], zum anderen findet sie Anwendung in der Synthese des gegen *Bacillus anthracis* aktiven *lethal factor inhibitor* (LFI),^[120] sowie in der Industriesynthese von L-DOPA.^[121]

Für die Synthese von Dehydroaminosäuren stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, von denen die wichtigsten in Abbildung 5-2 zusammengefasst sind.^{[95],[122]}

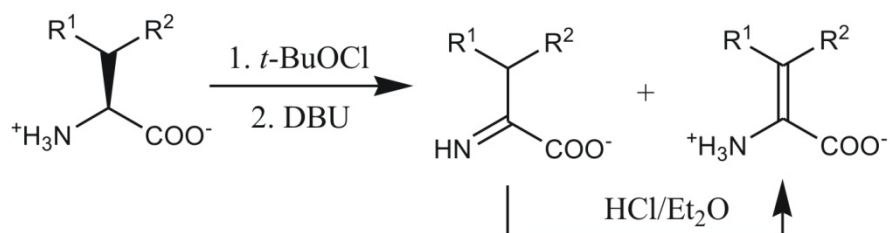
Dient eine Aminosäure, die in β -Position über eine Abgangsgruppe oder eine in eine Abgangsgruppe überführbare Funktionalität verfügt (z.B. Serin, Threonin, Cystein) als Ausgangsmaterial, kann die Dehydroaminosäure durch eine Eliminierung erhalten werden.^{[123],[124]} Dies ist die gebräuchlichste Methode zur Darstellung von Dehydroaminosäuren. Bei einem antiperiplanaren Verlauf der Eliminierung wird dabei ausgehend von der *threo*-Form selektiv die *Z*-Dehydroaminosäure und ausgehend von der *erythro*-Form die *E*-Dehydroaminosäure erhalten.

Verfügt das Ausgangsprodukt zur Synthese von Dehydroaminosäuren nicht über eine potenzielle Abgangsgruppe in β -Position, kann durch eine *N*-Chlorierung trotzdem eine Synthese mittels Eliminierung durchgeführt werden.^{[125],[126]} In diesem Fall wird HCl eliminiert, was zunächst zu einem Gemisch aus dem entsprechenden Imin und dem Enamin führt. Dieses Gemisch kann durch die Behandlung mit HCl/Et₂O jedoch vollständig in das gewünschte Enamin überführt werden.

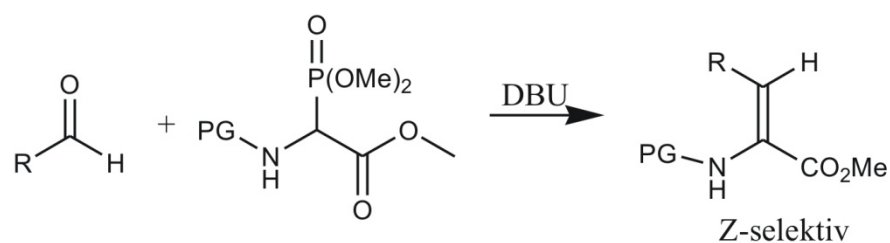
Eliminierung:



N-Chlorierung + Eliminierung:



C-C-Verknüpfung (HWE):



Erlenmeyer-Synthese +
Ringöffnung von Oxazolonen:

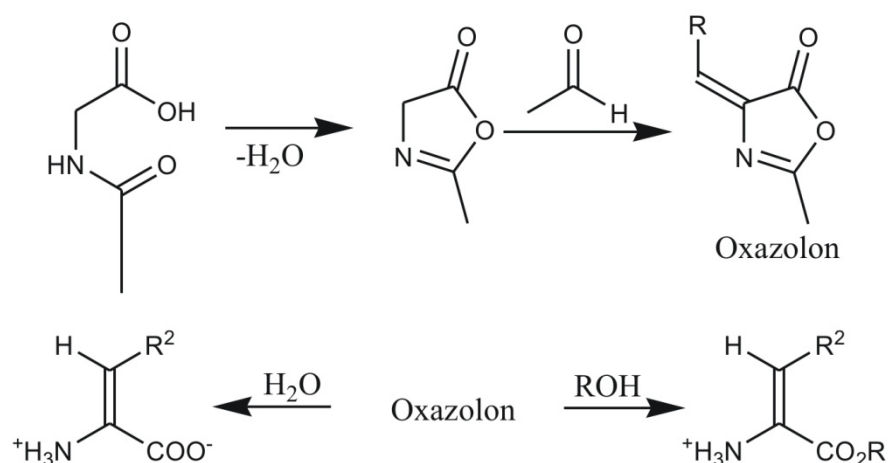


Abbildung 5-2: Wichtige Synthesemethoden zur Darstellung von Dehydroaminosäuren. Die Synthese kann zum Beispiel durch eine Eliminierung, durch eine C-C-Verknüpfung oder durch eine Erlenmeyer-Synthese mit anschließender Ringöffnung des Oxazolons erfolgen.

Eine weitere Methode zur Generierung von Dehydroaminosäuren stellt die Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Reaktion zur C-C-Verknüpfung dar.^[127] Dabei wird ein

Aldehyd als Ausgangsmaterial benötigt, der mit dem kommerziell erhältlichen HWE-Reagenz umgesetzt wird und so selektiv zu Z-Dehydroaminosäuren führt.

Die klassische Methode zur Synthese von Dehydroaminosäuren, die aromatische oder heteroaromatische Substituenten tragen, stellt die Erlenmeyer-Synthese mit anschließender Öffnung des Oxazolons dar.^[122] Abhängig davon, ob diese Öffnung mit H₂O oder einem Alkohol durchgeführt wird, wird das Carboxylat oder der entsprechende Ester erhalten.

Die in dieser Arbeit synthetisierten Dehydroaminosäuren wurden durch Eliminierungsreaktionen von Cysteinderivaten dargestellt und anschließend teilweise weiter funktionalisiert. Auf diese Synthesen wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen.

5.2 Synthese der cyclischen Dehydroaminosäuren

In der in dem Kapitel 3.1 beschriebenen Synthese der Uronsäurebausteine wurde eine Dehydroaminosäure **13** als Intermediat erhalten (Abbildung 5-3). Diese war bereits aus meiner Diplomarbeit bekannt und es wurde auch dort bereits beobachtet, dass diese Dehydroaminosäure im ¹H-NMR-Spektrum bei Raumtemperatur zwei Signalsätze zeigt.^[52] Dabei konnte festgestellt werden, dass es sich bei diesen Signalsätzen um zwei ineinander überführbare Verbindungen und somit um Konformationsisomere handelt.

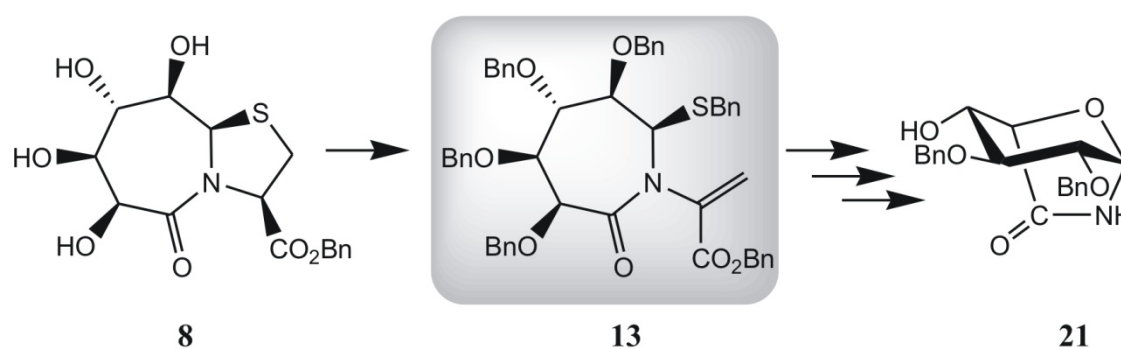


Abbildung 5-3: Die Dehydroaminosäure **13** tritt als Intermediat in der Synthese der in Kapitel 3 beschriebenen Uronsäurederivate auf.

Um das Phänomen dieser zwei Konformationsisomere näher zu untersuchen, wurde eine Reihe von Derivaten synthetisiert. Es wurden dabei Variationen des Esters sowie der Oxidationsstufe des Schwefels vorgenommen. Des Weiteren wurde versucht, die Benzylether durch andere Schutzgruppen zu substituieren, um ihren Einfluss auf die Konformation dieser Verbindungen zu untersuchen.

Die Substitution des Benzylesters wurde bereits auf der Stufe des 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams durchgeführt, welches durch Kondensation von γ -Glucuronolacton mit Cysteinderivaten erhalten wird. Bei der Synthese des Benzylesters wurde die Kondensation mit Cystein durchgeführt, dadurch wurde das 7,5-bicyclische Thiazolidinlactam als freie Säure erhalten^[49] und anschließend mit DCC und Benzylalkohol nach einer Methode von Linclau et al.^[128] in den Benzylester **8** überführt (Abbildung 3-2). Dabei wird nicht, wie mit DCC üblich, die Carbonsäure, sondern der Alkohol aktiviert. Da bereits aus anderen Arbeiten im AK Geyer bekannt war, dass sich die Veresterung der Carbonsäure des 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams aufgrund einer konkurrierenden intramolekularen Lactonbildung als schwierig erwies,^[129] sollte die Variation des Benzylesters mit einer anderen Synthesestrategie erreicht werden.

Die direkte Synthese des 7,5-bicyclischen Lactams als Methylester war bereits bekannt.^{[49],[130]} Sie erfolgte durch Kondensation von γ -Glucuronolacton mit L-Cysteinmethylester, der durch Veresterung von Cystein mit Acetylchlorid in Methanol in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden kann. Es sollte nun untersucht werden, ob sich diese Reaktionssequenz auch auf den *iso*-Propylester übertragen lässt (Abbildung 5-4).

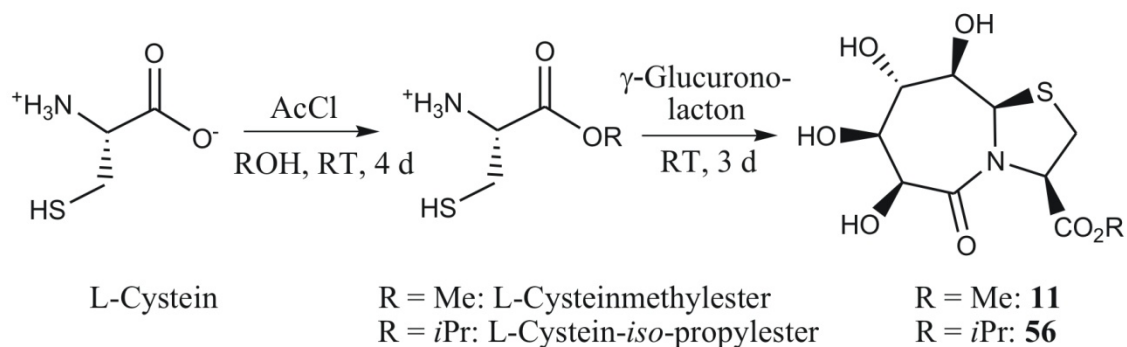


Abbildung 5-4: Die Synthese verschiedener Ester des 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactams 7,5-Bic ist über die Kondensation mit dem entsprechenden L-Cysteinester möglich. Dieser wird jeweils durch die Umsetzung von L-Cystein mit Acetylchlorid in dem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel erhalten.

Dazu wurde zunächst der für die Kondensation benötigte L-Cystein-*iso*-propylester synthetisiert und anschließend mit γ -Glucuronolacton in einem H₂O/Pyridin-Gemisch analog zum Cysteinmethylester zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das gewünschte 7,5-bicyclische Thiazolidinlactam in einer Ausbeute von 67% erhalten. Eine Kristallisation des Produktes **56** aus Wasser analog der

Verbindung **11** war leider nicht erfolgreich. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die für den Methyl ester bekannte Reaktion auch auf andere Cysteinderivate übertragbar ist.

Ausgehend von den drei unterschiedlich veresterten Thiazolidinlactamen **8**, **11** und **56** wurden anschließend die entsprechenden Dehydroaminosäuren **13**, **12** und **58** synthetisiert, die dann zum einen auf ihre konformationellen Eigenschaften hin untersucht und zum anderen weiter funktionalisiert wurden.

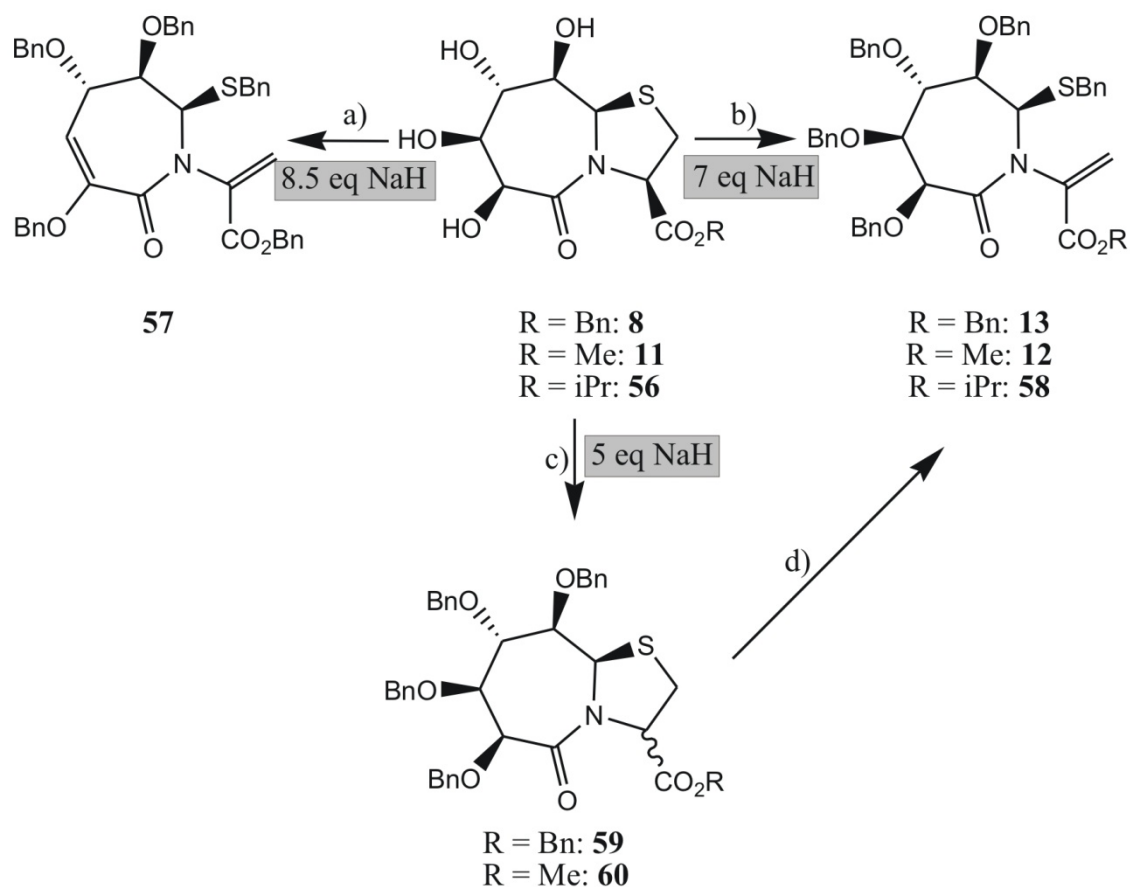


Abbildung 5-5: Abhängig von der Anzahl der Equivalente NaH wurden bei der Synthese der Dehydroaminosäuren unterschiedliche Produkte oder Produktgemische erhalten. a) NaH (8.5 eq), BnBr, DMF_{abs}, 0 °C, 2.5 h, 16%; b) NaH (7 eq), BnBr, DMF_{abs}, 0 °C, 2 h; **13**: 68%, **12**: 40% (+ 34% **13**), **58**: 43% c) NaH (5 eq), BnBr, DMF_{abs}, 0 °C, 3 h, **59**: 22%, **60**: 15%; d) NaH (1.7 eq), BnBr, , DMF_{abs}, 0 °C, 3.5 h, 74%.

Die Synthese der Dehydroaminosäuren erfolgte, wie für das Produkt **13** bereits aus meiner Diplomarbeit bekannt,^[52] durch Umsetzung des entsprechenden bicyclischen Thiazolidinlactams mit NaH und Benzylbromid bei 0 °C in absolutem DMF. Es hat sich im Rahmen dieser Experimente gezeigt, dass die zugegebene Menge an NaH einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion hat. Eine Übersicht dieses Phänomens ist in Abbildung 5-5 gegeben. Durch Zugabe von sieben Äquivalenten Natriumhydrid führte die

Reaktion durch Benzylierung der vier freien Hydroxylgruppen und Öffnung des Thiazolidinringes zur gewünschten Dehydroaminosäure (**13**, **12**, **58**, Abbildung 5-5 rechts). Außerdem findet eine teilweise Umesterung statt, so dass im Fall des Methylesters **11** stets ein Produktgemisch aus Benzyl- und Methylresten erhalten wurde, das säulenchromatographisch getrennt werden musste.

Die Zugabe von nur 5 Äquivalenten Natriumhydrid (Abbildung 5-5 unten) hatte zur Folge, dass zwar die Benzylierung der Hydroxylgruppen erfolgte, die Öffnung des Thiazolidins jedoch ganz oder teilweise ausblieb. Dabei wurden die perbenzylierten Produkte **59** und **60** als Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1 bzw. 1:0.35 erhalten. Dieses Produktgemisch konnte im Fall des Benzylesters durch erneute Umsetzung mit Natriumhydrid und Benzylbromid in die Dehydroaminosäure **13** überführt werden.

Die Erhöhung der Natriumhydridmenge auf 8.5 Äquivalente führte zwar ebenfalls zur Bildung der Dehydroaminosäure, es fand jedoch außerdem eine teilweise Eliminierung in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe statt (**57**, Abbildung 5-5 links).

Die durch die Reaktion mit NaH und Benzylbromid erhaltenen Dehydroaminosäuren **13**, **12**, **58** und **57** wurden bezüglich ihrer konformationellen Eigenschaften untersucht (Kapitel 5.3), **13**, **12** und **58** wurden durch Oxidation des Schwefels außerdem weiter modifiziert. Dies erfolgte mit *m*CPBA,^[131] dabei wurde abhängig von der zugegebenen Menge an *m*CPBA und von der Reaktionszeit entweder das entsprechende Sulfoxid oder das Sulfon erhalten (Abbildung 5-6).

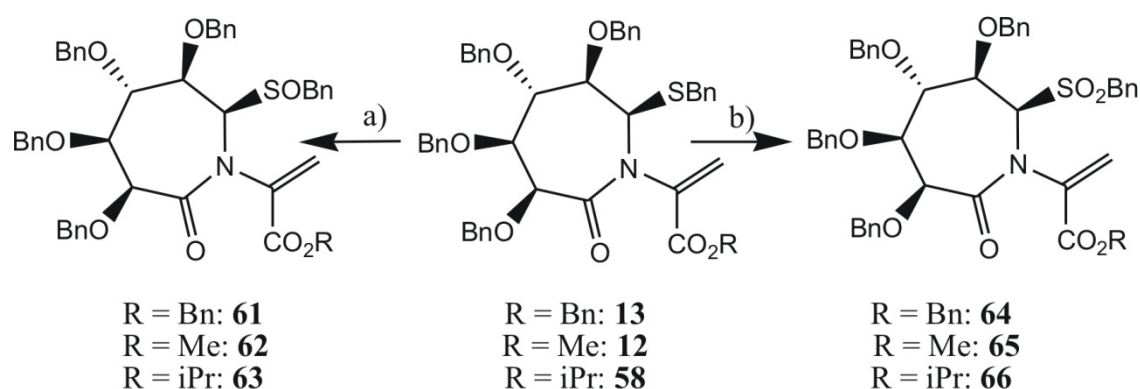


Abbildung 5-6: Die Oxidationsstufe des Schwefels der synthetisierten Dehydroaminosäuren konnte mit Hilfe von *m*CPBA variiert werden. Die Zugabe von einem Äquivalent *m*CPBA führte dabei selektiv zum Sulfoxid, die Erhöhung der Anzahl der Äquivalente von einem auf vier führte zum Sulfon. a) *m*CPBA (1 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, über Nacht; b) *m*CPBA (4 eq), CH₂Cl₂, RT, 20 h.

Die Zugabe von nur einem Equivalent *m*CPBA bei 0 °C führte selektiv zu den Sulfoxiden **61**, **62** und **63**. Diese Reaktionen führten lediglich zu einem der beiden möglichen Diastereomere, jedoch konnte leider nicht geklärt werden, welches der beiden Isomere vorlag.

Die Erhöhung der Anzahl an Equivalenten *m*CPBA von einem auf vier und der Reaktionsdurchführung bei Raumtemperatur führte ausschließlich zu den jeweiligen Sulfonen **64**, **65** und **66**. Das Michael-System wurde aufgrund der elektronenarmen Doppelbindung nicht oxidiert. Auch diese Verbindungen wurden auf ihre konformationellen Eigenschaften hin untersucht. Die Vorgehensweise sowie die Ergebnisse dieser Analyse werden in Kapitel 5.3 diskutiert.

Da die NMR-Untersuchungen durch die Signalüberlagerung aufgrund der in den Molekülen vorhandenen fünf Benzylgruppen erheblich erschwert wurden, wurde versucht, auch diese Benzylgruppen durch andere Schutzgruppen zu ersetzen. Des Weiteren sollte dies die Möglichkeit bieten, den Einfluss verschiedener Substituenten auf die zwei beobachteten Signalsätze zu untersuchen. Dabei sind prinzipiell zwei unterschiedliche Vorgehensweisen denkbar. Es kann entweder versucht werden, die Synthese der Dehydroaminosäuren ausgehend von **8**, **11** oder **56** nicht mit Benzylbromid, sondern mit anderen Nucleophilen durchzuführen und so zu einem anderen Schutzgruppenmuster zu gelangen. Alternativ könnten die vier Hydroxylgruppen zunächst geschützt und die Ringöffnung des Thiazolidinringes in einem zweiten Syntheseschritt vollzogen werden.

Beide Möglichkeiten wurden im Rahmen dieser Arbeit getestet.

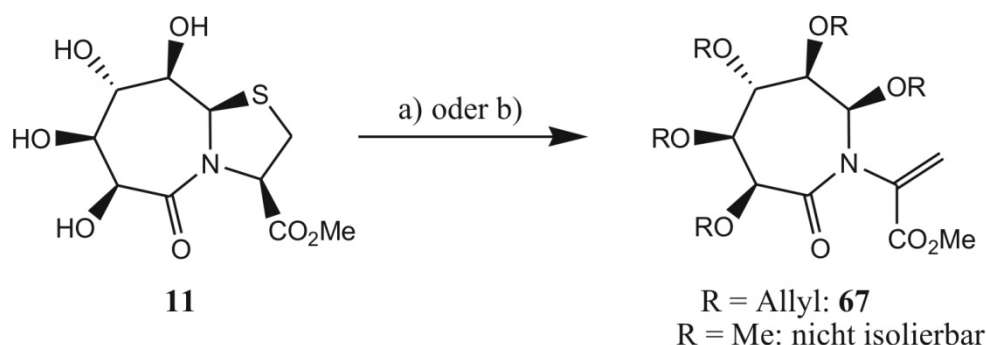


Abbildung 5-7: Versuche zur Substitution der Benzylether mit Allylbromid oder Methyljodid. a) NaH (7 eq), AlIBr, DMF_{abs}, 0 °C, 2 h, 25%; b) NaH, MeI, DMF_{abs}, 0 °C, 2.5 h: Das Produkt konnte zwar in der Masse detektiert, jedoch nicht aufgereinigt werden.

Es wurde zunächst versucht, die einstufige Synthese der Dehydroaminosäuren ausgehend von dem 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactam (Abbildung 5-5) mit anderen Nucleophilen durchzuführen. Dabei wurde Benzylbromid zum einen durch Methyljodid und zum anderen durch Allylbromid ersetzt (Abbildung 5-7).

Diese beiden Nucleophile wurden gewählt, weil die resultierenden Ether gegenüber vielen verschiedenen Reaktionsbedingungen stabil sind und ihre Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in anderen ppm-Bereichen, als die Ringprotonen des 7-Ring-Lactams erwartet werden. Dies würde eine erhebliche Erleichterung, vor allem bei der Analyse der Kopplungskonstanten, bedeuten.

Die Synthese der Allyl-geschützten Dehydroaminosäure gelang lediglich in einer Ausbeute von 25%, obwohl sie die einzige isolierte Verbindung dieser Reaktion war. Des Weiteren war hier aufgrund der Überlagerung der Signale durch die zwei vorhandenen Signalsätze keine genauere Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums möglich.

Bei der Verwendung von Methyljodid anstelle von Benzylbromid konnte zwar das gewünschte Produkt in der Masse detektiert werden, es gelang jedoch nicht, dieses auch zu isolieren.

Deshalb wurde an dieser Stelle versucht, zunächst die vier Hydroxygruppen zu schützen, um anschließend mit Benzylbromid den Fünfring zu öffnen.

Dabei wurden zunächst Silylgruppen verwendet, die ebenfalls $^1\text{H-NMR}$ -Signale in einem anderen ppm-Bereich als die Ringprotonen der Dehydroaminosäure aufweisen. Die

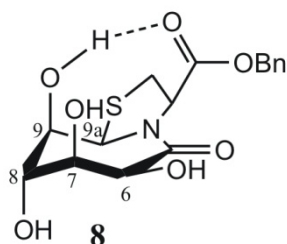


Abbildung 5-8: Die 9-OH-Gruppe bildet eine Wasserstoffbrücke mit der Carboxylgruppe.^[49]

9-OH-Gruppe eine Wasserstoffbrücke mit der Carboxylgruppe bildet^[49] und so für Reagenzien schlechter zugänglich ist als die drei Hydroxygruppen an den Positionen 6, 7 und 8 (Abbildung 5-8).

Es hat sich außerdem gezeigt, dass das erhaltene Produkt **68** in Lösung instabil war. Im NMR-Röhrchen bildete sich innerhalb weniger Tage ein zweiter Signalsatz, der vermutlich auf den Verlust einer weiteren TMS-Gruppe zurückzuführen ist.

Schätzung der vier Hydroxylgruppen wurde mit TMSCl und Et_3N in absolutem DMF bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Das isolierte Produkt war dabei nicht die erwartete tetra-silylierte Verbindung, sondern ein lediglich dreifach silyliertes bicyclisches Thiazolisinlactam. Durch die Aufnahme von 2D-NMR-Spektren konnte ermittelt werden, dass die 9-OH-Gruppe nicht geschützt wurde. Eine mögliche Erklärung für dieses Produkt stellt die Beobachtung dar, dass die

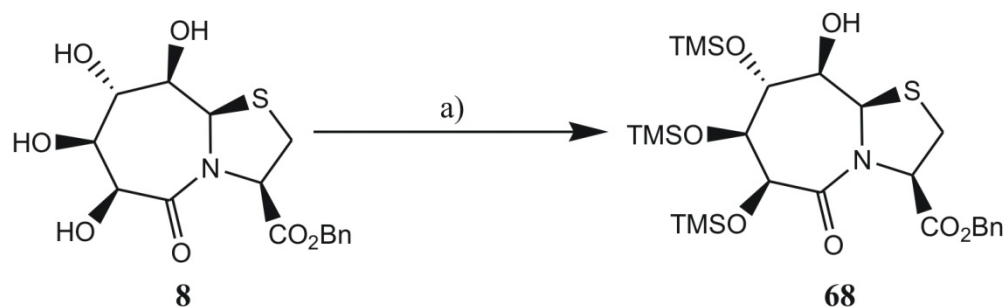


Abbildung 5-9: Die Umsetzung von **8** mit 8 eq TMSCl führte lediglich zum trisilylierten Produkt. a) TMSCl, Et₃N, DMF, 0 °C, 1.5 h, 68%.

Aufgrund der unvollständigen Reaktion, die nicht zum gewünschten tetrasilylierten Produkt führte, sowie der beobachteten Instabilität des erhaltenen trisubstituierten Produktes **68** wurde dieses 7,5-bicyclische Thiazolidinlactam nicht als Ausgangssubstanz für die Synthese von Dehydroaminosäuren mit variierten Schutzgruppen eingesetzt.

Auch die Verwendung von **59** als Edukt zur Variation der Substituenten wurde getestet. Dazu wurde das tetrabenzylierte, bicyclische Thiazolidinlactam **59** mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt. Die Reaktionsgleichung ist in Abbildung 5-10 dargestellt. Da das gewünschte Produkt nur in einer Ausbeute von 12% erhalten wurde und auch die Synthese des Eduktes **59** aufgrund der Sensibilität gegenüber der zugegebenen Menge Natriumhydrid nicht ganz einfach ist, wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

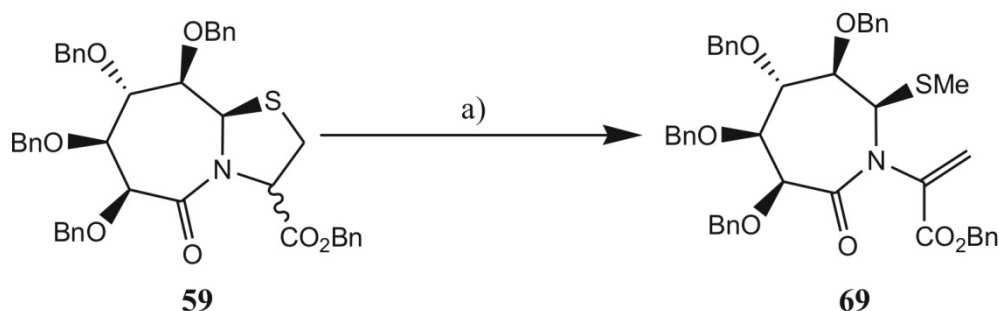
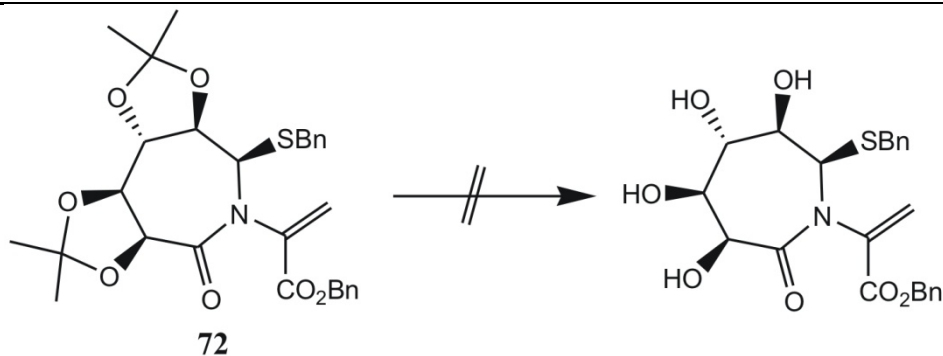


Abbildung 5-10: Die Variation der Substituenten wurde auch ausgehend von dem tetrabenzylierten Bicyclus **59** durchgeführt. a) NaH, MeI, DMF_{abs}, 3 h, 0 °C, 12% **69**, 30% **59**.

Als Alternative wurden Isopropylidengruppen gewählt. Dazu wurden sowohl der Benzylester **8** als auch der Methylester **11** als Startmaterialien verwendet und mit Dimethoxypropan und einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure in DMF in die bekannten Verbindungen **70**^[52] und **71**^[132] überführt. Diese sollten anschließend durch Öffnung des Thiazolidinringes mit einem Nucleophil und Natriumhydrid in die entsprechenden Dehydroaminosäuren überführt werden (Abbildung 5-11).

Tabelle 12: Die Entschützung der beiden Acetonide wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet, führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt.



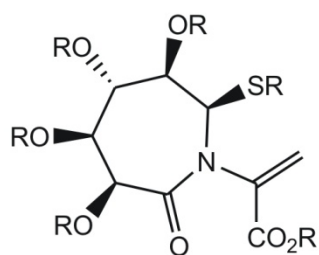
Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnis	Literatur
1	TFA, EtOAc, CH ₂ Cl ₂ 8:10:10, RT, 3 d	Zersetzung	[132]
2	TFA, CH ₂ Cl ₂ 1:1, RT, 3 h	Nur Edukt	[51]
3	TFA, CH ₂ Cl ₂ 1:1, RT, 18 h	Zersetzung	[51]
4	I ₂ , MeOH, RT, 21 h	Zersetzung	[133]

Die in diesem Kapitel beschriebenen Dehydroaminosäuren wurden alle auf das Vorhandensein von zwei Signalsätzen in den NMR-Spektren, sowie auf mögliche Ursachen hin untersucht. Die Experimente sowie deren Ergebnisse sind in Kapitel 5.3 beschrieben.

5.3 Konformationsuntersuchungen der cyclischen Dehydroaminosäuren

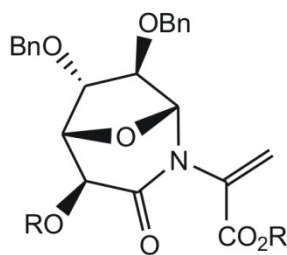
Die meisten der in Kapitel 5.2 beschriebenen Dehydroaminosäuren weisen im Gegensatz zu den in Kapitel 3.1 gezeigten Verbindungen **15**, **14** und **18** im NMR-Spektrum zwei Signalsätze auf (Abbildung 5-12). Dadurch wurde die Frage nach der Ursache dieser zwei Signalsätze aufgeworfen.

Die Aufnahme von NMR-Spektren in unterschiedlichen Lösungsmitteln, sowie die Beobachtung von Austauschsignalen in den ROESY-Spektren zeigte, dass es sich bei den zwei Signalsätzen um zwei Konformere handeln musste.



monocyclische DHAA

Zwei Signalsätze im
NMR-Spektrum

bicyclische DHAA
14, 15, 18

Ein Signalsatz im
NMR-Spektrum

Abbildung 5-12: Die in Kapitel 5.2 beschriebenen Dehydroaminosäuren (links) zeigen fast alle zwei Signalsätze im NMR-Spektrum. Die in Kapitel 3.1 gezeigten Dehydroaminosäuren (rechts) zeigen dagegen nur einen Signalsatz.

Die Untersuchung von Konformationsisomeren mittels NMR-Spektroskopie ist schon seit vielen Jahren bekannt.^[134] Mit ihr lassen sich innermolekulare Bewegungen verfolgen, die Aktivierungsenergien zwischen 5 und 25 kcal/mol und somit Geschwindigkeitskonstanten von größer als 10^{-4} aufweisen. Dies entspricht Isomeren, die bei Raumtemperatur nicht mehr zu trennen sind. Abbildung 5-13 verdeutlicht dies und zeigt außerdem andere Methoden zur Untersuchung von gehinderten Rotationen und Inversionen.

Die in diesem Kapitel diskutierten Isomere zeichnen sich durch verschiedene Eigenschaften in der NMR-Spektroskopie aus. Zum einen ist das Verhältnis der Signalsätze abhängig von äußeren Bedingungen, wie beispielsweise dem zur Messung verwendeten Lösungsmittel. Es zeigt sich außerdem eine starke Temperaturabhängigkeit der ^1H -NMR-Spektren. So treten bei tiefen Temperaturen die in diesem Fall bei Raumtemperatur beobachteten zwei scharfen Signalsätze auf, bei Temperaturerhöhung findet zunächst eine Verbreiterung der Signale bis hin zur Koaleszenz (die

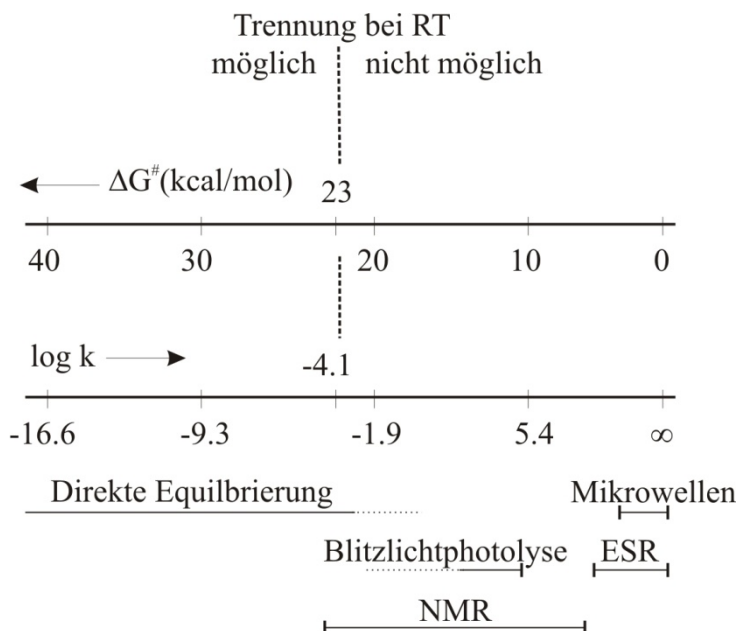


Abbildung 5-13: Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Untersuchung von gehinderten Rotationen und Inversionen. Im Bereich der Aktivierungsenergien von 5 bis 25 kcal/mol ist die NMR-Spektroskopie die Methode der Wahl.^[134]

Temperatur bei der die zwei Signale gerade zusammen fallen) und schließlich das Auftreten eines scharfen Signalsatzes gemittelter Verschiebung statt.

Abbildung 5-14 zeigt ein berechnetes NMR-Spektrum von zwei Kernen, die zwischen zwei Isomeren A und B austauschen. Dabei beträgt das Verhältnis der Isomere B/A = 2:1

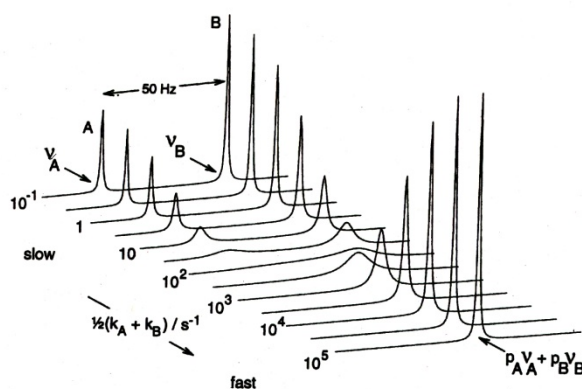


Abbildung 5-14: Ineinander umwandelbare Isomere zeigen im ^1H -NMR-Spektrum bei tiefen Temperaturen zwei scharfe Signalsätze, bei Temperaturerhöhung ist zunächst eine Verbreiterung der Signalsätze und schließlich nur noch ein Signal mittlerer Verschiebung zu beobachten.^[135]

beschriebene Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_r verwenden. Aus k_r lassen sich dann weitere Parameter wie ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger und E_a ermitteln. Die Berechnung von k_r gestaltet sich jedoch schwierig. In den meisten Fällen ist man auf Computerprogramme (FORTRAN^{[136],[137]}) angewiesen, die eine Reihe verschiedener Spektren für verschiedene τ - und k_r -Werte simulieren, die anschließend mit den experimentellen Spektren verglichen werden (τ bezeichnet dabei die mittlere Lebensdauer der Kerne). Aus diesen Daten lassen sich dann im „Trial-and-Error“-Verfahren die richtigen k -Werte ermitteln.^[137]

Eine Vereinfachung dieser Berechnung von k kann für Atome oder Atomgruppen mit ursprünglich scharfen Signalen gleicher Intensität getroffen werden. In diesem Fall lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante am Koaleszenzpunkt (k_c) über die Gleichung 1 ermitteln.^[137]

$$k_c = \frac{\pi \delta \nu}{\sqrt{2}} = 2.22 \delta \nu \quad (1)$$

(unsymmetrischer Austausch). Bei tiefen Temperaturen findet ein langsamer Austausch statt, der in zwei hochaufgelösten Signalen resultiert. Erhöht man die Temperatur und damit die Austauschrate k , findet zunächst die beschriebene Verbreiterung der Signale und schließlich das Auftreten eines gemittelten Signales geringer Linienbreite statt.

Bei thermisch induzierten Umwandlungsprozessen (z.B. Rotation, Inversion) lässt sich die

mit $\delta\nu = \nu_A - \nu_B =$ Differenz der Resonanzfrequenzen der beiden Kerne A und B.

Diese Geschwindigkeitskonstante k_c erlaubt mit Hilfe der Eyring-Gleichung (2) eine Abschätzung der Energiebarriere am Koaleszenzpunkt.^[137]

$$\Delta G^\ddagger = RT \left(23.76 - \ln \frac{k}{T} \right) = RT_c \left(22.96 + \ln \frac{T_c}{\delta\nu} \right) \quad (2)$$

Mit: R = allgemeine Gaskonstante, 8.31 JK^{-1}

$\delta\nu = \nu_A - \nu_B =$ Differenz der Resonanzfrequenzen der beiden Kerne A und B

T = Temperatur

$T_c =$ Koaleszenztemperatur

k = Geschwindigkeitskonstante

$\Delta G^\ddagger =$ Freie Aktivierungsenthalpie.

Eine weitere Eigenschaft der in diesem Kapitel beschriebenen Konformere stellt das Auftreten von Austauschsignalen in Spektren, deren Pulssequenzen eine Mischzeit t_M beinhalten (EXSY- oder ROESY-/NOESY-Spektren) dar.^{[137],[138],[139]} In Fällen des auf der NMR-Skala langsamen Austauschs zweier Konformere erhält man im EXSY-Spektrum Kreuzsignale zwischen den Resonanzen, die miteinander austauschen. Bei Abwesenheit von skalaren Spin, Spin-Kopplungen und dem Vorliegen eines 1:1-Verhältnisses der austauschenden Spezies können diese Kreuzsignale ebenfalls verwendet werden, um die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei der gewählten Messtemperatur aus dem Intensitätenverhältnis der Diagonal- und Kreuzsignale und der Mischzeit t_M zu bestimmen (Gleichung (3)).^[137]

$$\frac{I_D}{I_K} \cong \frac{(1-kt_M)}{kt_M} \quad (3)$$

Mit der für EXSY-Spektren verwendeten Pulssequenz können auch zweidimensionale Kern-Overhauser-Spektren (NOESY, ROESY) aufgenommen werden.^[140] In diesem Fall werden zusätzlich zu den Diagonalsignalen sowohl NOE/ROE-Kreuzsignale (also Signale, die von der räumlichen Nähe zweier Kerne herrühren) als auch Austauschsignale detektiert. Ihre Unterscheidung ist mittels phasensensitiver Spektren möglich. Die NOE/ROE-Signale haben ein negatives Vorzeichen, die Diagonal- und Austauschsignale zeigen dagegen ein positives Vorzeichen. Im Falle von Makromolekülen treten im NOE-Spektrum jedoch aufgrund des massenabhängigen Vorzeichenwechsels auch

positive NOE-Signale auf, eine Unterscheidung zwischen NOE- und Austauschsignalen ist dann nicht mehr möglich.^[141] Dieser Effekt bleibt bei ROESY-Spektren aus, es empfiehlt sich daher, für die Analyse von Austauschprozessen stets mit ROESY-Spektren zu arbeiten. Aufgrund der identischen Pulssequenzen zwischen EXSY und NOESY/ROESY-Spektroskopie, können auch die beiden letztgenannten über die Integration der Kreuz- und Diagonalsignale zur Bestimmung von Austauschraten herangezogen werden. Das Integral des Kreuzsignals ist dabei direkt proportional zur Austauschrate.^[141]

Es gibt verschiedene Gründe für das Auftreten der hier beschriebenen Isomere. Es kann sich dabei sowohl um gehinderte Rotationen als auch um Inversionen handeln.

Das wohl bekannteste Beispiel im Bereich der gehinderten Rotationen ist der partielle Doppelbindungscharakter von Amidbindungen (Abbildung 5-15). Dieser ist wohl am besten am DMF-Molekül untersucht worden ^{[134],[142],[143],[144]}, welches eine Rotationsbarriere von 21.7 kcal/mol aufweist, spielt aber auch bei Peptiden eine große Rolle.^[145]

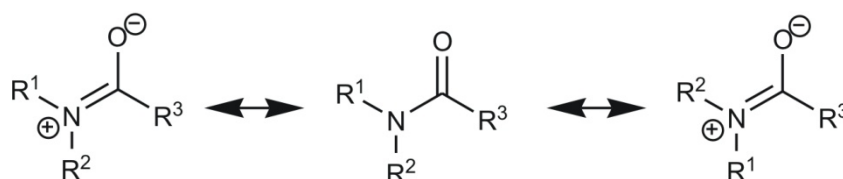


Abbildung 5-15: Der partielle Doppelbindungscharakter von Amidbindungen, der hier anhand der mesomeren Grenzstrukturen veranschaulicht ist, führt im NMR-Spektrum zu zwei temperaturabhängigen Signalsätzen.

Eine gehinderte Rotation kann außer von partiellen Doppelbindungen auch von einer sterischen Hinderung hervorgerufen werden. Einige Beispiele dazu sind in Abbildung 5-16 gezeigt.

Das unsubstituierte 1,1'-Binaphthyl weist beispielsweise eine Rotationsbarriere von 23.5 kcal/Mol auf ^[146] und die beiden Isomere können bei Raumtemperatur getrennt werden (vgl. Abbildung 5-13). Eine Substitution des 1,1'-Binaphthyls in den Positionen 2,2' oder 8,8' führt zu einer deutlichen Erhöhung der Barriere.^[147] So beträgt zum Beispiel die Rotationsbarriere des häufig als chiralen Auxiliars verwendeten 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diols (BINOL) 37 kcal/Mol (bestimmt in Naphthalin).^[148]

Eine Studie der Rotationsbarriere einer sp^2 - sp^3 -Einfachbindung wurde von Casarini und Mazzanti am Beispiel von Carbinolderivaten publiziert.^[149] Die Aktivierungsbarrieren der Umwandlung der beiden Isomere ineinander wurden mit Hilfe temperaturabhängiger NMR-Experimente bestimmt und ergaben abhängig von den Resten R Werte zwischen 7.3 kcal/Mol (für R = Me) und 29.3 kcal/Mol (für R = *t*Bu). Im letztgenannten Fall wurden also bei RT trennbare, stabile Atropisomere erhalten.

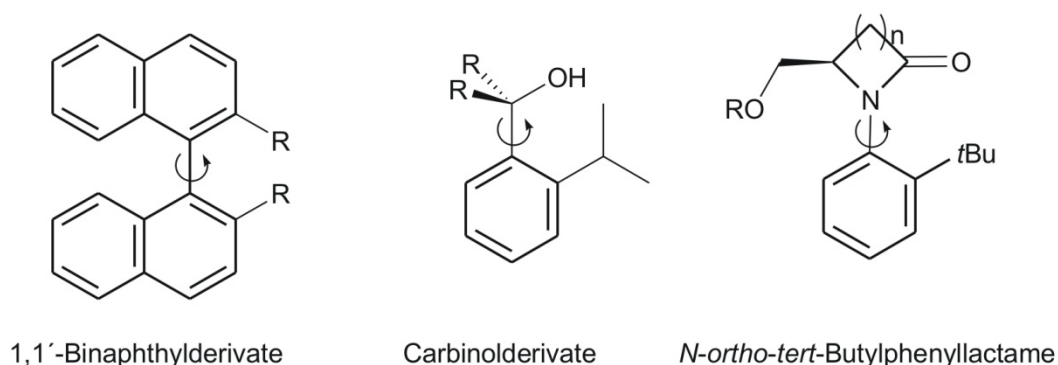


Abbildung 5-16: Beispiele für Moleküle, die eine gehinderte Rotation um die mit einem Pfeil markierte Bindung besitzen. Abhängig von ihren Resten R (R = H, OAlkyl für die Binaphthylderivate, R = Alkyl für die Carbinol- und *N*-ortho-*tert*-Butylphenyllactame) zeigen sie unterschiedlich große Rotationsbarrieren. Einige ihrer Isomere, wie z.B. das häufig als axial chirales Auxiliar verwendete BINOL (1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol) lassen sich sogar bei Raumtemperatur trennen.

Ein Beispiel für eine gehinderte Rotation um C-Het-Bindungen wurde im Jahr 2000 von Taguchi *et al.* publiziert.^[150] Sie untersuchten die Eigenschaften verschiedener *N*-ortho-*tert*-Butylphenyllactame und fanden dabei abhängig von der Ringgröße des Lactams unterschiedliche Barrieren. Für den Fall des Sechsringlactams konnten bei Raumtemperatur stabile Isomere (vgl. Abbildung 5-13) mit einer Rotationsbarriere von 28.3 kcal/Mol gefunden werden.

Neben gehinderten Rotationen können auch Inversionen die Ursache für das Auftreten zweier temperaturabhängiger Signalsätze sein. Dies können Inversionen am Stickstoffatom, aber auch an anderen pyramidal angeordneten Atomen, wie beispielsweise Carbanionen, Oxoniumsalzen oder anderer zentraler Atome der gleichen Gruppe im Periodensystem, deren räumliche Struktur mit denen der Amine isoster ist, sein.^{[134],[151],[152],[153]}

Eine zweite Möglichkeit stellt die Inversion eines oder mehrerer Ringe in cyclischen Systemen dar. Dieser sogenannte *ring flip* wurde besonders im Cyclohexanmolekül und einer Vielzahl seiner Derivate untersucht.^[154]

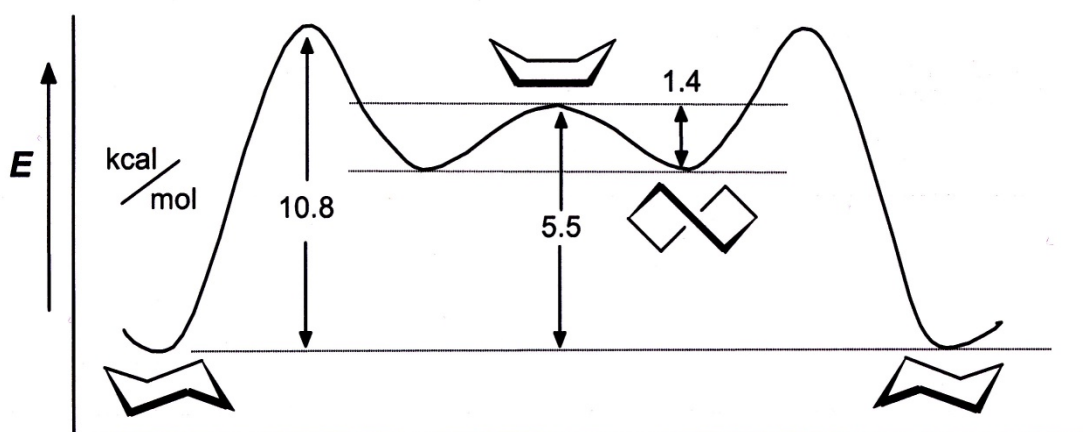


Abbildung 5-17: Cyclohexan kann in verschiedenen Konformationen vorliegen, deren Energiebarrieren für die Umwandlung ineinander zwischen 1.4 und 10.8 kcal/mol liegt.

Abbildung 5-17 zeigt einige wichtige Konformere des Cyclohexanmoleküls, sowie das für die Umwandlung der Konformere ineinander relevante Energiediagramm.^[155] Es zeigte sich, dass die Energiebarriere für die Ringinversion der beiden Sessel für das unsubstituierte Cyclohexanmolekül 10.8 kcal/Mol beträgt. Dies entspricht bei 25 °C einer

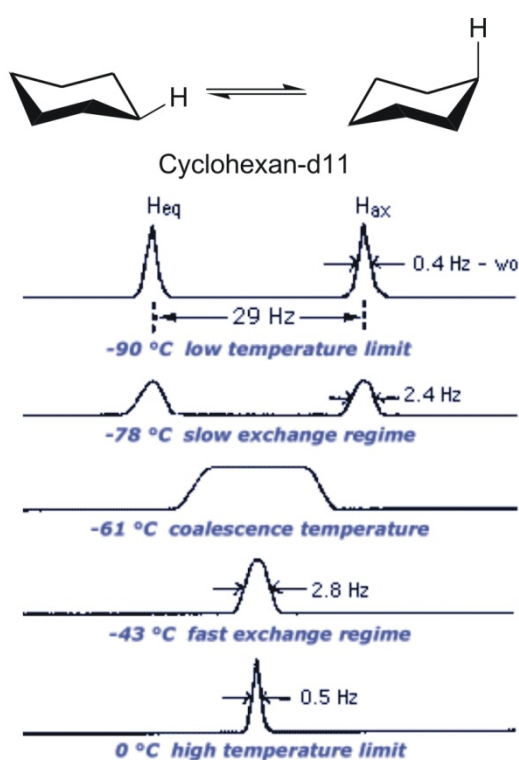


Abbildung 5-18: Temperaturabhängige ¹H-NMR-Spektren von Cyclohexan-d11.

Da Cyclohexan-d11 bei Ausschalten der

Inversionsrate von $2 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$.^[156] Bei Substitution des Cyclohexanringes wird diese Barriere abhängig vom eingeführten Rest größer. Nach $-\Delta G^0 = RT \ln K$ erhält man den Unterschied der freien Enthalpie der beiden dann nicht mehr energetisch äquivalenten Ringe. Der rechte Teil dieser Gleichung stellt den sogenannten A-Wert dar. Dieser wird in kcal/mol angegeben und ist positiv, wenn der Substituent die equatoriale Position bevorzugt. Der A-Wert beträgt beispielsweise für eine *tert*-Butylgruppe 21.^[137]

Für die NMR-Untersuchungen der Cyclohexanderivate machte man sich die unterschiedliche chemische Verschiebung

Spin-Spin-Wechselwirkungen des Protons mit den Deuterium-Kernen besonders einfache Spektren zeigt, wurden zahlreiche NMR-Messungen an diesem Molekül durchgeführt. Abbildung 5-18 zeigt die temperaturabhängigen Spektren des Cyclohexan-d₁₁.^[157] Bei tiefen Temperaturen (unterhalb von -61 °C) beobachtet man zwei getrennte Signale für die beiden Ringkonformeren, wobei das tieffeldigere dem equatorialen Proton und das hochfeldigere dem axialen Proton zugeordnet werden konnte. Die Koaleszenz erfolgt bei einer Temperatur von -61 °C, oberhalb dieser Temperatur wird zunächst ein verbreitertes und schließlich ein scharfes gemitteltes Signal beobachtet.

Für die in Kapitel 5.2 beschriebenen Dehydroaminosäuren wurden sowohl lösungsmittelabhängige als auch temperaturabhängige ¹H-NMR-Spektren sowie 2D-NMR-Spektren zur Zuordnung der Signale und ROESY-Spektren zur Beobachtung der Austauschsignale aufgenommen.

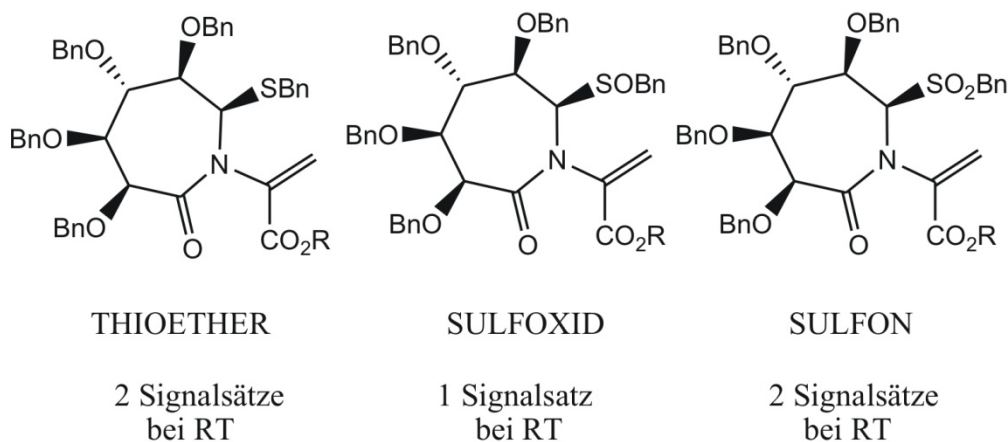
Abbildung 5-19 zeigt eine Übersicht der untersuchten Moleküle. Sie können in drei Gruppen eingeteilt werden. Die als Benzylether geschützten Dehydroaminosäuren wurden durch Oxidation des Schwefels, sowie Substitution des Esters variiert. Dabei wurden drei verschiedene Estergruppen (Methyl, Benzyl und Isopropyl) verwendet, um ihre Auswirkung auf die beiden Signalsätze zu untersuchen. Für alle drei Ester wurden sowohl die Sulfoxide als auch die Sulfone durch Oxidation mit *m*CPBA synthetisiert. Die Sulfoxide wurden dabei in allen Fällen diastereomerenrein erhalten, es konnte jedoch nicht geklärt werden, um welches Diastereomer es sich handelt.

Bei der zweiten untersuchten Verbindungsklasse handelt es sich um ein α,β -ungesättigtes Monoeliminierungsprodukt, das bei Verwendung einer größeren Menge NaH bei der Synthese der Dehydroaminosäure auftritt.

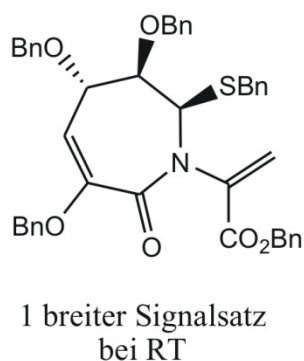
Als drittes Grundgerüst wurden Bisacetonid-geschützte Dehydroaminosäuren synthetisiert und auf ihre konformationellen Eigenschaften hin untersucht.

In den folgenden Kapiteln werden zunächst die durchgeführten NMR-Experimente und deren Ergebnisse der hier gezeigten Verbindungen nacheinander beschrieben. Auf die Ursache der vorliegenden zwei Signalsätze wird dann abschließend in Kapitel 5.3.4 näher eingegangen.

Unterschiedliche Oxidationsstufen des Schwefels



Monoelimierungsprodukt



Bis-Acetonide

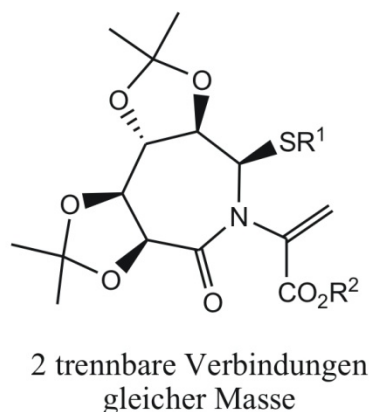


Abbildung 5-19: Es wurden verschiedene Dehydroaminosäurederivate synthetisiert und auf ihre Konformationseigenschaften hin untersucht. Dazu wurden prinzipiell drei verschiedene Grundgerüste (die Benzylether, ein Monoelimierungsprodukt und die Acetonidreihe) synthetisiert, die anschließend durch Variation der Schutzgruppen sowie des Oxidationsgrades des Schwefels weiter modifiziert werden konnten. Abhängig von diesen Grundgerüsten sowie Variationen wurden unterschiedliche konformationelle Eigenschaften mittels NMR-Spektroskopie beobachtet.

5.3.1 Einfluss der Oxidationsstufe des Schwefels auf das Konformerengleichgewicht der cyclischen Dehydroaminosäuren

In der Benzylreihe zeigten sich starke Unterschiede der NMR-Spektren in Abhängigkeit des Oxidationsgrades des Schwefels. So weisen die Thioether und die Sulfone jeweils

zwei Signalsätze auf, deren Intensitätenverhältnis stark vom zur Messung verwendeten Lösungsmittel abhängt. Das Sulfoxid zeigte dagegen nur einen Signalsatz. In Tabelle 13 sind die Verhältnisse der Signalsätze in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel aufgelistet.

Tabelle 13: Übersicht über die Signalsätze der Dehydroaminosäuren, die eine starke Lösungsmittelabhängigkeit zeigen.

Molekül- Nummer	R ¹	R ²	Verhältnis in DMSO-d6	Verhältnis in CDCl ₃
13	Bn	SBn	85:15	58:42
12	Me	SBn	83:17	57:43
58	<i>i</i> Pr	SBn	85:15	58:42
61	Bn	SOBn	100:0	100:0
62	Me	SOBn	100:0	100:0
63	<i>i</i> Pr	SOBn	100:0	100:0
64	Bn	SO ₂ Bn	65:35	72:28
65	Me	SO ₂ Bn	66:34	74:26
66	<i>i</i> Pr	SO ₂ Bn	65:35	79:21

Zur Ermittlung dieser Verhältnisse wurde die entsprechende Probe zunächst in CDCl₃ gelöst und ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in DMSO-d₆ aufgenommen und erneut ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Für die Berechnung des Verhältnisses der Signalsätze wurden dann die Integrale der gut separierten Doppelbindungspeaks verwendet. Abbildung 5-20 zeigt beispielhaft an den ¹H-NMR-Spektren der Verbindung **12** in CDCl₃ (oben) und DMSO-d₆ (unten) wie sich die Verhältnisse der Signalsätze je nach verwendetem Lösungsmittel verändern.

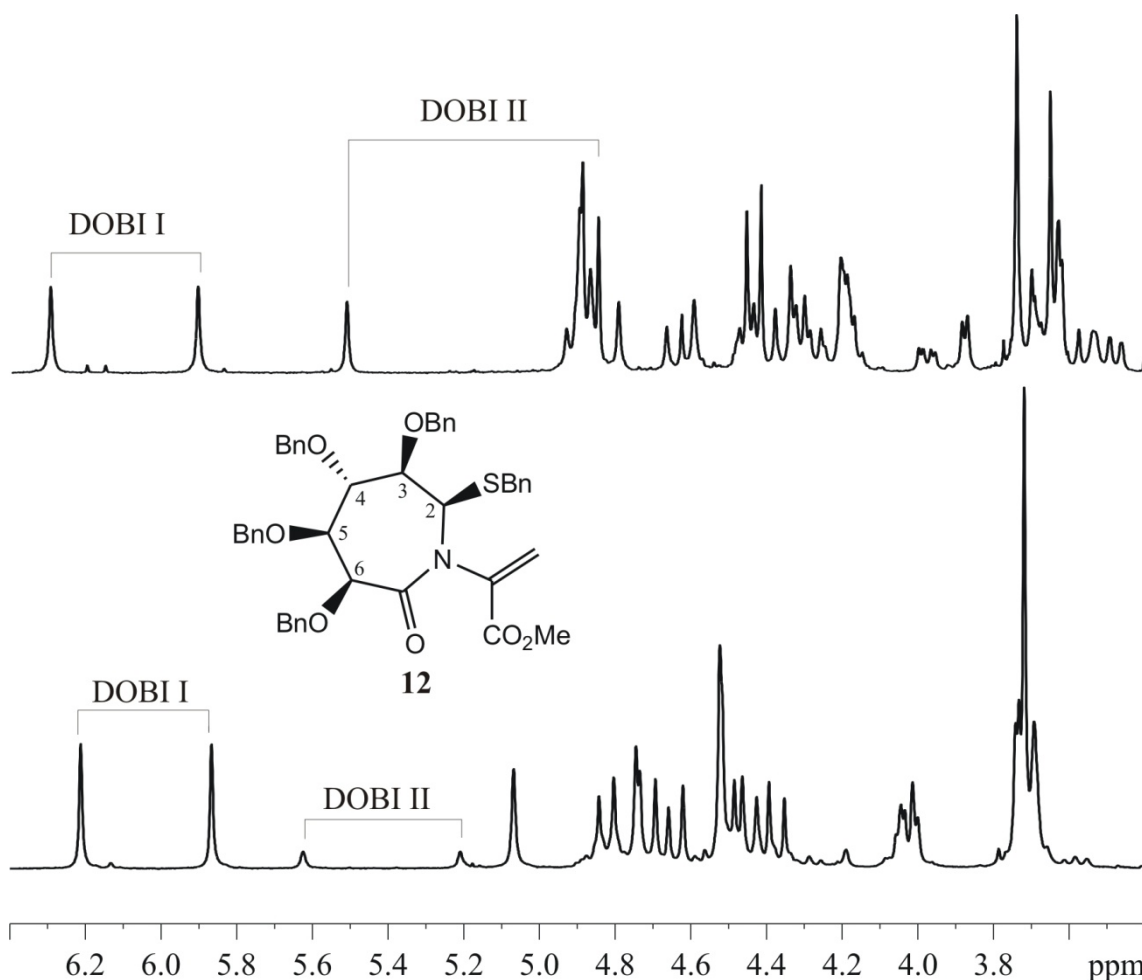
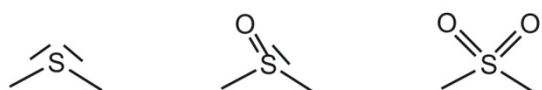


Abbildung 5-20: Die Verbindung 12 zeigt, wie die anderen in diesem Kapitel beschriebenen DHAA, bei Wechsel des deuterierte Lösungsmittels unterschiedliche Verhältnisse der Signalsätze im NMR-Spektrum. Oben: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 12 in CDCl_3 (300 MHz, 300 K). Unten: Identischer Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 12 in DMSO-d_6 (300 MHz, 300 K).

Bei diesen Experimenten zeigte sich zum einen, dass eine starke Lösungsmittelabhängigkeit vorhanden ist, was ein Beweis für zwei ineinander umwandelbare Isomere ist. Zum Zweiten konnte beobachtet werden, dass die Variation des Esters kaum einen Einfluss auf die Verhältnisse der Signalsätze hat. Die Änderung der Oxidationsstufe des Schwefels dagegen führt zu einer starken Veränderung der Gleichgewichtslage der beiden Isomere. Bei den Sulfoxiden tritt sogar nur noch ein Signalsatz auf, bei den Sulfonen dagegen existieren wieder zwei Signalsätze mit, im Vergleich zu den Thioethern, stark abweichenden Verhältnissen. Dies zeigt, dass die Verbindungen mit symmetrisch substituiertem Schwefel zwei, die Verbindungen mit unsymmetrisch substituiertem Schwefel dagegen nur einen Signalsatz im NMR-Spektrum aufweisen (Abbildung 5-21).

Diese Beobachtungen der Lösungsmittelabhängigkeiten waren bereits ein guter Beweis



Thioether Diast.reines Sulfoxid Sulfon
 symm. subst. unsymm. subst. symm. subst.

für das Vorhandensein von zwei Konformationsisomeren mit einer relativen hohen Barriere. Dies konnte durch die Aufnahme von Temperaturreihen und ROESY-Spektren bestätigt werden, die im Folgenden beispielhaft nur für Verbindung **12** gezeigt sind.

Abbildung 5-21: Die Verbindungen mit symmetrisch substituiertem Schwefel zeigen zwei, die Verbindungen mit unsymmetrische substituiertem Schwefel dagegen nur einen Signalsatz im NMR-Spektrum.

Die Temperaturreihen wurden alle in DMSO-d₆ durchgeführt und es wurden ¹H-NMR-Spektren im Temperaturbereich von 300 K bis 350 K aufgenommen. Dabei wurde die Temperaturerhöhung in 10 K-Schritten vorgenommen.

Abbildung 5-22 zeigt die für Verbindung **12** gemessene Temperaturreihe. Bei RT (300 K) sieht man zwei scharfe Signalsätze im ¹H-NMR-Spektrum, die gut an den separierten olefinischen Signalen unterschieden werden können. Bei Erhöhung der Temperatur kann die für zwei ineinander umwandelbare Isomere erwartete Verbreiterung der Signale, sowie ein „Aufeinander zuwandern“ der beiden Signalsätze beobachtet werden (vgl. auch Abbildung 5-14 und Abbildung 5-18). Auch dies ist besonders gut an den olefinischen Protonen zu erkennen.

Für die Beobachtung nur noch eines scharfen, gemittelten Signalsatzes wäre eine Temperatur von über 350 K nötig gewesen. Die geringe Intensität des Nebensignalsatzes macht die Bestimmung der Koaleszenztemperatur fast unmöglich. Es ist jedoch an den olefinischen Signalen zu erkennen, dass bei den Messungen bis zu einer Temperatur von 350 K nach wie vor eine zunehmende Verbreiterung der Signale auftritt. Daraus lässt sich schließen, dass die Koaleszenztemperatur oberhalb von 350 K liegt.

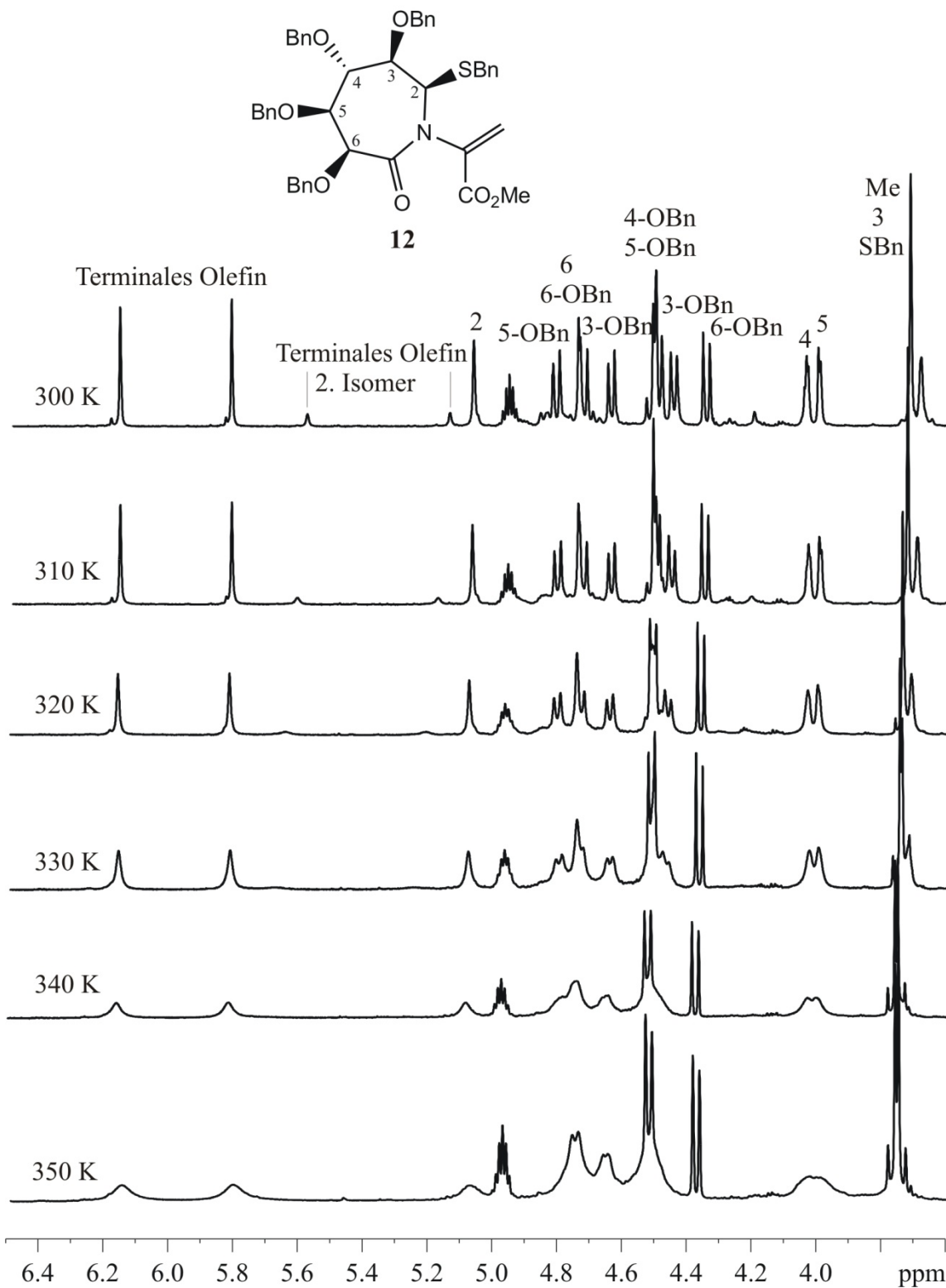


Abbildung 5-22: ¹H-NMR-Spektren (500 MHz, DMSO-d₆) der Verbindung 12 bei verschiedenen Temperaturen (300-350 K, in 10 K-Schritten). Es zeigt sich deutlich eine Verbreiterung sowie ein „Aufeinander zuwandern“ der beiden Signalsätze bei Erhöhung der Temperatur. Für die Beobachtung nur noch eines scharfen Signalsatzes wäre jedoch eine noch höhere Temperatur nötig gewesen.

Abbildung 5-23 zeigt einen Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum der Verbindung **12**. Dargestellt ist der olefinische Bereich des Spektrums, da dieser eine gute Signalseparation aufweist. Es sind zum einen Signale negativer Phase (grau dargestellt, ROE-Signale) zu beobachten, welche die räumliche Nähe der Protonen anzeigen. Außerdem treten noch positive Kreuzsignale (schwarz dargestellt) auf, welche die für zwei ineinander umwandelbare Isomere erwarteten Austauschsignale zwischen den Signalsätzen darstellen.

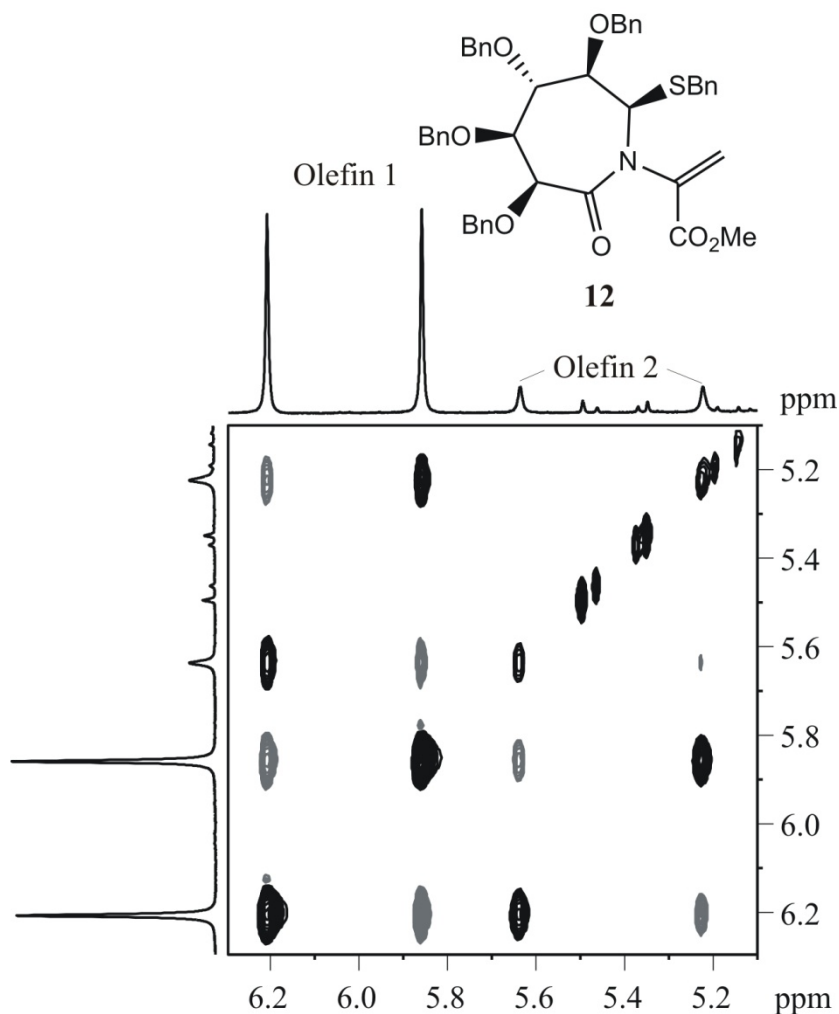


Abbildung 5-23: Das ROESY-Spektrum der Verbindung **12** (500 MHz, 300 K, DMSO-d₆, Ausschnitt des olefinischen Bereichs) zeigt sowohl die erwarteten ROE-Kontakte (grau) als auch Austauschsignale zwischen den Signalen unterschiedlicher Signalsätze (schwarz). Positive Signale (Diagonal- und Austauschsignale) sind schwarz, Signale negativer Phase (ROE-Signale) grau dargestellt.

Es konnte also durch die Abhängigkeit der Verhältnisse der beiden Signalsätze von dem zur NMR-Messung verwendeten Lösungsmittel, durch die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen sowie durch die Beobachtung von

Austauschsignalen im ROESY-Spektrum gezeigt werden, dass es sich bei den zwei Signalsätzen der hier gezeigten Dehydroaminosäuren um Konformationsisomere handelt. In Kapitel 5.3.4 wird näher darauf eingegangen, warum es sich dabei vermutlich um eine gehinderte Rotation und nicht um eine Ringinversion mit einer hohen Barriere handelt.

5.3.2 Konformationelle Eigenschaften der monoeliminieren, cyclischen DHAA

Das in den Kapiteln 5.2 und 5.3 beschriebene Monoeliminierungsprodukt **57** zeigt in DMSO im Gegensatz zu der in Kapitel 5.3.1 diskutierten Benzylreihe bereits bei Raumtemperatur (300 K) einen verbreiterten Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum.

In Abbildung 5-24 ist die Temperaturreihe der Verbindung **57** in DMSO- d_6 in einem Temperaturbereich von 300 K bis 350 K dargestellt. Es zeigt sich, dass die bei Raumtemperatur verbreiterten Signale mit zunehmender Temperatur erwartungsgemäß schärfer werden. Aus diesem Grund wurden auch die 2D-Spektren zur Signalzuordnung bei 350 K aufgenommen. Bei tieferen Temperaturen (< 300 K) sollten die verbreiterten Signale zunächst noch breiter werden und schließlich in zwei getrennte Signalsätze übergehen. Diese Messungen waren jedoch in DMSO- d_6 nicht möglich, da dieses bei $18\text{ }^\circ\text{C}$ in den festen Aggregatzustand übergeht.

Es wurde deshalb ein Lösungsmittelwechsel vorgenommen, um diese Messungen bei tieferen Temperaturen durchführen zu können. Die Verbindung **57** wurde in CDCl_3 gelöst und ein ^1H -NMR-Spektrum bei RT (300 K) aufgenommen. Auch hier zeigte sich wie schon bei den Messungen in DMSO- d_6 , dass bereits bei dieser Temperatur eine Verbreiterung insbesondere der olefinischen Signale auftritt. Eine Messung bei höheren Temperaturen, um den Übergang zu einem scharfen Signalsatz zu beobachten, gestaltete sich in CDCl_3 aufgrund des Siedepunktes von Chloroform ($60.9\text{ }^\circ\text{C}$) schwierig. Stattdessen konnte in diesem Lösungsmittel eine Temperaturreihe von **57** in einem tieferen Temperaturbereich (300 K bis 220 K) aufgenommen werden. Die entsprechenden Spektren sind in Abbildung 5-25 gezeigt. Obwohl die Temperaturerhöhung in 10 K-Schritten erfolgte, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die ^1H -Spektren bei 300 K, 280 K, 260 K, 240 K und 220 K gezeigt. Es war erwartet worden, dass die bei 300 K verbreiterten Signale mit abnehmender Temperatur zunächst eine zunehmende Verbreiterung zeigen und schließlich zwei scharfe, separierte Signalsätze zu beobachten sind (vgl. Abbildung 5-14, Abbildung 5-18 und Abbildung 5-22).

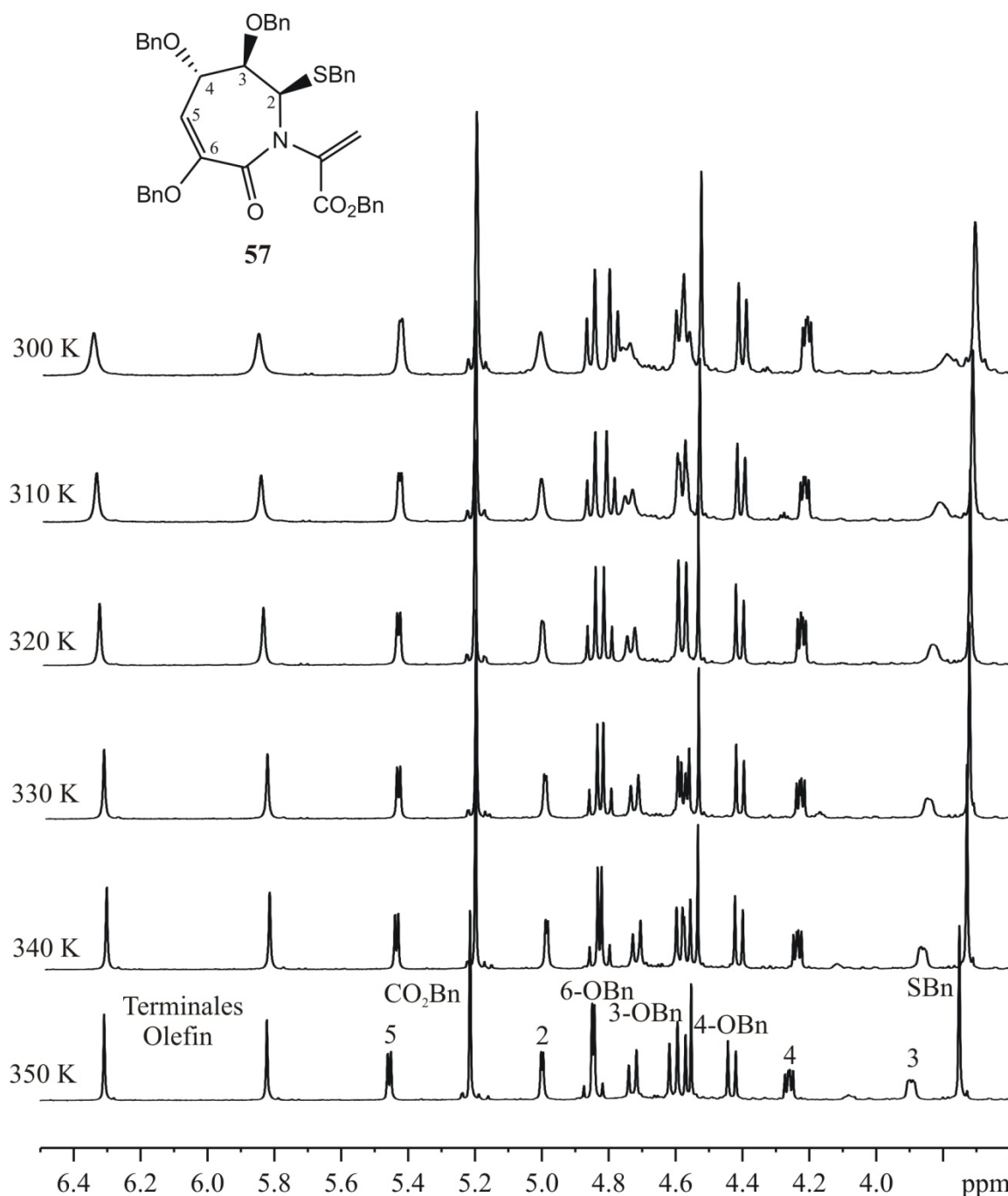


Abbildung 5-24: Temperaturreihe der Verbindung 57 (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K-350 K in 10 K-Schritten).

Tatsächlich trat bei Abkühlung der Probe zunächst eine zunehmende Verbreiterung der Signale, insbesondere der Olefine, auf. Bei weiterer Erniedrigung der Messtemperatur konnten allerdings nicht wie erwartet zwei separierte, scharfe Signalsätze gefunden werden. Stattdessen wurde lediglich ein scharfer Signalsatz beobachtet. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die starke Signalüberlagerung, die auch bei der Benzylreihe (Kapitel 5.3.1) auftrat und die das Identifizieren eines kleineren zweiten Signalsatzes erschwert.

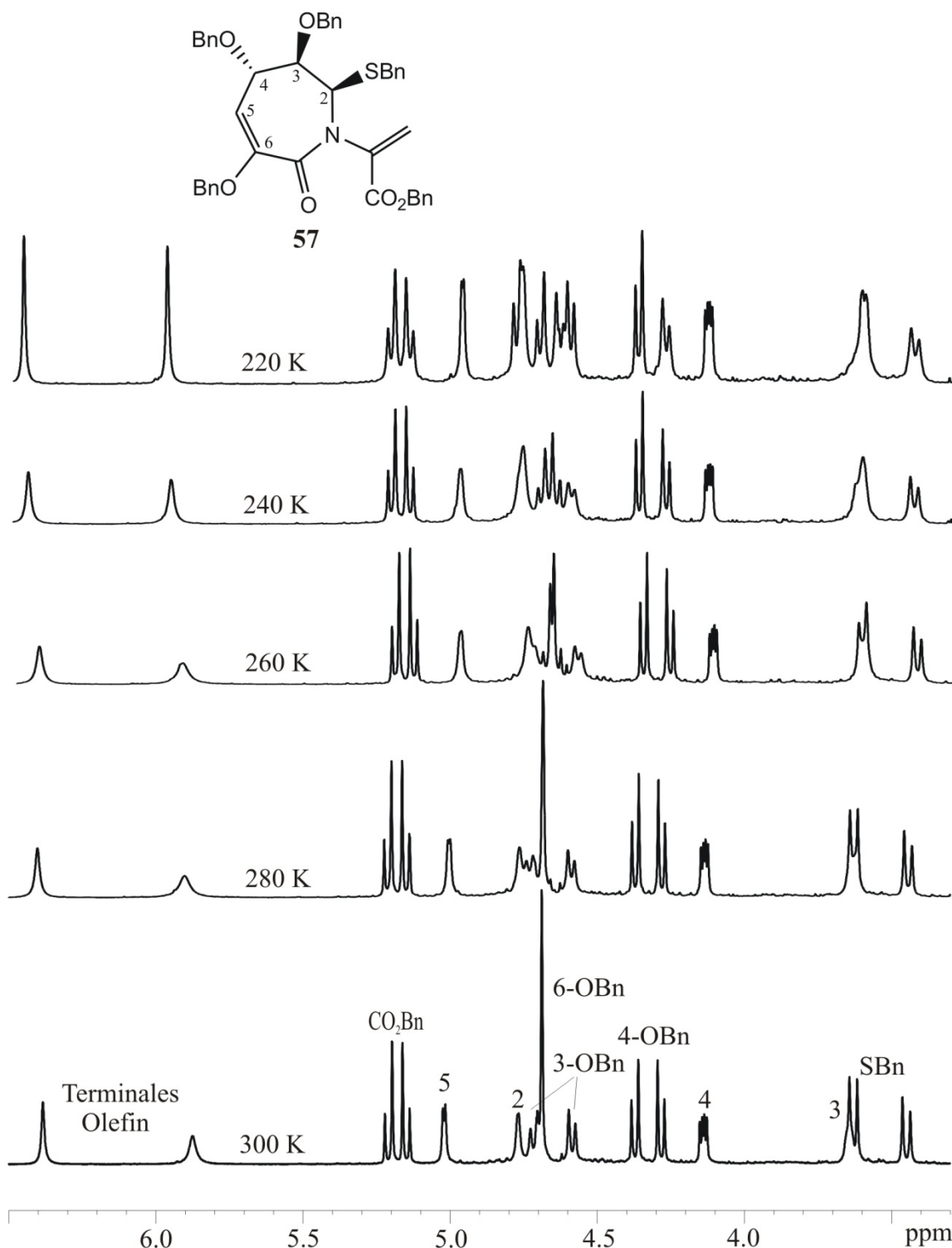
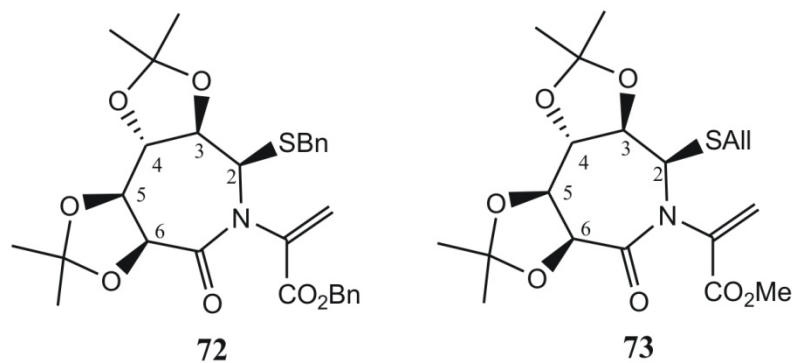


Abbildung 5-25: Temperaturreihe (500 MHz) der Verbindung 57 in CDCl₃ in einem Temperaturbereich von 220 K bis 300 K.

Es kann jedoch anhand der temperaturabhängigen Verbreiterung der Signale, die sowohl in DMSO-d₆ als auch in CDCl₃ beobachtet wurde, davon ausgegangen werden, dass es sich auch hier um zwei ineinander umwandelbare Isomere handelt. Eine Diskussion, um welche Isomere es sich dabei handeln könnte, erfolgt in Kapitel 5.3.4.

5.3.3 Der Einfluss von Acetonidschutzgruppen auf das konformationelle Gleichgewicht der cyclischen Dehydroaminosäuren

Für die beiden in Abbildung 5-26 gezeigten Dehydroaminosäuren wurden ebenfalls zwei



Signalsätze gefunden. Die dazugehörigen Moleküle ließen sich jedoch im Fall der Verbindung **73** säulenchromatographisch trennen. Auch für Verbindung **72** gelang die saubere Isolierung eines der beiden Isomere. In Abbildung 5-27 sind die beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren

Abbildung 5-26: Für die beiden Actonid-geschützten Dehydroaminosäuren **72** und **73** wurden ebenfalls zwei Signalsätze im NMR-Spektrum gefunden, Die dazugehörigen Isomere konnten in diesem Fall jedoch säulenchromatographisch getrennt werden.

der Verbindung **73** bei 300 K dargestellt. Es wird deutlich, dass sich die beiden Signalsätze sehr ähnlich sind und die größten Unterschiede in der chemischen Verschiebung bei den Signalen der Protonen an Position 2, 4 und 6 zu finden sind.

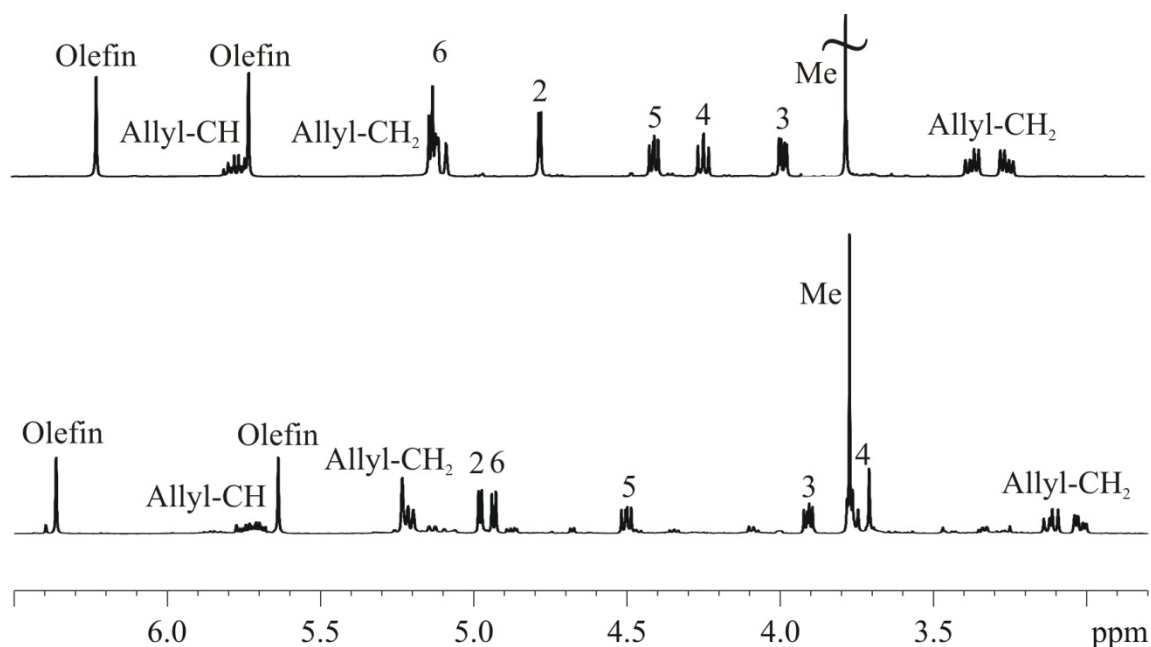
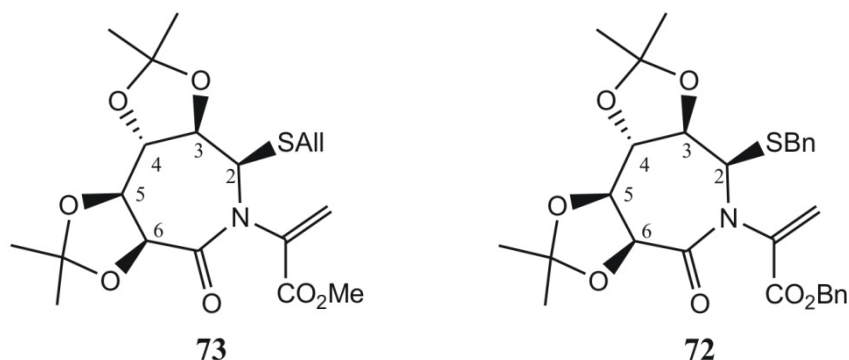


Abbildung 5-27: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden für die Reaktion zu Verbindung **73** (Abbildung 5-26) erhaltenen Isomere, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K).

Es wurde zunächst vermutet, dass unter den basischen Reaktionsbedingungen (NaH als Base, vgl. Kapitel 5.2) eine teilweise Inversion eines Stereozentrums stattgefunden hatte, was zu Diastereomeren und somit zu zwei Signalsätzen im NMR-Spektrum führte. Wahrscheinliche Positionen für diese Epimerisierung stellen die acidesten Stellen im Molekül, nämlich die Positionen 6 und 2 dar. Eine speziell für die Bisacetonidgeschützten Derivate epimerisierungslabile Position könnte außerdem die Position 4 bzw. 3 darstellen, da die Inversion eines dieser Stereozentren von einem *trans* zu einem *cis*-ständigen Acetal führen würde und somit die Ringspannung verringern sollte. Aus diesem Grund wird die Inversion der Position 6 trotz der vergleichsweise hohen Acidität des Protons als unwahrscheinlich angesehen, denn diese hätte das Gegenteil zur Folge. Aus einem sehr stabilen *cis*-Acetonid würde sich bei einer Epimerisierung eine *trans*-ständige Isopropyliden-Gruppe bilden.

Tabelle 14: $^3J_{\text{H/H}}$ -Kopplungskonstanten der Verbindungen 73 und 72.



Kopplungs- partner	$^3J_{\text{H/H}}$ / Hz	$^3J_{\text{H/H}}$ / Hz	$^3J_{\text{H/H}}$ / Hz	$^3J_{\text{H/H}}$ / Hz
	Signalsatz 1	Signalsatz 2	Signalsatz 1	Signalsatz 2
2H/3H	3.7	5.3	3.7	5.2
3H/4H	9.5	8.8	9.2	8.9
4H/5H	8.3	9.4	8.0	9.2
5H/6H	6.2	6.5	6.0	6.0

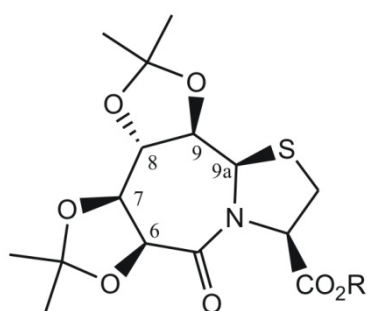
Eine Unterscheidung von Diastereomeren ist insbesondere bei cyclischen Systemen über die Analyse der Kopplungskonstanten möglich. Deshalb wurden sowohl für die

Verbindung **73** als auch für die Verbindung **72** die Kopplungskonstanten in beiden Signalsätzen ermittelt und miteinander verglichen. Diese sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Die Kopplungskonstanten stimmen mit Ausnahme des ehemaligen Brückenkopfes (2-H bzw. 9a-H) gut mit den für Verbindung **71**^[132] und **74**^[158] gefundenen Kopplungskonstanten überein (Tabelle 15).

Tabelle 15: Kopplungskonstanten für die in einer Wannenkongformation vorliegenden Verbindungen 74 und 75.

Kopplungspartner	$^3J_{H/H}$ / Hz	$^3J_{H/H}$ / Hz
	71	74
9aH/9H	7.1	7.3
9H/8H	9.5	9.4
8H/7H	8.0	8.2
7H/6H	6.0	5.9



R = Me: **71**
R = Et: **74**

Die Abweichung der Kopplungskonstante des 2-H bzw. 9a-H-Signals kann durch die Öffnung des Thiazolidinringes und der damit erhöhten konformationellen Flexibilität dieser Position erklärt werden. Alle anderen Kopplungskonstanten der Verbindungen **71**

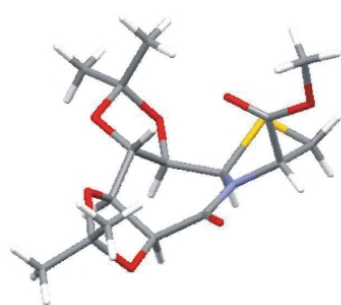


Abbildung 5-28: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von 74.^[132] Der 7-Ring nimmt hier eine Wannenkongformation ein.

und **74** stimmen gut mit den Bisacetonid-geschützten Dehydroaminosäuren **72** und **73** überein, und es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass sie ebenfalls Wannenkongformationen einnehmen. Die Konformation der Bisacetonid-geschützten Verbindungen **71** und **74** konnte unter anderem mithilfe von Kristallstrukturanalysen ermittelt werden. Ein

Ausschnitt aus der Kristallstruktur von Verbindung **71** ist in Abbildung 5-28 dargestellt. Dort ist zu erkennen, dass diese Verbindung im Kristall in einer Wannenkongformation vorliegt. Dies stimmt auch gut mit den ermittelten Kopplungskonstanten überein, so dass

angenommen werden kann, dass auch in Lösung eine Wannenkonformation vorliegt. In diesem Fall nehmen alle Protonen des 7-Ring-Lactams eine axiale Stellung zueinander ein, was zu den beobachteten großen Kopplungskonstanten führt.

Abbildung 5-29 zeigt die zu erwartenden Kopplungskonstanten in der in der Kristallstruktur von **71** gefundenen Wannen- sowie in einer der möglichen Sesselkonformationen. Bei einem Vergleich mit den, für die Bisacetonid-geschützten Dehydroaminosäuren gefundenen, Kopplungskonstanten (Tabelle 14) zeigt sich, dass diese im linken Teil des Moleküls sowohl gut zu der gezeigten Wannen- als auch zu der dargestellten Sesselkonformation passen. In beiden Fällen weisen die Protonen axiale Stellen auf und führen damit zu den gefundenen großen Kopplungskonstanten. Im rechten Teil des Moleküls liegen für die Wannenkonformation ebenfalls axiale Stellungen der Protonen vor, somit sind auch für diese Protonen große Kopplungskonstanten (7-12 Hz) zu erwarten. In der in Abbildung 5-29 dargestellten Sesselkonformation treten dagegen im rechten Molekülteil equatoriale Protonen auf, die zu kleinen Kopplungskonstanten (2-5 Hz) führen. Die für diese Protonen gefunden Kopplungskonstanten liegen im Fall der hier untersuchten Dehydroaminosäuren zwischen 3.7 Hz und 5.3 Hz für die Position 2 und zwischen 6.0 Hz und 6.5 Hz für die Position 6 (vgl. Tabelle 14). Dies zeigt, dass der rechte Molekülteil relativ flexibel ist und die Ringkonformation zwischen der gezeigten Wannen- und Sesselkonformation liegt. Außerdem bestätigt dies die bei dem Vergleich der Kopplungskonstanten mit den Verbindungen **71** und **74** vermutete größere Flexibilität des ehemaligen Brückenkopfes (Position 2 bzw. 9a).

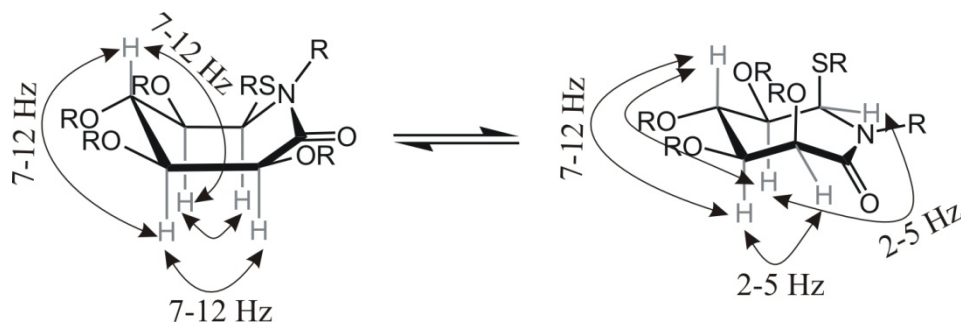


Abbildung 5-29: Die Ringkonformation der Bisacetonid-geschützten Dehydroaminosäuren kann mithilfe der Kopplungskonstanten ermittelt werden. Die links dargestellte Wannenkonformation zeigt ausschließlich große Kopplungskonstanten (7-12 Hz), wohingegen die rechts gezeigte Sesselkonformation im Bereich des Lactams zu kleinen Kopplungskonstanten (2-5 Hz) führt.

Trotz dieser Flexibilität im Bereich des Lactams sollte eine Inversion eines der Stereozentren zu einer erheblichen Änderung der entsprechenden Kopplungskonstante führen. Vergleicht man die für die beiden auftretenden Signalsätze ermittelten

Kopplungskonstanten miteinander (Tabelle 14), stellt man fest, dass sowohl für die Verbindung **73** als auch für **72** lediglich kleine Änderungen auftreten, die nicht mit einer Inversion, sondern lediglich mit einer geringfügigen Änderung der Ringkonformation zu erklären sind.

Aus diesem Grund wird auch für diese Verbindungsklasse vermutet, dass es sich nicht um Konfigurations- sondern um Konformationsisomere handelt, deren Barriere bei Raumtemperatur so hoch liegt, dass sie sich säulenchromatographisch trennen lassen (vgl. Abbildung 5-13). Auch hier wird in Kapitel 5.3.4 näher auf die möglichen Konformere eingegangen.

5.3.4 Diskussion der Struktur der zwei Konformere der cyclischen Dehydroaminosäuren

Bei den in den Kapiteln 5.3.1 bis 5.3.3 beschriebenen Dehydroaminosäuren, die im NMR-Spektrum zwei Signalsätze zeigen, kann es sich prinzipiell um zwei unterschiedliche Konformationsisomere handeln. Dies könnte zum einen aus einer gehinderten Rotation um die in Abbildung 5-30 angedeutete Bindung und zum anderen aus einer gehinderten Ringinversion des Siebenringes resultieren.

Gehinderte Rotation:



Gehinderte Ringinversion:

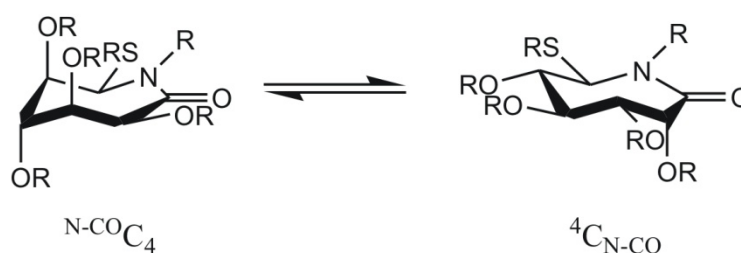


Abbildung 5-30: Bei den zwei Signalsätzen in den NMR-Spektren der DHAA kann es sich entweder um eine gehinderte Rotation um die C-N-Bindung (hier in der Newman-Projektion dargestellt) oder um eine gehinderte Ringinversion zwischen den beiden Sesselkonformationen handeln.

Beide Möglichkeiten sind in Abbildung 5-30 gezeigt und werden in diesem Kapitel diskutiert.

Zur genaueren Analyse wurden soweit möglich alle NMR-Signale zugeordnet und eine Auswertung der Kopplungskonstanten sowie der ROE-Kontakte vorgenommen. Im Falle der Ringinversion sollte eine Unterscheidung anhand der Kopplungskonstanten möglich sein, im Fall der gehinderten Rotation ist man dagegen auf ROE-Kontakte angewiesen.

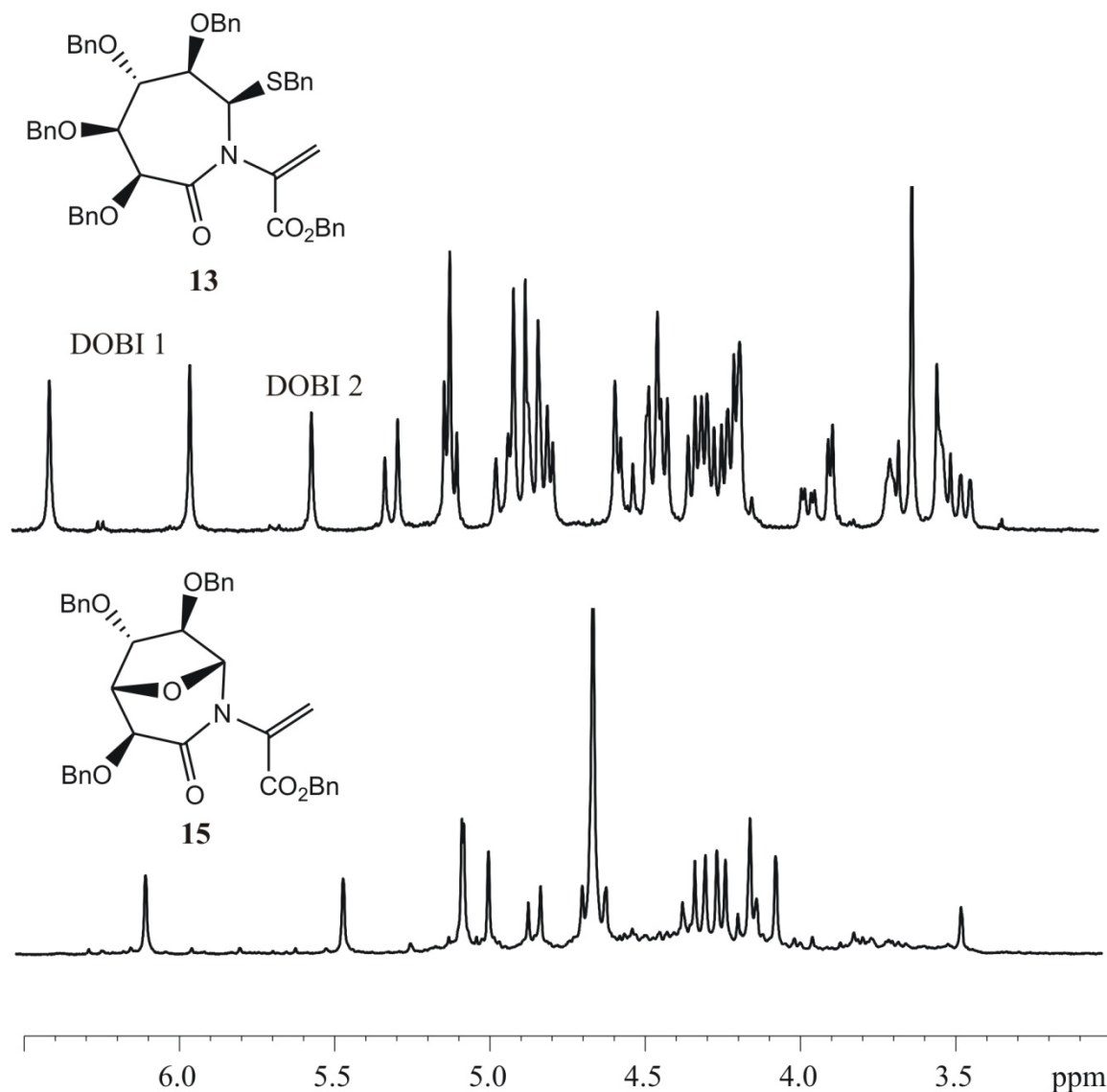


Abbildung 5-31: Bei der Umsetzung der Dehydroaminosäure 13 zu 15 im NMR-Röhrchen konnte beobachtet werden, dass die nicht überbrückte Dehydroaminosäure 13 zwei, die überbrückte Dehydroaminosäure 15 jedoch nur einen Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum zeigt. Die NMR-Spektren wurden in CDCl_3 bei 300 MHz und einer Temperatur von 300 K aufgenommen. Das obere Spektrum zeigt das Edukt vor der Zugabe von TMSOTf, das untere Spektrum zeigt die Reaktionslösung nach 1.5 Tagen.^[52]

Einen ersten Hinweis stellte bereits die Beobachtung dar, dass die zwei Signalsätze nur bei den nicht überbrückten Dehydroaminosäuren (wie in allgemeiner Form in Abbildung 5-30 dargestellt), nicht aber bei den überbrückten Derivaten (wie z.B. **14**, **15** oder **18**, vgl. Abbildung 5-12) zu beobachten waren. Dies konnte für die Reaktion der Verbindung **13** zu **15** bereits während meiner Diplomarbeit gefunden werden.^[52] Dort wurde die Reaktion im NMR-Röhrchen durchgeführt und so konnte der Reaktionsverlauf direkt verfolgt werden. Dabei zeigte sich, dass nach der Umsetzung des Eduktes lediglich ein Signalsatz beobachtet wurde (Abbildung 5-31). Dieselbe Beobachtung wurde für die überbrückten Derivate **14** und **18** im Laufe dieser Arbeit gemacht.

Dennoch brachte diese Beobachtung nicht die Lösung zu der Frage, ob es sich bei den zwei Signalsätzen der nicht überbrückten Dehydroaminosäure-Derivate um eine gehinderte Rotation oder um eine gehinderte Ringinversion handelt. Zwar ist eine Ringinversion bei der Verbindung **15** aufgrund des überbrückten Systems nicht mehr möglich, aber auch die Rotation um die in Abbildung 5-30 angedeutete Bindung sollte nun aufgrund des fehlenden Thiosubstituenten keiner so starken sterischen Hinderung mehr unterliegen.

Eine weitere interessante Beobachtung war, dass auch bei in der Arbeitsgruppe Geyer

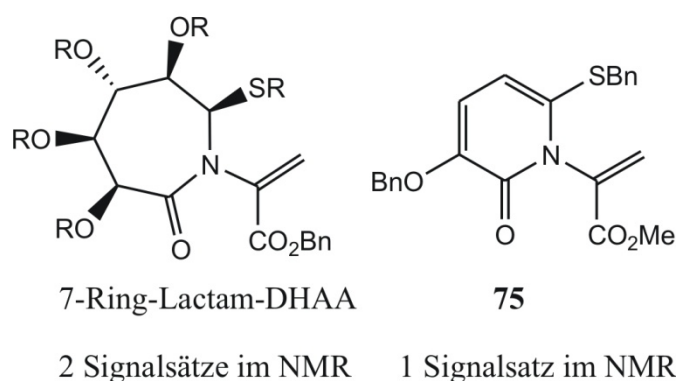


Abbildung 5-32: Das in der Arbeitsgruppe Geyer synthetisierte Hydroxypyridinon **76** zeigt im Gegensatz zu den in dieser Arbeit dargestellten 7-Ring-Lactam-DHAA nur einen Signalsatz im NMR-Spektrum.^[51]

Aufgrund der Planarität dieser Lactamen stattfinden. Aufgrund der Planarität dieser Struktur ist allerdings auch die Ausrichtung der Substituenten zueinander eine andere als bei den Siebenring-Lactamen, so dass auch aufgrund dieses Vergleiches eine Aussage betreffend der Ursache der zwei Signalsätze schwierig ist.

Es wurde deshalb zunächst eine Analyse der Kopplungskonstanten der in den Kapiteln 5.3.1 bis 5.3.3 gezeigten Verbindungen durchgeführt, um Hinweise über ein mögliches

synthetisierten Hydroxypyridinon (**75**), die eine Dehydroaminosäurefunktionalität aufweisen, lediglich ein Signalsatz im NMR-Spektrum gefunden wurde.^[51] Aufgrund der Aromatizität und der damit verbundenen Planarität des Sechsrings kann in diesem System keine Ringinversion wie in den gezeigten Siebenring-

Vorliegen unterschiedlicher Ringkonformationen zu erhalten. Diese Analyse wurde jedoch aufgrund der großen Signalüberlagerung erschwert und konnte deshalb nur für den jeweiligen Hauptsignalsatz durchgeführt werden.

Abbildung 5-33 zeigt die möglichen Ringkonformationen der Siebenring-Lactam-DHAA. Diese Verbindungen können prinzipiell in zwei Sessel- und zwei Wannenkonformationen vorliegen, die anhand ihrer Kopplungskonstanten unterschieden werden können. Natürlich ist auch das Auftreten von Konformationen, die zwischen diesen gezeigten Ringen liegen, möglich, diese sollten gemittelte Kopplungen aufweisen und wurden für diese Analyse zunächst nicht berücksichtigt. Im Falle von axial/axial-ständigen Protonen werden Kopplungskonstanten zwischen 7 und 12 Hz erwartet, axial/equatorial und equatorial/equatorial angeordnete Protonen zeigen dagegen Kopplungskonstanten zwischen 2 und 5 Hz. In Abbildung 5-33 wird deutlich, dass die $^{N-CO}C_4$ und die $B_{4,N-CO}$ -Konformationen anhand der Kopplungskonstanten nicht unterschieden werden können. Alle 3J -Kopplungen sollten zwischen 2 und 5 Hz betragen. Aufgrund der all-axial-Anordnung der Substituenten im Fall der $B_{4,N-CO}$ -Konformation wird diese jedoch als sehr unwahrscheinlich angesehen.

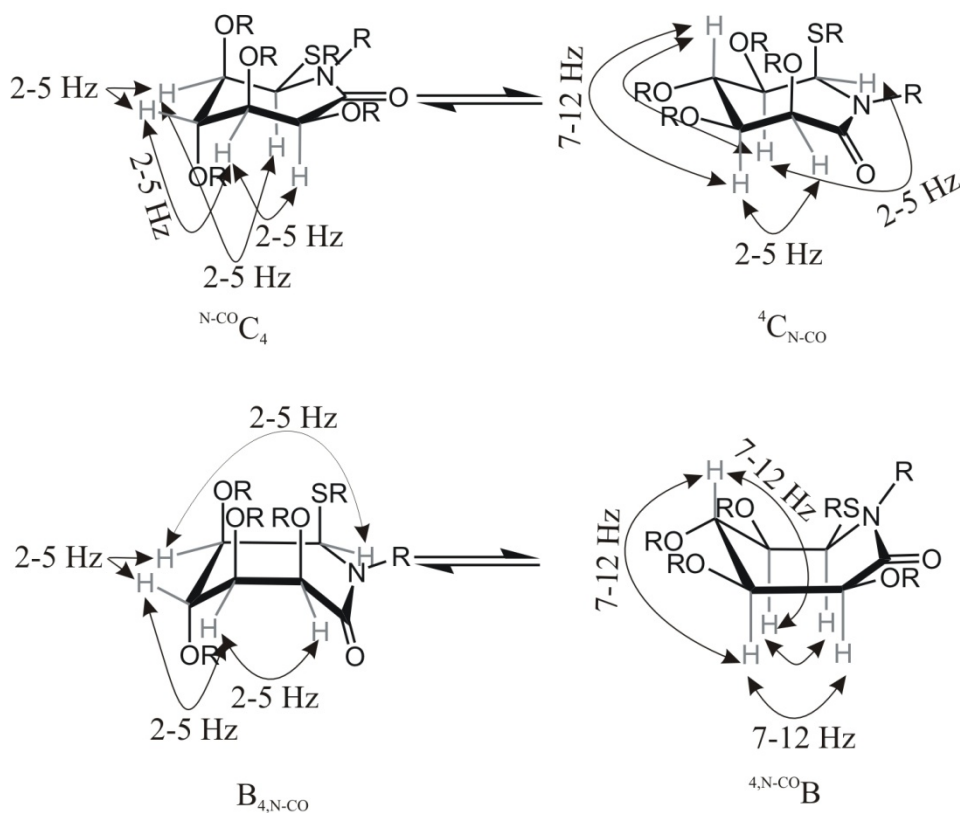
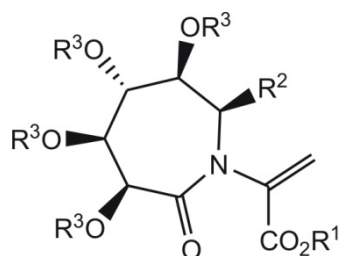


Abbildung 5-33: Die in diesem Kapitel gezeigten 7-Ring-Lactam-DHAA können prinzipiell in zwei Sessel- (oben) und zwei Wannenkongformationen (unten) vorliegen. Diese können anhand der Kopplungskonstanten im 1H -NMR-Spektrum voneinander unterschieden werden.

Tabelle 16: Ermittelte Kopplungskonstanten für die 7-Ring-Lactam-DHAA. Die mit einem – gekennzeichneten Kopplungen konnten aufgrund von Signalüberlagerungen nicht bestimmt werden.



Molekül -Nr.	LM	R ¹ , R ² , R ³	³ J _{2-H/3-H} / Hz	³ J _{3-H/4-H} / Hz	³ J _{4-H/5-H} / Hz	³ J _{5-H/6-H} / Hz
13	DMSO-d6	Bn, Bn, Bn	< 1	3.0	3.0	< 1
12	DMSO-d6	Me, Bn, Bn	< 1	3.0	3.5	< 1
58	DMSO-d6	<i>i</i> Pr, Bn, Bn	< 1	2.0	3.0	< 1
61	CDCl ₃	Bn, SOBn, Bn	< 1	3.3	4.2	< 1
61	DMSO-d6	Bn, SOBn, Bn	1	-	3.4	1.6
62	CDCl ₃	Me, SOBn, Bn	< 1	3.2	4.5	< 1
62	DMSO-d6	Me, SOBn, Bn	< 1	-	3.6	< 1
63	CDCl ₃	<i>i</i> Pr, SOBn, Bn	0.7	3.2	4.3	0.7
63	DMSO-d6	<i>i</i> Pr, SOBn, Bn	< 1	-	4.1	< 1
64	CDCl ₃	Bn, SO ₂ Bn, Bn	4.4	-	9.2	1.2
65	CDCl ₃	Me, SO ₂ Bn, Bn	4.7	-	9.3	< 1
66	CDCl ₃	<i>i</i> Pr, SO ₂ Bn, Bn	4.7	9.8	9.3	1.5

Tabelle 16 zeigt die für die Siebenring-Lactam-DHAA gefundenen Kopplungskonstanten. Leider konnten aufgrund der Signalüberlagerung jeweils nur der Hauptsignalsatz

zugeordnet und die Kopplungskonstanten bestimmt werden. Des Weiteren gelang die Zuordnung aufgrund der Signalsatzverhältnisse für die Thioether nur in DMSO und für die Sulfone nur in CDCl_3 . Die Ermittlung der Kopplungskonstanten ergab, dass das Hauptkonformer der Thioether unabhängig vom Ester in DMSO in der ${}^{\text{N,C-O}}\text{C}_4$ -Konformation vorliegt. Die gleiche Ringkonformation wurde auch für die Sulfoxide, sowohl in DMSO- d_6 als auch in CDCl_3 gefunden. Für die Sulfone gelang die Zuordnung ausschließlich in CDCl_3 . Hier zeigte sich anhand der Kopplungskonstanten, dass das Hauptkonformer in diesem Fall in der invertierten Sesselform, der ${}^4\text{C}_{\text{N,C-O}}$ -Form, vorliegt.

Dies könnte ein Hinweis auf das Vorliegen zweier Ringkonformere mit einer hohen Inversionsbarriere sein. Eine endgültige Erklärung könnte jedoch nur durch die Zuordnung beider Signalsätze im gleichen Lösungsmittel und die Berechnung aller Kopplungskonstanten ermöglicht werden. Da dies aufgrund der großen Signalüberlagerung nicht möglich war, konnte die Ermittlung der Kopplungskonstanten auch keinen endgültigen Aufschluss über die für die zwei beobachteten Signalsätze verantwortlichen Konformere geben.

Aufgrund der zwei in der ${}^4\text{N-CO}^{\text{B}}$ -Wannenkonformation vorliegenden Signalsätze, die für die Bisacetonid-geschützten Dehydroaminosäuren **72** und **73** gefunden wurden und somit gegen einen ring flip als Ursache für die zwei Signalsätze sprechen, sowie der literaturbekannten Inversionsbarrieren für andere cyclische Systeme, die deutlich niedriger liegen,^{[137],[159],[160]} wird ein Auftreten von zwei Signalsätzen im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur aufgrund einer gehinderten Ringinversion jedoch als unwahrscheinlich angesehen.

Neben der Ringinversion besteht außerdem auch die Möglichkeit der gehinderten Rotation um die in Abbildung 5-30 angedeutete Einfachbindung. Eine Möglichkeit diese gehinderte Rotation zu detektieren liegt in der Auswertung der ROESY-Spektren.

Die beiden möglichen Rotamere sowie die Zuordnung der chiralen Achsen sind in Abbildung 5-34 dargestellt und sollten wie angedeutet anhand ihrer ROE-Signale zu unterscheiden sein. Für das Rotamer R1 wird ein Kreuzsignal zwischen einem olefinischen Proton und H-2 erwartet, für das Rotamer R2 sollte ein ROE-Signal zwischen H-2 und einem in R^1 enthaltenen Proton beobachtet werden.

Diese Auswertung gestaltete sich für die Bisactonid-geschützten Dehydroaminosäuren, insbesondere für **73**, am einfachsten, da in diesem Fall eine säulenchromatographische

Auftrennung der beiden Isomere möglich war und somit die Signalüberlagerung, die für die beiden Signalsätze auftritt, ausblieb.

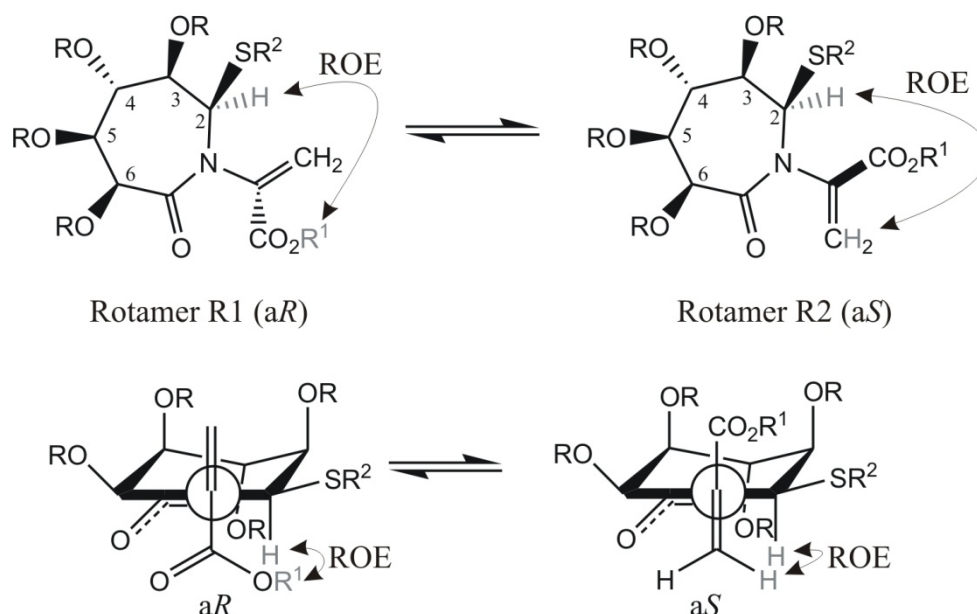


Abbildung 5-34: Die beiden möglichen Rotamere (unten jeweils in der Newman-Projektion abgebildet) R1 (mit der Konfiguration *aR*) und R2 (mit der Konfiguration *aS*) sollten mithilfe eines ROESY-Spektrums zu unterscheiden sein. Im Fall von R1 sollte ein Kreuzsignal zwischen dem H-2 und einem der olefinischen Protonen beobachtet werden, für das Rotamer R2 wird ein Kreuzsignal zwischen H-2 und einem der in R¹ enthaltenen Protonen erwartet.

Abbildung 5-35 zeigt jeweils einen Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum der beiden Isomere. Dort ist zu beobachten, dass im Fall des einen Signalsatzes ein Kreuzsignal zwischen H-2 und dem Methylester zu beobachten ist (graues Kästchen), ein ROE-Signal zwischen H-2 und einem der olefinischen Protonen ist dagegen nicht zu sehen (leeres graues Kästchen). Im Fall des zweiten Signalsatzes (Abbildung 5-35 unten) tritt dagegen ein Kreuzsignal zwischen H-2 und einem der olefinischen Protonen auf (graues Kästchen) und das Signal zwischen H-2 und dem Methylester wird nicht beobachtet. Dies ist ein starker Hinweis auf das Vorliegen der zwei in Abbildung 5-35 dargestellten Rotamere.

Die gleichen Ergebnisse wurden auch für die Dehydroaminosäure **72** durch Analyse der ROESY-Spektren erhalten.

Durch die große Signalüberlagerung sowohl der Signale im ¹H-NMR-Spektrum, als auch durch das Auftreten von ROE- und Austauschsignalen im ROESY-Spektrum, war die Analyse der zwei Signalsätze mithilfe der ROE-Signale für die anderen Dehydroaminosäuren (Benzylreihe, Kapitel 5.3.1) leider nicht möglich. Auch für das Monoeliminierungsprodukt **57** (Kapitel 5.3.2) war diese Analyse nicht möglich, da in

diesem Fall lediglich ein breiter, aber nicht zwei scharfe Signalsätze, deren ROE-Signale sich hätten vergleichen lassen, gefunden wurden.

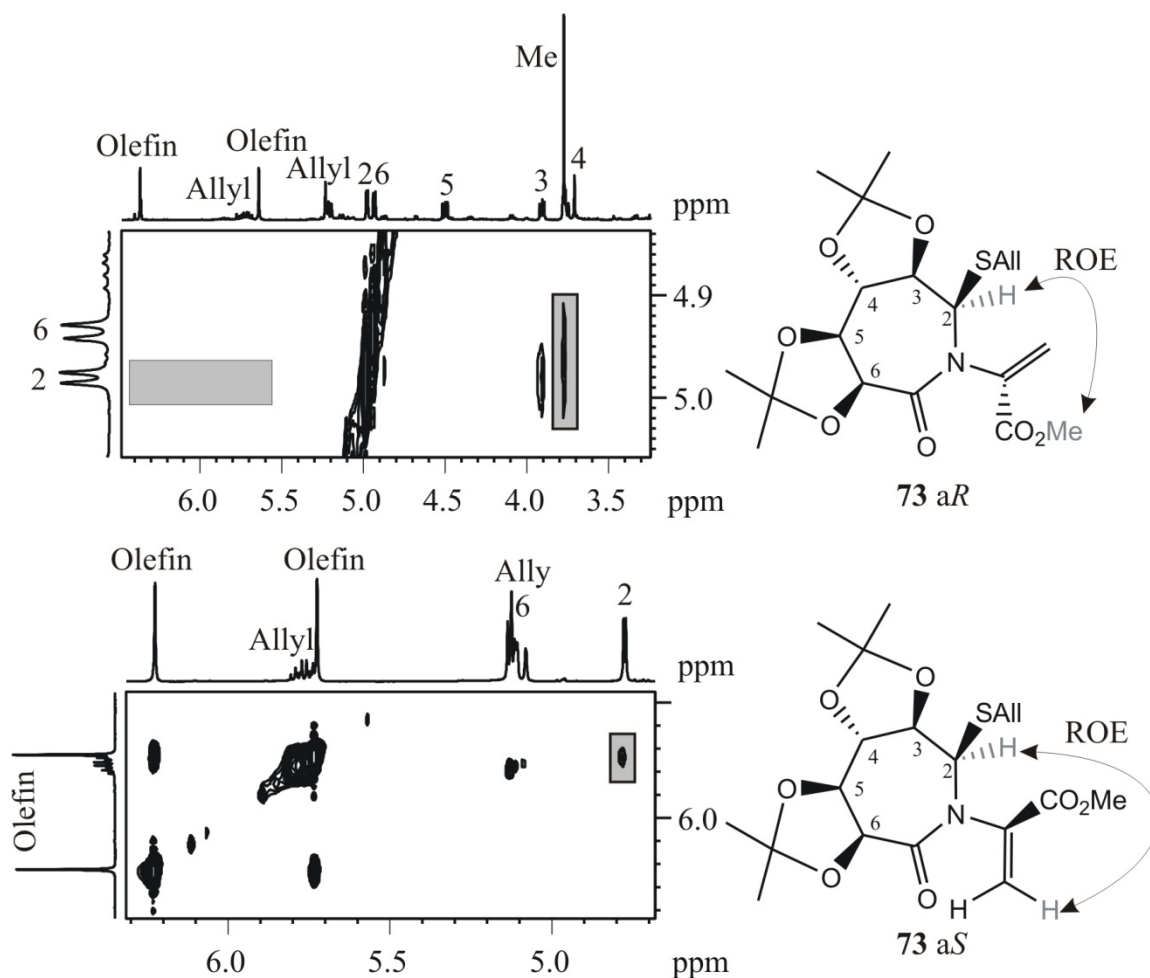


Abbildung 5-35: Die beiden mögliche Rotamere der Verbindung **73** können anhand ihrer Ausschnitte aus dem ROESY-Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K) unterschieden werden. Oben: Es wird ein ROESY-Signal zwischen H-2 und dem Methylester beobachtet, dies spricht für das gezeigte Rotamer R1 mit der Konfiguration aR (vgl. Abbildung 5-34). Ein Kreuzsignal zwischen H-2 und einem olefinischen Proton konnte in diesem Fall nicht gefunden werden (leeres graues Kästchen). Unten: Im Fall des zweiten Signalsatzes der Verbindung **73** tritt ein Kreuzsignal zwischen einem olefinischen Proton und H-2 auf, dafür fehlt das ROE-Signal zwischen H-2 und dem Methylester. Dies spricht für das Rotamer R2 mit der Konfiguration aS (vgl. Abbildung 5-34).

Aufgrund der in diesem Kapitel diskutierten Untersuchungen, insbesondere der ROESY-Analyse der Verbindung **73**, wird vermutet, dass es sich bei den zwei Signalsätzen der nicht überbrückten Dehydroaminosäuren um die in Abbildung 5-35 gezeigten Rotamere handelt. Ein endgültiger Beweis dafür konnte jedoch wegen der großen Signalüberlagerung nicht erbracht werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine divergente Syntheseroute zu für die Polysaccharidsynthese geeignet geschützten Iduron- sowie Glucuronsäurederivaten entwickelt werden (Abbildung 6-1). Die Synthese verwendete ein *gluco*-konfiguriertes 7,5-bicyclisches Thiazolidinlactam als Startmaterial. Aus diesem wurde zunächst in vier Stufen ein bicyclischer *gluco*-konfigurierter Vorläufer (**17**) generiert, der als Ausgangssubstanz für die weitere Synthese diente. Dieser ließ sich in weiteren drei Stufen in die bicyclische Schlüsselverbindung **21** überführen, die sich für anschließende Funktionalisierungen eignet. Als *proof of principle* wurde **21** in den literaturbekannten Iduronsäuredonor **22** überführt.

Alternativ kann die Vorstufe **17** auch in vier Stufen in das Glucuronsäurederivat **54** überführt werden.

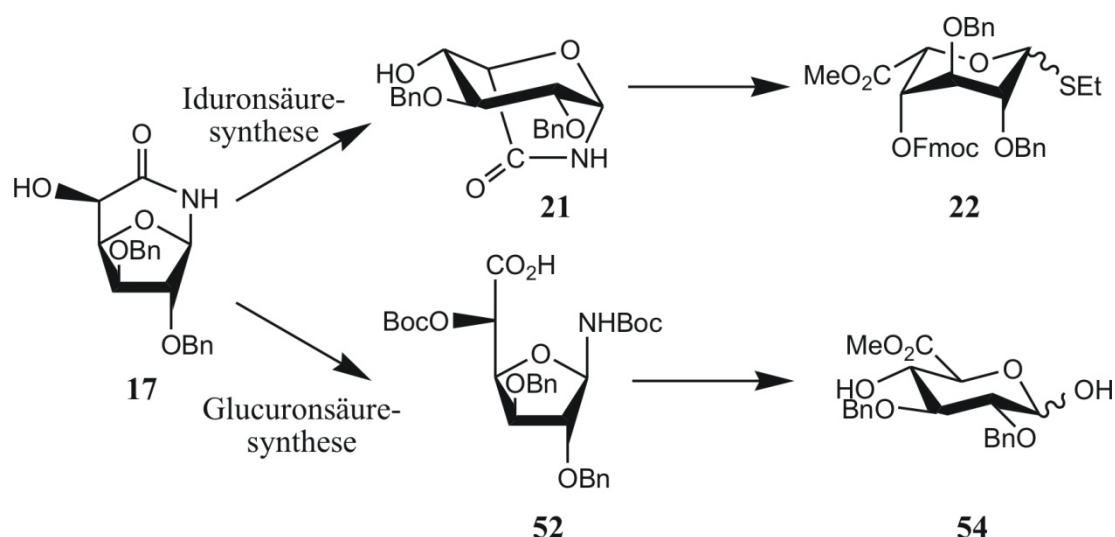


Abbildung 6-1: Es konnte im Rahmen dieser Arbeit eine divergente Synthese zu für die Polysaccharidsynthese geeignet geschützten Iduronsäure- und Glucuronsäurederivaten entwickelt werden. Die beiden Zielmoleküle **22** und **54** lassen sich auf einen gemeinsamen *gluco*-konfigurierten Vorläufer **17** zurückführen. Dieser ist in vier Stufen aus einem bekannten 7,5-bicyclischen Thiazolidinlactam **8** zugänglich.

Für die Synthese wurden verbrückte Zwischenstufen unterschiedlicher Konformation verwendet, die aufgrund der Verbrückung regio- und stereospezifische Reaktionen mit sehr hohen Selektivitäten ermöglichten. So waren unter anderem die Inversion der Stereochemie an C-5, die von der *D-gluco* zur *L-ido*-Konfiguration führt, sowie die vollständige Umacetalisierung der *ido*-Furanose zur *ido*-Pyranose Schlüsselschritte der

Synthesestrategie. Die dabei beobachteten hohen Selektivitäten lassen sich mit den durch das Lactam bedingten bicyclischen Intermediaten im Gegensatz zu den literaturbekannten monocyclischen Verbindungen (vgl. Abbildung 1-20) erklären. (Abbildung 6-2).

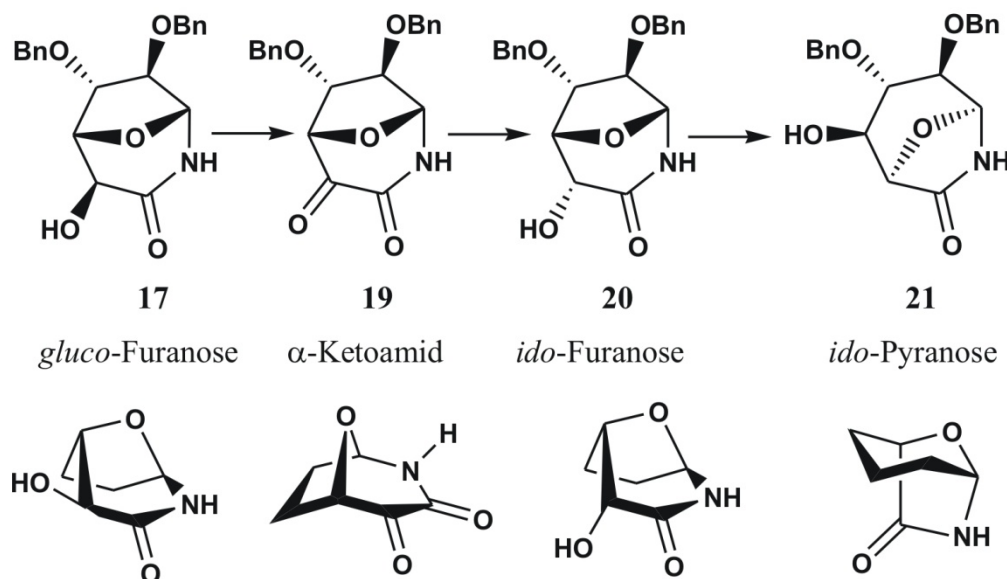


Abbildung 6-2: Unterschiedliche Konformationen der verbrückten Uronsäurederivate ermöglichten die selektive Inversion der Stereochemie an C-5 (*D*-gluco → *L*-ido, 17 → 20) sowie die vollständige Überführung der furanoiden Iduronsäure 20 in die pyranoide Iduronsäure 21.

Obwohl die verbrückten Derivate für eine essentielle Synthese der Iduronsäurebausteine zwingend notwendig waren, führten sie auch dazu, dass sich Reaktionen, die für offenkettige oder monocyclische Verbindungen bekannt sind, für die hier verwendete Verbindungsklassen nur schwer vorhersagen ließen.

Anstelle der Überführung von 21 in das Thioglycosid 22 wäre eine direkte Verwendung des bicyclischen, pyranoiden Iduron-säurederivates als Glycosyldonor/-akzeptor ein wichtiger Schritt in der Entwicklung einer effizienten Synthese. Zur Verwendung als

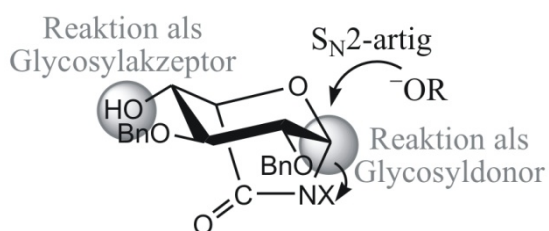


Abbildung 6-3: Die Verwendung des überbrückten Iduronsäurederivates 21 sowohl als Glycosyldonor, als auch -akzeptor ist denkbar und würde direkt zum Trisaccharid führen

4-OH-Gruppe dieser Verbindungen lässt dieses bicyclische Derivat außerdem als

Donor wurden in dieser Arbeit einige Versuche unternommen (Kapitel 3.4), die jedoch nicht zum Erfolg führten. Aufgrund des Vergleiches mit der Literatur, sollte es aber prinzipiell möglich sein, Reaktionsbedingungen zu finden, die eine direkte Glycosylierung dieser Derivate ermöglichen. Die freie

geeigneten Glycosylakzeptor erscheinen. Obwohl sich in dieser Arbeit gezeigt hat, dass die Funktionalisierung dieser Hydroxylgruppe nicht ganz einfach ist (Kapitel 3.3), sollte es dennoch möglich sein, über eine geschickte Strategie den Einsatz der verbrückten Iduronsäurederivate als Glycosylakzeptor zu ermöglichen.

Eine in der Uronsäuresynthese als Zwischenstufe auftretende Dehydroaminosäure, die im NMR-Spektrum zwei Signalsätze aufgrund eines Konformerengleichgewichtes zeigt, wurde im Hinblick auf den sterischen Anspruch der Substituenten weiter modifiziert und NMR-spektroskopisch untersucht. Dadurch konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem Konformerengleichgewicht um eine gehinderte Rotation um die in Abbildung 6-4 angedeutete Bindung und somit um eine axial chirale Verbindungsklasse handelt.

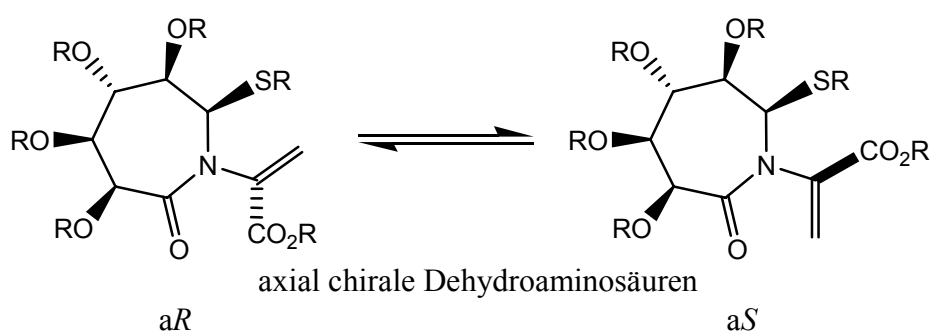


Abbildung 6-4: Anhand von NMR-spektroskopischen Analysen konnte gezeigt werden, dass es sich bei den zwei Signalsätzen der in dieser Arbeit synthetisierten DHAAs um zwei Rotationsisomere handelt.

Nachdem es nun gelungen ist, aufzuklären, welche beiden Konformere für die zwei Signalsätze im NMR-Spektrum verantwortlich sind, wäre es denkbar diese cyclischen Dehydroaminosäuren, ähnlich wie es in der Gruppe um Geyer für bicyclische Thiazolidine bekannt ist, in Dipeptide zu überführen und in größere Peptide einzubauen.

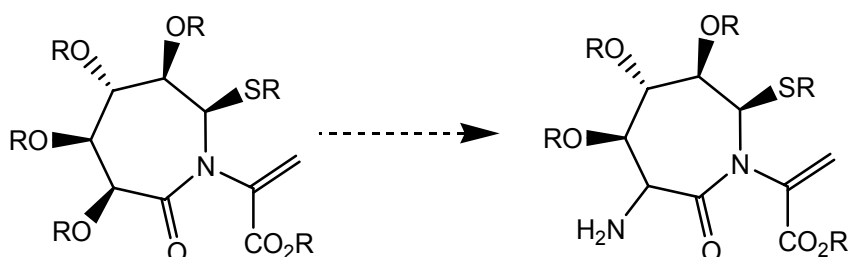


Abbildung 6-5: Die Überführung der cyclischen Dehydroaminosäuren in die entsprechenden Dipeptidbausteine und der anschließende Einbau in größere Peptide zur Untersuchung der strukturellen Eigenschaften ist denkbar.

Da sich in diesem Fall die axial chirale Achse nicht in der Seitenkette, sondern im Peptid-Rückgrat befindet, könnte diese Verbindungsklasse interessante strukturgebende Eigenschaften besitzen.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Lösungsmittel/Reagenzien:

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Absolute Lösungsmittel wurden über Molsieb aufbewahrt. CH_2Cl_2 wurde über CaH_2 und THF über Na/K getrocknet. Absolutes DMF und absolutes Pyridin wurden kommerziell erworben. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte wurden an einem Apparat nach Dr. *Trotoli* gemessen.

DC:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Aluminium-DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte mittels Anfärben mit Mostain-Lösung $\text{Ce(IV)(SO}_4)_2$ (200 mg), $(\text{NH}_4)_2\text{Mo}_7\text{O}_{26} \times 4 \text{H}_2\text{O}$ (10 g), konz. H_2SO_4 (10 mL) in H_2O (190 mL) und Erhitzen.

Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063) der Firma Merck verwendet. Das Lösungsmittel wurde durch einen Druckluftüberdruck eluiert.

Drehwert:

Die Drehwerte wurden an einem PERKIN ELMER 241 Polarimeter in einer 1 dm-Küvette gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]_{\lambda}^T$ sind in $[\text{mL}(\text{mg} \cdot \text{dm})^{-1}]$ bei der Wellenlänge λ und der Temperatur T angegeben. Uvasol Lösungsmittel wurden bei der Firma Merck erworben.

Elementaranalyse:

Elementaranalysen wurden an einem Heraeus CHN-Rapid von den Mitarbeitern des Analytikservicelabors durchgeführt. Die Analysen wurden je zwei Mal durchgeführt und der Mittelwert dieser Experimente ist in dieser Arbeit aufgeführt.

Massenspektrometrie:

ESI-MS-Spektren wurden an einem Finnigan MAT 95 von den Mitarbeitern der massenspektrometrischen Abteilung aufgenommen.

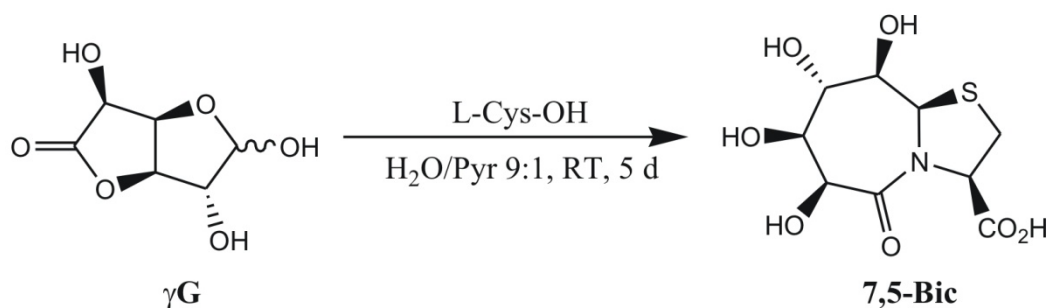
NMR:

NMR-Spektren wurden an einem Bruker Avance-300A, Bruker DRX-500 oder an einem Bruker Avance-600 aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben wurden die Spektren bei 300 K gemessen. TMS oder das Lösungsmittel wurden als interner Standard verwendet.^[161] Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm angegeben. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben. Die Daten sind phänomenologisch, d.h. sie entsprechen der Erscheinung des Signals und nicht der zu erwartenden Multiplizität. Zur Strukturaufklärung wurden die folgenden Spektren aufgenommen: ^1H , ^{13}C , DQF-COSY, HSQC, HMBC, ROESY. Die Nummerierung entspricht den jeweils in der Überschrift verwendeten Bezeichnungen der Moleküle. Die Messungen wurden entweder von den Mitarbeitern der NMR-Abteilung oder selbst durchgeführt.

IR:

IR-Spektren wurden an einem Bruker IFS 88 von den Mitarbeitern der IR-Abteilung oder an einem Bruker Alpha-PFT-IR-Spektrometer selbst aufgenommen. Die Banden werden in cm^{-1} angegeben.

7.2 Beschreibung der Experimente

(3R,6S,7S,8S,9R,9aR)-6,7,8,9-tetrahydroxy-5-oxooctahydro[1,3]thiazol[3,2-a]azepin-3-carbonsäure (Verbindung 7,5-Bic)

8.55 g (0.05 mol) γ -Glucuronolacton und 5.88 g (0.05 mol, 1.0 eq) L-Cystein wurden in 100 mL H₂O/Pyridin 9:1 gelöst und 5 Tage bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden *in vacuo* entfernt, und der Rückstand wurde in HCl (c = 1 mol/L) aufgenommen und kristallisiert.

Es wurden 8.63 g (0.03 mol, 62%) **7,5-Bic** in Form farbloser Kristalle erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[49]

DC: $R_f = 0.15$ (CHCl₃/MeOH 3:1).

Schmelzpunkt: 201 °C.

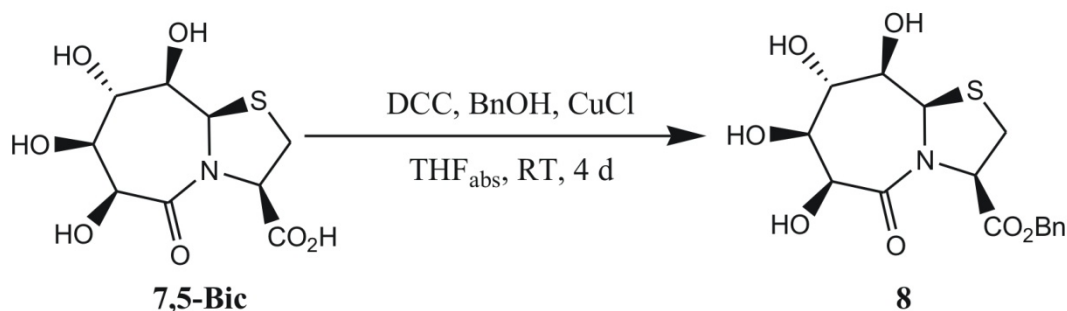
¹H-NMR: (500 MHz, DMSO): $\delta = 5.45$ (s, 1H, 9a-H), 4.71 (t, 1H, ³J_{3-H/2-H} = 7.5 Hz, 3-H), 4.67 (s, 1H, 6-H), 3.82 (br s, 1H, 8-H), 3.78 (m, 1H, 7-H), 3.53 (m, 1H, 9-H), 3.30 (m, 2H, 2-H).

¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO): $\delta = 171.4$ (CO₂H), 170.6 (C-5), 76.5 (C-9), 75.9 (C-7), 71.4 (C-8), 69.4 (C-6), 64.1 (C-3), 61.2 (C-9a), 31.9 (C-2).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3528, 3444, 3346, 3273, 2951, 2867, 1710, 1637, 1443, 1349, 1320, 1228, 1175, 1115, 1058, 1017, 639$.

ESI-MS: $m/z = 302$ [MNa]⁺, 280 [MH]⁺, HR: gef.: 302.0310, ber.: 302.0305.

Benzyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-6,7,8,9-tetrahydroxy-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung **8)**



2.33 g (0.02 mol, 2.20 mL) Benzylalkohol wurden bei 0 °C langsam zu einer Lösung aus 4.54 g (0.02 mol, 1.0 eq) DCC und 0.04 g (0.84 mmol) CuCl in 60.0 mL absolutem THF getropft. Das Gemisch wurde 1 h bei 0 °C und anschließend 15 h bei RT unter Schutzgas gerührt. Dann wurden 6.00 g (0.02 mol, 1.0 eq) **7,5-Bic** zugegeben und die Lösung wurde 4 Tage bei RT unter Schutzgas gerührt. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel des Überstandes wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde 2 h bei 70 °C in 100 mL H₂O gerührt und dann heiß abfiltriert. Der Rückstand wurde erneut 2 h bei 70 °C in 100 mL H₂O gerührt und dann heiß abfiltriert. Dieser Vorgang wurde insgesamt drei Mal wiederholt. Aus den erkalteten Filtraten fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Nach Abfiltrieren wurden 3.92 g ($1.40 \cdot 10^{-2}$ mol, 64%) **8** isoliert.

DC: $R_f = 0.50$ (CHCl₃/MeOH 5:1).

Schmelzpunkt: 104 °C.

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.37-7.33$ (m, 5H, Ph), 5.57 (d, 1H, $^3J_{8-OH/8-H} = 4.5$ Hz, 8-OH), 5.45 (s, 1H, 9a-H), 5.32 (d, 1H, $^3J_{7-OH/7-H} = 6.5$ Hz, 7-OH), 5.15 (m, 1H, $^2J_{H/H} = 12$ Hz, CH₂Ph), 4.81 (t, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 7.5$ Hz, 3-H), 4.71 (d, 1H, $^3J_{6-H/6-OH} = 6.5$ Hz, 6-H), 4.48 (d, 1H, $^3J_{6-OH/6-H} = 6.5$ Hz, 6-OH), 4.27 (d, 1H, $^3J_{9-OH/9-H} = 10$ Hz, 9-OH), 3.85-3.83 (m, 1H, 8-H), 3.81-3.79 (m, 1H, 7-H), 3.55 (dd, 1H, $^3J_{9-H/9-OH} = 12$ Hz, $^3J_{9-H/8-H} = 4.5$ Hz, 9-H), 3.33-3.32 (m, 4H, 2-H, H₂O).

^{13}C -NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 171.0$ (C-5), 170.0 (CO₂Bn), 135.6-127.7 (Ph), 77.0 (C-9), 76.3 (C-7), 71.0 (C-8), 69.4 (C-6), 66.5 (C-10), 64.0 (C-3), 61.1 (C-9a), 31.5 (C-2).

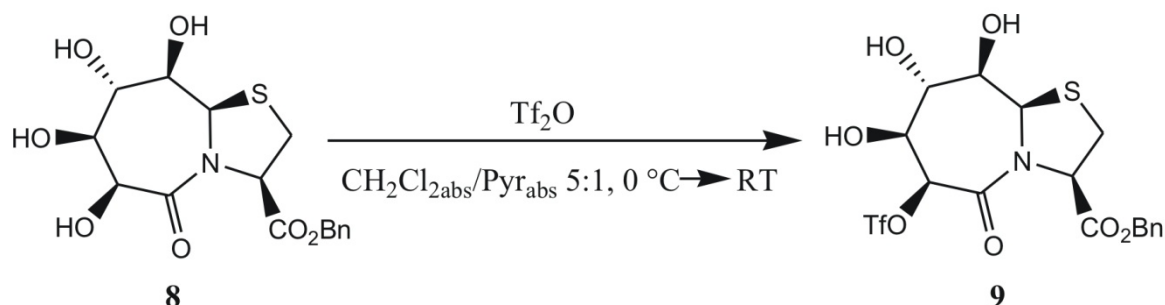
IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3443, 2940, 1756, 1743, 1455, 1434, 1346, 1230, 1193, 1176, 1100, 1058, 1022$.

ESI-MS: $m/z = 392$ [MNa]⁺, HR: gef.:392.0775, ber.: 392.0774.

CHN-Analyse: ber.: C: 52.02, H: 5.18, N: 3.79.
gef.: C: 49.82, H: 5.51, N: 4.35.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -45.7$, $[\alpha]_{578}^{25} = -47.7$, $[\alpha]_{546}^{25} = -54.5$, $[\alpha]_{436}^{25} = -97.4$,
 $[\alpha]_{365}^{25} = -160.7$ (c = 0.95 g/100 mL, MeOH).

Benzyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-7,8,9-trihydroxy-5-oxo-6-*O*-(trifluoromethyl)sulfonyl]-octahydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 9)



500 mg ($1.35 \cdot 10^{-3}$ mol) **8** wurden in 12 mL absolutem CHCl₂/Pyr 5:1 gelöst und bei 0 °C wurden 497 mg ($1.76 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.3 eq, 0.3 mL) Tf₂O langsam zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht im auftauenden Eisbad gerührt. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurden bei 0 °C erneut 99 mg ($3.51 \cdot 10^{-4}$ mol, 0.25 eq, 58 μL) Tf₂O zugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Da auch danach noch kein vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, wurden über einen Zeitraum von 2 h weitere 296 mg ($1.05 \cdot 10^{-3}$ mol, 0.75 eq, 174 μL) Tf₂O zugegeben und anschließend noch 30 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde Eis zugegeben und vier Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch

säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 1:5) wurden 633 mg ($1.26 \cdot 10^{-3}$ mol, 94%) **9** als gelber Feststoff isoliert. Die analytischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[50]

DC: $R_f = 0.65$ (Tol/EtOAc 1:5).

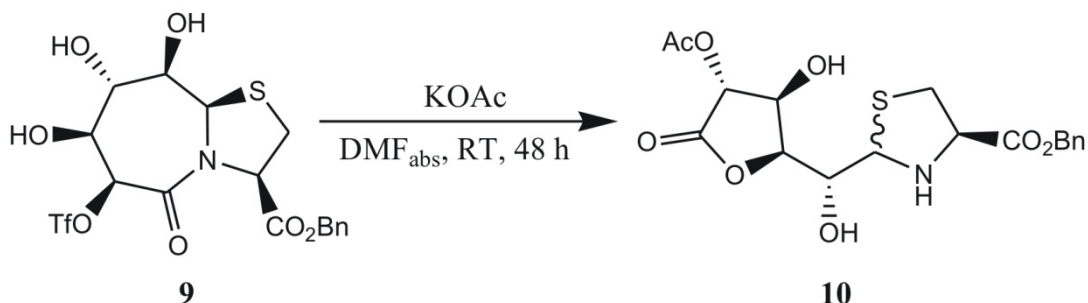
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.36-7.33$ (m, 5H, Bn), 6.04 (d, 1H, $^3J_{7-OH/7-H} = 6.5$ Hz, 7-OH), 6.00 (s, 1H, 6-H), 5.97 (s, 1H, 8-OH), 5.64 (s, 1H, 9a-H), 5.20-5.12 (m, 2H, $^2J_{H/H} = 12$ Hz, CH₂Bn), 4.87 (t, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 7.5$ Hz, 3-H), 4.48 (d, 1H, $^3J_{9-OH/9-H} = 10.5$ Hz, 9-OH), 4.07-4.05 (m, 1H, 7-H), 3.92 (s, 1H, 8-H), 3.61 (dd, 1H, $^3J_{9-H/9-OH} = 10$ Hz, $^3J_{9-H/8-H} = 3$ Hz, 9-H), 3.41-3.31 (m, 4H, 2-H, H₂O).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 174.3$ (CO₂Bn), 169.3 (C-6), 128.4-127.8 (Ph), 86.1 (C-6), 76.5 (C-9), 74.0 (C-7), 70.3 (C-8), 66.6 (CO₂CH₂Ph), 64.4 (C-3), 61.1 (C-9a), 31.4 (C-2).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3466, 3034, 2933, 1742, 1677, 1499, 1418, 1347, 1249, 1211, 1142, 1064, 991, 903, 615$.

ESI-MS: $m/z = 524$ [MNa]⁺, HR: gef.: 524.0269, ber.: 524.0267.

Benzyl-(4*R*)-2-{[(2*S*,3*S*)-4-(acetyloxy)-3-hydroxy-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-(hydroxy)methyl}-1,3-thiazolidin-4-carboxylat (Verbindung **10)**



50 mg ($9.97 \cdot 10^{-5}$ mol) **9** wurden in 3 mL absolutem DMF gelöst und es wurden 13 mg ($1.33 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.3 eq) KOAc zugegeben. Die Lösung wurde 48 h bei RT unter

Schutzgas gerührt, anschließend wurde mit H₂O verdünnt und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden ein Mal mit H₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel wurden *in vacuo* entfernt. Es wurde versucht, das Rohprodukt flashchromatographisch aufzureinigen (Tol/EtOAc 1:5), es wurden jedoch 16 mg ($3.89 \cdot 10^{-5}$ mol, 39%) des Diastereomergemisches **10** im Verhältnis 1:0.36 als gelbes Öl erhalten. Die Daten des Hauptproduktes werden im Folgenden aufgeführt.

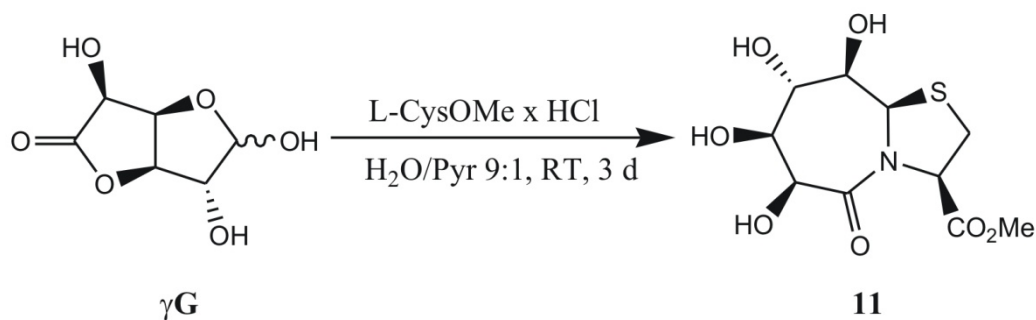
DC: $R_f = 0.55$ (Tol/EtOAc 1:5).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO: $\delta = 6.00$ (d, 1H, $^3J_{4\text{-OH}/4\text{-H}} = 4.8$ Hz, 4-OH), 5.81 (d, 1H, $^3J_{2\text{-OH}/2\text{-H}} = 6.6$ Hz, 2-OH), 5.70 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 8.4$ Hz, 5-H), 5.18 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 4.81 (d, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 8.1$ Hz, 3-H), 4.69-4.63 (m, 2H, 4-H, 1-H), 4.00-3.94 (m, 1H, α -H), 3.75-3.63 (m, 2H, 2-H, NH), 3.26-3.20 (m, 1H, β -H), 2.90-2.80 (m, 1H, β -H), 2.12 (s, 3H, OAc).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 171.1$ (CO₂Bn), 170.6 (OAc), 169.4 (C-6), 135.8-127.9 (Ph), 78.9 (C-3), 73.1 (C-5), 71.5 (C-1), 70.4 (C-4), 69.5 (C-2), 66.1 (CO₂CH₂Ph), 64.4 (α -C), 37.0 (β -C), 20.4 (OAc).

ESI-MS: $m/z = 434$ [MNa]⁺, HR: gef.: 434.0880, ber.: 434.0880.

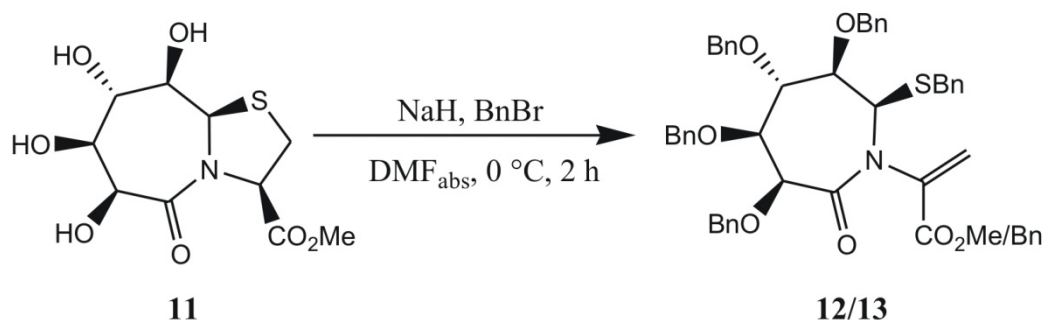
Methyl-(3R,6S,7S,8S,9R,9aR)-6,7,8,9-tetrahydroxy-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat (Verbindung 11)



12.0 g ($6.81 \cdot 10^{-2}$ mol) γ -Glucuronolacton und 11.6 g ($6.81 \cdot 10^{-2}$ mol, 1 eq) L-Cystein-methylester-Hydrochlorid wurden in 180 mL H₂O/Pyridin 9:1 gelöst und 3 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, und der Rückstand wurde in H₂O aufgenommen und kristallisiert. Es wurden 11.0 g ($3.73 \cdot 10^{-2}$ mol, 55%) **11** als farblose Kristalle erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[49]

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO: δ = 5.57 (br s, 1H, 8-OH), 5.43 (s, 1H, 9a-H), 5.30 (br s, 1H, 7-OH), 4.74 (t, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 7.5$ Hz, 3-H), 4.67 (s, 1H, 6-H), 4.26 (d, 1H, $^3J_{9-OH/9-H} = 10.8$ Hz, 9-OH), 3.84-3.78 (m, 2H, 7-H, 8-H), 3.64 (s, 3H, Me), 3.53 (m, 1H, 9-H), 3.30 (dd, 2H, $^3J_{2-H/3-H} = 2.1$ Hz, $^3J_{2-H/3-H} = 7.5$ Hz, 2-H).

Methyl-2-[(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenzoxo-2-(benzylthio)-7-oxoazepan-1-yl]-acrylat (Verbindung 12)



2.00 g ($6.82 \cdot 10^{-3}$ mol) **11** wurden in 70 mL absolutem DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.91 g (7.0 eq) NaH und 8.17 g ($4.78 \cdot 10^{-2}$ mol, 7.0 eq, 5.67 mL) BnBr zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt, anschließend mit Toluol verdünnt und es wurde langsam Eis zugegeben. Anschließend wurde drei Mal mit H₂O extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Toluol extrahiert, die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Es wurde ein Produktgemisch aus **12** und **13** erhalten, dieses konnte jedoch säulenchromatographisch (Tol/EtOAc 7:1) getrennt werden. Es wurden 2.01 g ($2.70 \cdot 10^{-3}$ mol, 40%) **12** und 1.89 g ($2.31 \cdot 10^{-3}$ mol, 34%) **13** isoliert. Im Folgenden ist nur die Charakterisierung von Verbindung **12** aufgeführt. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet wurden (vgl. Kapitel 5). Durch die daraus

resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden und ist im Folgenden angegeben.

DC: $R_f = 0.27$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.32\text{-}7.11$ (m, 36H, Ph), 6.21 (s, 1H, C=CH₂), 5.86 (s, 1H, C=CH₂), 5.06 (s, 1H, 2-H), 4.81 (d, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 5-CH₂Ph), 4.74 (s, 1H, 6-H), 4.71 (d, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.5$ Hz, 6-CH₂Ph), 4.64 (d, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.55-4.52 (m, 3H, 4-CH₂Ph, 5-CH₂Ph), 4.45 (d, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.0$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.37 (d, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.0$ Hz, 6-CH₂Ph), 4.04 (t, 1H, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}, 4\text{-H}/5\text{-H}} = 3$ Hz, 4-H), 4.00 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4$ Hz, 5-H), 3.74-3.69 (m, 6H, 3-H, SCH₂Ph, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, DMSO: $\delta = 168.4$ (C-7), 164.5 (CO₂Bn), 138.5-125.3 (Ph, C=CH₂), 126.2 (C=CH₂), 81.1 (Me), 78.6 (C-5), 76.4 (C-6), 73.3 (C-4), 72.3 (5-CH₂Ph), 71.9 (3-CH₂Ph), 71.4 (4-CH₂Ph), 71.2 (6-CH₂Ph), 59.6 (C-2), 52.1 (C-3), 35.7 (SCH₂Ph).

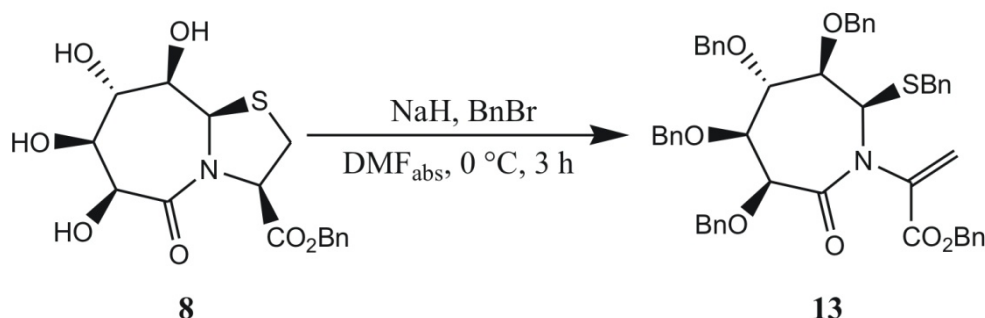
IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3086, 3061, 3029, 2872, 1730, 1683, 1603, 1495, 1453, 1436, 1361, 1342, 1297, 1203, 1179, 1128, 1027, 736, 699$.

ESI-MS: $m/z = 766$ [MNa]⁺, 744 [MH]⁺, HR: gef.: 744.3019, ber.: 744.2989.

Drehwert: $[\alpha]_D^{18} = -31.6$, $[\alpha]_{578}^{18} = -33.5$, $[\alpha]_{546}^{18} = -38.2$, $[\alpha]_{436}^{18} = -65.5$,
 $[\alpha]_{365}^{21} = -105.5$ (c = 1.10 g/100 mL, CHCl₃).

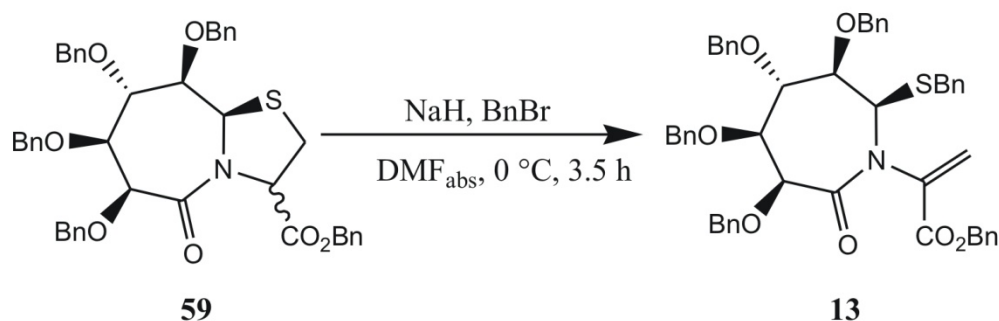
**Benzyl-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6,-*O*-tetrabenzyl-2-*S*-benzyl-7-oxoazepan-1-yl-acrylat
(Verbindung 13)**

a)



1.00 g (2.71 mmol) **8** wurden in 40 mL absolutem DMF gelöst. Bei 0 °C wurden 800 mg (20.0 mmol, 7.4 eq) NaH und 12.7 g (74.2 mmol, 27.4 eq, 8.80 mL) Benzylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit 40 mL Toluol verdünnt und drei Mal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel wurden *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 9:1) wurden 1.50 g (1.30 mmol, 68%) **13** als gelbes Öl isoliert. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet wurden (vgl. Kapitel 5). Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden und ist im Folgenden angegeben.^[52]

b)



55 mg ($7.54 \cdot 10^{-5}$ mol) **59** wurden in 2 mL DMF_{abs} gelöst und bei 0 °C wurden 5 mg ($1.25 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.7 eq) NaH, und 22 mg ($1.29 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.7 eq, 15 μL) BnBr zugegeben. Es wurde 3.5 h bei 0 °C gerührt und mit Toluol verdünnt. Es wurde Eis zugegeben und

drei Mal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 46 mg (5.61*10⁻⁵ mol, 74%) **13** erhalten. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet wurden (vgl. Kapitel 5). Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden und ist im Folgenden angegeben.

DC: R_f = 0.48 (Tol/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: δ = 7.38-7.08 (m, 55H, Ph), 6.27 (s, 1H, C=CH₂), 5.89 (s, 1H, C=CH₂), 5.28-5.13 (m, 2H, CO₂CH₂Ph), 5.03 (s, 1H, 2-H), 4.81 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12 Hz, 4-CH₂Ph), 4.70-4.62 (m, 4H, 6-H, 6-CH₂Ph, 5-CH₂Ph, 3-CH₂Ph), 4.53-4.43 (m, 3H, 5-CH₂Ph, 4-CH₂Ph, 3-CH₂Ph), 4.24 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12 Hz, 6-CH₂Ph), 4.02 (pt, 1H ³J_{4-H/5-H} = 3.5 Hz, ³J_{4-H/3-H} = 3.5 Hz 4-H), 3.98 (d, 1H, ³J_{4-H/5-H} = 4 Hz, 5-H), 3.71-3.64 (m, 3H, 3-H, SCH₂Ph).

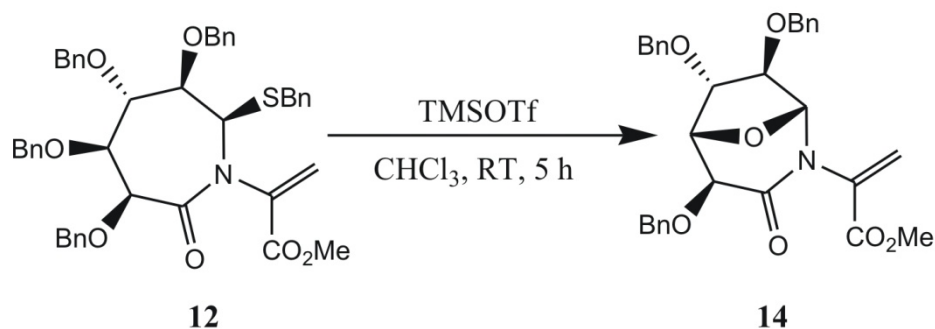
¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: δ = 168.5 (C-7), 164.0 (CO₂Bn), 138.5-125.3 (Ph, C=CH₂), 81.1 (C-3), 78.6 (C-5), 76.5 (C-6), 72.4 (C-4), 72.0 (4-CH₂Ph), 71.6 (3-CH₂Ph), 71.3 (5-CH₂Ph), 71.3 (6-CH₂Ph), 59.4 (C-2), 35.6 (SCH₂Ph).

IR: Nujol, $\tilde{\nu}$ = 3062, 3029, 2873, 1727, 1684, 1635, 1496, 1454, 1423, 1363, 1336, 1296, 1189, 1127, 1028, 735, 698.

ESI-MS: *m/z* = 843 [MNa]⁺, HR: gef.: 842.3100, ber.: 842.3122.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -26.2$, $[\alpha]_{578}^{25} = -27.0$, $[\alpha]_{546}^{25} = -30.7$, $[\alpha]_{436}^{25} = -51.2$,
 $[\alpha]_{365}^{25} = -51.6$ (c = 1.10 g/100 mL, CHCl₃).

Methyl-2-(1*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-4,6,7-*O*-tribenzyl-3-oxo-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl-acrylat (Verbindung 14)



0.05 g ($6.99 \cdot 10^{-5}$ mol) **12** wurden in 2 mL CHCl_3 (über MS 4 Å gelagert) gelöst und es wurden 16 mg ($7.20 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 eq, 13.0 μL) TMSOTf zugegeben. Die Lösung wurde 5 h unter Schutzgas gerührt, dann mit 2 mL Methanol verdünnt und weitere 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde säulen-chromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 7:1). Es wurden 0.03 g ($5.66 \cdot 10^{-5}$ mol, 81%) **14** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.23\text{-}7.10$ (m, 17 H, Ph, CHCl_3), 6.10 (s, 1H, E-C=CH₂), 5.50 (s, 1H, Z-C=CH₂), 4.99 (s, 1H, 1-H), 4.91 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 4-CH₂Bn), 4.71 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/6\text{-H}} = 7.5$ Hz, 5-H), 4.68 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 4-CH₂Bn), 4.43-4.37 (m, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 7-CH₂Bn), 4.38 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 6-CH₂Bn), 4.30 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 6-CH₂Bn), 4.18 (d, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7.5$ Hz, 6-H), 4.11 (s, 1H, 7-H), 4.05 (s, 1H, 4-H), 3.65 (s, 1H, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 165.9$ (C-3), 163.6 (CO₂Me), 137.8 (C=CH₂), 129.2-127.8 (Ph), 122.6 (C=CH₂), 92.4 (C-1), 85.4 (C-7), 83.2 (C-6), 81.5 (C-5), 73.4 (4-CH₂Bn), 73.0 (6-CH₂Bn), 72.3 (7-CH₂Bn, C-4), 52.7 (CO₂CH₃).

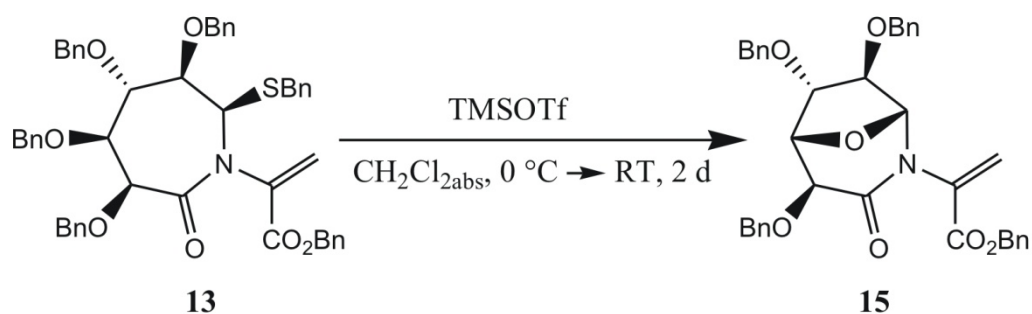
IR: Nujol, $\tilde{\nu} = 3061, 3029, 2923, 2868, 1956, 1801, 1735, 1680, 1634, 1495, 1453, 1420, 1335, 1263, 1207, 1118, 1084, 1028, 739, 699$.

ESI-MS: $m/z = 552$ [MNa]⁺, HR: gef.: 552.1997, ber.: 552.1993.

Drehwert: $[\alpha]_D^{19} = -66.6$, $[\alpha]_{578}^{19} = -72.9$, $[\alpha]_{546}^{19} = -83.4$, $[\alpha]_{436}^{19} = -140.3$

($c = 0.95$ g/100 mL, CHCl₃).

Benzyl-2-(1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-4,6,7-*O*-tribenzyl-3-oxo-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl-acrylat (Verbindung **15)**



5.83 g (7.12 mmol) **13** wurden in 50 mL absolutem CH₂Cl₂ gelöst, und bei 0 °C wurden 1.60 g (7.20 mmol, 1.0 eq, 1.3 mL) TMSOTf zugegeben. Die Lösung wurde 4 h bei 0 °C und anschließend 20 h bei RT unter Schutzgas gerührt. Da auf dem DC noch Edukt zu sehen war, wurden weitere 0.6 mL (0.5 eq) TMSOTf bei 0 °C zugegeben und 2 h bei 0 °C und 20 h bei RT gerührt. Dann wurde drei Mal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 3.15 g (5.20 mmol, 73%) **15** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (Tol/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.24\text{--}7.11$ (m, 30 H, Ph, CHCl₃), 6.14 (s, 1H, Z-C=CH₂), 5.51 (s, 1H, E-C=CH₂), 5.19–5.13 (m, 2H, ²J_{H/H} = 12.5 Hz, CO₂CH₂Bn), 4.98 (s, 1H, 1-H), 4.96 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12 Hz, 4-CH₂Bn), 4.71 (d, 1H, ³J_{5-H/6-H} = 7.5 Hz, 5-H), 4.70 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12.5 Hz, 4-CH₂Bn), 4.39 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12.5 Hz, 7-CH₂Bn), 4.32 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12 Hz, 7-CH₂Bn), 4.31 (d, 1H,

$^2J_{\text{H/H}} = 12.5 \text{ Hz}$, 6- CH_2Bn), 4.25 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.5 \text{ Hz}$, 6- CH_2Bn), 4.16 (d, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7.5 \text{ Hz}$, 6-H), 4.11 (s, 1H, 7-H), 4.07 (s, 1H, 4-H).

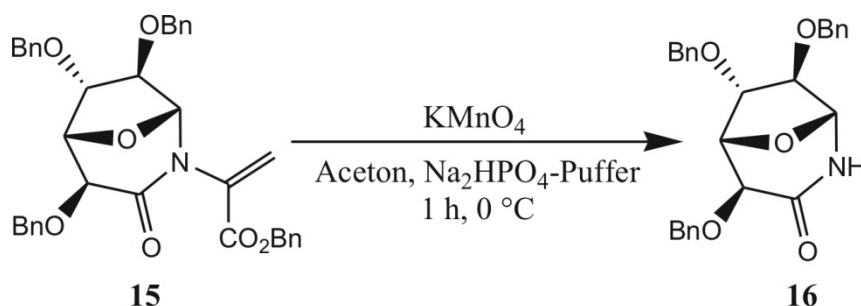
$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 166.1$ (C-3), 163.2 (CO_2Bn), 138.5-127.3 (Ph), 137.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 123.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 92.7 (C-1), 86.0 (C-7), 83.3 (C-6), 81.7 (C-5), 73.5 (6- CH_2Bn), 73.2 (4- CH_2Bn), 72.5 (7- CH_2Bn), 72.4 (C-4), 67.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

IR: Nujol, $\tilde{\nu} = 3063, 3031, 2869, 2063, 1800, 1732, 1683, 1635, 1497, 1454, 1420, 1313, 1262, 1191, 1082, 1028, 739, 698$.

ESI-MS: $m/z = 629$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 628.2331, ber.: 628.2306.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -47.2$, $[\alpha]_{578}^{24} = -50.2$, $[\alpha]_{546}^{24} = -56.6$, $[\alpha]_{436}^{24} = -63.9$,
 $[\alpha]_{365}^{24} = -88.2$ ($c = 0.90 \text{ g}/100 \text{ mL}$, CHCl_3).

(1*R*,4*S*,6*R*,7*R*)-4,6,7-*O*-tribenzyl-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on (Verbindung 16)



3.83 g ($6.33 \cdot 10^{-3}$ mol) **15** wurden in 110 mL Aceton gelöst und bei 0°C wurden 63 mL einer 0.2 M Lösung von KMnO_4 in 0.05 M Na_2HPO_4 -Puffer zugegeben. Es wurde 1 h bei 0°C gerührt, dann mit EtOAc verdünnt und so lange Na_2SO_3 zugegeben, bis die Farbe von violett nach braun umschlug. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Phasen des Filtrates wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde ein Mal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, mit gesättigter

NaCl-Lösung und mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt konnte direkt weiter umgesetzt werden, zur vollständigen Charakterisierung wurde das Produkt jedoch säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:1), dabei wurden 1.51 g ($3.40 \cdot 10^{-3}$ mol, 54%) **16** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (Tol/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.23-7.08$ (m, 17H, Ph, CHCl₃), 6.29 (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/9\text{a-H}} = 3$ Hz, NH), 4.93 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 4-CH₂Ph), 4.92 (s, 1H, 1-H), 4.71 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 4-CH₂Ph), 4.66 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/6\text{-H}} = 7.5$ Hz, 5-H), 4.43 (br s, 2H, 7-CH₂Ph), 4.34-4.27 (m, 2H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12$ Hz, 6-CH₂Ph), 4.12 (d, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7$ Hz, 6-H), 3.97 (s, 1H, 4-H), 3.81 (s, 1H, 7-H).

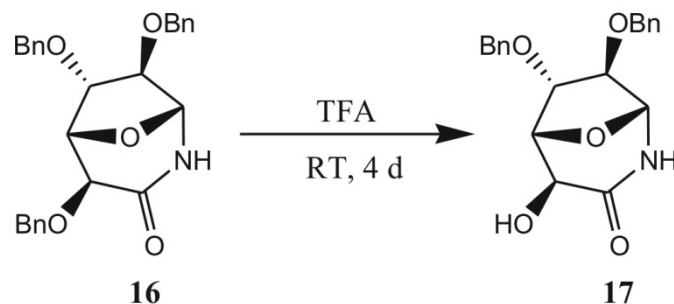
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; $\delta = 175.0$ (C-3), 137.1-127.8 (Ph), 87.5 (C-7), 85.3 (C-1), 83.0 (C-6), 80.4 (C-5), 73.3 (7-CH₂Ph), 73.2 (C-4), 72.8 (6-CH₂Ph), 72.2 (4-CH₂Ph).

IR: Nujol, $\tilde{\nu} = 3064, 3030, 2926, 1683, 1496, 1454, 1394, 1362, 1269, 1216, 1107, 1028, 757, 698$.

ESI-MS: $m/z = 469$ [MNa]⁺, HR: gef.: 468.1786, ber.: 468.1781.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -73.5$, $[\alpha]_{578}^{22} = -76.7$, $[\alpha]_{546}^{22} = -87.7$, $[\alpha]_{436}^{22} = -154.6$,
 $[\alpha]_{365}^{22} = -245.4$ (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃).

(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-4-hydroxy-6,7-*O*-dibenzyl-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on
(Verbindung 17)



2.52 g ($5.66 \cdot 10^{-3}$ mol) **16** wurden in 49 mL TFA gelöst und 4 d bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser verdünnt und drei Mal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 1.05 g ($2.95 \cdot 10^{-3}$ mol, 53%) **17** als gelbliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.13$ (Tol/EtOAc 1:5).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.32\text{-}7.24$ (m, 12H, Ph), 6.74 (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 4.2$ Hz, NH), 4.97 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 4.2$ Hz, 1-H), 4.73 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/6\text{-H}} = 7.3$ Hz, 5-H), 4.50 (s, 2H, CH_2Ph), 4.49 (s, 2H, CH_2Ph), 4.27 (d, 1H, $^3J_{4\text{-H}/4\text{-OH}} = 4.5$ Hz, 4-H), 4.23 (dd, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7.3$ Hz, $^3J_{6\text{-H}/7\text{-H}} = 1.4$ Hz, 6-H), 3.89 (d, 1H, $^3J_{7\text{-H}/6\text{-H}} = 1.4$ Hz, 7-H), 3.07 (d, 1H, $^3J_{4\text{-OH}/4\text{-H}} = 4.5$ Hz, 4-OH).

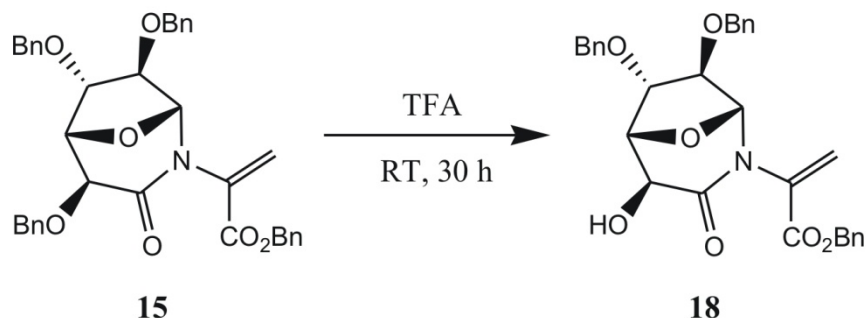
$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 171.3$ (C-3), 137.0-127.9 (Ph), 87.1 (C-7), 85.3 (C-1), 82.8 (C-6), 80.5 (C-5), 73.4 (6- CH_2Ph), 72.2 (7- CH_2Ph), 66.9 (C-4).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3310, 3030, 2925, 1675, 1545, 1496, 1454, 1104, 1060, 1028, 751$;

ESI-MS: 378 $[\text{MNa}]^+$, 356 $[\text{MH}]^+$, HR: gef.: 356.1493, ber.: 356.1492.

Drehwert: $[\alpha]_D^{15} = -17.6$, $[\alpha]_{578}^{15} = -18.3$, $[\alpha]_{546}^{15} = -20.6$, $[\alpha]_{436}^{15} = -33.3$,
 $[\alpha]_{365}^{15} = -46.9$ ($c = 0.95$ g/100 mL, CHCl_3).

Benzyl-2-(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4-hydroxy-6,7-*O*-dibenzyl-3-oxo-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]-oct-2-yl-acrylat (Verbindung 18)



50 mg ($8.26 \cdot 10^{-5}$ mol) **15** wurden in 5.00 mL TFA gelöst und die Lösung wurde 30 h bei RT gerührt. Die TFA wurde entfernt, der Rückstand in Toluol gelöst und das Lösungsmittel erneut entfernt. Der Rückstand wurde nochmals in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel wurde entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 27 mg ($5.24 \cdot 10^{-5}$ mol, 63%) **ml17** als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.45$ (Tol/EtOAc 1:1).

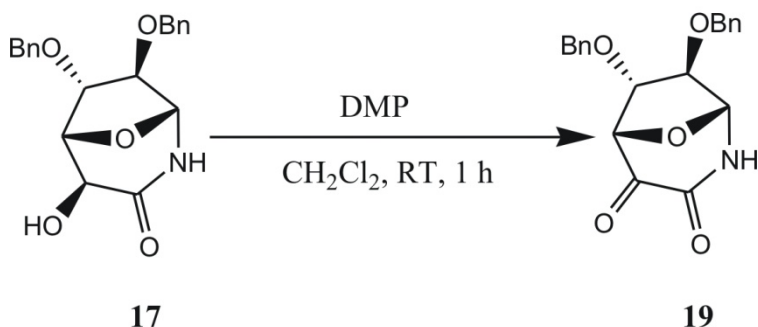
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.27\text{-}7.14$ (m, 17H, Ph, CHCl_3), 6.17 (s, 1H, $Z\text{-C}=\text{CH}_2$), 5.51 (s, 1H, $E\text{-C}=\text{CH}_2$), 5.13 (m, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.5$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.93 (s, 1H, 1-H), 4.69 (d, 1H, $^3J_{5\text{H}/6\text{H}} = 7$ Hz, 5-H), 4.45 (s, 2H, 6- CH_2Ph), 4.41 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 10.5$ Hz, 7- CH_2Ph), 4.31 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 10.5$ Hz, 7- CH_2Ph), 4.30 (s, 1H, 4-H), 4.21 (d, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7.5$ Hz, 6-H), 4.05 (d, 1H $^3J_{7\text{-H}/6\text{-H}} = 2$ Hz, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 168.0$ (C-3), 162.7 (CO_2Bn), 137.1-128.2 (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 123.7 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 92.8 (C-1), 86.1 (C-7), 83.3 (C-6), 81.3 (C-5), 73.2 (6- CH_2Ph), 72.5 (7- CH_2Ph), 67.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 67.1 (4-C).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3432, 3031, 2921, 2867, 1731, 1680, 1635, 1496, 1454, 1428, 1319, 1261, 1191, 1081, 1029, 736, 698.

ESI-MS: m/z = 538 [MNa]⁺, HR: gef.: 538.1840, ber.: 538.1836.

(1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-6,7-*O*-dibenzyl-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-3,4-dion (Verbindung 19)



956 mg ($2.96 \cdot 10^{-3}$ mol) **17** wurden in 20 mL CH_2Cl_2 gelöst und es wurden 1.48 g ($3.49 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinane zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt und dann mit EtOAc verdünnt. Anschließend wurde einmal mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -haltiger ges. NaHCO_3 -Lösung, einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Es wurden 926 mg ($2.62 \cdot 10^{-3}$ mol, 97%) **19** als farbloser Feststoff erhalten. Das Rohprodukt konnte direkt weiter umgesetzt werden, zur vollständigen Charakterisierung wurde es jedoch einmal säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:4).

DC: R_f = 0.63 (Tol/EtOAc 1:4).

Schmelzpunkt: 139 °C.

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl_3 : δ = 8.67 (d, 1H $^3J_{\text{NH}/1-\text{H}}$ = 3.78 Hz, NH), 7.33-7.14 (m, 13H, Ph, CHCl_3), 5.25 (dd, 1H, $^3J_{1-\text{H}/\text{NH}}$ = 3.77 Hz, $^4J_{1-\text{H}/6-\text{H}}$ = 1.5 Hz, 1-H), 4.97 (d, 1H, $^3J_{5-\text{H}/6-\text{H}}$ = 7.4 Hz, 5-H), 4.48-4.41 (m, 3H, 6- CH_2Ph , 7- CH_2Ph), 4.36 (d, 1H,

$^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7.4$ Hz, 6-H), 4.31 (d, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, 6-CH₂Ph), 4.07 (s, 1H, 7-H).

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: $\delta = 186.7$ (C-4), 157.5 (C-3), 136.9-127.9 (Ph), 87.2 (C-1), 86.5 (C-7), 84.4 (C-5), 82.7 (C-6), 73.4 (6-CH₂Ph), 72.3 (7-CH₂Ph).

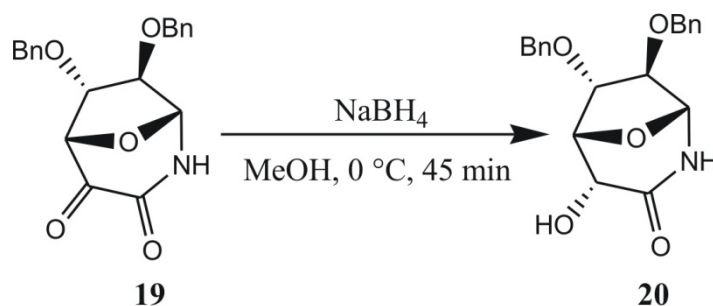
IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3247, 3029, 2921, 2872, 1758, 1728, 1676, 1442, 1395, 1357, 1312, 1268, 1105, 1077, 1063, 1025, 855, 756, 699$.

ESI-MS: $m/z = 376$ [MNa]⁺, HR: gef.: 376.1166, ber.: 376.1155.

CHN-Analyse: ber.: C: 67.98, H: 5.42, N: 3.96.
gef.: C: 66.61, H: 5.16, N: 3.66.

Drehwert: $[\alpha]_D^{19} = -84.4$, $[\alpha]_{578}^{19} = -89.6$, $[\alpha]_{546}^{19} = -107.9$, $[\alpha]_{436}^{19} = -296.9$
($c = 1.00$ g/100 mL, CHCl₃).

**(1R,4R,5R,6S,7R)-4-hydroxy-6,7-O-dibenzyl-8-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on
(Verbindung 20)**



955 mg ($2.70 \cdot 10^{-3}$ mol) **19** wurden in 75 mL Methanol gelöst und bei 0 °C wurden 133 mg ($3.51 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.3 eq) NaBH₄ zugegeben. Es wurde 45 min bei 0 °C gerührt, mit EtOAc verdünnt, zwei Mal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit EtOAc rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Es wurden 885 mg ($2.47 \cdot 10^{-3}$ mol, 92%) **20** als farbloser Feststoff erhalten, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurden. Zur

vollständigen Charakterisierung wurde das Rohprodukt einmal bei 50 °C aus EtOAc umkristallisiert.

DC: $R_f = 0.43$ (Tol/EtOAc 1:5).

Schmelzpunkt: 125 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.29\text{-}7.18$ (m, 10H, Ph), 6.55 (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 2.4$ Hz, NH), 4.94 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{1\text{-H}/6\text{-H}} = 1.6$ Hz, 1-H), 4.78 (dd, 1H, $^3J_{5\text{-H}/6\text{-H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.9$ Hz, 5-H), 4.53-4.43 (m, 4H, 6- CH_2Ph , 7- CH_2Ph), 4.38 (dd, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 6.9$ Hz, $^4J_{6\text{-H}/1\text{-H}} = 1.4$ Hz, 6-H), 4.29 (br s, 1H, 4-H), 3.96 (s, 1H, 7-H).

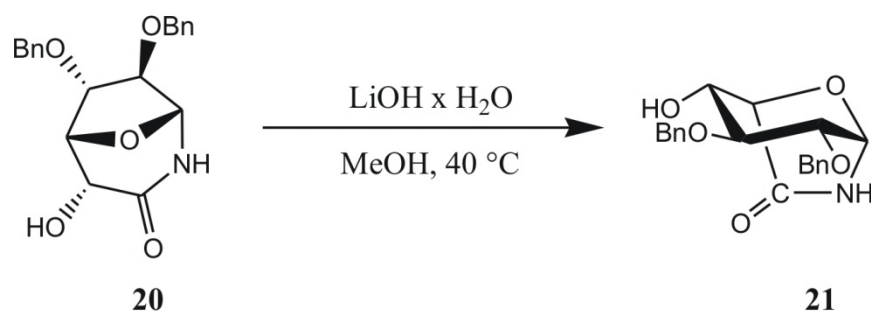
$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 172.6$ (C-3), 137.0-127.8 (Ph), 87.6 (C-7), 85.9 (C-1, C-6), 76.6 (C-5), 73.6 (6- CH_2Ph), 72.0 (7- CH_2Ph), 70.3 (C-4).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3427, 33554, 3059, 3026, 2919, 2871, 1696, 1495, 1450, 1357, 1260, 1117, 1075, 1025, 735, 699$.

ESI-MS: 378 $[\text{MNa}]^+$, 356 $[\text{MH}]^+$, HR: gef.: 378.1318, ber.: 378.1312.

CHN-Analyse: ber.: C: 67.59, H: 5.96, N: 3.94.
gef.: C: 66.46, H: 7.34, N: 3.48.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -26.2$, $[\alpha]_{578}^{23} = -27.3$, $[\alpha]_{546}^{23} = -31.3$, $[\alpha]_{436}^{23} = -54.9$,
 $[\alpha]_{365}^{23} = -88.8$ (c = 0.95 g/100 mL, CHCl_3).

1-Amino-2,3-O-dibenzyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 21)

a) Synthese im Kolben

610 mg ($1.72 \cdot 10^{-3}$ mol) **20** wurden in 45 mL Methanol gelöst und es wurden 94 mg ($2.24 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.3 eq) LiOH x H₂O zugegeben und es wurde 48 h bei 40 °C gerührt. Dann wurde mit EtOAc verdünnt, mit HCl (c = 1 mol/L) neutralisiert und drei Mal mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Es wurden 446 mg ($1.25 \cdot 10^{-3}$ mol, 73%) **21** erhalten, das ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde. Zur vollständigen Charakterisierung wurde das Rohprodukt einmal aus Toluol umkristallisiert.

b) Verfolgung der Reaktion im NMR-Röhrchen

10 mg ($2.81 \cdot 10^{-5}$ mol) **20** wurden in 0.74 mL MeOH-d₄ gelöst und es wurde zunächst ein ¹H-NMR-Spektrum dieser Lösung aufgenommen (300 MHz, 300 K). Dann wurden 1.7 mg ($3.96 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.4 eq) LiOH x H₂O zugegeben und erneut ein ¹H-NMR-Spektrum der Lösung aufgenommen. Anschließend wurde das NMR-Röhrchen im H₂O-Bad auf 40 °C erwärmt und jeweils nach 5 h, 13 h, 22 h, 32.5 h, 37.5 h, 42.5 h, 51.5 h, 61.5 und 69.5 h bei 40 °C ein ¹H-NMR-Spektrum der Lösung aufgenommen. Nach 69.5 h zeigte sich ein Umsatz von 89%, der anhand der Integrale für die den anomeren Protonen entsprechenden Signale ermittelt wurde.

DC: $R_f = 0.48$ (Tol/EtOAc 1:5).

Schmelzpunkt: 174 °C.

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 9.17$ (s, 1H, NH), 7.37 - 7.24 (m, 10H, Ph), 5.56 (d, 1H, $^3J_{4-OH/4-H} = 5.0$ Hz, 4-OH) 5.31 (d, 1H, $^3J_{1-H/2-H} = 2.0$ Hz,

1-H), 4.81 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.0$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.71 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.0$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.70 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.0$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.63 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 2-CH₂Ph), 3.95 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.5$ Hz, 5-H), 3.70 - 3.66 (m, 1H, 4-H), 3.54 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 7.5$ Hz, 2-H), 3.48 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 8.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 8.0$ Hz, 3-H).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 172.2$ (CONH), 138.9 - 122.6 (Ph), 82.8 (C-3), 82.4 (C-1), 79.7 (C-2), 75.1 (C-5), 73.8 (3-CH₂Ph), 71.6 (2-CH₂Ph), 69.9 (C-4).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3338, 2937, 2859, 1719, 1682, 1497, 1452, 1420, 1347, 1262, 1210, 1096, 1062, 1028, 966$.

ESI-MS: 378 [MNa]⁺, HR: gef.: 378.1325, ber. 378.1312.

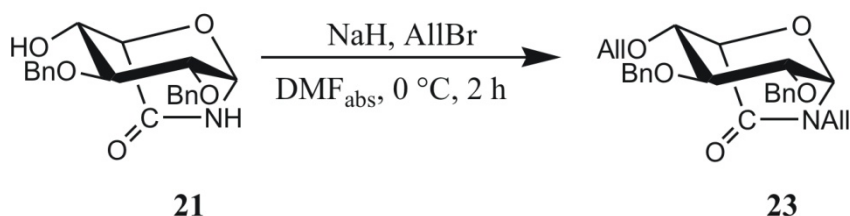
CHN-Analyse: ber.: C: 67.59, H: 5.96, N: 3.94.

gef.: C: 64.24, H: 7.23, N: 3.29.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 114.1$, $[\alpha]_{578}^{20} = 119.5$, $[\alpha]_{546}^{20} = 137.3$, $[\alpha]_{436}^{20} = 249.6$,

$[\alpha]_{365}^{20} = 417.0$ (c = 1.00 g/100 mL, MeOH).

1-(Allyl)amino-2,3-O-dibenzyl-4-O-allyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 23)



190 mg ($5.35 \cdot 10^{-4}$ mol) **21** wurden in 10 mL absolutem DMF gelöst und bei 0 °C wurden 54 mg ($3.75 \cdot 10^{-3}$ mol, 7.0 eq) NaH und 162 mg ($1.34 \cdot 10^{-3}$ mol, 2.5 eq, 116 μ L) Allylbromid zugegeben. Es wurde 2 h bei 0 °C gerührt, mit Toluol verdünnt und Eis

zugegeben. Dann wurde drei Mal mit Wasser gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden zwei Mal mit Toluol ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 229 mg ($5.25 \cdot 10^{-4}$ mol, 98%) **23** erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.26\text{-}7.18$ (m, 10H, Ph), 5.93-5.85 (m, 1H, 4-Allyl-CH), 5.73-5.65 (m, 1H, N-Allyl-CH), 5.27-5.24 (m, 1H, 4-Allyl-CH= CH_2), 5.15-5.09 (m, 3H, 4-Allyl-CH= CH_2), N-Allyl-CH= CH_2), 5.00 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz, 1-H), 4.81 (m, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11.0$ Hz, 3- OCH_2Ph), 4.69 (m, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11.0$ Hz, 3- OCH_2Ph), 4.66 (m, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 2- OCH_2Ph), 4.57 (m, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11.8$ Hz, 2- OCH_2Ph), 4.42-4.39 (m, 1H, N-Allyl- CH_2), 4.30-4.29 (m, 1H, 5-H), 4.21-4.10 (m, 2H, 4-Allyl- CH_2), 3.67-3.63 (m, 5H, N-Allyl- $\text{CH}_2(\text{sp}^3)$), 2-H, 3-H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 169.6$ (CO), 138.6 (3- Bn_{quart}), 137.8 (2- Bn_{quart}), 134.6 (4-Allyl-CH), 132.1 (N-Allyl-CH), 128.7 (Ph), 128.5 (Ph), 128.2 (Ph), 128.0 (Ph), 127.8 (Ph), 118.7 (N-Allyl-CH= CH_2), 118.1 (4-Allyl-CH= CH_2), 85.1 (C-1), 83.0 (C-3), 81.2 (C-2), 77.9 (C-4), 75.9 (3- OCH_2Ph), 74.4 (C-5), 73.7 (2- OCH_2Ph), 72.2 (4-Allyl- CH_2), 43.5 (N-Allyl- CH_2).

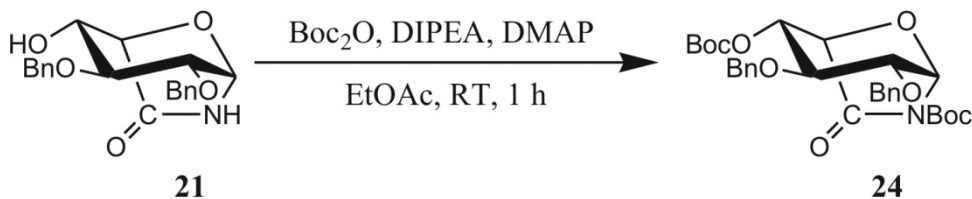
IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3433, 3062, 3030, 2906, 1723, 1642, 1496, 1453, 1348, 1237, 1076, 1028, 965, 924, 752, 701$.

ESI-MS: $m/z = 436$ $[\text{MH}]^+$, HR: gef.:436.2133, ber.: 436.2118.

CHN-Analyse: ber.: C: 71.70, H: 6.71, N: 3.22.
gef.: C: 71.42, H: 6.55, N: 3.22.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 89.5$, $[\alpha]_{578}^{20} = 93.8$, $[\alpha]_{546}^{20} = 108.8$, $[\alpha]_{436}^{20} = 206.2$,
 $[\alpha]_{365}^{20} = 361.6$ ($c = 1.05$ g/100 mL, CHCl_3).

1-(*Tert*-Butylcarbonyl)amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-*tert*-butylcarbonyl- β -L-ido-pyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 24)



83 mg ($2.34 \cdot 10^{-4}$ mol) **21** wurden in 8 mL EtOAc gelöst und es wurden 76 mg ($5.88 \cdot 10^{-4}$ mol, 2.5 eq, 101 μ L) DIPEA, 127 mg ($5.82 \cdot 10^{-4}$ mol, 2.5 eq) Boc_2O und 28 mg ($2.29 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 eq) DMAP zugegeben. Die Suspension wurde 1 h im Ultraschallbad behandelt, anschließend wurde drei Mal mit H_2O ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 110 mg ($1.98 \cdot 10^{-4}$ mol, 85%) **24** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.50$ (Tol/EtOAc 7:1).

Schmelzpunkt: 107 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.27\text{-}7.19$ (m, 12H, Ph, CHCl_3), 5.91 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 2.8$ Hz, 1-H), 4.80 (m, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, 2- CH_2Bn), 4.78 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.9$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 8.6$ Hz, 4-H), 4.70 (m, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.2$ Hz, 3- CH_2Bn), 4.64 (m, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.2$ Hz, 3- CH_2Bn), 4.54 (m, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 2- CH_2Bn), 4.47 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.9$ Hz, 5-H), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 8.6$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 7.8$ Hz, 3-H), 3.78 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2\text{-}8$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 7.8$ Hz, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 166.9$ (CO), 152.7 (4-Boc $_{\text{CO}}$), 148.2 (1-Boc $_{\text{CO}}$), 138.2 (Ph), 137.6 (Ph), 128.5 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 127.8 (Ph), 85.0 (C-1), 84.4 (Boc $_{\text{quart}}$), 83.4 (Boc $_{\text{quart}}$), 79.9 (C-3), 79.8 (C-2), 75.8 (3- CH_2Ph), 75.0 (C-5), 73.1 (C-4), 72.5 (2- CH_2Ph), 28.0 (Boc $_{\text{tert-Butyl}}$), 27.9 (Boc $_{\text{tert-Butyl}}$).

IR: KBr; $\tilde{\nu}$ = 2977, 2933, 1793, 1741, 1498, 1456, 1370, 1321, 1279, 1253, 1156, 1123, 1096, 936, 858, 737, 697.

ESI-MS: m/z = 578 [MNa]⁺, HR: gef.: 578.2376, ber.: 578.2361.

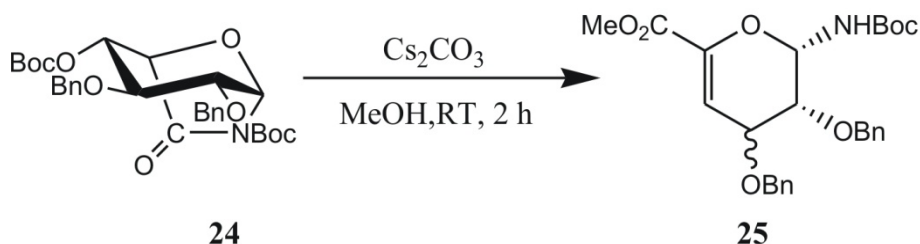
CHN-Analyse: ber.: C: 64.85, H: 6.71, N: 2.52.

gef.: C: 64.85, H: 6.87, N: 2.37.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = 35.8$, $[\alpha]_{578}^{21} = 38.3$, $[\alpha]_{546}^{21} = 43.7$, $[\alpha]_{436}^{21} = 86.1$,

$[\alpha]_{365}^{21} = 161.0$ (c = 1.05 g/100 mL, CHCl₃).

Tert-Butyl (2*S*,3*R*)-6-(methoxycarbonyl)-3,4-bis(benzyloxy)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl-carbamate (Verbindung 25)



112 mg ($2.02 \cdot 10^{-4}$ mol) **24** wurden in 11 mL Methanol gelöst und es wurden 66 mg ($2.02 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 eq) Cs₂CO₃ zugegeben. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Toluol/EtOAc 7:1). Es wurden 63 mg ($1.13 \cdot 10^{-4}$ mol, 56%) **25** als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1.4:1 erhalten. Die analytischen Daten des Hauptdiastereomers (3*S*-konfiguriert) werden zuerst angegeben.

DC: $R_f = 0.28$ (Tol/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: 3*S*-Epimer: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.77$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH/1-H}} = 10.4$ Hz, NH), 7.36-7.28 (m, 17H, Ph), 6.02 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H/3-H}} = 4.7$ Hz, $^4J_{4\text{-H/2-H}} = 1.2$ Hz, 4-H), 5.36-5.34 (m, 1H, 1-H), 4.63 (d, 1H,

$^2J_{\text{H/H}} = 11.4$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.62 (s, 1H, 3- CH_2Ph), 4.56 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 4.7$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 3.6$ Hz, 3-H), 3.72-3.71 (m, 4H, Me, 2-H), 1.42 (s, 9H, Boc).

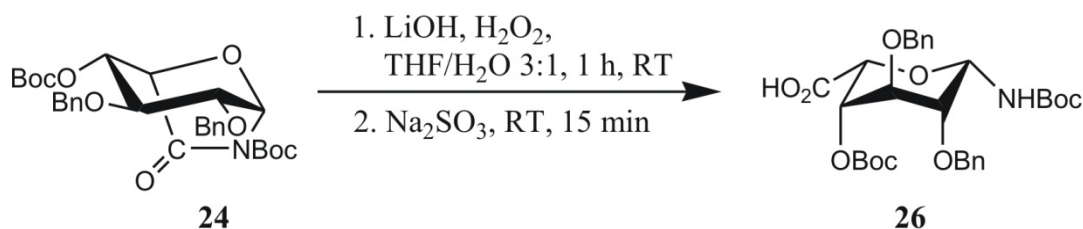
3*R*-Epimer: 500 MHz, DMSO: $\delta = 8.02$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{H}} = 10.4$ Hz, NH), 7.36-7.28 (m, 17H, Ph), 6.07 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 3.0$ Hz, 4-H), 5.34-5.32 (m, 1H, 1-H), 4.72 (s, 2H, 2- CH_2Ph), 4.71 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.8$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.61 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.8$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.35 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 3.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 6.6$ Hz, 3-H), 3.72-3.71 (m, 4H, Me, 2-H), 1.42 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C-NMR}$: 3*S*-Epimer: 125 MHz, DMSO: $\delta = 161.9$ (CO_2Me), 143.5 (C-5), 138.3-127.5 (Ph), 107.3 (C-4), 79.3 ($\text{Boc}_{\text{quart}}$), 77.5 (C-1), 74.2 (C-2), 71.5 (2- CH_2Ph), 70.1 (3- CH_2Ph), 69.2 (C-3), 52.2 (Me), 28.1 (Boc).

3*R*-Epimer: 125 MHz, DMSO: $\delta = 161.8$ (CO_2Me), 142.3 (C-5), 138.3-127.5 (Ph), 109.0 (C-4), 80.6 (C-1), 79.3 ($\text{Boc}_{\text{quart}}$), 75.4 (C-2), 74.9 (C-3), 73.1 (2- CH_2Ph), 70.5 (3- CH_2Ph), 52.2 (Me), 28.1 (Boc).

ESI-MS: $m/z = 492$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 492.1996, ber.: 492.1993.

1-(*Tert*-butylcarbonyl)amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-*tert*-butylcarbonyl- β -*L*-idopyranosyluronsäure (Verbindung 26)



86 mg ($1.55 \cdot 10^{-4}$ mol) **24** wurden in 3.3 mL THF/ H_2O 3:1 gelöst und es wurden 624 μL (2.0 eq) einer wässrigen LiOH-Lösung ($c = 0.5$ mol/L) und 78 μL einer 35%igen H_2O_2 -Lösung zugegeben. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde 1.0 mL

(10 eq) einer wässrigen Na_2SO_3 -Lösung ($c = 1.5 \text{ mol/L}$) zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H_2O verdünnt, mit wässriger HCl ($c = 1 \text{ mol/L}$) neutralisiert und drei Mal mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 73 mg ($1.27 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$, 82%) **26** erhalten. Es wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

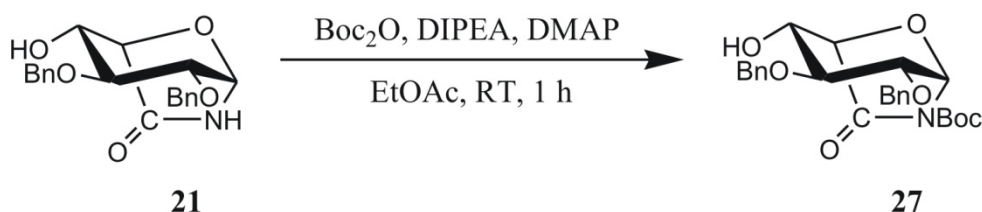
DC: $R_f = 0.17$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.39\text{-}7.28$ (m, 10H, Ph), 6.81 (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 9.6 \text{ Hz}$, NH), 5.04 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 9.8 \text{ Hz}$, 1-H), 4.81 (br s, 1H, 4-H), 4.71 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0 \text{ Hz}$, 3- CH_2Ph), 4.65 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0 \text{ Hz}$, 3- CH_2Ph), 4.46 (s, 2H, 2- CH_2Ph), 4.41 (br s, 1H, 5-H), 4.03 (br s, 1H, 3-H), 3.40 (br s, 1H, 2-H), 1.39 (s, 9H, N- $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$), 1.35 (s, 9H, 4- $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, DMSO: $\delta = 169.1$ (CO_2H), 154.7 (N- Boc_{CO}), 152.4 (4- Boc_{CO}), 137.8-125.9 (Ph), 76.9 (C-1), 73.1 (C-2), 72.5 (C-5), 71.3 (2- CH_2Ph , 3- CH_2Ph), 70.7 (C-3), 69.4 (C-4), 27.8 (N- $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$); 27.1 (4- $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$).

ESI-MS: $m/z = 596$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 596.2475, ber.: 596.2500.

1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-methansulfonyl- β -*L*-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 27)



672 mg ($1.89 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$) **21** wurden im Ultraschallbad in 50 mL EtOAc gelöst und es wurden 412 mg ($1.89 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$, 1.0 eq) Boc_2O , eine katalytische Menge DMAP und 244 mg ($1.89 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$, 1.0 eq, 329 μL) DIPEA zugegeben. Es wurde 1 h bei RT gerührt

und dann drei Mal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit EtOAc ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 1:1) wurden 514 mg ($1.13 \cdot 10^{-3}$ mol, 60%) **27** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (Tol/EtOAc 1:1).

Schmelzpunkt: 157 °C

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.34-7.24$ (m, 9H, Ph), 6.12 (d, 1H, $^3J_{1-H/2-H} = 2.8$ Hz), 5.85 (d, 1H, $^3J_{4-OH/4-H} = 5.2$ Hz, 4-OH), 4.82 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 12.2$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.78 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 11.5$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.69 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 11.5$ Hz, 3-CH₂Ph) 4.62 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 12.2$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.31 (d, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 5.2$ Hz, 5-H), 3.77 (ddd, 1H, $^3J_{4-H/4-OH} = 5.2$ Hz, $^3J_{4-H/5-H} = 5.2$ Hz, $^3J_{4-H/3-H} = 8.4$ Hz, 4-H), 3.71 (pt, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 8.2$ Hz, $^3J_{3-H/4-H} = 8.2$ Hz, 3-H), 1.41 (s, 9H, Boc_{tert-Bu}).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 167.8$ (CO), 147.5 (Boc_{CO}), 138.7 (Ph), 138.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.0 (Ph), 127.4 (Ph), 127.2 (Ph), 84.2 (C-1), 83.0 (Boc_{quart}), 82.1 (C-3), 78.8 (C-2), 77.0 (C-5), 74.1 (3-CH₂Ph), 71.1 (2-CH₂Ph), 69.8 (C-4), 27.4 (Boc_{tert-Bu}).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 3361, 2983, 2924, 1769, 1729, 1455, 1388, 1362, 1317, 1220, 1159, 1116, 1070, 1017, 731$.

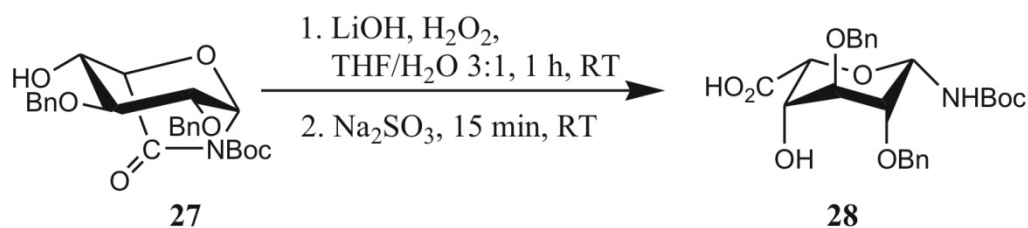
ESI-MS: $m/z = 478$ [MNa]⁺, HR: gef.: 478.1848, ber.: 478.1836.

CHN-Analyse: ber.: C: 65.92, H: 6.42, N: 3.08.
gef.: C: 65.51, H: 6.21, N: 2.76.

Drehwert: $[\alpha]_D^{19} = 90.0$, $[\alpha]_{578}^{19} = 94.0$, $[\alpha]_{546}^{19} = 107.7$, $[\alpha]_{436}^{19} = 194.3$,

$[\alpha]_{365}^{21} = 315.6$ ($c = 0.95$ g/100 mL, MeOH).

1-(*Tert*-Butylcarbonyl)amino-2,3-*O*-dibenzyl- β -L-idopyranosyluronsäure (Verbindung ml43)



514 mg ($1.13 \cdot 10^{-3}$ mol) **27** wurden in 24 mL THF/H₂O 3:1 gelöst und es wurden 4.7 mL ($2.35 \cdot 10^{-3}$ mol, 2.1 eq) einer wässrigen LiOH-Lösung ($c = 0.5$ mol/L) und 569 μ L (6.0 eq) einer H₂O₂-Lösung (35%ig) zugegeben. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 7.45 mL ($1.12 \cdot 10^{-2}$ mol, 10.0 eq) einer wässrigen Na₂SO₃-Lösung ($c = 1.5$ mol/L) zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O verdünnt, mit HCl ($c = 1$ mol/L) neutralisiert und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 497 mg ($1.05 \cdot 10^{-3}$ mol, 93%) **28** erhalten und das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

DC: $R_f = 0.25$ (CHCl₃/MeOH 3:1).

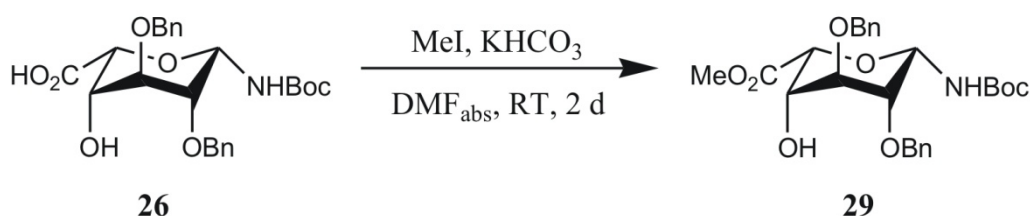
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.35$ -7.29 (m, 10H, Ph), 7.17 (d, 1H, $^3J_{\text{NH/1-H}} = 9.7$ Hz, NH), 5.30 (br s, 1H, OH), 5.07 (d, 1H, $^3J_{\text{1-H/NH}} = 9.7$ Hz, 1-H), 4.64 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.1$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.9$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.61 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.9$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.53 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.1$ Hz, 2-CH₂Ph), 3.90 (d, 1H, $^3J_{\text{5-H/4-H}} = 2.0$ Hz, 5-H), 3.78 (br s, 2H, 3-H, 4-H), 3.38-3.37 (m, 1H, 2-H), 1.39 (s, 9H, Boc_{tert-Bu}).

^{13}C -NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 171.3$ (CO_2H), 154.5 (Boc_{CO}), 138.4-127.4 (Ph), 78.6 ($\text{Boc}_{\text{quart}}$), 77.5 (C-5), 77.1 (C-1), 75.1 (C-2), 74.4 (C-3), 71.5 (2- CH_2Ph , 3- CH_2Ph), 66.9 (C-4), 28.1 ($\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$).

IR: $\tilde{\nu} = 2926, 1693, 1600, 1496, 1367, 1248, 1023, 739, 696$.

ESI-MS: $m/z = 496$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 496.1944, ber.: 496.1942.

Methyl-1-(*tert*-butylcarbonyl)amino-2,3-*O*-dibenzyl- β -L-idopyranosyluronat (Verbindung 29)



203 mg ($4.29 \cdot 10^{-4}$ mol) **26** wurden in 6 mL absolutem DMF gelöst und es wurden 43 mg ($4.29 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 eq) KHCO_3 und 27 μL (62 mg, $4.33 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 eq) MeI zugegeben und 28 h bei Raumtemperatur gerührt. Da die DC-Kontrolle noch Edukt zeigte, wurden weitere 13.5 μL (31 mg, $2.17 \cdot 10^{-4}$ mol, 0.5 eq) MeI zugegeben und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Toluol verdünnt, zwei Mal mit H_2O , ein Mal mit gesättigter Na_2SO_3 -Lösung und ein Mal mit H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 4:1) wurden 172 mg ($3.53 \cdot 10^{-4}$ mol, 82%) **29** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.74$ (Tol/EtOAc 4:1).

^1H -NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.34$ -7.01 (m, 12H, Ph), 7.02 (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1-\text{H}} = 10.0$ Hz, NH), 5.05 (d, 1H, $^3J_{1-\text{H}/\text{NH}} = 10.0$ Hz, 1-H), 4.64 (s, 2H, 3- CH_2Ph), 4.61 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.3$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.58 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.3$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.41 (d, 1H, $^3J_{5-\text{H}/4-\text{H}} = 1.5$ Hz, 5-H), 4.09 (d, 1H, $^3J_{4-\text{H}/4-\text{OH}} = 8.5$ Hz, 4-OH), 3.92 (pt, $^3J_{3-\text{H}/4-\text{H}} = 3.0$ Hz, $^3J_{3-\text{H}/2-\text{H}} = 3.0$ Hz, 3-H), 3.86-3.84 (m, 1H, 4-H), 3.64 (s, 3H, Me),

3.52 (pq, 1H, $^3J_{2-H/3-H} = 3.0$ Hz, $^3J_{2-H/1-H} = 1.5$ Hz, $^4J_{2-H/4-H} = 1.5$ Hz, 2-H), 1.40 (s, 9H, Boc_{tert-Bu}).

^{13}C -NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 169.0$ (CO₂Me), 154.5 (Boc_{CO}), 137.9-127.6 (Ph), 79.0 (Boc_{quart}), 77.2 (C-1), 74.9 (C-5), 74.1 (C-2), 72.7 (C-3), 72.0 (2-CH₂Ph), 71.3 (3-CH₂Ph), 66.7 (C-4), 51.6 (Me), 28.0 (Boc_{tert-Bu}).

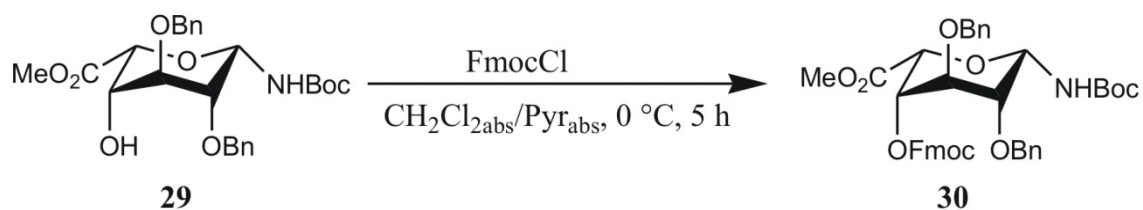
IR: $\tilde{\nu} = 3503, 3439, 2931, 1763, 1721, 1674, 1496, 1455, 1391, 1366, 1216, 1163, 1129, 1076, 1042, 1026, 747, 698$.

ESI-MS: $m/z = 510$ [MNa]⁺, HR: gef.: 510.2099, ber.: 510.2098.

Drehwert: $[\alpha]_D^{17} = 12.1$, $[\alpha]_{578}^{17} = 12.5$, $[\alpha]_{546}^{17} = 14.2$, $[\alpha]_{436}^{17} = 23.5$,

$[\alpha]_{365}^{17} = 34.3$ (c = 1.00 g/100 mL, MeOH).

Methyl-1-(tert-butylcarbonyl)amino-2,3-O-dibenzyl-4-O-fluorenylmethoxycarbonyl- β -L-idopyranosyluronat (Verbindung 30)



94 mg ($1.92 \cdot 10^{-4}$ mol) **29** wurden in 2.5 mL absolutem Pyridin gelöst und bei 0 °C wurde eine Lösung aus 50 mg ($1.92 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 eq) FmocCl in 2.5 mL absolutem CH₂Cl₂ zugetropft. Es wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Da die DC-Kontrolle noch Edukt zeigte, wurden weitere 15 mg ($5.80 \cdot 10^{-5}$ mol, 0.3 eq) FmocCl als Feststoff zugegeben und es wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte (NH₄)₂CO₃-Lösung zugegeben und drei Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 101 mg ($1.42 \cdot 10^{-4}$ mol, 74%) **30** als

farbloser Schaum erhalten. Außerdem konnten 16 mg ($3.28 \cdot 10^{-5}$ mol, 17%) des Eduktes **29** zurückgewonnen werden.

DC: $R_f = 0.65$ (Tol/EtOAc 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: 600 MHz, DMSO: $\delta = 7.88\text{-}7.86$ (m, 2H, Fmoc_{arom.}), $7.60\text{-}7.58$ (m, 2H, Fmoc_{arom.}), $7.41\text{-}7.23$ (m, 17H, Ph.), 6.91 (d, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 10.2$ Hz, NH), 5.02 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 10.2$ Hz, 1-H), 4.77 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 1.7$ Hz, 4-H), 4.82 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 1.8$ Hz, 5-H), 4.60 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.1$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.57 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.1$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.53 (dd, 1H, $^3J_{\text{Fmoc-CH}_2/\text{Fmoc-CH}} = 6.4$ Hz, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 10.5$ Hz, Fmoc-CH₂), 4.47 (dd, 1H, $^3J_{\text{Fmoc-CH}_2/\text{Fmoc-CH}} = 6.4$ Hz, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 10.5$ Hz, Fmoc-CH₂), 4.38 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.34 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.25 (pt, 1H, $^3J_{\text{Fmoc-CH}/\text{Fmoc-CH}_2} = 6.2$ Hz), 3.87 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 2.6$ Hz, 3-H), 3.36 (br s, 1H, 2-H), 1.37 (s, 11H, Boc_{tert-Bu}).

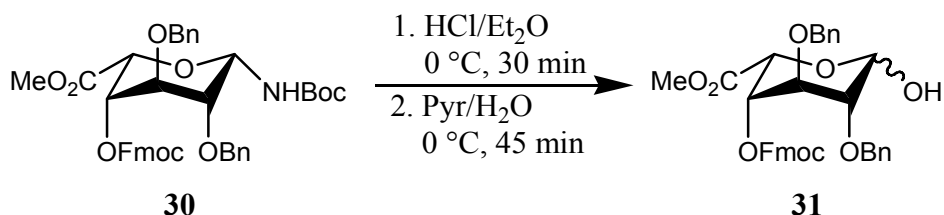
$^{13}\text{C-NMR}$: 150 MHz, DMSO: $\delta = 167.9$ (CO₂Me), 153.9 (Fmoc-CO), $143.3\text{-}120.1$ (Ph), 79.2 (Boc_{quart}), 77.5 (C-1), 73.0 (C-2), 72.6 (C-5), 71.9 (3-CH₂Ph), 71.8 (2-CH₂Ph), 71.1 (C-3), 70.3 (C-4), 69.0 (Fmoc-CH₂) 52.1 (Me), 46.4 (Fmoc-CH), 28.1 (Boc_{tert-Bu}).

IR: $\tilde{\nu} = 3064, 2962, 1725, 1496, 1451, 1258, 1228, 1089, 1014, 794, 739, 698$.

ESI-MS: $m/z = 732$ [MNa]⁺, HR: gef.: 732.2773, ber.: 732.2779.

Drehwert: $[\alpha]_D^{18} = 20.4$, $[\alpha]_{578}^{18} = 21.5$, $[\alpha]_{546}^{18} = 24.4$, $[\alpha]_{436}^{18} = 41.6$,
 $[\alpha]_{365}^{18} = 63.3$ (c = 0.93 g/100 mL, MeOH).

Methyl-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-fluorenylmethoxycarbonyl-*L*-idopyranosyluronat (Verbindung 31)



101 mg ($1.42 \cdot 10^{-4}$ mol) **30** wurden bei 0 °C in 5 mL HCl/Et₂O gelöst, 30 min bei 0 °C gerührt und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde am Hochvacuum getrocknet und dann in 15 mL Pyridin aufgenommen. Bei 0 °C wurden 5 mL H₂O zugegeben und 45 min bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 3:1). Es wurden 72 mg ($1.18 \cdot 10^{-4}$ mol, 83%) **31** als farbloser Schaum als α/β -Gemisch im Verhältnis 1:0.7 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten des Hauptproduktes (α -konfiguriert), anschließend die des Nebenproduktes (β -konfiguriert) angegeben.

DC: $R_f = 0.31$ (Tol/EtOAc 3:1).

¹H-NMR: α -Anomer: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.89\text{--}7.87$ (m, 2H, Fmoc_{arom}), 7.62–7.60 (m, 2H, Fmoc_{arom}), 7.59–7.23 (m, 14H, Ph), 6.94 (d, 1H, $^3J_{\text{OH}/1\text{-H}} = 5.5$ Hz, OH), 5.14 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 4.2$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1-H), 4.93 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.2$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 5.6$ Hz, 4-H), 4.84 (d, 1H $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.2$ Hz, 5-H), 4.59–4.43 (m, 6H, CH₂Ph, Fmoc-CH₂), 4.29–4.25 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.78 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 5.9$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 5.9$ Hz, 3-H), 3.58 (s, 3H, Me), 3.42 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 4.3$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 6.0$ Hz, 2-H).

β -Anomer: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.89\text{--}7.87$ (m, 2H, Fmoc_{arom}), 7.62–7.60 (m, 2H, Fmoc_{arom}), 7.59–7.23 (m, 14H, Ph), 6.91 (d, 1H, $^3J_{\text{OH}/1\text{-H}} = 8.0$ Hz, OH), 4.89 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 1.9$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/\text{OH}} = 8.1$ Hz, 1-H), 4.76 (ddd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 3.3$ Hz, $^4J_{4\text{-H}/2\text{-H}} = 1.0$ Hz, 4-H), 4.64–4.62 (m, 1H, 5-H),

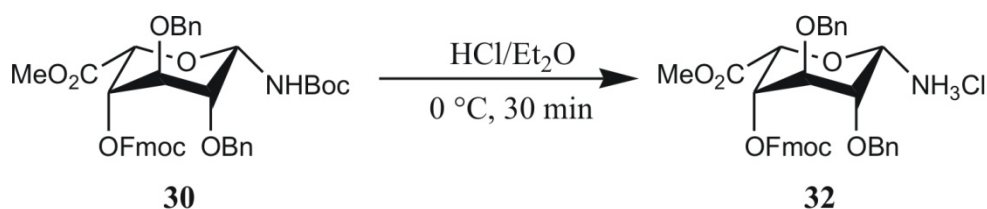
4.59-4.43 (m, 6H, CH₂Ph, Fmoc-CH₂), 4.29-4.25 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.92 (pt, 1H, ³J_{3-H/4-H} = 3.3 Hz, ³J_{3-H/2-H} = 3.3 Hz, 3-H), 3.61 (s, 3H, Me), 3.41 (ddd, 1H, ³J_{2-H/1-H} = 1.9 Hz, ³J_{2-H/3-H} = 3.7 Hz, ⁴J_{2-H/4-H} = 1.1 Hz, 2-H).

¹³C-NMR: α-Anomer: 125 MHz, DMSO: δ = 168.7 (CO₂Me), 153.7 (FmocCO), 143.2-120.2 (Ph), 93.9 (C-1), 77.6 (C-2), 75.4 (C-3), 73.5 (C-4), 72.4 (CH₂Ph), 72.2 (CH₂Ph), 69.0 (Fmoc-CH₂), 67.6 (C-5), 51.8 (CO₂CH₃), 46.2 (Fmoc-CH).

β-Anomer: 125 MHz, DMSO: δ = 168.1 (CO₂Me), 153.8 (FmocCO), 143.2-120.2 (Ph), 93.0 (C-1), 74.1 (C-2), 73.1 (C-3), 72.3 (CH₂Ph), 71.8 (CH₂Ph), 71.5 (C-5), 67.5 (C-4), 69.0 (Fmoc-CH₂), 51.9 (CO₂CH₃), 46.2 (Fmoc-CH).

ESI-MS: *m/z* = 633 [MNa]⁺, HR: gef.: 633.2105, ber.: 633.2095.

Methyl-1-amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-fluorenylmethoxycarbonyl-β-*L*-idopyranosyluronat (Verbindung 32)



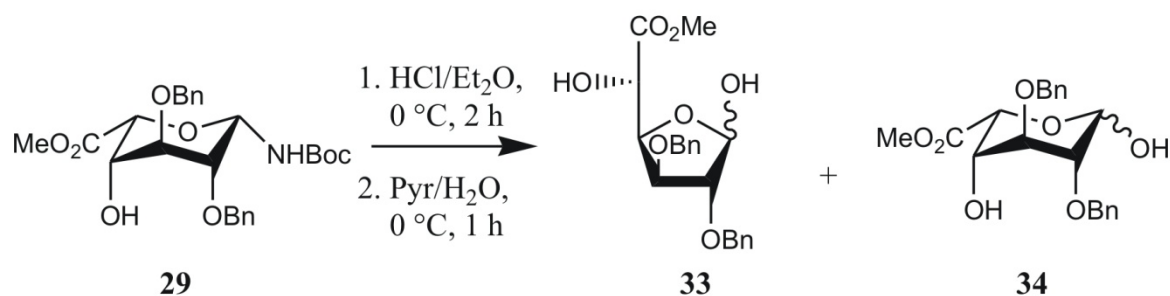
101 mg ($1.42 \cdot 10^{-4}$ mol) **30** wurden bei 0 °C in 5 mL HCl/Et₂O gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das farblose, feste Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Aufgrund der Instabilität von **32** in Lösung konnte die Charakterisierung nur über ein Massen- sowie ¹H-NMR-Spektrum erfolgen.

DC: *R_f* = 0.59 (CHCl₃/MeOH 9:1).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO: $\delta = 8.88$ (br s, 2H, NH), 7.90-7.87 (m, 2H, Fmoc_{arom.}), 7.61-7.59 (m, 2H, Fmoc_{arom.}), 7.41-7.23 (m, 14H, arom.), 4.91 (d, 1H, $^3J_{1-H/2-H} = 2.4$ Hz, 1-H), 4.90 (d, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 2.1$ Hz, 5-H), 4.85 (dpt, $^3J_{4-H/5-H} = 2.7$ Hz, $^3J_{4-H/3-H} = 2.7$ Hz, $^4J_{4-H/2-H} = 0.8$ Hz, 4-H), 4.65-4.51 (m, 5H, CH₂Ph, Fmoc-CH₂), 4.44 (s, 2H, CH₂Ph), 4.26 (pt, 1H, $^3J_{\text{Fmoc-CH}/\text{Fmoc-CH}_2} = 6.0$ Hz, Fmoc-CH), 3.99 (pt, 1H, $^3J_{3-H/4-H} = 2.8$ Hz, $^3J_{3-H/2-H} = 2.8$ Hz, 3-H), 3.63 (dpt, 1H, $^3J_{2-H/3-H} = 2.8$ Hz, $^3J_{2-H/1-H} = 2.3$ Hz, $^4J_{2-H/4-H} = 0.8$ Hz, 2-H), 3.59 (s, 3H, Me).

ESI-MS: $m/z = 610$ [MH]⁺, HR: gef.: 610.2441, ber.: 610.2435.

Methyl-2,3-*O*-dibenzyl-L-idofuranosyluronat (Verbindung 33) und Methyl-2,3-*O*-dibenzyl-L-idopyranosyluronat (Verbindung 34)

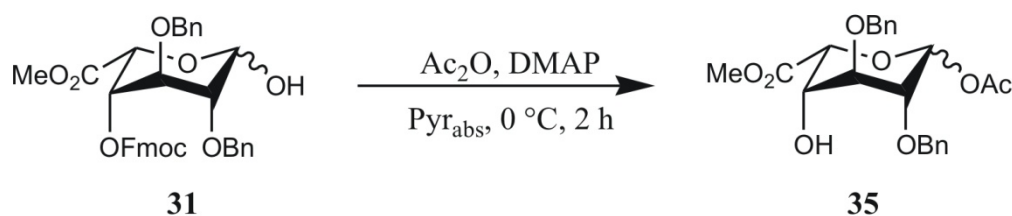


36 mg ($7.38 \cdot 10^{-5}$ mol) **29** wurden bei 0 °C in 2 mL HCl/Et₂O gelöst und 30 min bei RT gerührt. Da noch Edukt detektiert werden konnte, wurden weitere 2 mL HCl/Et₂O zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Es konnte auf dem DC immer noch Edukt detektiert werden, deshalb wurden bei 0 °C weitere 2 mL HCl/Et₂O zugegeben, 30 min bei 0 °C gerührt und 30 min bei 0 °C im Ultraschallbad behandelt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand wurde in 10 mL Pyridin aufgenommen und es wurden 3 mL H₂O zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wurden 22 mg ($5.67 \cdot 10^{-5}$ mol, 77%) des Produktgemisches **33/34** isoliert.

Aufgrund der Signalüberlagerung konnte in den NMR-Spektren nur der Hauptsignalsatz (**33**) vollständig zugeordnet werden. Dieser ist im Folgenden aufgeführt.

- DC:** $R_f = 0.71$ (Tol/EtOAc 1:5).
- $^1\text{H-NMR}$:** 600 MHz, DMSO: $\delta = 7.37\text{-}7.25$ (m, 2H, Ph), 6.67 (d, 1H, $^3J_{1\text{-OH}/1\text{-H}} = 6.7$ Hz, 1-OH), 5.58 (d, 1H, $^3J_{5\text{-OH}/5\text{-H}} = 7.9$ Hz, 5-OH), 5.15 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/1\text{-OH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 2.6$ Hz, 1-H), 4.72-4.46 (m 4H, 2 x CH_2Ph), 4.41 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.8$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 6.9$ Hz, 4-H), 4.23 (dd, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.9$ Hz, $^3J_{5\text{-H}/5\text{-OH}} = 7.9$ Hz, 5-H), 4.12 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 6.8$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 4.4$ Hz, 3-H), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 4.3$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.6$ Hz, 2-H), 3.58 (s, 3H, Me).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** 150 MHz, DMSO: $\delta = 172.2$ (CO_2Me), 137.8-127.3 (Ph), 100.9 (C-1), 87.0 (C-2), 82.2 (C-3), 80.1 (C-4), 71.6 (CH_2Ph), 70.9 (CH_2Ph), 69.8 (C-5), 51.4 (CO_2CH_3).
- ESI-MS:** $m/z = 411$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 411.1417, ber.: 411.1414.

Methyl-1-*O*-acetyl-2,3-*O*-dibenzyl-*L*-ido-pyranosyluronat (Verbindung 35)



19 mg ($3.11 \cdot 10^{-5}$ mol) **31** wurden in 1 mL absolutem Pyridin gelöst und bei 0 °C wurden 2.9 μL ($3.07 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 eq) Ac_2O und eine katalytische DMAP zugegeben. Es wurde 2 h bei 0 °C gerührt, mit CH_2Cl_2 verdünnt, zwei Mal mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung und ein Mal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 3:1) wurden 10 mg ($2.32 \cdot 10^{-5}$ mol, 75%) **35** als α/β -Gemisch im Verhältnis 1:0.4 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten des Hauptproduktes (α -konfiguriert), anschließend die des Nebenproduktes (β -konfiguriert) angegeben.

DC: $R_f = 0.24$ (Tol/EtOAc 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: α -Anomer: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.24$ -7.10 (m, 15H, Ph, CDCl_3), 6.23 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 1.5$ Hz, $^4J_{1\text{-H}/3\text{-H}} = 0.9$ Hz, 1-H), 4.81 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 1.7$ Hz, 5-H), 4.67-4.65 (m, 1H, CH_2Ph), 4.54-4.51 (m, 1H, CH_2Ph), 4.49-4.47 (m, 1H, CH_2Ph), 4.43-4.41 (m, 1H, CH_2Ph), 4.06 (br s, 1H, 4-H), 3.75 (s, 4H, Me, 3-H), 3.59 (pq, 1H, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 1.4$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 2.7$ Hz, $^4J_{2\text{-H}/4\text{-H}} = 1.4$ Hz, 2-H), 3.45 (br s, 1H, OH), 1.95 (s, 3H, Ac_{Me}).

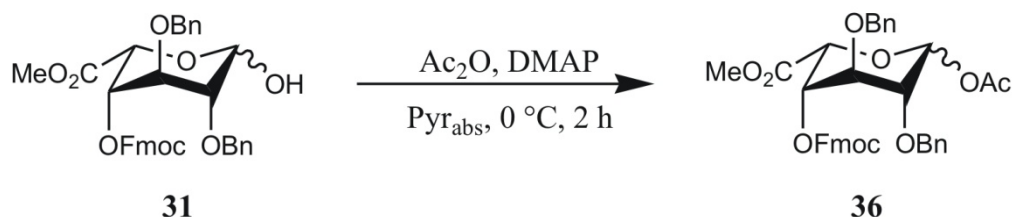
β -Anomer: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.24$ -7.10 (m, 15H, Ph, CDCl_3), 5.92 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 1.4$ Hz, 1-H), 4.66 (m, 1H, CH_2Ph), 4.59 (d, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 1.9$ Hz, 5-H), 4.56-4.54 (m, 1H, CH_2Ph), 4.51-4.49 (m, 1H, CH_2Ph), 4.44-4.41 (m, 1H, CH_2Ph), 3.95 (br s, 1H, 4-H), 3.80 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 3.4$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 3.4$ Hz), 3.73 (s, 3H, Me), 3.54 (dpt, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 3.5$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 1.3$ Hz, $^4J_{2\text{-H}/4\text{-H}} = 1.3$ Hz, 2-H), 2.07 (s, 3H, Ac_{Me}).

$^{13}\text{C-NMR}$: α -Anomer: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 169.6$ (CO_2Me), 169.3 (Ac_{CO}), 137.5-127.5 (Ph), 92.2 (C-1), 73.3 (C-3), 72.9 (CH_2Ph), 72.1 (CH_2Ph), 71.2 (C-5), 67.9 (C-4), 52.6 (CO_2CH_3), 21.1 (Ac_{Me}).

β -Anomer: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 168.9$ (Ac_{CO}), 168.8 (CO_2Me), 137.5-127.5 (Ph), 91.9 (C-1), 75.9 (C-5), 74.6 (C-3), 74.2 (CH_2Ph), 73.4 (C-2), 72.6 (CH_2Ph), 68.0 (C-4), 52.5 (CO_2CH_3), 21.2 (Ac_{Me}).

ESI-MS: $m/z = 453$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 453.1517, ber.: 453.1520.

Methyl-1-*O*-acetyl-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-fluorenylmethoxycarbonyl-L-idopyranosyluronat (Verbindung 36)



25 mg ($4.09 \cdot 10^{-5}$ mol) **31** wurden in 1.5 mL Pyridin gelöst und bei 0 °C wurden 3.8 μL ($4.03 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 eq) Essigsäureanhydrid und eine katalytische Menge DMAP zugegeben. Es wurde 2 h bei 0 °C gerührt, mit CH_2Cl_2 verdünnt und drei Mal mit H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 3:1) und es wurden 20 mg ($3.06 \cdot 10^{-5}$ mol, 75%) **36** als α/β -Gemisch im Verhältnis 1:0.4 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten der Hauptproduktes (α -konfiguriert), anschließend die des Nebenproduktes (β -konfiguriert) angegeben.

DC: $R_f = 0.59$ (Tol/EtOAc 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: α -Anomer: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.71\text{-}7.67$ (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.52-7.50 (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.33-7.30 (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.27-7.16 (m, 14H, arom), 6.29 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 2.7$ Hz, 1-H), 5.04 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 3.0$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 4.1$ Hz, 4-H), 4.90 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 3.0$ Hz, 5-H), 4.66-4.59 (m, 2H, CH_2Ph), 4.53-4.45 (m, 2H, CH_2Ph), 4.31-4.29 (m, 2H, Fmoc-CH_2), 4.16-4.13 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.95 (ddd, 1H, $^4J_{3\text{-H}/1\text{-H}} = 1.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 4.2$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 4.8$ Hz, 3-H), 3.72 (s, 3H, Me), 3.49 (ddd, 1H, $^4J_{2\text{-H}/4\text{-H}} = 0.7$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.7$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 4.7$ Hz, 2-H), 1.95 (s, 3H, Ac_{Me}).

β -Anomer: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.71\text{-}7.67$ (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.52-7.50 (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.33-7.30 (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.27-7.16

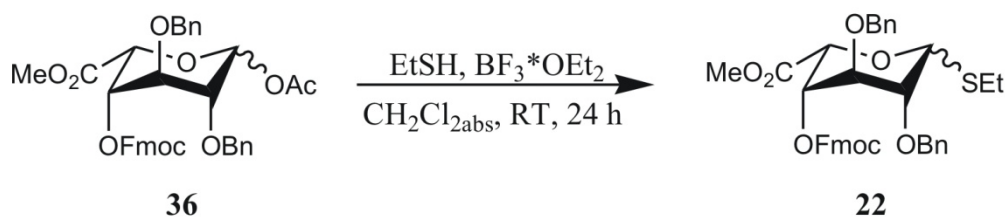
(m, 14H, arom), 5.94 (d, 1H, $^3J_{1-H/2-H} = 2.1$ Hz, 1-H), 4.95 (ddd, 1H, $^4J_{4-H/2-H} = 0.7$ Hz, $^3J_{4-H/5-H} = 2.7$ Hz, $^3J_{4-H/3-H} = 3.7$ Hz, 4-H), 4.70 (d, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 2.7$ Hz, 5-H), 4.66-4.59 (m, 2H, CH_2Ph), 4.53-4.45 (m, 2H, CH_2Ph), 4.31-4.29 (m, 2H, Fmoc- CH_2), 4.16-4.13 (m, 1H, Fmoc-CH), 4.02 (pt, 1H, $^3J_{3-H/4-H} = 3.7$ Hz, $^3J_{3-H/2-H} = 3.7$ Hz, 3-H), 3.71 (s, 3H, Me), 3.45 (ddd, 1H, $^4J_{2-H/4-H} = 0.7$ Hz, $^3J_{2-H/1-H} = 1.9$ Hz, $^3J_{2-H/3-H} = 3.8$ Hz, 2-H), 2.06 (s, 3H, Ac_{Me}).

^{13}C -NMR: α -Anomer: 125 MHz, $CDCl_3$: $\delta = 169.4$ (Ac_{CO}), 168.4 (CO_2Me), 143.4-120.2 (Ph), 92.8 (C-1), 73.5, 73.4, 73.2, 73.0 (C-2, C-3, CH_2Ph), 71.8 (C-4), 70.5 (Fmoc- CH_2), 68.9 (C-5), 52.8 (CO_2CH_3), 46.8 (Fmoc-CH), 21.1 (Ac_{Me}).

β -Anomer: 125 MHz, $CDCl_3$: $\delta = 169.4$ (Ac_{CO}), 167.8 (CO_2Me), 143.4-120.2 (Ph), 91.6 (C-1), 73.5, 73.4, 73.2, 73.0 (C-2, C-3, C-5, CH_2Ph), 71.4 (C-4), 70.4 (Fmoc- CH_2), 52.7 (CO_2CH_3), 46.8 (Fmoc-CH), 21.1 (Ac_{Me}).

ESI-MS: $m/z = 675$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 675.2195, ber.: 675.2201.

Methyl-1-*S*-ethyl-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-fluorenylmethoxycarbonyl-L-idopyranosyluronat (Verbindung 22)



21 mg ($3.21 \cdot 10^{-5}$ mol) **36** wurden in 1.4 mL absolutem CH_2Cl_2 gelöst und es wurden 4.8 μL (2.0 eq) EtSH und 12.0 μL (3.0 eq) $BF_3 \cdot OEt_2$ zugegeben. Es wurde 6 h 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Da die DC-Kontrolle noch Edukt zeigte, wurden weitere 4.0 μL (1.0 eq) $BF_3 \cdot OEt_2$ zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und drei Mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die vereinigten organischen

Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 20 mg ($3.05 \cdot 10^{-5}$ mol, 95%.) **22** als α/β -Gemisch im Verhältnis 1:0.8 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten der Hauptproduktes (α -konfiguriert), anschließend die des Nebenproduktes (β -konfiguriert) angegeben.

DC: α -Anomer: $R_f = 0.60$ (Tol/EtOAc 7:1); β -Anomer: $R_f = 0.50$ (Tol/EtOAc 7:1)

$^1\text{H-NMR}$: α -Anomer: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.89\text{-}7.87$ (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.59-7.58 (m, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.42-7.21 (m, 10H, Ph), 5.45 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 2.0$ Hz, 1-H), 5.06 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 2.6$ Hz, 5-H), 4.89 (pt, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 3.1$ Hz, 4-H), 4.67-4.33 (m, 6H, 2- CH_2Ph , 3- CH_2Ph , 4-Fmoc- CH_2), 4.26-4.24 (m, 1H, 4-Fmoc-CH), 3.85 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 3.4$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 3.4$ Hz, 3-H), 3.61 (br s, 4H, Me, 2-H), 2.66 (q, 2H, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7.3$ Hz, SCH_2CH_3), 1.22 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7.4$ Hz, SCH_2CH_3).

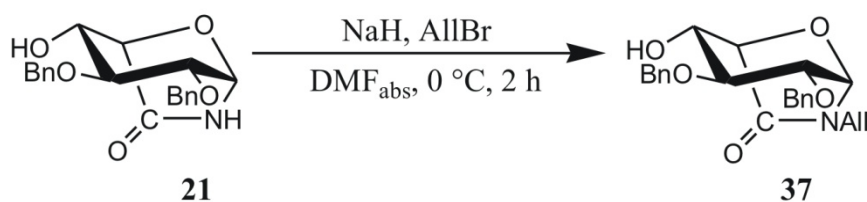
β -Anomer: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.89\text{-}7.87$ (m, 2H, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.59-7.58 (m, $\text{Fmoc}_{\text{arom}}$), 7.42-7.21 (m, 10H, Ph), 4.95 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 1.7$ Hz, 1-H), 4.84 (pt, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 2.6$ Hz, 4-H), 4.74 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 2.0$ Hz, 5-H), 4.67-4.33 (m, 6H, 2- CH_2Ph , 3- CH_2Ph , 4-Fmoc- CH_2), 4.26-4.24 (m, 1H, 4-Fmoc-CH), 3.95 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 2.6$ Hz, 3-H), 3.61 (s, 3H, Me), 3.48 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 2.7$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 1.7$ Hz, 2-H), 2.66 (q, 2H, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7.3$ Hz, SCH_2CH_3), 1.22 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7.4$ Hz, SCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: α -Anomer: 125 MHz, DMSO: $\delta = 167.8$ (CO_2Me), 143.2-120.1 (Ph), 82.1 (C-1), 74.3 (C-2), 72.5 (C-3), 71.4 (C-4), 71.6 (CH_2Ph), 71.3 (CH_2Ph), 68.8 (Fmoc- CH_2), 66.1 (C-5), 51.8 (CO_2CH_3), 45.9 (Fmoc-CH), 24.8 (SCH_2CH_3), 15.0 (SCH_2CH_3).

β -Anomer: 125 MHz, DMSO: δ = 167.8 (CO₂Me), 143.2-120.1 (Ph), 82.7 (C-1), 74.5 (C-2), 73.3 (C-5), 70.8 (C-3), 70.1 (C-4), 71.6 (CH₂Ph), 71.3 (CH₂Ph), 68.8 (Fmoc-CH₂), 51.8 (CO₂CH₃), 45.9 (Fmoc-CH), 24.8 (SCH₂CH₃), 15.0 (SCH₂CH₃).

ESI-MS: m/z = 677 [MNa]⁺, HR: gef.: 677.2181, ber.: 677.2180.

1-(Allyl)amino-2,3-O-dibenzyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 37)



30 mg ($8.44 \cdot 10^{-5}$ mol) **21** wurden in 2 mL absolutem DMF gelöst und bei 0 °C wurden 2 mg ($1.39 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.6 eq) NaH und 13 mg ($1.08 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.3 eq, 9.5 μ L) Allylbromid zugegeben. Es wurde 2 h bei RT gerührt, mit Toluol verdünnt, Eis zugegeben und drei Mal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 13 mg ($3.29 \cdot 10^{-5}$ mol, 39%) **37** erhalten.

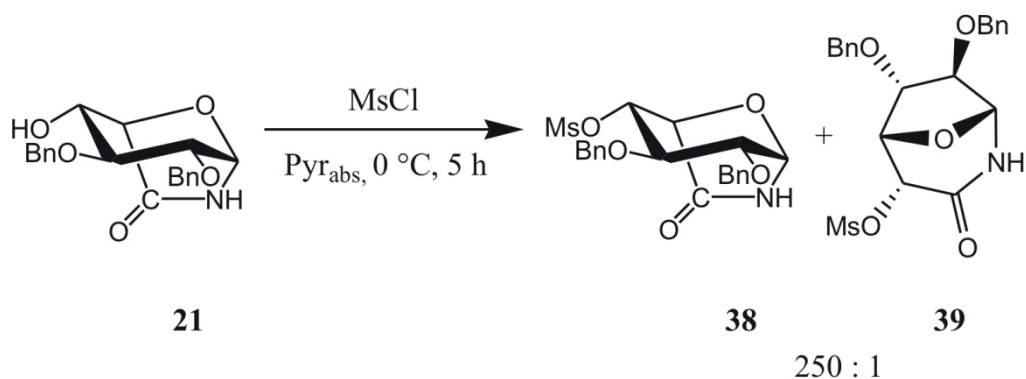
DC: R_f = 0.57 (Tol/EtOAc 1:5).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 7.28-7.18 (m, 10H, Ph), 5.68-5.64 (m, 1H, Allyl-CH=CH₂), 5.16-5.09 (m, 2H, Allyl-CH=CH₂), 5.03 (d, 1H, ³J_{1H/2H} = 2.4 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H, ²J_{H/H} = 11.4 Hz, 3-OCH₂Ph), 4.74-4.72 (m, 1H, ²J_{H/H} = 11.4 Hz, 3-OCH₂Ph), 4.68-4.66 (m, 1H, ²J_{H/H} = 11.7 Hz, 2-OCH₂Ph), 4.58-4.56 (m, 1H, ²J_{H/H} = 11.7 Hz, 2-OCH₂Ph), 4.40-4.36 (m, 1H, Allyl-CH₂), 4.21 (d, 1H, ³J_{5-H/4-H} = 4.9 Hz, 5-H), 3.90-3.86 (m, 1H, 4-H), 3.68-3.62 (m, 1H, 2-H), 3.52 (pt, 1H, ³J_{3-H/2-H} = 7.8 Hz, ³J_{3-H/4-H} = 7.8 Hz).

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: δ = 170.4 (CO), 138.5 (Ph), 137.7 (Ph), 131.8 (Allyl-CH=CH₂), 128.7 (Ph), 128.6 (Ph), 128.2 (Ph), 128.0 (Ph),

127.9 (Ph), 118.8 (Allyl-CH=CH₂), 85.4 (C-1), 84.4 (C-3), 81.1 (C-2), 76.6 (C-5), 75.5 (3-OCH₂Ph), 73.8 (2-OCH₂Ph), 71.2 (Allyl-CH₂).

1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-methansulfonyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 38) und 1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-methansulfonyl- β -L-idofuranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 39)



25 mg ($7.03 \cdot 10^{-5}$ mol) **21** wurden in 1.5 mL abs. Pyridin gelöst und bei 0 °C wurden 9 mg ($7.85 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.1 eq, 6 μ L) MsCl zugegeben. Es wurde 5 h bei 0 °C gerührt, mit H₂O verdünnt und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:5), da danach noch Verunreinigungen im Produkt enthalten waren, wurde erneut säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:1) und es wurden 19 mg ($4.38 \cdot 10^{-5}$ mol, 62%) **38/39** im Verhältnis 250:1 als farbloser Feststoff erhalten. Außerdem wurden 8 mg ($2.25 \cdot 10^{-5}$ mol, 32%) Edukt zurückgewonnen. Im Folgenden werden ausschließlich die analytischen Daten des Hauptproduktes **38** aufgeführt. Aufgrund der geringen Signalintensität des Nebenproduktes **39** erfolgte dafür keine Zuordnung der einzelnen Signale.

DC: $R_f = 0.54$ (Tol/EtOAc 1:5).

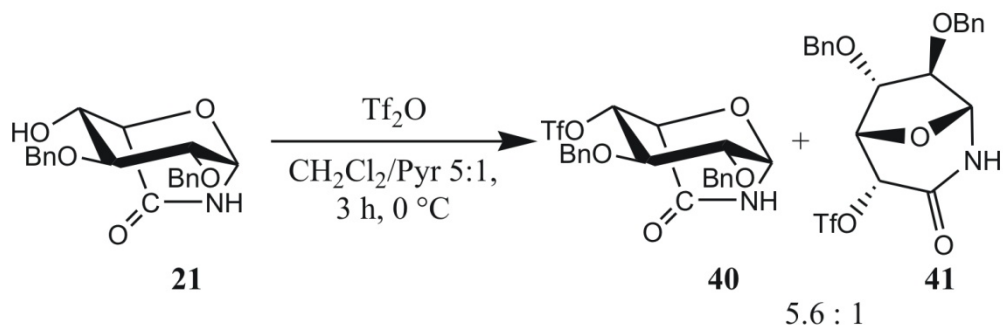
¹H-NMR: 600 MHz, DMSO: $\delta = 9.58$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH/1-H}} = 1.2$ Hz, NH), 7.32-7.28 (m, 10H, Ph), 5.49 (dd, 1H, $^3J_{\text{1-H/NH}} = 1.2$ Hz, $^3J_{\text{1-H/2-H}} = 2.6$ Hz, 1-H), 4.73 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.6$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.72 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.70 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 3-CH₂Ph),

4.64 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.6$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.61 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.7$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 8.3$ Hz, 4-H), 4.38 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.7$ Hz, 5-H), 3.73 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 7.6$ Hz, 2-H), 3.65 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 8.5$ Hz, 3-H), 3.21 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.7$ (CO), 137.6-127.8 (Ph), 82.5 (C-1), 80.1 (C-2), 79.5 (C-3), 75.8 (C-4), 74.3 (3- CH_2Ph), 72.4 (C-5), 71.7 (2- CH_2Ph), 38.0 (Me).

ESI-MS: $m/z = 456$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 456.1091, ber.: 456.1087.

1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-trifluormethansulfonyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 40) und 1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-5-*O*-trifluormethansulfonyl- β -L-idofuranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 41)



37 mg ($1.04 \cdot 10^{-4}$ mol) **21** wurden in 2 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pyr 5:1}$ gelöst und bei 0°C wurden 21 μL (35 mg, $1.25 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.2 eq) Tf_2O zugegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Es wurde bei 0°C mit Wasser gequench und drei Mal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phase wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 1:1) wurden 42 mg ($8.62 \cdot 10^{-5}$ mol, 83%) des Produktgemisches **40/41** im Verhältnis 5.6:1 als gelber Feststoff erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten des Hauptproduktes **40**, anschließend die des Nebenproduktes **41** aufgeführt.

DC: $R_f = 0.57$ (Tol/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: Pyranose **40**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 9.78$ (br s, 1H, NH), 7.41-7.25 (m, 10H, Ph), 5.60 (dd, 1H, $^3J_{1-H/NH} = 1.3$ Hz, $^3J_{1-H/2-H} = 2.4$ Hz, 1-H), 5.00 (dd, 1H, $^3J_{4-H/3-H} = 7.9$ Hz, $^3J_{4-H/5-H} = 4.7$ Hz, 4-H), 4.78 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 11.0$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.77 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 11.5$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.76 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 11.0$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.65 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 11.5$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.45 (d, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 4.8$ Hz, 5-H), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{2-H/3-H} = 7.4$ Hz, $^3J_{2-H/1-H} = 2.5$ Hz, 2-H), 3.82 (pt, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 7.7$ Hz, $^3J_{3-H/4-H} = 7.7$ Hz, 3-H).

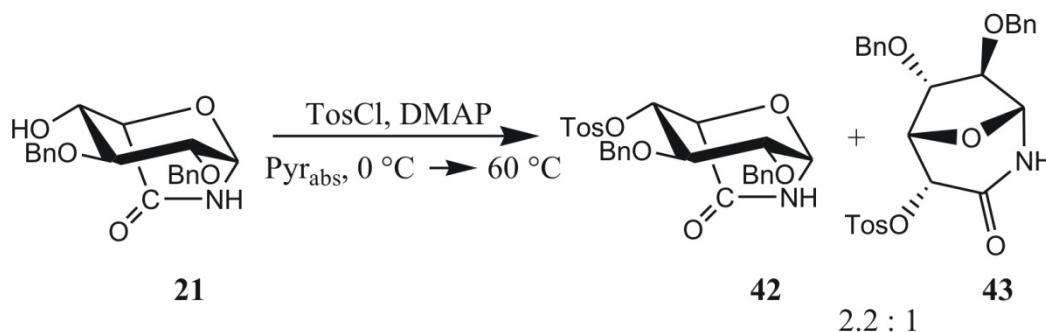
Furanose **41**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 8.72$ (br s, 1H, NH), 7.41-7.25 (m, 10H, Ph), 5.41 (d, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 4.8$ Hz, 5-H), 5.21 (dd, 1H, $^3J_{4-H/5-H} = 4.8$ Hz, 4-H), 5.20 (dd, 1H, $^3J_{1-H/NH} = 2.5$ Hz, $^4J_{1-H/3-H} = 1.5$ Hz, 1-H), 4.60-4.48 (m, 4H, 2-CH₂Ph, 3-CH₂Ph), 4.45-4.44 (m, 1H, 3-H), 3.97 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR: Pyranose **40**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 169.7$ (CO), 137.8-127.0 (Ph), 82.4 (C-1), 81.8 (C-4), 80.3 (C-2), 78.6 (C-3), 74.3 (3-CH₂Ph), 71.7 (C-5), 71.6 (2-CH₂Ph).

Furanose **41**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 162.9$ (CO), 137.8-127.0 (Ph), 87.6 (C-2), 85.1 (C-1), 83.7 (C-3), 77.4 (C-5), 75.4 (C-4), 72.3 (3-CH₂Ph), 70.3 (2-CH₂Ph).

ESI-MS: $m/z = 505$ [MNH₄]⁺, HR: gef.: 505.1254, ber.: 505.1251.

1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-toluolsulfonyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 42) und 1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-5-*O*-toluolsulfonyl- β -L-idofuranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 43)



16 mg ($4.50 \cdot 10^{-5}$ mol) **21** wurden in 0.5 mL absolutem Pyridin gelöst und bei 0 °C wurden eine katalytische Menge DMAP und 19 mg ($9.97 \cdot 10^{-5}$ mol, 2.2 eq) TosCl zugegeben und es wurde 12 h im auftauenden Eisbad gerührt. Da die Reaktionskontrolle mittels DC noch Edukt anzeigte, wurden weitere 19 mg ($9.97 \cdot 10^{-5}$ mol, 2.2 eq) TosCl zugegeben und 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Da immer noch Edukt am DC zu sehen war, wurde eine weitere Spatelspitze DMAP zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur, 5 h bei 40 °C, 12 h bei Raumtemperatur und 3 h bei 60 °C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, einmal mit gesättigter NaCl -Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:5). Es wurden 14 mg ($2.75 \cdot 10^{-5}$ mol, 61%) des Produktgemisches **42** und **43** im Verhältnis 2.2:1 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten des Hauptproduktes **42**, anschließend die des Nebenproduktes **43** aufgeführt.

DC: $R_f = 0.76$ (Tol/EtOAc 1:5).

$^1\text{H-NMR}$: Pyranose **42**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 9.57$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1-\text{H}} = 1.2$ Hz, NH), 8.35-7.03 (m, 14H, Ph), 5.46 (dd, 1H, $^3J_{1-\text{H}/\text{NH}} = 1.2$ Hz, $^3J_{1-\text{H}/2-\text{H}} = 2.6$ Hz, 1-H), 4.69 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.59 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.53 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.1$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.45 (dd, 1H, $^3J_{4-\text{H}/5-\text{H}} = 4.7$ Hz, $^3J_{4-\text{H}/3-\text{H}} = 8.3$ Hz, 4-H), 4.42 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.1$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.17 (d, 1H, $^3J_{5-\text{H}/4-\text{H}} = 4.7$ Hz, 5-H), 3.66 (dd, 1H, $^3J_{2-\text{H}/3-\text{H}} = 7.5$ Hz,

$^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.6$ Hz, 2-H), 3.60 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 8.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 8.0$ Hz, 3-H), 2.35 (s, 3H, Me).

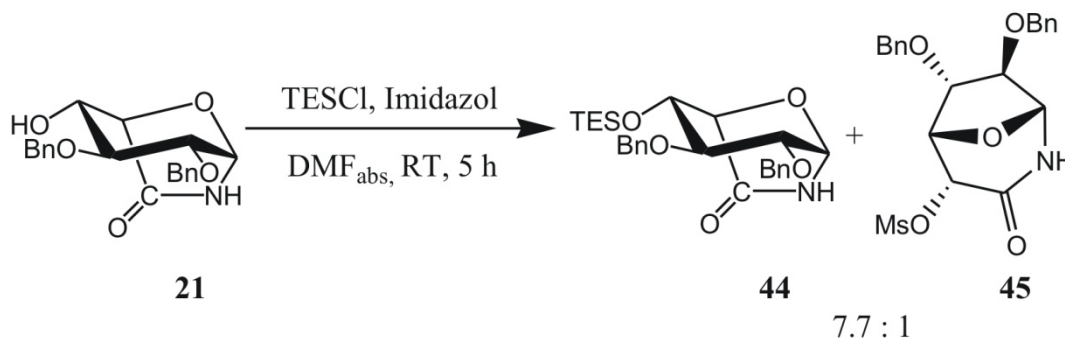
Furanose **43**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 8.35$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 2.5$ Hz, NH), 8.35-7.03 (m, 14H, Ph), 5.07 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{1\text{-H}/3\text{-H}} = 1.5$ Hz, 1-H), 4.97 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.6$ Hz, 5-H), 4.87 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.6$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 6.6$ Hz, 4-H), 4.57 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 3-CH₂Ph), 4.47 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.1$ Hz, 2-CH₂Ph), 4.46-4.43 (m, 2H, 3-CH₂Ph, 2-CH₂Ph), 4.34 (dpt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 1.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 6.5$ Hz, $^4J_{3\text{-H}/1\text{-H}} = 1.0$ Hz, 3-H), 3.88 (s, 1H, 2-H), 2.42 (s, 3H, Me).

¹³C-NMR: Pyranose **42**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.4$ (CO), 145.1-127.3 (Ph), 82.1 (C-1), 79.8 (C-2), 78.9 (C-3), 75.9 (C-4), 73.8 (3-CH₂Ph), 72.1 (C-5), 71.3 (2-CH₂Ph), 20.9 (Me).

Furanose **43**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 163.9$ (CO), 87.8 (C-2), 84.5 (C-1), 83.6 (C-3), 75.7 (C-4), 72.4 (C-5), 72.3 (3-CH₂Ph), 70.0 (2-CH₂Ph), 20.9 (Me).

ESI-MS: $m/z = 532$ [MNa]⁺, HR: gef.: 532.1403, ber.: 532.1400.

1-Amino-2,3-O-dibenzyl-4-O-triethylsilyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 44) und 1-Amino-2,3-O-dibenzyl-5-O-triethylsilyl- β -L-idofuranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 45)



21 mg ($5.91 \cdot 10^{-5}$) **21** wurden in 0.5 mL absolutem DMF gelöst und es wurden 5 mg ($7.34 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.2 eq) Imidazol und 12 μ L (11 mg, $7.15 \cdot 10^{-5}$, 1.2 eq) TESCOI zugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, es wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde flashchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:1). Da das Produkt noch Verunreinigungen enthielt, wurde erneut säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 3:1) und es wurden 27 mg ($5.75 \cdot 10^{-5}$ mol, 97%) des Produktgemisches **44** und **45** im Verhältnis 7.7:1 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten des Hauptproduktes **44**, anschließend die des Nebenproduktes **45** aufgeführt.

DC: $R_f = 0.71$ (Tol/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: Pyranose **44**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 9.24$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1-\text{H}} = 1.4$ Hz, NH), 7.36-7.24 (m, 10H, Ph), 5.35 (dd, 1H, $^3J_{1-\text{H}/\text{NH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{1-\text{H}/2-\text{H}} = 2.6$ Hz, 1-H), 4.77 (d, 2H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.6$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.68 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 2- CH_2Ph), 3.94 (d, 1H, $^3J_{5-\text{H}/4-\text{H}} = 4.9$ Hz, 5-H), 3.78 (dd, 1H, $^3J_{4-\text{H}/5-\text{H}} = 4.8$ Hz, $^3J_{4-\text{H}/3-\text{H}} = 7.9$ Hz, 4-H), 3.59 (dd, 1H, $^3J_{2-\text{H}/3-\text{H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{2-\text{H}/1-\text{H}} = 2.7$ Hz, 2-H), 3.47 (pt, 1H, $^3J_{3-\text{H}/4-\text{H}} = 7.8$ Hz, $^3J_{3-\text{H}/2-\text{H}} = 7.8$ Hz, 3-H), 0.92 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 8.0$ Hz, CH_3), 0.61 (q, 1H, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7.9$ Hz, CH_2).

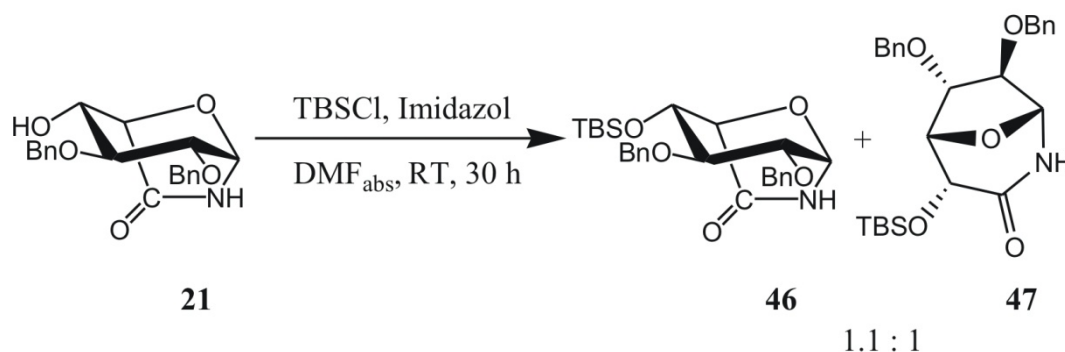
Furanose **45**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.90$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1-\text{H}} = 2.6$ Hz, NH), 7.36-7.24 (m, 10H, Ph), 4.96 (dd, 1H, $^3J_{1-\text{H}/\text{NH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{1-\text{H}/3-\text{H}} = 1.3$ Hz, 1-H), 4.76 (dd, 1H, $^3J_{4-\text{H}/5-\text{H}} = 4.6$ Hz, $^3J_{4-\text{H}/3-\text{H}} = 6.6$ Hz, 4-H), 4.68 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.67 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.43 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.32 (dpt, 1H, $^3J_{3-\text{H}/4-\text{H}} = 6.5$ Hz, $^3J_{3-\text{H}/2-\text{H}} = 1.0$ Hz, $^4J_{3-\text{H}/1-\text{H}} = 1.3$ Hz, 3-H), 4.27 (d, 1H, $^3J_{5-\text{H}/4-\text{H}} = 4.6$ Hz, 5-H), 3.89 (d, 1H, $^3J_{2-\text{H}/3-\text{H}} = 1.0$ Hz, 2-H), 0.90 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7.7$ Hz, CH_3), 0.61 (q, 1H, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7.9$ Hz, CH_2).

^{13}C -NMR: Pyranose **44**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 171.6$ (CO), 138.5-127.1 (Ph), 83.2 (C-3), 82.3 (C-1), 80.0 (C-2), 74.7 (C-5), 74.3 (3- CH_2Ph), 71.5 (C-4), 70.9 (2- CH_2Ph), 6.5 (CH_3), 4.3 (CH_2).

Furanose **45**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.0$ (CO), 138.5-127.1 (Ph), 89.1 (C-2), 84.6 (C-1), 84.3 (C-3), 77.9 (C-4), 72.5 (3- CH_2Ph), 70.1 (2- CH_2Ph), 70.0 (C-5), 6.7 (CH_3), 4.3 (CH_2).

ESI-MS: $m/z = 492$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 492.2186, ber.: 492.2177.

1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-4-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 46) und 1-Amino-2,3-*O*-dibenzyl-5-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- β -L-idofuranosyluronat-1,6-lactam (Verbindung 47)



23 mg ($6.47 \cdot 10^{-5}$ mol) **21** wurden in 0.5 mL absolutem DMF gelöst und es wurden 12 mg ($7.96 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.2 eq) TBSCl und 5 mg ($7.34 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.1 eq) Imidazol zugegeben und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Da auf dem DC noch Edukt zu sehen war, wurden weitere 3 mg ($1.99 \cdot 10^{-5}$ mol, 0.3 eq) TBSCl zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die DC-Kontrolle zeigte noch nicht abreagiertes Edukt, so dass weitere 7 mg ($4.64 \cdot 10^{-5}$ mol, 0.7 eq) TBSCl zugegeben wurden. Es wurde weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt, mit CH_2Cl_2 verdünnt und gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:1). Es wurden 10 mg ($2.13 \cdot 10^{-5}$ mol, 33%) des Produktgemisches **46/47** im Verhältnis 1.1:1 erhalten. Im Folgenden werden zunächst die analytischen Daten des Hauptproduktes **46**, anschließend die des Nebenproduktes **47** aufgeführt.

DC: $R_f = 0.69$ (Tol/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: Pyranose **46**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 9.21$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 1.2$ Hz, NH), 7.38-7.26 (m, 10H, Ph), 5.36 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 1.2$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 2.7$ Hz, 1-H), 4.75 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.9$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.73 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.72 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.9$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 2- CH_2Ph), 3.94 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.8$ Hz, 5-H), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.8$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 7.9$ Hz, 4-H), 3.59 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.6$ Hz, 2-H), 3.48 (pt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 7.8$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 7.8$ Hz, 3-H), 0.87 (s, 9H, *tert*-Bu), 0.10 (s, 3H, CH_3), 0.04 (s, 3H, CH_3).

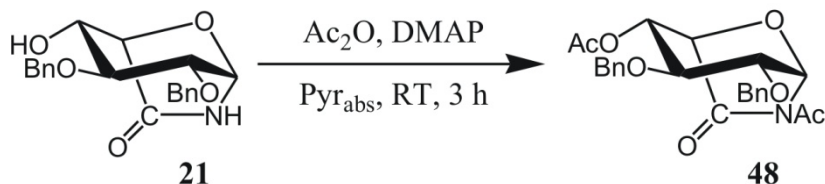
Furanose **47**: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.88$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 2.5$ Hz, NH), 7.38-7.26 (m, 10H, Ph), 4.97 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{1\text{-H}/3\text{-H}} = 1.3$ Hz, 1-H), 4.81 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.7$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 6.6$ Hz, 4-H), 4.79 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.1$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.52 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.48 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.43 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.1$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.32 (dpt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 6.4$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 1.2$ Hz, $^4J_{3\text{-H}/1\text{-H}} = 1.2$ Hz, 3-H), 4.28 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 4.5$ Hz, 5-H), 3.87 (d, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 0.9$ Hz, 2-H), 0.84 (s, 9H, *tert*-Bu), 0.08 (s, 3H, CH_3), 0.07 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: Pyranose **46**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 171.6$ (CO), 138.4-127.1 (Ph), 83.3 (C-3), 82.2 (C-1), 80.0 (C-2), 74.6 (C-5), 74.4 (3- CH_2Ph), 71.4 (2- CH_2Ph), 70.7 (C-4), 25.6 (*tert*-Butyl $_{\text{CH}_3}$), 17.6 (*tert*-Butyl $_{\text{quart}}$), -4.8 (Me), -5.0 (Me).

Furanose **47**: 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.2$ (CO), 138.4-127.1 (Ph), 89.1 (C-2), 84.5 (C-1), 84.1 (C-3), 77.9 (C-4), 72.5 (3- CH_2Ph), 70.5 (C-5), 70.1 (2- CH_2Ph), 25.8 (*tert*-Butyl $_{\text{CH}_3}$), 18.3 (*tert*-Butyl $_{\text{quart}}$), -4.5 (Me), -5.8 (Me).

ESI-MS: $m/z = 487$ $[\text{MNH}_4]^+$, HR: gef.: 487.2628, ber.: 487.2623.

**1-Acetyl-amino-2,3-O-dibenzyl-4-O-acetyl- β -L-idopyranosyluronat-1,6-lactam
(Verbindung 48)**



68 mg ($1.91 \cdot 10^{-4}$ mol) **21** wurden in 1.5 mL Pyridin gelöst und es wurden 362 μL ($3.83 \cdot 10^{-3}$ mol, 20.0 eq) Ac_2O zugegeben. Es wurde 1.25 h bei Raumtemperatur gerührt. Da noch keine vollständige Umsetzung auf dem DC zu sehen war, wurde eine katalytische Menge DMAP zugegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, zwei Mal mit NaHCO_3 -Lösung ($c = 1$ Mol/L) und einmal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 3:1) wurden 53 mg ($1.21 \cdot 10^{-4}$ mol, 63%) **48** erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (Tol/EtOAc 3:1).

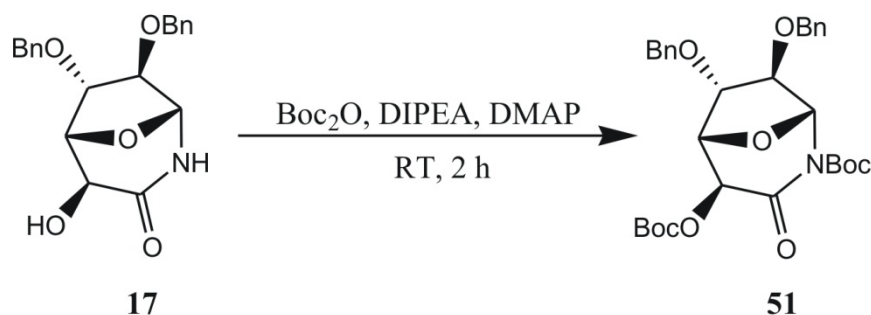
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.31\text{-}7.16$ (m, 11H, Ph, CHCl_3), 6.16 (d, 1H, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 2.8$ Hz, 1-H), 4.94 (dd, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 5.0$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 8.8$ Hz, 4-H), 4.84 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.0$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.73 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.57 (d, 1H, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.50 (d, 1H, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 11.0$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.48 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 5.0$ Hz, 5-H), 3.84 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 2.9$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 7.8$ Hz, 2-H), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 8.4$ Hz, 3-H), 2.48 (s, 3H, N-Ac), 1.97 (s, 3H, 4-Ac).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 170.2$ (4- AcCO), 169.0 (CONH), 168.3 (N- AcCO), 138.2-127.0 (Ph), 84.3 (C-1), 80.0 (C-2), 79.5 (C-3), 75.7 (3- CH_2Ph), 75.2 (C-5), 72.8 (2- CH_2Ph), 70.6 (C-4), 24.4 (N- AcCH_3), 20.9 (4- AcCH_3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3031, 2876, 1759, 1711, 1497, 1455, 1371, 1298, 1280, 1253, 1212, 1104, 1078, 1044, 974, 736, 697.

ESI-MS: m/z = 462 [MNa]⁺, HR: gef.: 462.1543, ber.: 462.1523.

(1R,4S,5S,6S,7R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6,7-bis(benzyloxy)-3-oxo-8-oxa-2-aza-bicyclo[3.2.1]octan-4-yl tert-butyl carbonat (Verbindung 51)



80 mg ($2.25 \cdot 10^{-4}$ mol) **17** wurden in 6 mL EtOAc gelöst und es wurden 99 mg ($4.54 \cdot 10^{-4}$ mol, 2.0 eq) Boc_2O , 78 μL ($4.48 \cdot 10^{-4}$ mol, 2.0 eq) DIPEA und eine katalytische Menge DMAP zugegeben. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 7:1). Es wurden 120 mg ($2.16 \cdot 10^{-4}$ mol, 96%) **51** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.64 (Tol/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: δ = 7.36 (m, 12H, Ph), 5.92 (pt, 1H, $^4J_{1\text{-H}/5\text{-H}} = 1.0$ Hz, $^4J_{1\text{-H}/6\text{-H}} = 1.0$ Hz, 1-H), 5.25 (d, 1H 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 0.9$ Hz, 4-H), 4.97 (dpt, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 0.9$ Hz, $^3J_{5\text{-H}/6\text{-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{5\text{-H}/1\text{-H}} = 1.0$ Hz, 5-H), 4.68 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.6$ Hz, 7- CH_2Ph), 4.60 (s, 2H, 6- CH_2Ph), 4.56 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.6$ Hz, 7- CH_2Ph), 4.33 (dpt, 1H, $^3J_{6\text{-H}/5\text{-H}} = 7.3$ Hz, $^3J_{6\text{-H}/7\text{-H}} = 1.3$ Hz, $^4J_{6\text{-H}/1\text{-H}} = 1.3$ Hz, 6-H), 4.02 (d, 1H, $^3J_{7\text{-H}/6\text{-H}} = 1.3$ Hz, 7-H), 1.48 (s, 9H, $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$), 1.46 (s, 9H, $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$).

^{13}C -NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 162.8$ (C-3), 152.0 (4-BocCO), 148.8 (N-BocCO), 137.33-127.36 (Ph), 87.9 (C-1), 85.8 (C-7), 84.1 (Boc_{quart}), 83.1 (Boc_{quart}), 82.0 (C-6), 79.1 (C-5), 72.2 (6-CH₂Ph), 71.0 (C-4), 70.8 (7-CH₂Ph), 27.5 (Boc_{tert-Bu}), 27.3 (Boc_{tert-Bu}).

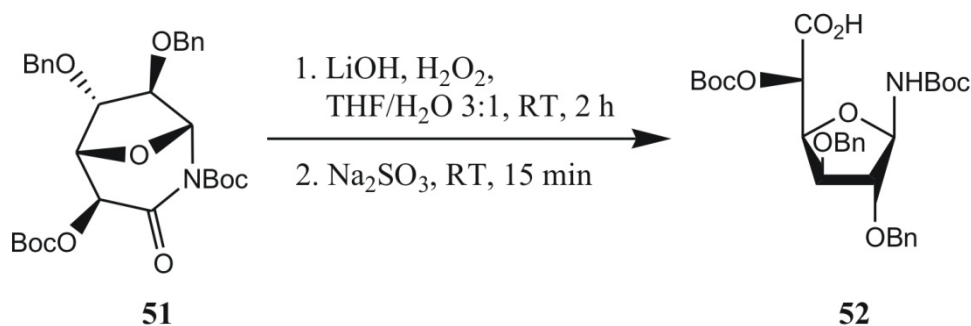
IR: $\tilde{\nu} = 2980, 2934, 1786, 1736, 1714, 1455, 1369, 1248, 1147, 1094, 848, 736, 697$.

ESI-MS: $m/z = 578$ [MNa]⁺, HR: gef.: 578.2369, ber.: 578.2361.

Drehwert: $[\alpha]_D^{18} = -5.6$, $[\alpha]_{578}^{18} = -5.9$, $[\alpha]_{546}^{18} = -7.4$, $[\alpha]_{436}^{18} = -16.3$,

$[\alpha]_{365}^{18} = -34.7$ (c = 0.98 g/100 mL, MeOH).

1-(Tert-Butoxycarbonyl)amino-2,3-O-dibenzyl-5-O-(tert-butoxycarbonyl)- α -D-glucofuranosyluronsäure (Verbindung 52)



76 mg ($1.37 \cdot 10^{-4}$ mol) **51** wurden in 3.2 mL THF/H₂O 3:1 gelöst und es wurden 0.6 mL ($3.0 \cdot 10^{-4}$ mol, 2.2 eq) einer wässrigen LiOH-Lösung (c = 0.5 mol/L) und 68 μL ($7.72 \cdot 10^{-4}$ mol, 5.6 eq) einer 35%igen H₂O₂-Lösung zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 0.9 mL ($1.35 \cdot 10^{-3}$ mol, 9.9 eq) einer wässrigen Na₂SO₃-Lösung (c = 1.5 mol/L) zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H₂O verdünnt, mit HCl (c = 1 mol/L) neutralisiert und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung

(CHCl₃/MeOH 5:1) wurden 46 mg ($8.02 \cdot 10^{-5}$ mol, 59%) **52** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.38$ (CHCl₃/MeOH 5:1).

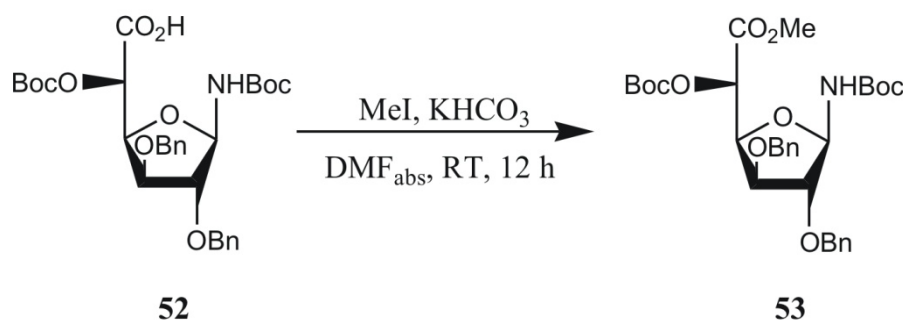
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.36$ (m, 13H, Ph, NH), 5.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{NH}/1\text{-H}} = 9.7$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 3.8$ Hz, 1-H), 4.80 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 7.8$ Hz, 5-H), 4.57 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.53 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.7$ Hz, CH₂Ph), 4.52 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.48 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.4$ Hz), 4.04-4.03 (m, 2H, 2-H, 3-H), 1.38 (s, 9H, Boc_{tert-Bu}), 1.37 (s, 9H, Boc_{tert-Bu}).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 154.7$ (NH-Boc_{CO}), 152.5 (CO₂H), 138.2-127.7 (Ph), 86.0 (C-1), 84.8 (C-2), 81.5 (Boc_{quart}), 81.3 (C-3), 79.1 (Boc_{quart}), 78.1 (C-5), 71.2 (2x CH₂Ph), 28.2 (Boc_{tert-Bu}), 27.5 (Boc_{tert-Bu}).

IR: $\tilde{\nu} = 3031, 2978, 2932, 2871, 1742, 1718, 1639, 1497, 1454, 1394, 1367, 1272, 1252, 1155, 1110, 1056, 734, 697$.

ESI-MS: $m/z = 596$ [MNa]⁺, HR: gef.: 596.2466, ber.: 596.2466.

Methyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2,3-*O*-dibenzyl-5-*O*-(*tert*-butoxycarbonyl)- α -D-gluco-furanosyluronat (Verbindung **53)**



32 mg ($5.58 \cdot 10^{-5}$ mol) **52** wurden in 1.5 mL absolutem DMF gelöst und es wurden 6 mg ($5.99 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.1 eq) KHCO_3 und 4.5 μL ($7.23 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.3 eq) MeI zugegeben. Es wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Toluol verdünnt, zwei Mal mit H_2O , ein Mal mit ges. Na_2SO_3 -Lösung und ein Mal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 1:1) wurden 25 mg ($4.25 \cdot 10^{-5}$ mol, 76%) **53** erhalten.

DC: $R_f = 0.67$ (Tol/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 600 MHz, DMSO: $\delta = 7.33\text{-}7.27$ (m, 11H, Ph, NH), 5.16 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/\text{NH}} = 9.8$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 4.2$ Hz, 1-H), 4.98 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 8.4$ Hz, 5-H), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.61 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.56 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, 2- CH_2Ph), 4.46 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.8$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.25 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 8.4$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 5.4$ Hz, 4-H), 4.18 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 5.4$ Hz, 3-H), 4.11 (dd, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 4.2$ Hz, 2-H), 3.64 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 18H, $\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 150 MHz, DMSO: $\delta = 168.8$ (CO_2Me), 154.4 (N-Boc CO), 151.68 (5-Boc CO), 137.7-127.4 (Ph), 86.0 (C-1), 83.8 (C-2), 83.0 (Boc quart), 80.7 (C-3), 79.0 (Boc quart), 76.5 (C-4), 72.0 (C-5), 71.3 (3- CH_2Ph), 71.2 (2- CH_2Ph), 52.0 (CO_2CH_3), 28.0 ($\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$), 27.1 ($\text{Boc}_{\text{tert-Bu}}$).

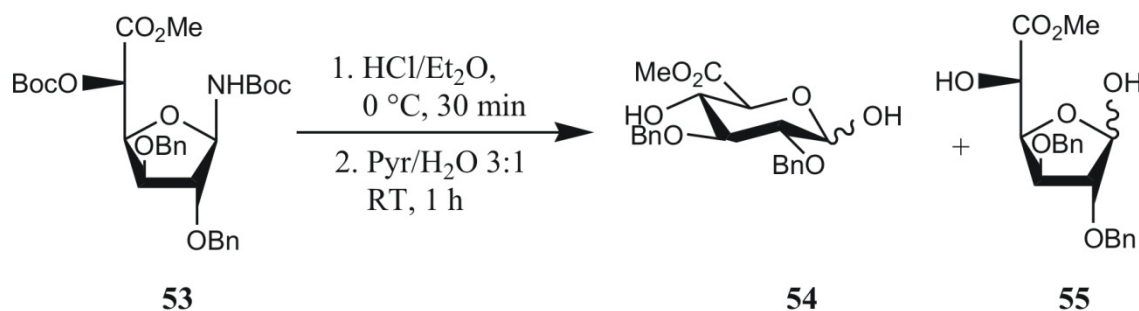
IR $\tilde{\nu} = 3032, 2978, 2932, 2170, 2105, 1962, 1747, 1723, 1497, 1455, 1394, 1368, 1299, 1243, 1243, 1207, 1155, 1107, 1053, 1005, 855, 790, 736, 697$.

ESI-MS: $m/z = 610$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 610.2622, ber.: 610.2623.

Drehwert: $[\alpha]_D^{19} = 1.6$, $[\alpha]_{578}^{19} = 2.0$, $[\alpha]_{546}^{19} = 2.1$, $[\alpha]_{436}^{19} = 4.0$,

$[\alpha]_{365}^{19} = 7.2$ ($c = 0.85$ g/100 mL, MeOH).

Methyl 2,3-*O*-dibenzyl-L-glucofuranosyluronat (Verbindung 54) und Methyl-2,3-*O*-dibenzyl-L-glucofuranosyluronat (Verbindung 55)



54 mg ($9.19 \cdot 10^{-5}$ mol) **53** wurden bei 0 °C in 2 mL HCl/Et₂O gelöst und 30 min bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde das Zwischenprodukt bei 0 °C in 6 mL Pyridin aufgenommen und es wurden 2 mL H₂O zugegeben. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:1). Es wurden 18 mg ($4.63 \cdot 10^{-4}$ mol, 50%) des Produktgemisches in folgendem Verhältnis erhalten: **54** α :**54** β :**55** α :**55** β : 1.00:0.43:0.17:0.15. Die NMR-Signale der Verbindung **55** β konnten aufgrund der geringen Intensität und der Signalüberlagerung nicht zugeordnet werden. Die NMR-Daten der anderen drei Verbindungen werden im Folgenden in der oben genannten Reihenfolge aufgeführt.

DC: $R_f = 0.44$ (Tol/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: **54** α : 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.37\text{-}7.24$ (m, 10H, Ph), 6.82 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-OH}/1\text{-H}} = 4.9$ Hz, $^4J_{1\text{-OH}/2\text{-H}} = 1.1$ Hz, 1-OH), 5.56 (d, $^3J_{4\text{-OH}/4\text{-H}} = 7.6$ Hz, 4-OH) 5.21 (dd, 1H, $^3J_{1\text{-H}/1\text{-OH}} = 4.9$ Hz, $^3J_{1\text{-H}/2\text{-H}} = 3.4$ Hz, 1-H), 4.85-4.63 (m, 4H, CH₂Ph), 4.15 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 9.7$ Hz, 5-H), 3.67 (s, 4H, Me, 3-H), 3.56-3.54 (m, 1H,

4-H), 3.38 (ddd, 1H, $^3J_{2-H/1-H} = 3.6$ Hz, $^3J_{2-H/3-H} = 9.2$ Hz, $^4J_{2-H/1-OH} = 1.3$ Hz, 2-H).

54 β : 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.37$ -7.24 (m, 10H, Ph), 7.17 (d, 1H, $^3J_{1-OH/1-H} = 6.8$ Hz, 1-OH), 5.62 (d, $^3J_{4-OH/4-H} = 6.7$ Hz, 4-OH), 4.66 (m, 1H, 1-H), 4.85-4.63 (m, 4H, CH₂Ph), 3.87 (d, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 9.7$ Hz, 5-H), 3.69 (s, 3H, Me), 3.59-3.57 (m, 1H, 4-H), 3.44 (pt, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 9.0$ Hz, $^3J_{3-H/4-H} = 9.0$ Hz, 3-H), 3.17 (dd, 1H, $^3J_{2-H/1-H} = 8.0$ Hz, $^3J_{2-H/3-H} = 9.0$ Hz, 2-H).

55 α : 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.37$ -7.24 (m, 10H, Ph), 6.48 (d, 1H, $^3J_{1-OH/1-H} = 6.2$ Hz, 1-OH), 5.83 (d, 1H, $^3J_{5-OH/5-H} = 6.7$ Hz, 5-OH), 5.09 (dd, 1H, $^3J_{1-H/1-OH} = 6.3$ Hz, $^3J_{1-H/2-H} = 2.1$ Hz, 1-H), 4.85-4.63 (m, 4H, CH₂Ph), 4.34 (dd, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 8.4$ Hz, $^3J_{5-H/5-OH} = 6.7$ Hz, 5-H), 4.09 (dd, 1H, $^3J_{4-H/3-H} = 4.6$ Hz, $^3J_{4-H/5-H} = 8.6$ Hz, 4-H), 3.62 (s, 3H, Me), 4.00 (dd, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 1.7$ Hz, $^3J_{3-H/4-H} = 4.6$ Hz, 3-H), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{2-H/1-H} = 2.1$ Hz, $^3J_{2-H/3-H} = 1.7$ Hz, 2-H).

¹³C-NMR:

54 α : 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.1$ (CO₂Me), 139.2-127.1 (Ph), 90.5 (C-1), 80.1 (C-3), 79.1 (C-2), 74.1 (CH₂Ph), 71.7 (C-4), 71.4 (C-5), 71.1 (CH₂Ph), 51.8 (CO₂CH₃).

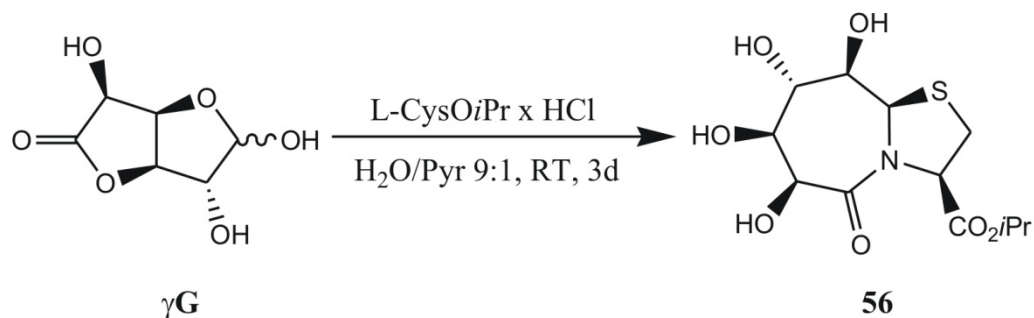
54 β : 125 MHz, DMSO: $\delta = 169.3$ (CO₂Me), 139.2-127.1 (Ph), 97.1 (C-1), 83.3 (C-3), 82.3 (C-2), 75.1 (C-5), 73.6 (CH₂Ph), 71.7 (C-4), 51.8 (CO₂CH₃).

55 α : 125 MHz, DMSO: $\delta = 173.0$ (CO₂Me), 139.2-127.1 (Ph), 101.7 (C-1), 86.4 (C-2), 80.1 (C-3, C-4), 74.1 (CH₂Ph), 71.1 (CH₂Ph), 68.8 (C-5), 51.8 (CO₂CH₃).

ESI-MS:

$m/z = 411$ [MNa]⁺, HR: gef.: 411.1416, ber.: 411.1414.

***Iso*-Propyl (3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-6,7,8,9-tetrahydroxy-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo-[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 56)**



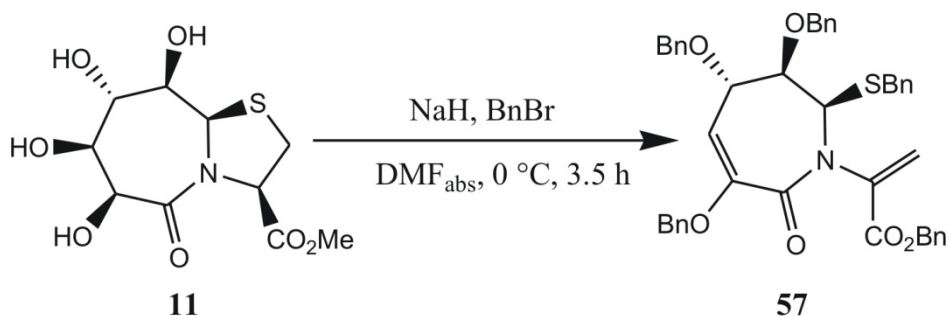
2.00 g ($1.14 \cdot 10^{-2}$ mol) $\gamma\mathbf{G}$ und 2.26 g ($1.14 \cdot 10^{-2}$ mol, 1.0 eq) L-CysO*i*Pr x HCl wurden in 30 mL H₂O/Pyr 9:1 gelöst. Da sich bereits nach einigen Minuten ein weißer, voluminöser Niederschlag bildete, wurden weitere 30 ml H₂O/Pyr 9:1 zugegeben. Der Niederschlag löste sich auf und es wurde drei Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde zum Auskristallisieren analog der Verbindung **11** in H₂O aufgenommen. Da sich auch nach 20 d noch keine Kristalle gebildet hatten, wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃/MeOH 9:1). Es wurden 2.45 g ($7.62 \cdot 10^{-3}$ mol, 67%) **56** als farbloser Schaum erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[129]

DC: $R_f = 0.44$ (CHCl₃/MeOH 9:1).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO: $\delta = 5.57$ (d, 1H, $^3J_{8\text{-OH}/8\text{-H}} = 3.8$ Hz, 8-OH), 5.43 (s, 1H, 9a-H), 5.37 (d, 1H, $^3J_{7\text{-OH}/7\text{-H}} = 5.3$ Hz, 7-OH), 4.88 (sep, 1H, $^3J_{i\text{Pr-H}/i\text{Pr-CH}_3} = 6.1$ Hz, *i*Pr-H), 4.69-4.63 (m, 2H, 6-H,3-H), 4.45 (d, 1H, $^3J_{6\text{-OH}/6\text{-H}} = 6.3$ Hz, 6-OH), 4.20 (d, 1H, $^3J_{9\text{-OH}/9\text{-H}} = 11.2$ Hz, 9-OH), 3.85-3.77 (m, 2H, 7-H, 8-H), 3.53 (ddd, 1H, $^3J_{9\text{-H}/9\text{-OH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{9\text{-H}/8\text{-H}} = 3.6$ Hz, $^3J_{9\text{-H}/9a\text{-H}} = 1.5$ Hz, 9-H), 3.30 (dd, 2H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 1.5$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 7.8$ Hz, 2-H), 1.18 (d, 3H, $^3J_{i\text{Pr-CH}_3}/i\text{Pr-CH} = 6.2$ Hz, *i*Pr-CH₃), 1.16 (d, 3H, $^3J_{i\text{Pr-CH}_3}/i\text{Pr-CH} = 6.2$ Hz, *i*Pr-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 344$ [MNa]⁺, HR: gef.: 344.0776, ber.: 344.0774.

Benzyl-2-[(E,2R,3R,4S)-3,4,6-tris(benzyloxy)-2-(benzylthio)-3,4-di-hydro-7-oxo-2H-azepin-1(7H)-yl]acrylat (Verbindung 57)



500 mg ($1.71 \cdot 10^{-3}$ mol) **11** wurden in 20 mL absolutem DMF gelöst und bei 0 °C wurden 579 mg ($1.45 \cdot 10^{-2}$ mol, 8.5 eq) Natriumhydrid und 2.04 g ($1.19 \cdot 10^2$ mol, 7.0 eq, 1.42 mL) Benzylbromid zugegeben. Es wurde 2.5 h bei 0 °C gerührt, dann wurden weitere 68 mg ($1.70 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.0 eq) Natriumhydrid zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde mit Toluol verdünnt, Eis zugegeben und drei Mal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit Toluol ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 9:1) wurden 199 mg ($2.80 \cdot 10^{-4}$ mol, 16%) **57** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (Tol/EtOAc 7:1).

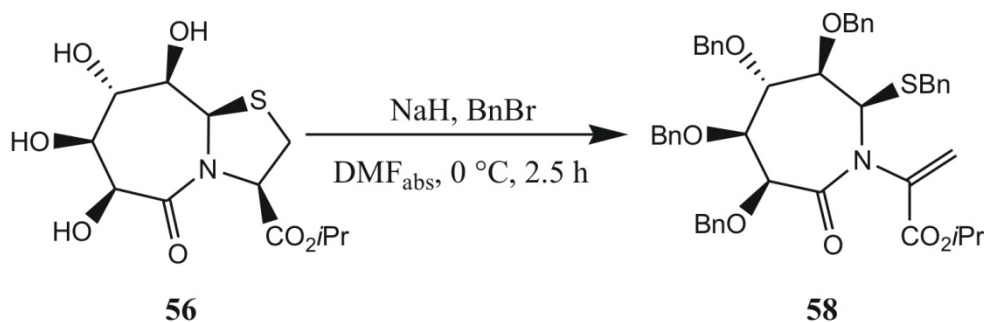
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, DMSO, 350 K: $\delta = 7.43 - 7.13$ (m, 25H, Ph), 6.32 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.83 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.47 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 5.0$ Hz, 5-H), 5.22 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.01 (d, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 3.0$ Hz, 2-H), 4.88 - 4.83 (m, 2 H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.5$ Hz, 6- CH_2Ph), 4.74 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.0$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.5$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.59 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 4- CH_2Ph), 4.44 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.0$ Hz, 4- CH_2Ph), 4.28 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 5.0$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 7.0$ Hz, 4-H), 3.91 (br s, 1H, 3-H), 3.76 (s, 2H, SCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, DMSO, 350 K: $\delta = 163.3$ (C-7), 162.9 (CO_2Bn), 147.4 (C-6), 138.1 - 126.7 (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 124.7 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 108.1 (C-5), 83.0 (C-3), 79.2 (C-4), 73.5 (3- CH_2Ph), 71.0 (4- CH_2Ph), 69.7 (6- CH_2Ph), 66.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 66.0 (C-2), 35.3 (SCH_2Ph).

IR: $\tilde{\nu} = 3061, 3030, 2867, 1722, 1670, 1626, 1496, 1454, 1372, 1297, 1255, 1096, 1076, 1026, 734, 695.$

ESI-MS: $m/z = 734$ [MNa]⁺, HR: gef.: 734.2581, ber.: 734.2547.

***Iso*-Propyl-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6,-*O*-tetrabenzyl-2-*S*-benzyl-7-oxoazepan-1-yl-acrylat (Verbindung 58)**



2.00 g ($6.22 \cdot 10^{-3}$ mol) **56** wurden in 80 mL DMF_{abs} gelöst und bei 0 °C wurden 1.74 g ($4.35 \cdot 10^{-2}$ mol, 7.0 eq) NaH und 5.2 mL (7.45 g, $4.35 \cdot 10^{-2}$ mol, 7.0 eq) BnBr zugegeben. Es wurde 2.5 h bei 0 °C gerührt und mit Toluol verdünnt. Es wurde Eis zugegeben und drei Mal mit H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 9:1) wurden 2.25 g ($2.92 \cdot 10^{-3}$ mol, 43%) **58** als gelbes Öl erhalten. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet (vgl. Kapitel 5). Die daraus resultierende Signalüberlagerung führt dazu, dass nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden konnte. Diese Daten sind im Folgenden angegeben.

DC: $R_f = 0.30$ (Tol/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.31\text{-}7.09$ (m, 32H, Ph), 6.17 (s, 1H, C=CH₂), 5.83 (s, 1H, C=CH₂), 5.08 (s, 1H, 2-H), 4.97 (sep, 1H, $^3J_{\text{iPr-H/iPr-CH}_3} = 6.0$ Hz, *iPr*-H), 4.82 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.0$ Hz, 5-CH₂Ph), 4.76-4.72 (m, 2H, 6-H, 6-CH₂Ph), 4.65 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 3-CH₂Ph) 4.52-4.45 (m, 5H, 5-CH₂Ph, 4-CH₂Ph, 3-CH₂Ph), 4.36 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.5$ Hz, 6-CH₂Ph), 4.05 (pt, 1H

$^3J_{4-H/5-H} = 3.5$ Hz, $^3J_{4-H/3-H} = 3.5$ Hz 4-H), 4.01 (d, 1H, $^3J_{4-H/5-H} = 4.0$ Hz, 5-H), 3.73 (s, 2H, SCH_2Ph), 3.70 (d, 1H, $^3J_{3-H/4-H} = 2.0$ Hz, 3-H), 1.21 (d, 3H, $^3J_{iPr-CH_3/iPr-H} = 6.1$ Hz, $iPr-CH_3$), 1.20 (d, 3H, $^3J_{iPr-CH_3/iPr-H} = 6.1$ Hz, $iPr-CH_3$).

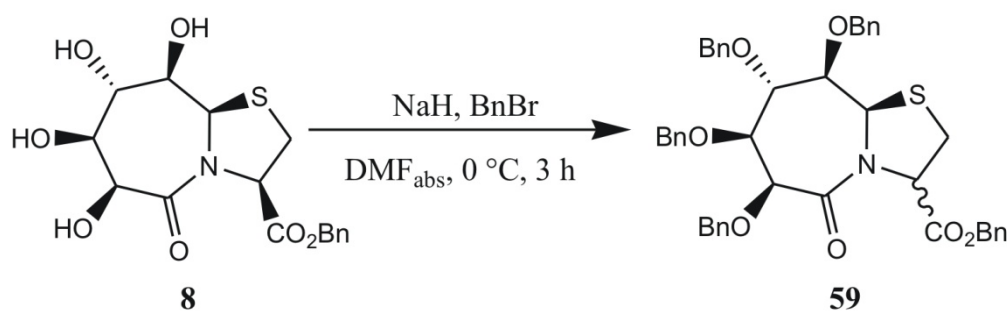
^{13}C -NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 168.3$ (C-7), 163.5 (CO_2iPr), 138.5-127.1 (Ph, $C=CH_2$), 125.4 ($C=CH_2$), 80.7 (C-3), 78.5 (C-5), 76.4 (C-6), 73.2 (C-4), 72.3 (5- CH_2Ph), 71.9 (3- CH_2Ph), 71.5 (4- CH_2Ph), 71.2 (6- CH_2Ph), 68.1 ($iPr-H$) 59.1 (C-2), 35.3 (SCH_2Ph), 21.6 ($iPr-CH_3$), 21.5 ($iPr-CH_3$).

ESI-MS: $m/z = 794$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 794.3133, ber.: 794.3122.

IR: $\tilde{\nu} = 3087, 3062, 3027, 2977, 2873, 2976, 2872, 1718, 1678, 1634, 1602, 1453, 1417, 1394, 1370, 1331, 1286, 1190, 1128, 1109, 1057, 1017, 731, 698$.

CHN-Analyse: ber.: C: 73.13, H: 6.40, N: 1.81.
gef.: C: 72.85, H: 6.46, N: 1.81.

Benzyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-6,7,8,9-tetrabenzoxy-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 59)



1.00 g ($2.71 \cdot 10^{-3}$ mol) **8** wurden in 35 mL DMF_{abs} gelöst und bei 0 °C wurden 541 mg ($1.35 \cdot 10^{-2}$ mol, 5.0 eq) NaH und 2.32 g ($1.35 \cdot 10^{-2}$ mol, 5.0 eq, 1.60 mL) BnBr zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Es wurde mit Toluol verdünnt, Eis zugegeben und drei Mal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 244 mg

($3.34 \cdot 10^{-4}$ mol, 12%) **59** als Diastereomerengemisch (1:1) und 494 mg ($6.02 \cdot 10^{-4}$ mol, 22%) **13** erhalten. Im Folgenden werden nur die analytischen Daten der Diastereomere **59** angegeben. Aufgrund der großen Signalüberlagerung und des 1:1-Verhältnisses konnten die Signalsätze nicht dem jeweiligen Diastereomer zugeordnet werden.

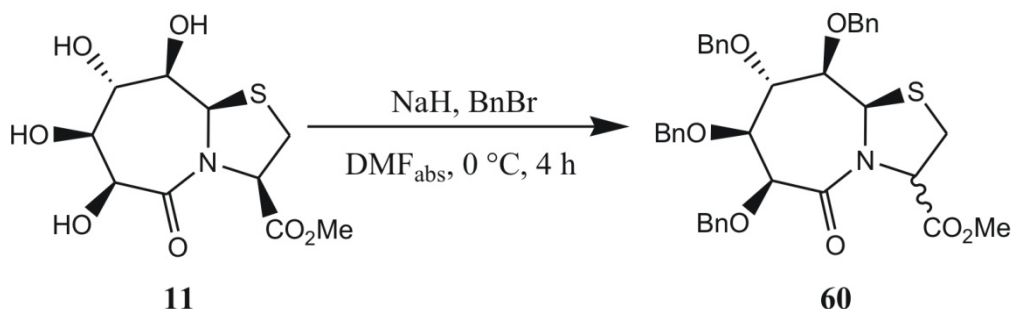
DC: $R_f = 0.46$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.30\text{-}6.96$ (m, 57H, Ph, CHCl_3), 5.24-5.17 (m, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, 2 x 9a-H, 3-H), 5.06-5.00 (m, 2H, 3-H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.93-4.89 (m, 2H, 2 x CH_2Ph), 4.81-4.76 (2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2Ph), 4.66-4.63 (m, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2Ph , 6-H), 4.56-4.36 (m, 6H, 6-H, 5 x CH_2Ph), 4.30-4.17 (m, 5H, 5 x CH_2Ph), 3.93-3.91 (m, 2H, 2 x 7-H), 3.66-3.63 (m, 2H, 2 x 8-H), 3.59 (dd, 1H, $^2J_{2\text{-H}/2\text{-H}} = 11.3$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 8.3$ Hz, 2-H), 3.50-3.45 (m, 2H, 9-H, 2-H), 3.36 (d, 1H, $^3J_{9\text{-H}/8\text{-H}} = 3.1$ Hz, 9-H), 2.93 (dd, 1H, $^2J_{2\text{-H}/2\text{-H}} = 11.2$ Hz, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 6.2$ Hz, 2-H), 2.89 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 170.3$ (CO), 168.9 (CO), 167.7 (CO), 167.4 (CO), 138.9-127.1 (Ph), 83.6 (C-9), 80.8 (C-9), 78.5 (C-7), 78.0 (C-6), 77.9 (C-7), 77.8 (C-6), 75.0 (C-8), 74.2 (C-8), 74.0 (CH_2Ph), 73.5 (CH_2Ph), 73.3 (CH_2Ph), 73.2 (CH_2Ph), 72.7 (CH_2Ph), 72.5 (CH_2Ph), 72.4 (CH_2Ph), 67.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 66.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 64.7 (C-3), 64.5 (C-3), 61.0 (C-9a), 60.9 (C-9a), 32.6 (C-2), 31.6 (C-2).

ESI-MS: $m/z = 752$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 752.2663, ber.: 752.2652.

Methyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-6,7,8,9-tetrabenzoxy-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 60)



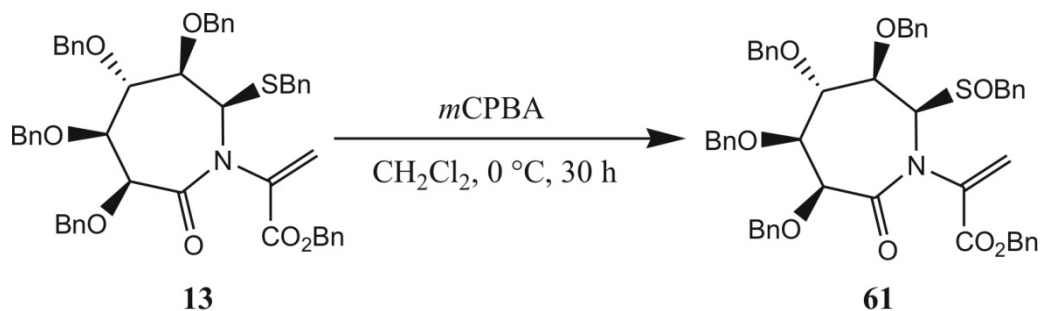
128 mg ($4.36 \cdot 10^{-4}$ mol) **11** wurden in 4 mL DMF_{abs} gelöst und bei 0 °C wurden 84 mg ($2.10 \cdot 10^{-3}$ mol, 4.8 eq) NaH und 522 mg ($3.05 \cdot 10^{-3}$ mol, 7.0 eq, 363 μL) BnBr zugegeben und 4 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit Toluol verdünnt, Eis zugegeben und drei Mal mit H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte 44 mg ($6.73 \cdot 10^{-5}$ mol, 15%) **60** und 74 mg ($9.95 \cdot 10^{-5}$ mol, 23%) **12**. Das Produkt **60** wurde als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1:0.35 erhalten. Aufgrund der Signalüberlagerung konnten nur die Signale des Hauptproduktes im NMR-Spektrum zugeordnet werden und sind im Folgenden angegeben. Auch die Stereochemie konnte anhand des ROESY-Spektrums nicht eindeutig zugeordnet werden.

DC: $R_f = 0.17$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.37\text{-}6.98$ (m, 20H, Ph), 5.26 (s, 1H, 9a-H), 5.11 (dpt, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 1.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 7.5$ Hz, 3-H), 4.95-4.85 (m, 2H, CH_2Ph), 4.70 (d, 1H, $^3J_{6\text{-H}/7\text{-H}} = 0.6$ Hz, 6-H), 4.63-4.19 (m, 6H, CH_2Ph), 3.93 (d, 1H, $^3J_{7\text{-H}/8\text{-H}} = 4.3$ Hz, 7-H), 3.69 (s, 3H, Me), 3.67-3.56 (m, 2H, 8-H, 2-H), 3.50 (d, 1H, $^3J_{9\text{-H}/8\text{-H}} = 3.2$ Hz, 9-H), 2.87 (1H, dd, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 1.0$ Hz, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 11.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : 170.7 (CO_2Me), 167.3 (C-5), 138.7-127.5 (Ph), 83.5 (C-9), 77.9 (C-6), 74.2 (C-8), 73.6 (CH_2Ph), 73.3 (CH_2Ph), 72.5 (CH_2Ph), 64.5 (C-3), 60.9 (C-9a), 52.7 (CO_2CH_3), 32.5 (C-2).

Benzyl-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-*O*-tetrabenzyl-2-(benzylsulfinyl)-7-oxoazepan-1-yl-acrylat (Verbindung 61)



40 mg (0.05 mmol) **13** wurden in 3 mL CH_2Cl_2 gelöst, und bei 0 °C wurden 15 mg (0.09 mmol, 1.8 eq) *m*CPBA (70% *m*CPBA in H_2O) zugegeben. Die Lösung wurde 30 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Et_3N neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, und durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 15:1) wurden 28 mg (0.03 mmol, 69%) **61** als farbloses Öl erhalten.^[52]

DC: $R_f = 0.18$ (Tol/EtOAc 15:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.31\text{-}6.94$ (m, 36H, Ph, CHCl_3), 6.22 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.20 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.30 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.11 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 14.5$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.90 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 13$ Hz, 5- CH_2Ph), 4.80 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.5$ Hz, 6- CH_2Ph), 4.56 (s, 1H, 2-H), 4.52 (s, 1H, 6-H), 4.50 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 9.0$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.45 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, 5- CH_2Ph), 4.39 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 8.5$ Hz, 3- CH_2Ph), 4.28-4.26 (m, 2H, 6- CH_2Ph , 4- CH_2Ph), 4.18-4.09 (m, 3H, 3-H, 4- CH_2Ph , SOCH_2Ph), 3.90 (d, 1H, $^3J_{5\text{H}/4\text{H}} = 7.5$ Hz, 5-H), 3.82-3.79 (m, 2H, 4-H, SOCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 169.8$ (C-7), 165.0 (CO_2Bn), 138.7-127.6 (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 79.0 (C-5), 77.9 (C-6), 73.9 (5- CH_2Ph), 73.0 (C-4), 72.7 (6- CH_2Ph), 72.4 (3- CH_2Ph), 72.2 (4- CH_2Ph), 71.2 (C-3), 70.1 (C-2), 67.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 55.2 (SOCH_2Ph).

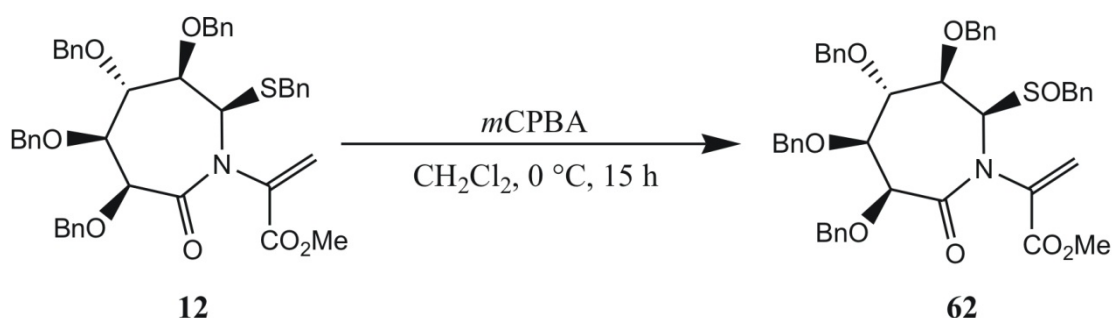
IR: Nujol, $\tilde{\nu} = 3062, 3030, 2868, 1957, 1800, 1732, 1683, 1635, 1497, 1454, 1331, 1206, 1109, 1028, 741, 699$.

ESI-MS: $m/z = 859$ [MNa]⁺, HR: gef.: 858.3057, ber.: 858.3071.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -18.9$, $[\alpha]_{578}^{25} = -19.3$, $[\alpha]_{546}^{25} = -21.6$, $[\alpha]_{436}^{25} = -33.6$,

$[\alpha]_{365}^{25} = -35.1$ ($c = 0.91$ g/100 mL, CHCl₃).

Methyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrakis(benzyloxy)-2-(benzyl-sulfinyl)-7-oxoazepan-1-yl]acrylat (Verbindung **62)**



780 mg ($1.05 \cdot 10^{-3}$ mol) **12** wurden in 35 mL absolutem CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C wurden 258 mg ($1.05 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.0 eq) *m*CPBA zugegeben und 15 h gerührt. Es wurde mit Et₃N verdünnt und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 389 mg ($5.12 \cdot 10^{-4}$ mol, 49%) **62** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (Tol/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: $\delta = 7.34\text{--}6.94$ (m, 26H, Ph, CDCl₃), 6.20 (s, 1H, C=CH₂), 6.15 (s, 1H, C=CH₂), 4.89 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 11.8 Hz, 5-CH₂Ph), 4.85 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 12.0 Hz, 6-CH₂Ph), 4.59 (s, 1H, 2-H), 4.55 (s, 1H, 6-H), 4.51 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 10.8 Hz, 3-CH₂Ph), 4.45 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 11.8 Hz, 5-CH₂Ph), 4.41 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 10.8 Hz, 3-CH₂Ph), 4.35 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 12.0 Hz, 6-CH₂Ph), 4.21 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 13.3 Hz, 2-SOCH₂Ph), 4.18 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 11.8 Hz, 4-CH₂Ph), 4.11 (d, 1H, ³*J*_{3-H/4-H} = 3.5 Hz, 3-H) 3.92 (d, 1H, ²*J*_{H/H} = 13.3 Hz, 2-SOCH₂Ph), 3.91 (d, 1H, ³*J*_{5-H/4-H} = 4.5 Hz, 5-H),

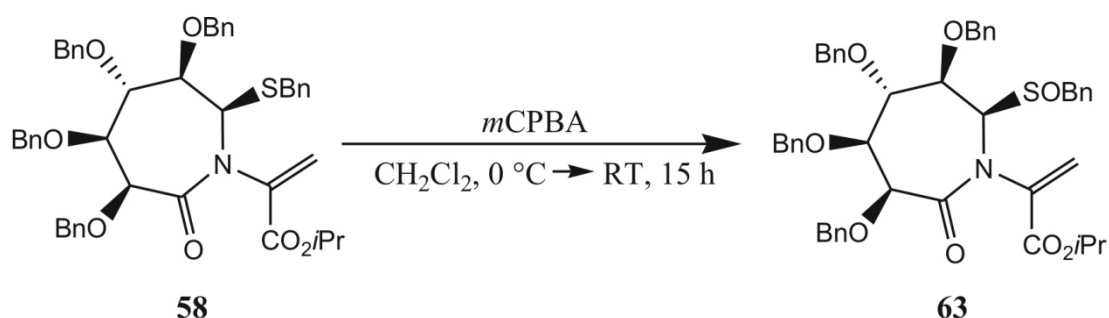
3.81 (dd, 1H, $^3J_{4-H/5-H} = 4.5$ Hz, $^3J_{4-H/3-H} = 3.5$ Hz, 4-H), 3.78 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 169.7$ (C-7), 165.5 (CO_2Bn), 138.5-127.1 (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 78.8 (C-5), 77.7 (C-6), 73.6 (5- CH_2Ph), 72.9 (C-4), 72.4 (6- CH_2Ph), 72.3 (3- CH_2Ph), 72.0 (4- CH_2Ph), 71.0 (C-3), 69.7 (C-2).

IR: Nujol, $\tilde{\nu} = 3061, 3030, 2872, 1956, 1884, 1812, 1726, 1692, 1631, 1603, 1584, 1495, 1453, 1362, 1337, 1279, 1232, 1206, 737, 697$.

ESI-MS: $m/z = 782$ $[\text{MNa}]^+$, HR: gef.: 782.2767, ber.: 782.2758.

***Iso*-Propyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrakis(benzyloxy)-2-(benzyl-sulfinyl)-7-oxoazepan-1-yl]acrylat (Verbindung 63)**



234 mg ($3.03 \cdot 10^{-4}$ mol) **58** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst und bei 0°C wurden 52 mg ($2.11 \cdot 10^{-4}$ mol, 0.7 eq) *m*CPBA zugegeben und 15 h im auftauenden Eisbad gerührt. Anschließend wurden bei 0°C weitere 10 mg ($4.06 \cdot 10^{-5}$ mol, 0.1 eq) *m*CPBA zugegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Es wurde mit Et_3N neutralisiert, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 63 mg ($8.00 \cdot 10^{-5}$ mol, 26%) **63** erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (Tol/EtOAc 7:1).

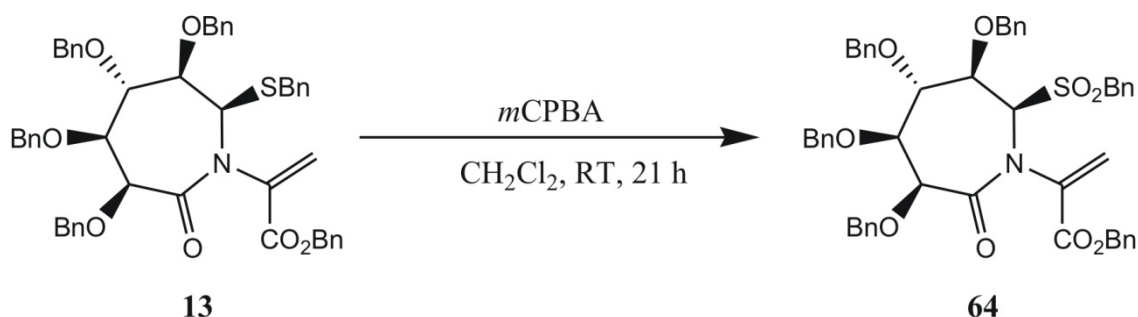
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.38$ -7.16 (m, 30H, Ph), 6.11 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.08 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.00 (sep, 1H, $^3J_{i\text{Pr-H}/i\text{Pr-CH}_3} = 6.0$ Hz, *i*Pr-H), 4.91 (s, 1H, 2-H), 4.84 (s, 1H, 6-H), 4.83 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.2$ Hz,

5-CH₂Ph), 4.74 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12.2 Hz, 6-CH₂Ph), 4.71 (d, 1H, ²J_{H/H} = 11.4 Hz, 3-CH₂Ph), 4.60 (s, 1H, 4-CH₂Ph), 4.59 (s, 1H, 4-CH₂Ph), 4.57-4.52 (m, 2H, 3-CH₂Ph, 5-CH₂Ph), 4.42-4.39 (m, 2H, 6-CH₂Ph, SCH₂Ph), 4.25-4.24 (m, 2H, 3-H, 4-H), 4.11 (d, 1H, ³J_{5-H/4-H} = 4.1 Hz, 5-H), 3.99 (d, 1H, ²J_{H/H} = 13.4 Hz, SCH₂Ph), 1.20 (d, 1H, ³J_{iPr-CH₃/iPr-H} = 6.2 Hz, iPr-CH₃), 1.19 (d, 1H, ³J_{iPr-CH₃/iPr-H} = 6.2 Hz, iPr-CH₃).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: δ = 168.8 (C-7), 163.3 (CO₂iPr), 138.4-124.6 (Ph), 78.7 (C-5), 77.1 (C-6), 72.4 (5-CH₂Ph), 72.2 (C-4), 71.5 (3-CH₂Ph), 71.4 (4-CH₂Ph), 71.3 (6-CH₂Ph), 71.0 (C-3), 69.5 (C-2), 68.7 (iPr-CH), 54.2 (SCH₂Ph), 21.4 (iPr-CH₃), 21.3 (iPr-CH₃).

ESI-MS: *m/z* = 810 [MNa]⁺, HR: gef.: 810.3082, ber.: 810.3071.

Benzyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrakis(benzyloxy)-2-(benzylsulfonyl)7-oxoazepan-1-yl]acrylat (Verbindung 64)



100 mg ($1.22 \cdot 10^{-4}$ mol) **13** wurden in 4 mL CH₂Cl₂ gelöst und es wurden 120 mg ($4.86 \cdot 10^{-4}$ mol, 4.0 eq) *m*CPBA zugegeben und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Et₃N neutralisiert und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 98 mg ($1.15 \cdot 10^{-4}$ mol, 94%) **64** als gelbes Öl erhalten. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet (vgl. Kapitel 5). Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden.

DC: *R_f* = 0.44 (Tol/EtOAc 7:1).

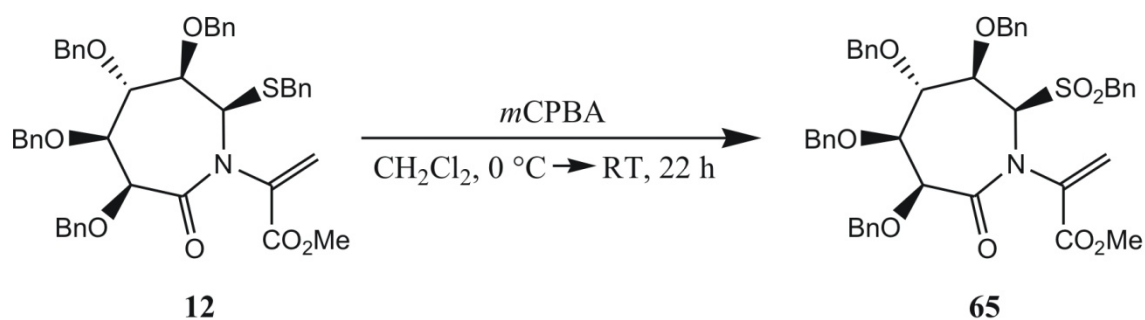
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 7.34-6.78 (m, 30H, Ph), 5.66 (s, 1H, C=CH₂), 5.42 (s, 1H, C=CH₂), 5.10 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12.2 Hz, CO₂CH₂Ph), 5.07 (d, 1H, ²J_{H/H} = 12.2 Hz, CO₂CH₂Ph), 5.00-4.81 (m, 5H, 6-CH₂Ph, 4-CH₂Ph, 3-CH₂Ph, 4-H), 4.58 (d, 1H, ²J_{H/H} = 11.8 Hz, 3-CH₂Ph), 4.56 (d, 1H, ³J_{2-H/3-H} = 4.4 Hz, 2-H), 4.35-4.07 (m, 6H, 3-H, 6-H, 5-CH₂Ph, 6-CH₂Ph, SCH₂Ph), 3.42 (dd, 1H, ³J_{5-H/4-H} = 9.2 Hz, ³J_{5-H/6-H} = 1.2 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: δ = 171.6 (C-7), 162.8 (CO₂Bn), 131.2-123.2 (Ph, C=CH₂), 81.7 (C-3), 80.8 (C-5), 79.6 (C-4), 78.4 (C-6), 77.0 (C-2), 76.2 (4-CH₂Ph, 3-CH₂Ph), 72.8 (5-CH₂Ph), 71.7 (6-CH₂Ph), 67.3 (CO₂CH₂Ph), 63.8 (SO₂CH₂Ph).

IR: Nujol, $\tilde{\nu}$ = 3063, 3031, 2873, 1957, 1725, 1698, 1603, 1584, 1496, 1454, 1430, 1365, 1327, 1263, 1206, 1123, 1027, 740, 697.

ESI-MS: m/z = 852 [MH]⁺, 874 [MNa]⁺, HR: gef.: 852.3211, ber.: 852.3201.

Methyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrakis(benzyloxy)-2-(benzylsulfonyl)7-oxoazepan-1-yl]acrylat (Verbindung 65)



110 mg ($1.48 \cdot 10^{-4}$ mol) **12** wurden in 5 mL CH₂Cl₂ gelöst, bei 0 °C wurden 66 mg ($2.66 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.8 eq) *m*CPBA zugegeben und es wurde 22 h im auftauenden Eisbad gerührt. Es wurde mit Et₃N neutralisiert und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 93 mg ($1.20 \cdot 10^{-4}$ mol, 81%) **65** als farbloser Schaum erhalten. Aufgrund zweier

Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet (vgl. Kapitel 5). Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden.

DC: $R_f = 0.51$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.45\text{-}6.80$ (m, 30H, Ph), 5.63 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.43 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.05-4.95 (m, 5H, CH_2Ph , 4-H), 4.76 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 10.0$ Hz, CH_2Ph), 4.57 (d, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 4.7$ Hz, 2-H), 4.43-4.35 (m, 3H, 3-H, CH_2Ph), 4.28-4.14 (m, 7H, 6-H, CH_2Ph , SCH_2Ph), 3.65 (s, 3H, Me), 3.42 (d, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 9.3$ Hz, 5-H).

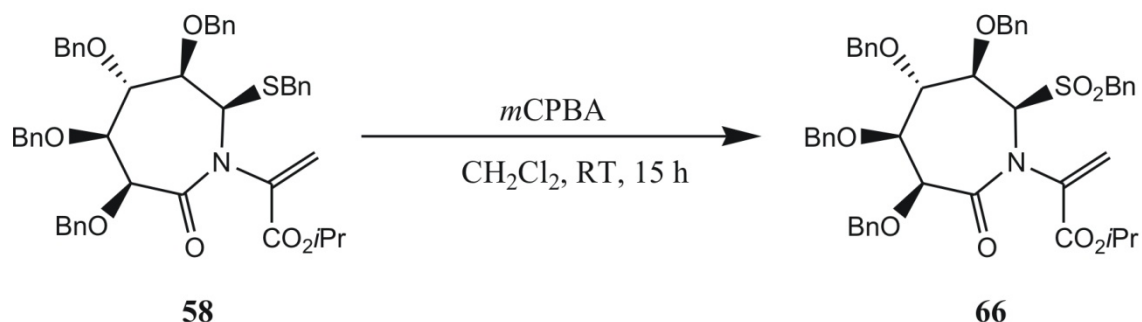
$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 171.7$ (C-7), 163.6 (CO_2Me), 138.3-126.6 (Ph, Olefin), 81.8 (C-3), 80.9 (C-5), 79.7 (C-4), 78.6 (C-6), 77.0 (C-2), 76.4 (2 x CH_2Ph), 73.0 (CH_2Ph), 72.0 (CH_2Ph), 64.0 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 52.6 (CO_2CH_3).

IR: $\tilde{\nu} = 3031, 2951, 1725, 1678, 1638, 1496, 1454, 1437, 1326, 1208, 1122, 1027, 736, 698$.

ESI-MS: $m/z = 798$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 798.2718, ber.: 798.2707.

CHN-Analyse: ber.: C: 69.66, H: 5.85, N: 1.81.
gef.: C: 69.02, H: 6.17, N: 1.65.

***Iso*-Propyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrakis(benzyloxy)-2-(benzylsulfonyl)7-oxoazepan-1-yl]acrylat (Verbindung 66)**



312 mg ($4.04 \cdot 10^{-4}$ mol) **58** wurden in 13 mL CH_2Cl_2 gelöst, es wurden 399 mg ($1.62 \cdot 10^{-3}$ mol, 4.0 eq) *m*CPBA zugegeben und 15 h bei RT gerührt. Es wurde mit Et_3N neutralisiert, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 7:1) wurden 282 mg ($3.51 \cdot 10^{-4}$ mol, 87%) **66** erhalten. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet (vgl Kapitel 5). Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der größere Signalsatz zugeordnet werden.

DC: $R_f = 0.63$ (Tol/EtOAc 4:1).

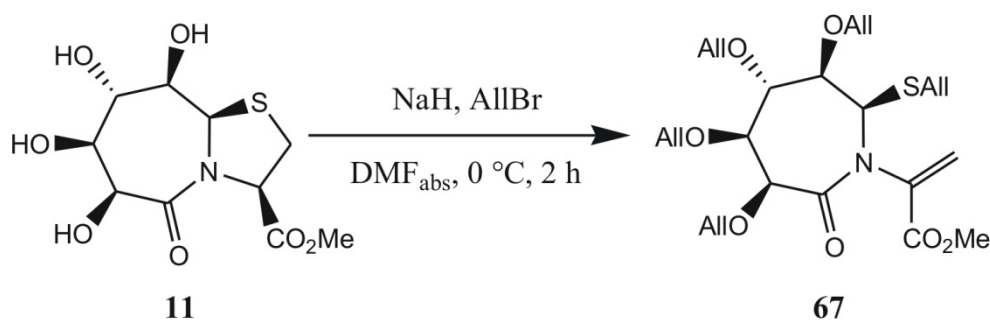
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 7.41\text{-}6.82$ (m, 30H, Ph), 5.57 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.39 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.05-4.77 (m, 6H, 6- CH_2Ph , 4- CH_2Ph , 3- CH_2Ph , *iPr*-H, 4-H), 4.59 (d, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 4.7$ Hz, 2-H), 4.48 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 4.5$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 9.8$ Hz, 3-H), 4.36-4.14 (m, 6H, 6-H, 6- CH_2Ph , 7- CH_2Ph SCH_2Ph), 3.49 (dd, 1H, $^3J_{5\text{-H}/4\text{-H}} = 9.3$ Hz, $^3J_{5\text{-H}/6\text{-H}} = 1.5$ Hz, 5-H), 1.21 (d, 1H, $^3J_{i\text{Pr-CH}_3}/i\text{Pr-H}} = 6.1$ Hz, *iPr*- CH_3), 1.20 (d, 1H, $^3J_{i\text{Pr-CH}_3}/i\text{Pr-H}} = 6.1$ Hz, *iPr*- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 171.7$ (C-7), 162.8 (CO_2iPr), 139.0-126.9 (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 81.9 (C-3), 80.9 (C-5), 79.7 (C-4), 78.5 (C-6), 77.5 (C-2), 73.0 (3- CH_2Ph , 4- CH_2Ph), 69.7 (5- CH_2Ph), 67.9 (6- CH_2Ph), 67.4 (*iPr*-H), 64.0 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 22.0 (2 x *iPr*- CH_3).

IR: $\tilde{\nu} = 3030, 2872, 1699, 1675, 1454, 1364, 1205, 1099, 1026, 733, 695$.

ESI-MS: $m/z = 826$ [MNa]⁺, HR: gef.: 826.3031, ber.: 826.3020.

Methyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrakis(allyloxy)-2-(allylthio)-7-oxoazepan-1-yl]-acrylat (Verbindung 67)



200 mg ($6.82 \cdot 10^{-4}$ mol) **11** wurden in 8 mL absolutem DMF gelöst und bei 0 °C wurden 114 mg ($4.78 \cdot 10^{-3}$ mol, 7.0 eq) NaH und 578 mg ($4.78 \cdot 10^{-3}$ mol 7.0 eq) Allylbromid zugegeben. Es wurde 2 h bei 0 °C gerührt, mit Toluol verdünnt und Eis zugegeben. Es wurde drei Mal mit H₂O gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte 84 mg ($1.70 \cdot 10^{-5}$ mol, 25%) **67**. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet (vgl. Kapitel 5). Aufgrund der Signalüberlagerung konnten nur die Signale des größeren Signalsatzes identifiziert werden. Die exakte Zuordnung erfolgte dabei über einen Vergleich mit Spektren ähnlicher Verbindungen (vgl. **12** und **13**).

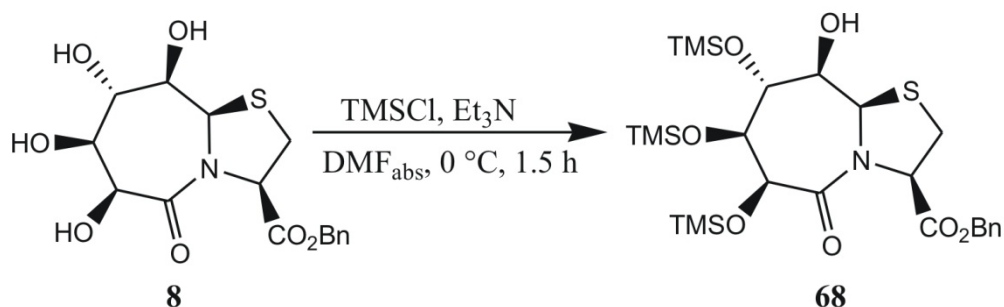
DC: $R_f = 0.35$ (Tol/EtOAc 3:1).

¹H-NMR: 600 MHz, DMSO: $\delta = 6.27$ (s, 1H, C=CH₂), 5.91 (s, 1H, C=CH₂), 5.90-5.82 (m, 5H, 5 x Allyl-CH), 5.34-5.01 (m, 11H, 2-H, 5 x Allyl-CH=CH₂), 4.71 (s, 1H, 6-H), 4.19-4.06 (m, 6H, 3 x Allyl-CH₂), 3.89 (pt, 1H, $^3J_{4-H/3-H} = 3.8$ Hz, $^3J_{4-H/5-H} = 3.8$ Hz, 4-H), 3.82-3.80 (m, 3H, 5-H, Allyl-CH₂), 3.72-3.70 (m, 1H, 9-H), 3.68 (s, 3H, Me), 3.19-3.12 (m, 2H, S-Allyl-CH₂).

^{13}C -NMR: 150 MHz, DMSO: δ = 168.3 (C-7), 164.8 (CO_2Me), 136.7 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 135.0, 134.8, 134.7, 134.5, 133.6 (je Allyl-CH), 125.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 117.2, 117.1, 116.9, 116.8, 115.5 (je Allyl-CH= CH_2), 80.7 (C-3), 78.4 (C-5), 75.7 (C-6), 72.9 (C-4), 70.8, 70.5, 70.2 (je Allyl- CH_2), 58.9 (C-2), 52.0 (CO_2Me), 34.6 (S-Allyl- CH_2).

ESI-MS: m/z = 516 [MNa] $^+$, HR: gef.: 516.2028, ber.: 516.2026.

Benzyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-6,7,8-tris(trimethylsilyl)-9-hydroxy-5-oxooctahydro-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 68)



1.00 g ($2.71 \cdot 10^{-3}$ mol) **8** wurden in 20 mL DMF_{abs} gelöst und es wurden 1.76 g (2.1 mL, $1.62 \cdot 10^{-2}$ mol, 6.0 eq) TMSCl und 2.3 mL (1.64 g, $1.62 \cdot 10^{-2}$ mol, 6.0 eq) Et_3N zugegeben. Es wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, dann mit 20 mL Toluol verdünnt und drei Mal mit H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 1.08 g ($1.84 \cdot 10^{-3}$ mol, 68%) **68** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.53 (Tol/EtOAc 7:1).

^1H -NMR: 500 MHz, DMSO: δ = 7.41-7.14 (m, 5H, Ph), 5.53 (s, 1H, 9a-H), 5.21 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.13 (d, 1H, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 12.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.98 (s, 1H, 6-H), 4.73 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 7.0$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 9.1$ Hz, 3-H), 4.01 (d, 1H, $^3J_{9\text{-OH}/9\text{-H}} = 12.5$ Hz, 9-OH), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{8\text{-H}/7\text{-H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{8\text{-H}/9\text{-H}} = 3.7$ Hz, 8-H), 3.74 (d, 1H, $^3J_{7\text{-H}/8\text{-H}} = 5.1$ Hz, 7-H), 3.44

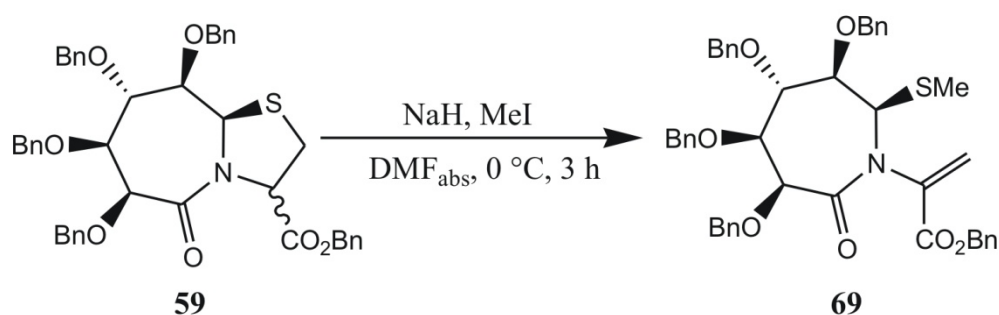
(ddd, 1H, $^3J_{9-H/9-OH} = 12.6$ Hz, $^3J_{9-H/8-H} = 3.8$ Hz, $^4J_{9-H/7-H} = 1.3$ Hz, 9-H), 3.37-3.27 (m, 2H, 2-H), 0.14, 0.09, 0.06 (je s, 9H, TMS).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.7$ (CO₂Bn), 168.2 (C-5), 128.4 (Ph), 127.8 (Ph), 79.0 (C-7), 77.8 (C-9), 72.5 (C-8), 70.2 (C-6), 66.3 (CO₂CH₂Ph), 64.0 (C-3), 60.8 (C-9a), 31.5 (C-2), 0.08, -0.15, -0.30 (je TMS).

IR: $\tilde{\nu} = 3480, 2955, 2898, 1747, 1687, 1498, 1456, 1418, 1380, 1339, 1305, 1252, 1174, 1115, 1033, 936, 875, 752, 696, 513$.

ESI-MS: $m/z = 608$ [MNa]⁺.

Benzyl-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6,-*O*-tetrabenzyl-2-*S*-methyl-7-oxoazepan-1-yl-acrylat (Verbindung 69)



200 mg ($2.74 \cdot 10^{-4}$ mol) des Diastereomerengemisches **59** wurden in 7 mL DMF_{abs} gelöst und bei 0 °C wurden 14 mg ($3.50 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.3 eq) NaH und 22 μL (51 mg, $3.59 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.3 eq) Methyljodid zugegeben. Es wurde 3 h bei 0 °C gerührt, mit Toluol verdünnt und Eis zugegeben. Es wurde drei Mal mit H₂O gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden ein Mal mit Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung wurden 24 mg ($3.23 \cdot 10^{-5}$ mol, 12%) **69** und 59 mg ($8.08 \cdot 10^{-5}$ mol, 30%) des Eduktes **59** isoliert. Aufgrund zweier Konformationsisomere der Verbindung **69** wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet (vgl. Kapitel 5). Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden.

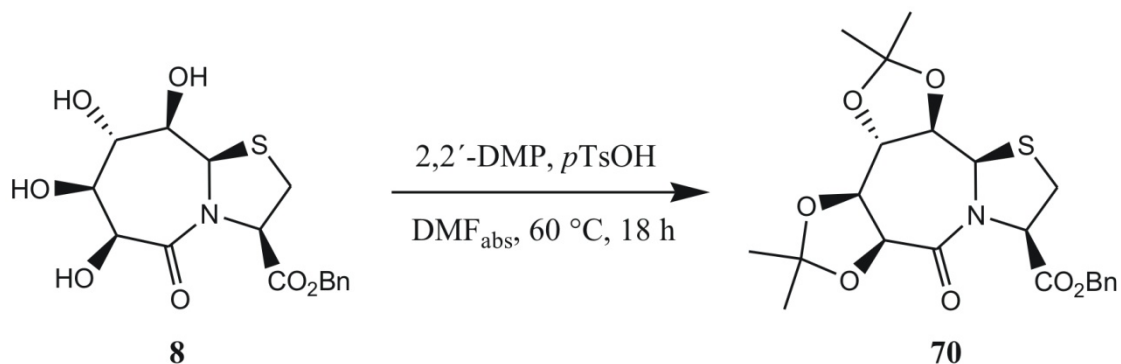
DC: $R_f = 0.54$ (Tol/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, DMSO: $\delta = 7.39\text{--}7.08$ (m, 25H, Ph), 6.25 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.88 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.25–5.22 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, C-2), 5.14 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.6$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.00 (s, 1H, 6-H), 4.82 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 11.8$ Hz, 5- CH_2Ph), 4.69–4.63 (m, 4H, 4- CH_2Ph , 6- CH_2Ph), 4.52–4.46 (m, 3H, 3- CH_2Ph , 5- CH_2Ph), 4.34 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.1$ Hz, 6- CH_2Ph), 4.10 (dd, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 4.3$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 3.5$ Hz, 4-H), 4.03–4.02 (m, 1H, 5-H), 3.68–3.67 (m, 1H, 3-H), 2.07 (s, 3H, SMe).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, DMSO: $\delta = 168.5$ (C-7), 163.7 (CO_2Bn), 138.5–127.3 (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 127.2 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 80.4 (C-3), 78.7 (C-5), 76.4 (C-6), 73.2 (C-4), 72.2 (5- CH_2Ph), 71.9 (3- CH_2Ph), 71.6 (4- CH_2Ph), 71.2 (6- CH_2Ph), 66.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 62.9 (C-2), 16.1 (SMe).

ESI-MS: $m/z = 766$ [MNa] $^+$, HR: gef.: 766.2814, ber.: 766.2809.

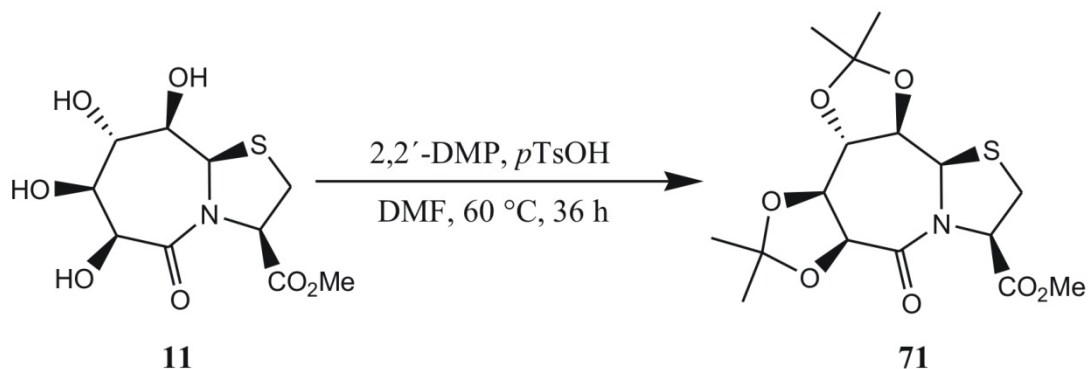
Benzyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-(6,7)-(8,9)-*O*-isopropyliden-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 70)



2.00 g (7.19 mmol) **8** wurden in 20 mL absolutem DMF gelöst. 3.80 g (36.0 mmol, 4.40 ml, 5 eq) 2,2'-Dimethoxypropan und eine katalytische Menge $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ wurden zugegeben und die Lösung wurde 18 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und durch säulenchromatographische Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1) wurden 2.06 g (4.58 mmol, 64%) **70** erhalten.^[52]

- DC:** $R_f = 0.74$ (CH₂Cl₂/MeOH 25:1).
- Schmelzpunkt:** 143 °C.
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃: $\delta = 7.27 - 7.24$ (m, 5H, Ph), 5.25 (d, 1H, $^3J_{9a-H/9-H} = 9.0$ Hz, 9a-H), 5.10 (m, 2H, $^2J_{H/H} = 13.5$ Hz, CH₂Bn), 4.93 (dd, 1H, $^3J_{3-H/2-Ha} = 3.5$ Hz, $^3J_{3-H/2-Hb} = 6.75$ Hz, 3-H), 4.63 (t, 1H, $^3J_{8-H/7-H} = 9.0$ Hz, $^3J_{8-H/9-H} = 9.0$ Hz, 8-H), 4.48 (d, 1H, $^3J_{6-H/7-H} = 6.0$ Hz, 6-H), 4.33 (dd, 1H, $^3J_{7-H/6-H} = 5.0$ Hz, $^3J_{7-H/8-H} = 8.75$ Hz, 7-H), 4.06 (dd, 1H, $^3J_{9-H/9a-H} = 10$ Hz, $^3J_{9-H/8-H} = 6.5$ Hz, 9-H), 3.13 (m, 2H, 2-H), 1.57 (s, 3H, Me C6-C7-Acetal), 1.37 (s, 3H, Me C6-C7-Acetal), 1.36 (s, 3H, Me C8-C9-Acetal), 1.26 (s, 3H, Me C8-C9-Acetal).
- ¹³C-NMR:** 125 MHz, CDCl₃: $\delta = 169.4$ (CO₂Bn), 166.7 (C-5), 135.1-128.4 (Ph), 113.5 (C_{quart.} C-6/C-7), 113.3 (C_{quart.} C-8/C-9), 77.53 (C-7), 75.7 (C-6), 75.6 (C-8), 74.3 (C-9), 67.7 (CH₂Bn), 64.5 (C-3), 63.2 (C-9a), 31.5 (C-2) 27.2 (Me C8-C9-Acetal), 27.0 (Me C6-C7-Acetal), 26.3 (Me C6-C7-Acetal), 26.0 (Me C8-C9-Acetal).
- IR:** KBr; $\tilde{\nu} = 2937, 2937, 1749, 1666, 1498, 1457, 1405, 1382, 1302, 1220, 1171, 1117, 1081, 853, 698$.
- ESI-MS:** $m/z = 473$ [MNa]⁺, HR: gef.: 472.1420, ber.: 472.1400.
- CHN-Analyse:** ber.: C: 58.65, H: 6.36, N: 3.11.
gef.: C: 57.84, H: 5.91, N: 2.89.
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{25} = 29.6$, $[\alpha]_{578}^{25} = 30.8$, $[\alpha]_{546}^{25} = 35.1$, $[\alpha]_{436}^{25} = 59.3$, $[\alpha]_{365}^{25} = 90.7$
(c = 0.90 g/100 mL, CHCl₃).
-

Methyl-(3*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*,9*aR*)-(6,7)-(8,9)-*O*-isopropyliden-5-oxooctahydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylat (Verbindung 71)



2.50 g ($8.53 \cdot 10^{-3}$ mol) **11** wurden in 35 mL DMF gelöst und es wurden eine katalytische Menge *p*TsOH x H₂O und 4.44 g ($4.26 \cdot 10^{-2}$ mol, 5.0 eq, 5.30 mL) 2,2'-Dimethoxypropan zugegeben. Es wurde 36 h bei 60 °C gerührt, dann wurden 2.5 mL Et₃N zugegeben und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc/Et₃N 300:50:1) wurden 2.17 g ($5.83 \cdot 10^{-3}$ mol, 68%) **71** als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[132]

DC: $R_f = 0.47$ (Tol/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO: $\delta = 5.46$ (d, 1H, $^3J_{9a-H/9-H} = 7.2$ Hz, 9a-H), 4.84 (d, 1H, $^3J_{6-H/7-H} = 5.7$ Hz, 6-H), 4.78 (dd, 1H, $^3J_{3-H/2}^{\text{pro-}R}\text{-H} = 7.4$ Hz, $^3J_{3-H/2}^{\text{pro-}S}\text{-H} = 1.8$ Hz, 3-H), 4.52 (dd, 1H, $^3J_{8-H/7-H} = 8.1$ Hz, $^3J_{8-H/9-H} = 9.5$ Hz, 8-H), 4.37 (dd, 1H, $^3J_{7-H/6-H} = 6.0$ Hz, $^3J_{7-H/8-H} = 8.1$ Hz, 7-H), 4.30 (dd, 1H, $^3J_{9-H/9a-H} = 7.2$ Hz, $^3J_{9-H/8-H} = 9.5$ Hz, 9-H), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.26 (dd, 1H, $^2J_{2}^{\text{pro-}R}\text{-H/2}^{\text{pro-}S}\text{-H} = 12.5$ Hz, $^3J_{2}^{\text{pro-}R}\text{-H/3-H} = 7.4$ Hz, 2^{pro-*R*}-H), 3.10 (dd, 1H, $^2J_{2}^{\text{pro-}S}\text{-H/2}^{\text{pro-}R}\text{-H} = 12.5$ Hz, $^3J_{2}^{\text{pro-}S}\text{-H/3-H} = 1.8$ Hz, 2^{pro-*S*}-H), 1.44 (s, 3H, Me Acetal), 1.38 (s, 6H, Me Acetal), 1.34 (s, 3H, Me Acetal).

¹³C-NMR: 125 MHz, DMSO: $\delta = 170.1$ (CO₂Me), 166.4 (C-5), 111.9 (C_{quart.} Acetal), 111.8 (C_{quart.} Acetal), 76.9 (C-7), 75.2 (C-8), 75.1 (C-6), 73.5 (C-9), 63.5 (C-3), 61.9 (C-9a), 52.1 (CO₂CH₃), 30.6 (C-2), 27.0, 26.9, 26.2, 26.2 (je Me Acetal).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 2993, 2939, 2878, 1753, 1649, 1401, 1374, 1304, 1224, 1168, 1144, 1120, 1104, 1080, 854$.

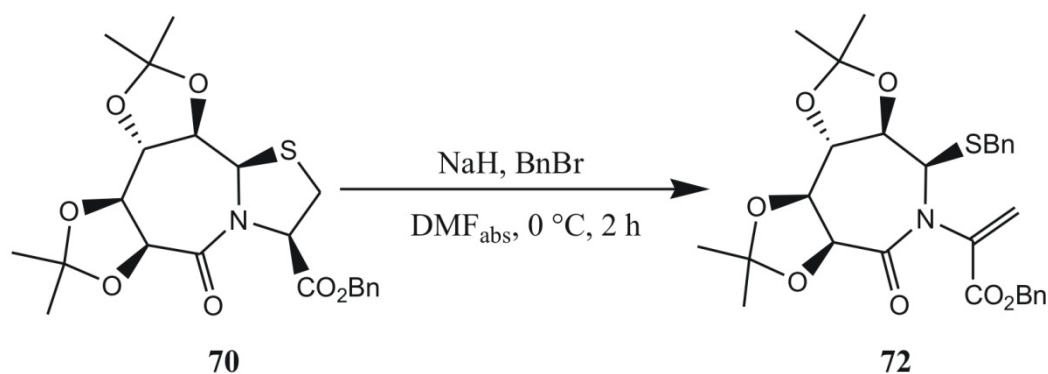
ESI-MS: $m/z = 396 [MNa]^+, 374 [MH]^+$, HR: gef.: 396.1086, ber.: 396.1087.

CHN-Analyse: ber.: C: 51.46, H: 6.21, N: 3.75.
gef.: C: 51.20, H: 5.94, N: 3.56.

Drehwert: $[\alpha]_D^{19} = 54.8, [\alpha]_{578}^{19} = 57.0, [\alpha]_{546}^{19} = 64.5, [\alpha]_{436}^{19} = 108.3,$

$[\alpha]_{365}^{19} = 163.5$ ($c = 1.00$ g/100 mL, MeOH).

Benzyl-(2R,3R,4S,5S,6S)-(3,4)-(5,6)-O-isopropyliden-2-S-benzyl-7-oxoazepan-1-yl-acrylat (Verbindung 72)



200 mg (0.44 mmol) **70** wurden in 15 mL absolutem DMF gelöst, und bei 0 °C wurden 18 mg (0.45 mmol, 1.0 eq) NaH und 76 mg (0.44 mmol, 1.0 eq, 0.06 mL) Benzylbromid zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit 15 mL Toluol verdünnt. Die Lösung wurde mit H₂O (3 x 30 mL) gewaschen, und die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 30 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EtOAc 1:1) wurden 101 mg (0.19 mmol, 42%) **72** als gelbes Öl erhalten. Aufgrund zweier Konformationsisomere wurden zwei Signalsätze im NMR-Spektrum beobachtet. Durch die daraus resultierende Signalüberlagerung konnte nur der Hauptsignalsatz zugeordnet werden und ist im Folgenden aufgeführt.

DC: $R_f = 0.76$ (Tol/EtOAc 1:1).

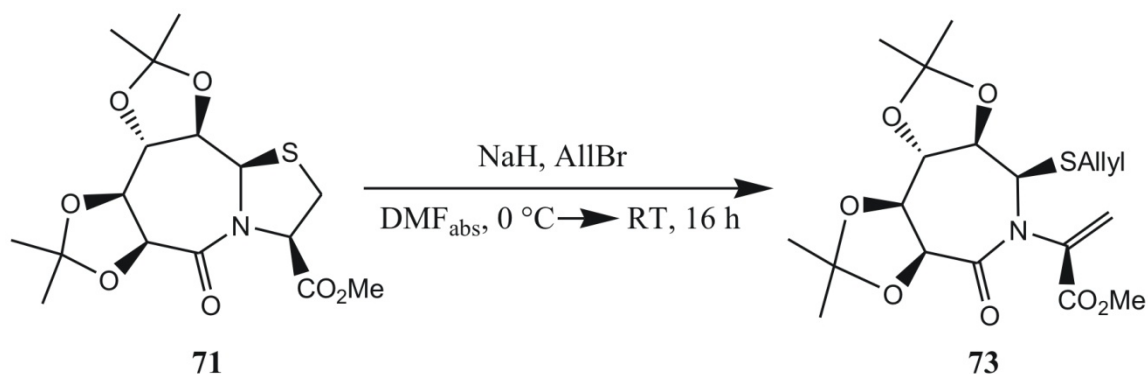
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.33\text{-}7.08$ (40H, Ph, CDCl_3), 6.31 (1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.58 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 5.25 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12.5$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.10 (d, 1H, $^2J_{\text{H/H}} = 12$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.61 (d, 1H, $^3J_{2\text{-H}/3\text{-H}} = 3.5$ Hz, 2-H), 4.51-4.50 (m, 1H, 6-H), 4.344.31 (m, 1H, 5-H), 4.22 (t, 1H, $^3J_{4\text{-H}/5\text{-H}} = 10$ Hz, $^3J_{4\text{-H}/3\text{-H}} = 8$ Hz, 4-H), 3.96 (dd, 1H, $^3J_{3\text{-H}/4\text{-H}} = 10$ Hz, $^3J_{3\text{-H}/2\text{-H}} = 4$ Hz, 3-H), 3.53-3.45 (m, 2H, $^2J_{\text{H/H}} = 14$ Hz, SCH_2Ph), 1.57-1.19 (m, 24H, 8 x Me Acetal).

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 129.5\text{-}127.6$ (Ph, $\text{C}=\text{CH}_2$), 123.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 113.7 (C_{quart} Acetal), 112.5 (C_{quart} Acetal), 83.0 (C-3), 77.0 (C-5), 76.6 (C-4), 76.5 (C-6), 67.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 65.8 (C-2), 34.8 (SBn), 27.3-26.2 (Me).

IR: Nujol; $\tilde{\nu} = 3062, 3030, 2987, 2925, 1729, 1666, 1495, 1454, 1384, 1263, 1213, 1190, 1134, 1082, 699$.

ESI-MS: $m/z = 522$ [MNa-Acetal] $^+$.

Methyl-2-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-(3,4)-(5,6)-*O*-isopropyliden-2-(allylthio)-7-oxoazepan-1-yl]acrylat (Verbindung 73)



1.68 g ($4.50 \cdot 10^{-3}$ mol) **71** wurden in 60 mL absolutem DMF gelöst und bei 0 °C wurden 234 mg ($5.85 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.3 eq) NaH und 708 mg ($5.85 \cdot 10^{-3}$ mol, 1.3 eq, 506 μL)

Allylbromid zugegeben. Es wurde 2 h bei 0 °C und 4 h bei RT gerührt. Da auf dem DC noch Edukt zu sehen war, wurden bei 0 °C weitere 54 mg ($1.35 \cdot 10^{-3}$ mol, 0.3 eq) und 162 mg ($1.34 \cdot 10^{-3}$ mol, 0.3 eq, 116 μ L) Allylbromid zugegeben, 10 min bei 0 °C und 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Toluol verdünnt, es wurde Eis zugegeben und drei Mal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zwei Mal mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 3:1). Es wurden zwei Konformationsisomere erhalten, deren Rotationsbarriere so hoch ist, dass sie säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Im Folgenden sind die NMR-Daten für beide Konformere aufgeführt. Dabei sind zunächst die Daten des Hauptkonformers (aS-konfiguriert), anschließend die des Nebenkonformers (aR-konfiguriert) gezeigt. Alle anderen analytischen Daten wurden jeweils anhand des Hauptisomers ermittelt.

DC: $R_f = 0.43$ (Tol/EtOAc 3:1).

¹H-NMR: aS: 500 MHz, CDCl₃: $\delta = 6.22$ (d, 1H, $^2J_{H/H} = 1.0$ Hz, C=CH₂), 5.81-5.74 (m, 1H, Allyl-CH), 5.73 (d, 1H, $^2J_{H/H} = 1.0$ Hz, C=CH₂), 5.14-5.08 (m, 3H, Allyl-CH=CH₂, 6-H), 4.78 (d, 1H, $^3J_{2-H/3-H} = 3.7$ Hz, 2-H), 4.41 (dd, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 8.3$ Hz, $^3J_{5-H/6-H} = 6.2$ Hz, 5-H), 4.25 (dd, 1H, $^3J_{4-H/3-H} = 9.5$ Hz, $^3J_{4-H/5-H} = 8.3$ Hz, 4-H), 3.99 (dd, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 3.7$ Hz, $^3J_{3-H/4-H} = 9.5$ Hz, 3-H), 3.78 (s, 3H, Me), 3.37 (m, 1H, Allyl-CH₂), 3.25 (m, 1H, Allyl-CH₂), 1.60 (s, 3H, Me C5-C6-Acetal), 1.47 (s, 3H, Me C3-C4-Acetal), 1.46 (s, 3H, Me C3-C4-Acetal), 1.42 (s, 3H, Me C5-C6-Acetal).

aR: 500 MHz, CDCl₃: $\delta = 6.36$ (s, 1H, C=CH₂), 5.78-5.68 (m, 1H, Allyl-CH), 5.64 (s, 1H, C=CH₂), 5.23-5.20 (m, 2H, Allyl-CH=CH₂), 4.98 (d, 1H, $^3J_{2-H/3-H} = 5.2$ Hz, 2-H), 4.94 (d, 1H, $^3J_{6-H/5-H} = 6.6$ Hz, 6-H), 4.51 (dd, 1H, $^3J_{5-H/4-H} = 9.4$ Hz, $^3J_{5-H/6-H} = 6.5$ Hz, 5-H), 3.91 (dd, 1H, $^3J_{3-H/2-H} = 5.3$ Hz, $^3J_{3-H/4-H} = 8.8$ Hz, 3-H), 3.78-3.71 (m, 4H, 4-H, Me), 3.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{Allyl-CH}_2/\text{Allyl-CH}} = 9.2$ Hz, $^2J_{H/H} = 13.8$ Hz,

Allyl-CH₂), 3.02 (dd, $^3J_{\text{Allyl-CH}_2/\text{Allyl-CH}} = 5.6$ Hz, $^2J_{\text{H/H}} = 13.6$ Hz, 1H, Allyl-CH₂), 1.63, 1.48, 1.46, 1.42 (je s, 3H, Me Acetal).

¹³C-NMR: aS: 125 MHz, CDCl₃: $\delta = 169.3$ (C-7), 163.8 (CO₂Me), 141.2 (C=CH₂), 132.8 (Allyl-CH), 122.6 (C=CH₂), 118.9 (Allyl-CH=CH₂), 113.9 (C_{quart} C5-C6-Acetal), 112.7 (C_{quart} C3-C4-Acetal), 82.7 (C-3), 77.2 (C-5), 77.0 (C-4) 76.2 (C-6), 64.7 (C-2), 52.8 (CO₂CH₃), 34.0 (Allyl-CH₂), 27.3 (Me C3-C4-Acetal), 26.9 (Me C3-C4-Acetal, Me C5-C6-Acetal), 26.4 (Me C5-C6-Acetal).

aR: 125 MHz, CDCl₃: $\delta = 169.3$ (C-7), 164.6 (CO₂Me), 134.9 (C=CH₂), 132.7 (Allyl-CH), 123.8 (C=CH₂), 119.9 (Allyl-CH=CH₂), 113.9 (C_{quart} Acetal), 112.6 (C_{quart} Acetal), 79.0 (C-4), 78.0 (C-3), 76.8 (C-6), 74.9 (C-5), 57.3 (C-2), 52.8 (CO₂CH₃), 34.0 (Allyl-CH₂), 27.1, 26.9 26.8, 26.2 (je Me Acetal).

IR: KBr; $\tilde{\nu} = 2994, 2946, 2908, 1723, 1695, 1443, 1411, 1385, 1374, 1320, 1253, 1222, 1159, 1105, 1073, 927, 859, 772$.

ESI-MS: $m/z = 436$ [MNa]⁺, HR: gef.:436.1404, ber.: 436.1400.

CHN-Analyse: ber.: C: 55.19, H: 6.58, N: 3.39.
gef.: C: 55.05, H: 6.40, N: 3.39.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -11.5$, $[\alpha]_{578}^{21} = -12.3$, $[\alpha]_{546}^{21} = -14.2$, $[\alpha]_{436}^{21} = -35.3$,

$[\alpha]_{365}^{21} = -62.9$ (c = 1.05 g/100 mL, CHCl₃).

8 Literatur

- [1] C. Noti, P. H. Seeberger, *Chem Biol.* **2005**, *12*, 731.
- [2] R. J. Linhardt, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2551.
- [3] D. L. Rabenstein, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 312–331.
- [4] C. A. A. v. Boeckel, M. Petitou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1671.
- [5] M. Petitou, C. A. A. v. Boeckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118.
- [6] Sanjoy K. Das, J.-M. Mallet, J. Esnault, P.-A. Driguez, P. Duchaussoy, P. Sizun, J.-P. Héroult, J.-M. Herbert, M. Petitou, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1670.
- [7] Sanjoy K. Das, J.-M. Mallet, J. Esnault, P.-A. Driguez, P. Duchaussoy, P. Sizun, J.-P. Héroult, J.-M. Herbert, M. Petitou, P. Sinaÿ, *Chem. – Eur. J.* **2001**, *7*, 4821.
- [8] A. J. Herrera, M. T. Beneitez, L. Amorim, F. J. Canada, Jesús Jiménez-Barbero, P. Sinaÿ, Y. Blériota, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1876–1887.
- [9] L. Jin, J. P. Abrahams, R. Skinner, M. Petitou, R. N. Pike, R. W. Carrell, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 14683.
- [10] I. Capila, R. J. Linhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 390.
- [11] D. Loganathan, H. M. Wang, L. M. Mallis, R. J. Linhardt, *Biochemistry* **1990**, *29*, 4362.
- [12] H. Liu, Z. Zhang, R. J. Linhardt, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 313.
- [13] A. Ahsan, W. Jeske, D. Hoppensteadt, J. C. Lormeau, H. Wolf, J. Fareed, *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 724.
- [14] R. E. Edens, J. R. Fromm, S. J. Fromm, R. J. Linhardt, J. M. Weiler, *Biochemistry* **1995**, *34*, 2400.
- [15] J. Kemsley, *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 13.
- [16] J. Kemsley, *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 46.
- [17] J. Kemsley, *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 37.
- [18] J. Kemsley, *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 38.
- [19] J. Kemsley, *Chem. Eng. News* **2008**, *49*, 9.
- [20] T. K. Kishimoto, K. Viswanathan, T. Ganguly, S. Elankumaran, S. Smith, K. Pelzer, J. C. Lansing, N. Sriranganathan, G. Zhao, Z. Galcheva-Gargova, A. Al-Hakim, G. S. Bailey, B. Fraser, S. Roy, T. Rogers-Cotrone, L. Buhse, M. Whary, J. Fox, M. Nasr, G. J. Dal Pan, Z. Shriver, R. S. Langer, G. Venkataraman, K. F. Austen, J. Woodcock, R. Sasisekharan, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2457.
- [21] B. Kuberan, M. Z. Lech, D. L. Beeler, Z. L. Wu, R. D. Rosenberg, *Nature Biotechnology* **2003**, *21*, 1343.
- [22] U. Lindahl, J.-P. Li, M. Kusche-Gullberg, M. Salmivirta, S. Alaranta, T. Veromaa, J. Emeis, I. Roberts, C. Taylor, P. Oreste, G. Zoppetti, A. Naggi, G. Torri, B. Casu, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 349.
- [23] Z. Zhang, S. A. McCallum, J. Xie, L. Nieto, F. Corzana, J. s. Jiménez-Barbero, M. Chen, J. Liu, R. J. Linhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12998.
- [24] P. Sinaÿ, J.-C. Jaquinet, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C5.
- [25] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503.
- [26] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- [27] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1983**, 431.
- [28] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189.
- [29] K. C. Nicolaou, J. L. Randall, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5556.
- [30] R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55.
-

- [31] J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. v. d. Bos, H. S. Overkleeft, G. A. v. d. Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769.
- [32] J. M. Richard R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731.
- [33] T. Polat, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12795.
- [34] Gang Cheng, Renhua Fan, Jesús M. Hernández-Torres, Fabien P. Boulineau, A. Wei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4849.
- [35] R. Ojeda, J. L. de Paz, M. Martín-Lomas, J. M. Lassaletta, *Synlett* **1999**, 1316.
- [36] T. Chiba, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 379.
- [37] L. Rochepeau-Jobron, J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 395.
- [38] H. Hinou, H. Kurosawa, K. Matsuoka, D. Terunuma, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1501.
- [39] W. Ke, D. M. Whitfield, M. Gill, S. Larocque, S.-H. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7767.
- [40] H. N. Yu, J.-i. Furukawa, T. Ikeda, C.-H. Wong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 723.
- [41] C. Tabeur, F.-J. Machetto, J.-M. Mallet, P. Duchaussoy, M. Petitou, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 253.
- [42] J. Tatai, G. Osztrovszky, M. Kajtár-Peredy, P. Fügedi, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 596–606.
- [43] T. Chiba, J.-C. Jaquinet, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 253.
- [44] H. G. Bazin, R. J. Kerns, R. J. Linhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 923.
- [45] J.-C. Jaquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 221.
- [46] H. A. Orgueira, A. Bartolozzi, P. Schell, R. E. J. N. Litjens, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 140.
- [47] M. S. M. Timmer, A. Adibekian, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7605.
- [48] A. Adibekian, P. Bindschädler, M. S. M. Timmer, Christian Noti, N. Schützenmeister, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4510.
- [49] A. Geyer, F. Moser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1113.
- [50] S. Enck, *Diplomarbeit* **2006**.
- [51] S. Eckhardt, *Dissertationsschrift Philipps-Universität Marburg* **2009**.
- [52] M. Lauz, *Diplomarbeit* **2005**.
- [53] A. Brossi, L. A. Dolan, S. Teitel, *Org. Synth.* **1977**, *56*, 3.
- [54] A. Brossi, L. A. Dolan, S. Teitel, *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 1.
- [55] J. Altman, N. Shoef, M. Wilchek, A. Warshawsky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, *1*, 59.
- [56] W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1999**, 3515.
- [57] R. Busson, E. Roets, H. Vanderhaeghe, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4434.
- [58] R. Rodebaugh, J. S. Debenham, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477.
- [59] J. I. Padrón, J. T. Vázquez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 857.
- [60] J. D. Kim, G. Han, O. P. Zee, Y. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 733.
- [61] D. Crich, O. Vinogradova, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3581.
- [62] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761.
- [63] N. Saito, M. Tachi, R.-i. Seki, H. Kamayachi, A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1549.
- [64] G. A. Olah, B. G. B. Gupta, A. P. Fung, *Synthesis* **1980**, 897.
- [65] D. Yang, X.-Y. Ye, M. Xu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208.
- [66] F. R. van Heerden, J. T. Dixon, C. W. Holzapfel, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 7399.
-

- [67] R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards, R. H. Pater, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758.
- [68] Z. J. Song, A. O. King, M. S. Waters, F. Lang, D. Zewge, M. Bio, J. Johnnie L. Leazer, G. Javadi, A. Kassim, D. M. Tschaen, R. A. Reamer, T. Rosner, J. R. Chilenski, D. J. Mathre, R. P. Volante, R. Tillyer, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 57775781.
- [69] *Hyperchem* **2000**, release 6.03, Hypercube, Inc, Gainesville, FL.
- [70] F. Piccinelli, G. Porzi, M. Sandri, S. Sandri, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 393–398.
- [71] D. Trifanova, M. Trifonova, A. Jirgensons, V. Kauss, O. Pugovich, I. Kalvinsha, G. Quackb, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8145–8147.
- [72] M. MacDonald, D. Vander Velde, J. Aube, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2636.
- [73] K. Yamada, K. Kishikawa, M. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2327.
- [74] A. J. Pearson, P. Zhang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9603.
- [75] Y. Ohfune, T. Demura, S. Iwama, H. Matsuda, K. Namba, K. Shimamoto, T. Shinada, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5431–5434.
- [76] Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310.
- [77] M. T. Molina, C. d. Vallea, A. M. Escribano, J. Ezquerro, C. Pedregal, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3801.
- [78] M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, *Carbohydr. Res.* **1986**, *147*, 221.
- [79] Y. Fujita, A.-B. M. Abdel-Aal, N. Wimmer, M. R. Batzloff, M. F. Good, I. Toth, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8907.
- [80] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 6. überarbeitete Auflage*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2002**.
- [81] C. K. Ingold, *Chem. Rev.* **1934**, *15*, 225.
- [82] C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141.
- [83] J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1540.
- [84] R. G. Pearson, H. R. Sobel, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319.
- [85] M. P. Herbert Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 938.
- [86] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.
- [87] R. G. Parr, L. v. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- [88] P. Jaramillo, P. Perez, R. Contreras, W. Tiznado, P. Fuentealba, *Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8181.
- [89] K. Takaku, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2575.
- [90] P. Jankowski, P. Raubo, J. Wicha, *Synlett* **1994**, *1994*, 985.
- [91] S. Enck, *Dissertationsschrift Philipps-Universität Marburg (in Arbeit)*.
- [92] M. Tosin, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3675.
- [93] M. Poláková, N. Pitt, M. Tosin, P. V. Murphy, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2572.
- [94] M. Tosin, C. O'Brien, G. M. Fitzpatrick, Helge Müller-Bunz, W. K. Glass, P. V. Murphy, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4096.
- [95] C. Bonauer, T. Walenzyk, B. König, *Synthesis* **2006**, *1*, 1.
- [96] H. S. Sader, A. C. Gales, *Drugs* **2001**, *61*, 553.
- [97] P. Cottagnoud, *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 1928.
- [98] R. J. Valentekovich, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9069.
- [99] R. E. Honkanen, J. Zwiller, R. E. Moore, S. L. Daily, B. S. Khatra, M. Dukelow, A. L. Boynton, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 19401.
-

- [100] Y. T. Zhu, Y. T. Gieselman, H. Zhou, O. Averin, W. A. van der Donk, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3304.
- [101] S. Burrage, T. Raynham, G. Williams, J. W. Essex, C. Allen, M. Cardno, V. Swali, M. Bradley, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 1455.
- [102] R. S. Coleman, J.-S. Kong, T. E. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9088.
- [103] J. L. A. N. Robert S. Coleman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1736.
- [104] M. Hashimoto, M. Matsumoto, K. Yamada, S. Terashima, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3089.
- [105] N. Shimada, K. Morimoto, H. Naganawa, T. Takita, M. Hamada, K. Maeda, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1613.
- [106] U. Schmidt, B. Riedl, *Synthesis* **1993**, 809.
- [107] J. C. Jimenez, B. Chavarria, A. Lopez-Macia, M. Royo, E. Giralt, F. Albericio, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2115.
- [108] N. Hu, D. A. Mills, B. Huchzermeyers, M. L. Richter, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 8536.
- [109] J. A. Steele, T. F. Uchytel, R. D. Durbin, P. Bhatnagar, D. H. Rich, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1976**, *73*, 2245.
- [110] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, 3317.
- [111] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4099.
- [112] A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M. Queiroz, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1537.
- [113] J. Singh, D. R. Kronenthal, M. Schwinden, J. D. Godfrey, R. Fox, E. J. Vawter, B. Zhang, T. P. Kissick, B. Patel, O. Mneimne, M. Humora, C. G. Papaioannou, W. Szymanski, M. K. Y. Wong, C. K. Chen, J. E. Heikes, J. D. DiMarco, J. Qiu, R. P. Deshpande, J. Z. Gougoutas, R. H. Mueller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3155.
- [114] J. Zhang, C. Xiong, J. Ying, W. Wang, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3115.
- [115] L. Manzoni, M. Colombo, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2623.
- [116] A. Bartels, P. G. Jones, J. Liebscher, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3673.
- [117] H. Horikawa, T. Nishitani, T. Iwasaki, Y. Mushika, I. Inoue, M. Miyoshi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4101.
- [118] A. Avenoza, J. I. Barriobero, C. Cativiela, M. A. Fernández-Recio, J. M. Peregrina, F. Rodríguez, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2745.
- [119] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- [120] C. Scott Shultz, S. D. Dreher, N. Ikemoto, J. Michael Williams, E. J. J. Grabowski, S. W. Krska, Y. Sun, P. G. Dormer, L. DiMichele, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3405.
- [121] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096.
- [122] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159.
- [123] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1999**, 3697.
- [124] M. M. Stohlmeyer, H. Tanaka, T. J. Wandless, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100.
- [125] U. S. Hans Poisel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 294.
- [126] P. Hans, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 942.
- [127] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mongold, R. Meyer, B. Riedl, *Synthesis* **1992**, 487.
- [128] S. Crosignani, B. Nadal, Z. Li, B. Linclau, *Chem. Comm.* **2003**, 260.
- [129] A. Jansen, *Diplomarbeit* **2006**.
-

- [130] K. Agoston, A. Geyer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1895–1898.
- [131] H. Seger, *Diplomarbeit* **2003**.
- [132] H. Seger, *Dissertationsschrift Philipps-Universität Marburg* **2008**.
- [133] W. A. Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, E. R. Ison, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 3827.
- [134] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 237.
- [135] P. J. Hore, *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press, **1995**.
- [136] A. Jaeschke, H. Muensch, H. G. Schmid, H. Friebolin, A. Mannschreck, *J. Mol. Spectrosc.* **1969**, *31*, 14.
- [137] H. Günther, *NMR-Spektroskopie, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stuttgart, **1992**.
- [138] R. B. Shukla, *J. Magn. Res., Series A* **1995**, *113*, 196.
- [139] S. Rajesh, *Magn. Res. Chem.* **1996**, *34*, 545.
- [140] S. Braun, S. Kalinowski, S. Berger, *100 and more basic NMR experiments*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1996**.
- [141] A. Geyer, *NMR-Spektroskopie: Struktur und Dynamik organischer Moleküle*, Philipps-Universität Marburg, FB Chemie, **2005**.
- [142] W. D. Phillips, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1363.
- [143] G. Fraenkel, C. Franconi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4478.
- [144] R. C. Neuman, L. B. Young, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 2570.
- [145] G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 119.
- [146] L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.
- [147] M. Kranz, T. Clark, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3317.
- [148] L. Meca, D. Reha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5677.
- [149] D. Casarini, C. Coluccini, L. Lunazzi, A. Mazzanti, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5098.
- [150] O. Kitagawa, M. Fujita, M. Kohriyama, H. Hasegawa, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8539.
- [151] L. C. A. K. M. Arvi Rauk, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 453.
- [152] W. N. Speckamp, U. K. Pandit, P. K. Korver, P. J. van der Haak, H. O. Huisman, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2413.
- [153] G. W. Koepl, D. S. Sagatys, G. S. Krishnamurthy, S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3396.
- [154] E. L. Eliel, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 784.
- [155] A. Geyer, *OC I: Einführung in Struktur und Reaktivität*, Philipps-Universität Marburg, FB Chemie, **2007**.
- [156] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, Oxford University Press, **2001**.
- [157] S. E. Kegley, A. R. Pinhas, *Problems and solution in organometallic chemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, **1986**.
- [158] P. Tremmel, *Dissertationsschrift Universität Regensburg* **2004**.
- [159] M. St.-Jaques, C. Vaziri, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1256.
- [160] F. Malik, M. Hassan, D. Rosenbaum, H. Duddeck, *Magnetic Resonance in Chemistry* **1989**, *27*, 391.
- [161] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
-

Danksagung

Am Ende dieser Arbeit, sowie meiner Studienzeit in Marburg, möchte ich all denjenigen danken, die mich während dieser Zeit begleitet und unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. v. Zezschwitz danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Den Mitarbeitern der NMR-, Massen- und IR-spektrskopischen Abteilungen danke ich für die Aufnahme der Spektren. Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Den Mitarbeitern der Elektronik- und der Feinmechanikwerkstatt danke ich für die Lösung aller technischen Probleme.

Den AKs *Geyer* und *Oberthür* danke ich für die gute und angenehme Arbeitsatmosphäre während meiner Doktorarbeit:

Ferdinand Bosold danke ich für den leckeren Lachs an seinem Geburtstag, sowie dafür, dass er uns nicht den Kopf abgerissen hat, als wir in einer Nacht- und Nebelaktion sein Schränkchen ausgetauscht haben.

Nikolas Bugdahn möchte ich für seine stets freundliche und hilfsbereite Art und die gute Verwaltung der Kaffeekasse, insbesondere des damit verbundenen Milchkaufs, von dem ich als Milchsuser sehr profitiert habe, danken. Außerdem danke ich für die immer lustigen und spannenden Badminton-Doppel und das Korrekturlesen einiger Teile dieser Arbeit.

Björn Eckhardt danke ich für die Verwaltung der NMR-Lösungsmittel, womit er dafür gesorgt hat, dass ich nie auf dem Trockenen saß. Außerdem möchte ich mich für die freundliche Beteiligung an seinem Dess-Martin-Periodinan und die gute Organisation unseres AK-Ausflugs ins Kleinwalsertal bedanken.

Sebastian Enck, mit dem ich mir während meiner gesamten Doktorarbeit das Labor geteilt habe, danke ich für die stets erfrischende Stimmung im Labor, sein unermüdliches Ein- und Ausräumen der Bäder, seine ausschmückenden Erzählungen der neusten

FB-Gerüchte, einen lustigen Ausflug in seine Heimatstadt München und dafür, dass er für jeden Spaß zu haben war. Die Vorweihnachtszeit im Labor, die quakende Ente und der bellende Hund werden mir fehlen. Ein Dankeschön auch für das Korrekturlesen großer Teile dieser Arbeit.

Anja Fischer möchte ich für einige Bereicherungen beim Mittagessen danken. Insbesondere die „alte Frau“ wird mir in Erinnerung bleiben.

Rolf Hörger, der zu Beginn meiner Doktorarbeit das Labor neben mir „bewohnt“ hat, danke ich für die gute Nachbarschaft und seine Engelsgeduld bei Fragen jeder Art. Außerdem danke ich ihm für lustige Spieleabende, ein DFB-Pokalfinale der besonderen Art und dafür, dass er mir beim Badminton gezeigt hat, wo der Hammer hängt.

Anita Jansen danke ich für das Vortäuschen einer Familie, die uns im Kleinwalsertal das Vierbettzimmer mit Dusche/WC beschert hat sowie die nette Gesellschaft beim Mittagessen.

Christoph Klotz danke ich für gute Nachbarschaft und die nette Gesellschaft beim Mittagessen.

Dominik Kohr danke ich für seine offene und lustige Art, die Erzählungen einiger der lustigsten Partygeschichten, die mir den Laboralltag immer wieder erheitert haben und ein lustiges DFB-Pokalfinale.

Katja Krähling möchte ich für die vielen Kleinigkeiten danken, die sie während ihrer Zeit im AK Geyer stillschweigend erledigt und so vielen von uns das Leben deutlich erleichtert hat.

Susanne Kümmel danke ich für die weibliche Unterstützung im AK und für die nette Gesellschaft beim Mittagessen

Michael Marsch danke ich für die geduldige Hilfe bei allen Computerfragen, die gute Vertretung von Susanne, wenn diese im Urlaub war, und für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.

Markus Oberthür möchte ich dafür danken, dass er stets ein offenes Ohr für mich hatte. Außerdem danke ich für einige spannende Badmintonspiele, für viele sonntägliche

Footballabende und für den fertigen Kaffee, der fast jeden Morgen schon auf dem Tisch stand, wenn ich an die Uni kam. Ein großes Dankeschön auch für das Korrekturlesen einiger Teile dieser Arbeit.

Markus Pfitzenmaier danke ich für die Hilfe bei allen Fragen, die die NMR-Spektrometer und die dazugehörige Software betreffen.

Yana Raeva danke ich für ihre nette und offene Art, insbesondere beim Heraussuchen der Farbstoffe für „ihre“ Fluoreszenz-Experimente.

Radostan Riedel danke ich dafür, dass er stets ein freundliches Guten Morgen übrig hatte.

Andreas Röder danke ich für die Übernahme der Verwaltung der deuterierten Lösungsmittel von Björn Eckhardt und den reibungslosen Ablauf bei der gemeinsamen Betreuung des Medizinerpraktikums.

Susanne Schellenberg danke ich wie Anita Jansen für die Gründung einer Familie, die uns im Kleinwalsertal das Familienzimmer beschert hat und für das dortige Teilen ihrer Magnesiumvorräte. Außerdem danke ich ihr für das Annehmen von Päckchen (insbesondere in der Vorweihnachtszeit) und einen sehr lustigen Wii-Abend.

Timm Schlosser möchte ich für eine lustige Konferenz in Weimar und für die nette Gesellschaft und seinen trockenen Humor beim täglichen Mittagessen danken.

Peter Schüler und *Clemens Schwörer*, die beiden Jungs, die schon das ganze Studium alles zusammen machen, was man an der Uni zusammen machen kann, danke ich dafür, dass wir mal von außen mit ansehen konnten, wie es aussieht, wenn man in manch alltäglichen Dingen an ein altes Ehepaar erinnert (das war sehr herzerfrischend). *Peter* danke ich außerdem für die gute gemeinsame Praktikumsbetreuung, das Korrekturlesen einiger Teile meiner Arbeit und dafür, dass er das lebende Beispiel dafür war, wie man auch im größten Stress nicht in Hektik gerät.

Harald Seger danke ich für viele Einblicke in die bayrische Kultur, inklusive einer Einladung zu einer bayrischen Hochzeit, sowie der Erweiterung meines Wortschatzes besonders um einige bayrische Schimpfworte.

Felix Weiher danke ich für seine nette und direkte Art, für das Angebot diese Arbeit Korrektur zu lesen und dafür, dass er mich während des Zusammenschreibens beim Erstellen der neuen Mülldienstliste nicht mehr mit aufgenommen hat.

Ralph Wieneke danke ich dafür, dass er vor der Sicherheitsbegehung ganz alleine den Destillenraum aufgeräumt und geputzt hat.

Anne Rieß, Conni Rinn und *Timo Lebold*, die für mich im Laufe meines Studiums wichtige Wegbegleiter wurden, danke ich für lustige gemeinsame Praktika (da werden mir besonders das OGP und OFP in Erinnerung bleiben), aber auch für schöne Aktivitäten außerhalb der Uni (wie z.B. unser Ausflug nach Paris, die Fahrten zu den Galaxy-Spielen und viele gemütliche Abende). *Anne Rieß* zusätzlich für die fast tägliche Ablenkung mit dem Satz „Ich hätte da mal ne OC-Frage...“, *Timo Lebold* für die Gastfreundschaft in München und *Conni Rinn* für die Einladung nach Portugal, die ich hoffentlich irgendwann mal wahrnehmen kann.

Martin v. Meltzer und *Friederike Grolle*, die meine Assistenten in allen OC-Praktika waren und mich so der organischen Chemie näher gebracht haben, danke ich für die gute Betreuung, eine sehr lustige Vertiefung und die Einführung der *international Schwanktime*.

Meinen Vertiefungspraktikanten *Helge Schenderlein, Martin Pattky, Björn Seidel, Matthias Bischof, Steffen Krüger, Markus Erdmann* und *Florian Wallerstein* danke ich für die gute und motivierte Mitarbeit im Labor. *Thomas Jänsch, Sebastian Blanck* und *Benedikt Huber*, die zwar nicht bei mir, aber dennoch im gleichen Labor vertieft haben, danke ich für einige Schwänke, die in dieser Zeit entstanden sind und für die gute Stimmung, die sie im Labor verbreitet haben. *Florian Wallerstein, Sebastian Blanck, Benedikt Huber* und *Matthias Bischof* möchte ich außerdem dafür danken, dass sie würdige Nachfolger in Pittsburgh waren.

Sonja Eckhardt, die sich bereits seit dem ersten Semester die Box und dann während der Doktorarbeit das Labor mit mir geteilt hat, möchte ich für die gute Freundschaft danken, die sich in all den Jahren entwickelt hat. Sowohl im Labor als auch außerhalb konnte ich mich stets auf sie verlassen und außerdem darauf bauen, dass sie für jeden Spaß zu haben ist (und davon hatten wir jede Menge, alles aufzuzählen würde hier den Rahmen sprengen ☺).

Meiner *Familie* danke ich dafür, dass sie mich während meines gesamten Studiums sowohl moralisch als auch finanziell unterstützt hat.

Zum Schluss danke ich noch all denjenigen, die viel Verständnis dafür aufgebracht haben, dass ich mit dem Fortschreiten dieser Arbeit immer weniger Zeit für sie hatte.

Abschließend gebührt mein Dank auch noch meinem Laptop, der das Zusammenschreiben tapfer durchgehalten hat und jetzt sicher auch froh ist, dass es vorbei ist.