

Synthesen zu C-glycosylierten Aminosäuren

Vom Fachbereich Chemie und Chemietechnik

der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Armin Walter

aus Warburg

Paderborn 2001

Eingereicht am:

20. Juni 2001

Mündliche Prüfung am:

13. Juli 2001

Referent:

Priv.-Doz. Dr. B. Westermann

Korreferent:

Prof. Dr. K. Krohn

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von August 1999 bis Juni 2001 im Fach der Organischen Chemie des Fachbereichs 13 der Universität Paderborn angefertigt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Westermann danke ich für die Übernahme des Referates und die gute Betreuung meiner Arbeit. Ich möchte mich auch bei Ihm bedanken, daß er mir stets die Möglichkeit eingeräumt hat, meine Versuchsergebnisse auf nationalen und internationalen Symposien und Konferenzen vorzustellen.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Bei den Herrn Ralf Krelaus, Nasir Hayat, Ulrich Heggemann möchte ich mich herzlichst für die tatkräftige Unterstützung und der ständigen Diskussionsbereitschaft bedanken. Ein besonderen Dank gilt auch meiner Partnerin Julia Riepe und meiner Familie.

Ferner möchte ich den Damen Birte Krebs und Nicole Diedrichs und allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Organischen Chemie für deren Hilfsbereitschaft und für das angenehme Betriebsklima danken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Warum sind <i>C</i> -Glycoproteine so reizvoll?	2
1.1.1	<i>C</i> -glycosylierte Aminosäuren in der Immuntherapie von Krebs	4
1.1.2	<i>C</i> -glycosylierte Aminosäuren in der Anti-Infektions-Therapie	7
1.2	Herstellung von <i>C</i> -glycosylierten Aminosäuren in der Literatur	9
2	Aufgabenstellung	13
3	Durchführung und Diskussion	15
3.1	Herstellung von <i>C</i> -glycosylierten Aminosäuren über eine [2+3]-Cycloaddition	15
3.1.1	Synthese der Zucker- und Nitron-Edukte	18
3.1.2	Die [2+3]-Cycloaddition als Schlüsselschritt	21
3.1.3	Vollständige Synthese zu <i>C</i> -glycosylierten Aminosäuren	25
3.1.4	Herstellung der D- und L- <i>C</i> -glycosylierten Aminosäuren	29
3.1.5	Versuche zur Quaternisierung der α -Aminosäure	31
3.1.6	Übertragung der Ergebnisse auf die Synthese von <i>O</i> -glycosylierten Aminosäuren	35
3.1.7	Herstellung von glycosylierten Aminosäuren mit anderen Nitronen	38
3.2	Herstellung von <i>C</i> -glycosylierten Aminosäuren über eine Grubbs-Olefinmetathese	40
3.2.1	Synthese der Zucker- und Aminosäure-Edukte	41
3.2.2	Die Grubbs-Olefinmetathese als Schlüsselschritt	44
3.2.3	Öffnung der Ringschlußprodukte zu <i>C</i> -glycosylierten Aminosäuren	49
3.2.4	Herstellung der biologisch relevanten α -GalNAc-Verbindung	51
3.2.5	Das Galactose-Derivat 185 als vielseitige Verbindung	56
3.2.6	Kombinierte Peptidsynthese mit gleichzeitiger Glycosylierung	60
4	Zusammenfassung und Ausblick	63
5	Experimenteller Teil	71

5.1	Methoden und Meßverfahren	71
5.2	Versuchsvorschriften.....	72
6	Literatur	145
7	Abkürzungen	151
8	Strukturverzeichnis	153

1 Einleitung

Glycopeptide (glycosylierte Peptide) sind im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. Sie kommen membrangebunden an Oberflächen von Zellen und in löslicher Form im extrazellulären Raum, z.B. im Blutplasma, vor.^[1,2,3] Bei den membrangebundenen Glycopeptiden (Abbildung 1.1) ist der Peptidanteil fest in der Membran verankert und der Kohlenhydratanteil ragt in Form langer Polysaccharidketten aus der Zelloberfläche heraus. Der Kohlenhydratanteil dient hierbei als Bindungs- und Erkennungsstelle für eine Vielzahl von Verbindungen und Organismen (Abbildung 1.1).^[4,5] So können sich Bakterien, Viren, Giftstoffe oder körpereigene Zellen mit deren Lektinen (kohlenhydratbindenden Proteinen) an den äußeren Kohlenhydraten der membrangebundenen Glycopeptide koordinieren. Im Gegensatz zu den Bakterien binden letztere aber nicht nur mit einem oder wenigen Zuckermolekülen, sondern sie erkennen und binden lediglich eine bestimmte größere paßgenaue Kohlenhydratstruktur.

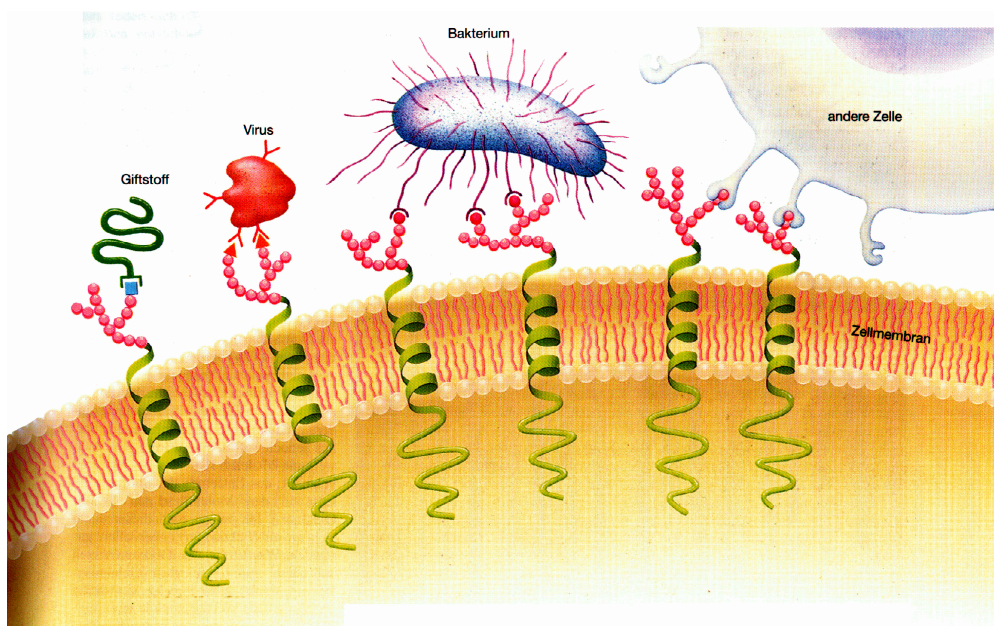


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung einer Zelloberfläche mit membrangebundenen Glycopeptiden.^[6,7]

Um die so entstehenden, sehr komplexen molekularen Erkennungsprozesse (Zell-Zell-Kommunikation) zu steuern, liegt in der Natur eine enorme Vielfalt der Kohlenhydrat-Strukturen vor. Abbildung 1.2 zeigt zwei Beispiele für die hochmolekularen Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche einer gesunden Zelle.^[8] Die Verbindungen **1** und **2** verdeutlichen, daß die einzelnen Kohlenhydrate generell über jede vorhandene OH-Gruppe miteinander verknüpft werden können. Die mannigfaltigen Verknüpfungsmöglichkeiten ermöglichen so die enorme strukturelle Vielfalt der Kohlenhydrate.

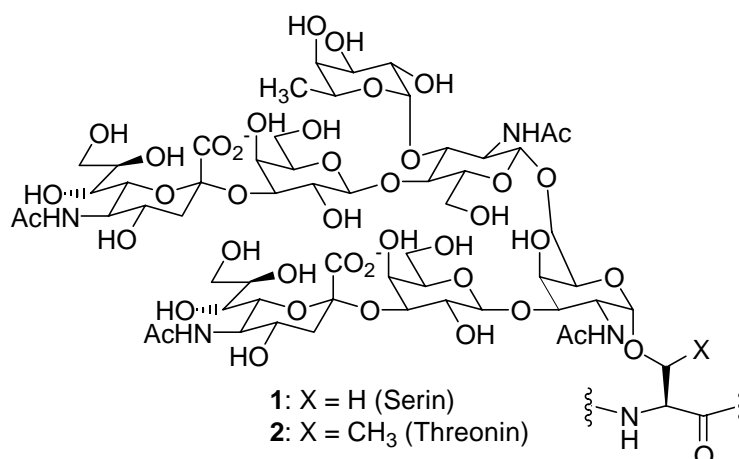


Abbildung 1.2: Beispiel einer typischen Glycosylierung einer gesunden Zelle.

Im Gegensatz zu den vielfältigen Kohlenhydratstrukturen, gibt es bei den natürlichen Glycopeptiden nur wenige unterschiedliche Kohlenhydrat-Peptid-Verknüpfungen, es kommen lediglich *N*- und *O*-Glycopeptide vor. Bei den *O*-Glycopeptiden kommt meistens eine α -glycosidische Verknüpfung zwischen *N*-Acetylgalactosamin (GalNAc) und Serin (**3**) oder Threonin (**4**) vor (Abbildung 1.3). Bei den *N*-Glycopeptiden ist dagegen eine β -glycosidische Verknüpfung zwischen dem *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) und dem Asparagin am häufigsten (**5**) (Abbildung 1.3).^[9,10] Die Natur benutzt also nur drei verschiedene Aminosäuren und in der Regel nur zwei verschiedene Monosaccharide, die über das anomere Zentrum α - oder β -selektiv verknüpft sind.

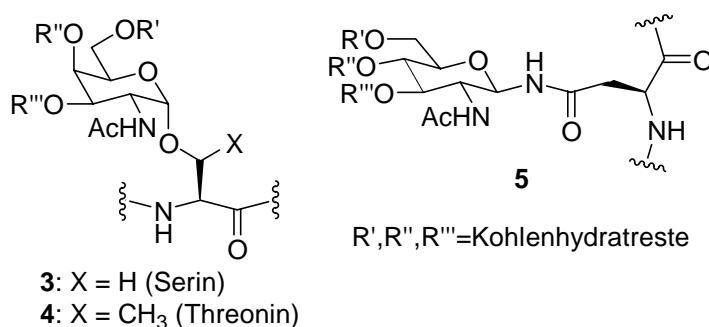


Abbildung 1.3: Darstellung der natürlichen *O*- und *N*-Glycopeptid Verknüpfungen.

1.1 Warum sind C-Glycoproteine so reizvoll?

Eine Vielzahl der natürlichen Glycopeptide werden nach heutigen Erkenntnissen als Therapeutika eingeschätzt, von denen ein sehr geringer Anteil bereits in der klinischen Anwendung ist.^[11] Somit ist es nicht verwunderlich, daß man versucht, das enorme Potential der

Glycopeptide weiterhin auszuschöpfen und zu verbessern. Eine Grundvoraussetzung hierfür ist die Stabilisierung der Kohlenhydrat-Peptid-Bindung, da sie die labilste Bindung ist und im Fall eines enzymatischen Abbaus zuerst gespalten wird.^[12] Abhilfe kann hier über eine andere Verknüpfungsart geschaffen werden. Die neue Verknüpfung soll aber keine große Konformationsänderung im Molekül hervorrufen, sondern nur die chemische und metabolische Stabilität erhöhen. Die *S*- und *C*-Glycoproteine (**6** u. **7**, Abbildung 1.4) können diesen Sachverhalt bewerkstelligen. Sie sind gegenüber den natürlichen *N*- und *O*-Glycoproteinen (**3–5**, Abbildung 1.3) chemisch und metabolisch stabiler und besitzen dabei eine fast identische Konformation am anomeren Zentrum.^[13,14]

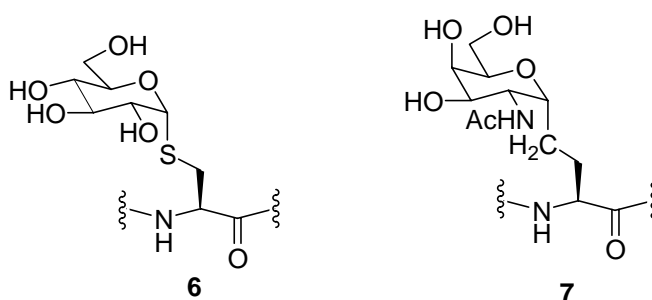


Abbildung 1.4: Darstellung der unnatürlichen *C*- und *S*-Glycopeptide.

Eine Vielzahl an *S*-glycosylierten Aminosäuren wurden bereits von *H. Kessler* hergestellt und in Peptide eingebaut.^[15,16] Die interessantere und zukunftsreichere Stoffklasse, ist aber nach Expertenmeinung, die der *C*-Glycopeptide.^[8,17] Von den stabilen *C*-Glycopeptiden werden identische oder nur sehr leicht veränderte biochemische Eigenschaften im Vergleich zu den natürlichen *N*- bzw. *O*-Glycopeptiden erwartet.

Trotz der hohen Erwartungen in die *C*-Glycopeptide sind in der Literatur nur sehr wenige Beispiele bekannt, in denen sie bislang erfolgreich eingesetzt wurden.^[18,19,20] Die wenigen Beispiele machen aber Hoffnung, den Erwartungen gerecht zu werden. So konnte z.B. *J. Kihlberg* zeigen, daß das Peptidfragment CII (256–270) von Kollagen des Typs II (**9**), trotz eines isosteren Sauerstoff-Kohlenstoff-Austausches in der Seitenkette (Abbildung 1.5), selektiv von T-Helferzellen erkannt wurde.^[21,22,23]

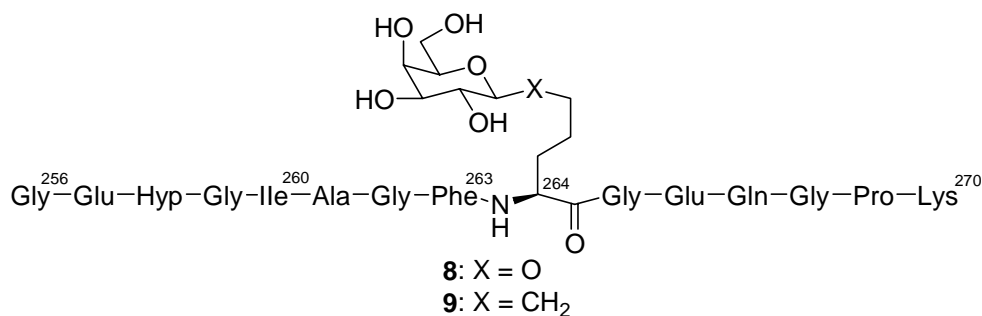


Abbildung 1.5: Peptidfragment CII (256–270) von Kollagen des Typs II in der natürlichen Form **8** und in der isosteren unnatürlichen Form **9**.

Der von *J. Kihlberg* gezeigte biochemische Analogieschluß zwischen den *O*- und den *C*-Glycopeptiden motiviert, den isosteren Austausch auf weitere wichtige biologische Moleküle auszudehnen oder neuartige Einsatzmöglichkeiten zu suchen. Eine weitgefächerte Einsatzmöglichkeit ergibt sich somit durch den Einbau von *C*-glycosylierten Aminosäuren in biomedizinischen Anwendungen, z.B. in der Immuntherapie von Krebs oder in der Anti-Infektions-Therapie.^[9,24,25]

1.1.1 *C*-glycosylierte Aminosäuren in der Immuntherapie von Krebs

Wie bereits in Abschnitt 1.1 angesprochen, sind die Kohlenhydratstrukturen der membrangebundenen Glycopeptide für die Bindungs- und Erkennungsprozesse an der Peripherie einer Zelle verantwortlich. Betrachtet man eine gesunde Zelle und eine Tumorzelle, so stellt man fest, daß die Proteine auf tumorassoziierten Oberflächen weniger und unvollständig glycosyliert sind. Die verkürzten Kohlenhydratseitenketten können somit als Antigen-Strukturen fungieren.^[25] Das Immunsystem erkennt normalerweise die veränderten Zell-Erkennungsstellen und bildet Antikörper gegen die Antigene. Gegen Tumorzellen werden zwar auch Antikörper gebildet, deren Menge ist aber verschwindend gering, so daß die Tumorzellen nicht zerstört werden können. Ansatz für die Entwicklung eines Impfstoffes auf dieser Basis muß es daher sei, hier Abhilfe zu schaffen. Es müssen Verbindungen hergestellt werden, die tumorassoziierte Antigen-Strukturen besitzen und in der Lage sind, ausreichende Mengen von Antikörpern gegen Tumorzellen zu erzeugen.

Um eine hohe Tumorselektivität im Impfstoff zu erreichen, versucht man sich möglichst an Strukturen auf natürlichen Tumorzelloberflächen zu orientieren.^[26,27,28] Die membrangebundenen Mucin-Glycoproteine sind deswegen Zielmoleküle in der Immuntherapie von Krebs. In diesem Zusammenhang ist das MUC1 das am besten untersuchte Mucin. Es ist ein

stark glycosyliertes Protein, welches vornehmlich in Schleimen und auf der Oberfläche von Epithelzellen zu finden ist.^[29] Die Peptidstruktur besteht aus einer sich wiederholenden Sequenz von 20 Aminosäuren (tandem repeats), die im wesentlichen aus Prolin, Serin und Threonin gebildet werden. Die Kohlenhydratseitenketten auf tumorassoziierten Zelloberflächen bestehen aus dem Thompsons-Friedenreich-Antigen **10** bzw. **11** (T_F-Antigen) und dem T_N-Antigen **12** bzw. **13**. Des weiteren werden auch deren Sialylierungsprodukte, das ST_F-Antigen **14** bzw. **15** und das ST_N-Antigen **16** bzw. **17** gefunden (Abbildung 1.6).

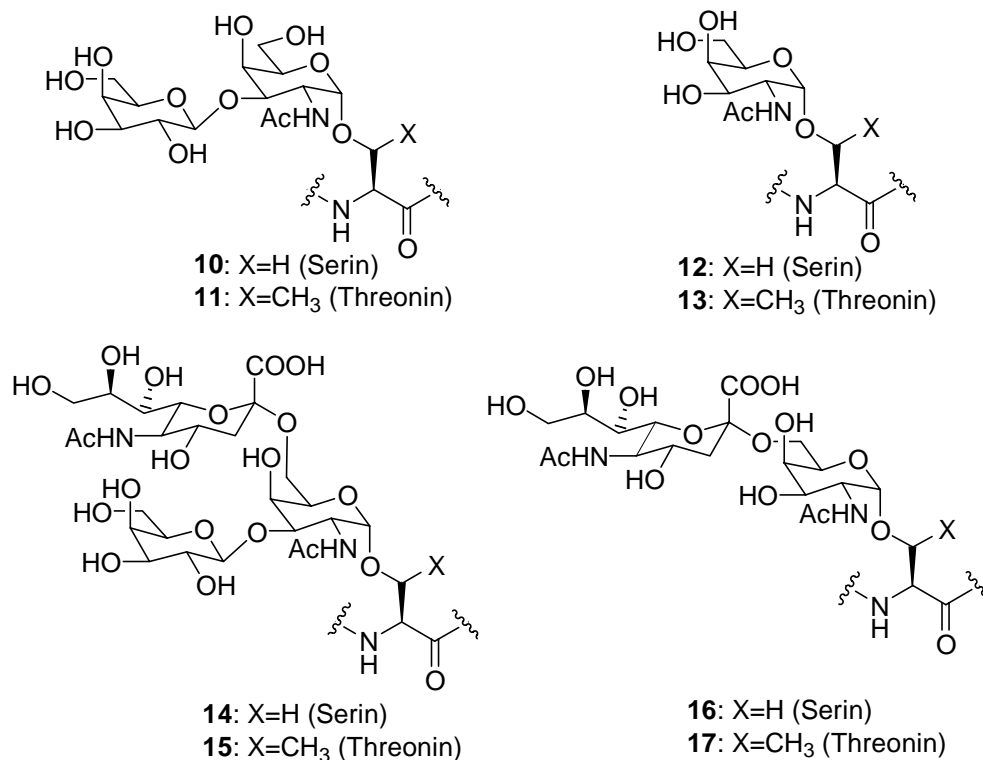


Abbildung 1.6: Darstellung der MUC1-Antigenstrukturen.

Die synthetischen Bemühungen gehen heute dahin, die tumorspezifische Glycosylierungsseite nachzubilden.^[25] Ein Beispiel hierfür ist das von *H. Kunz* abgeleitete MUC1 Derivat **18** (Abbildung 1.7).^[26] Es besitzt eine ST_N-Antigenstruktur an der achten Aminosäure eines Undecapeptides.

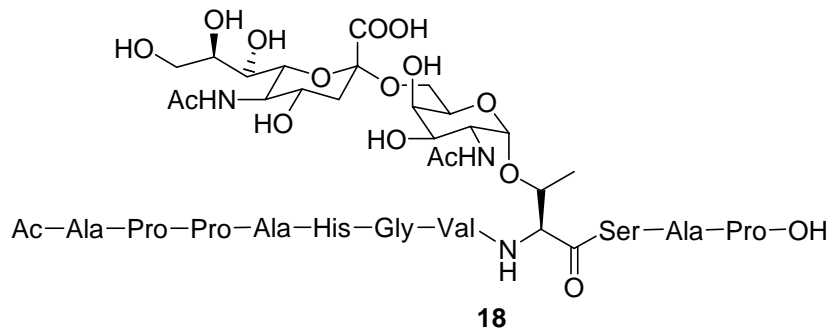


Abbildung 1.7: Vom MUC1 abgeleitetes Glycopeptid mit Sialyl-T_N-Antigen.

Optimierungsmöglichkeiten ergeben sich in den vom MUC1 abgeleiteten Derivaten in der Funktionalisierung des Peptides mit unterschiedlichen Antigenen, der Variation des Peptidanteils oder, bei mehreren Antigenen, in der räumlichen Anordnung der Antigene am Peptidgerüst.

Trotz der großen Optimierungsmöglichkeiten der MUC1-Derivate ergibt sich aber immer noch die größte Immunogenizitäts-Steigerung durch das Anbringen eines kleinen Glycopeptid-fragmentes (Haptene) an ein größeres Trägerprotein oder Dendrimer.^[25,30,31,32] Das so entstehende große Molekül kann so besser vom Immunsystem erkannt werden. *S. Danishefsky* versucht das auszunutzen, indem er die notwendigen Antigene über einen Spacer an ein Trägerprotein bindet (Abbildung 1.8).^[33,34,35]

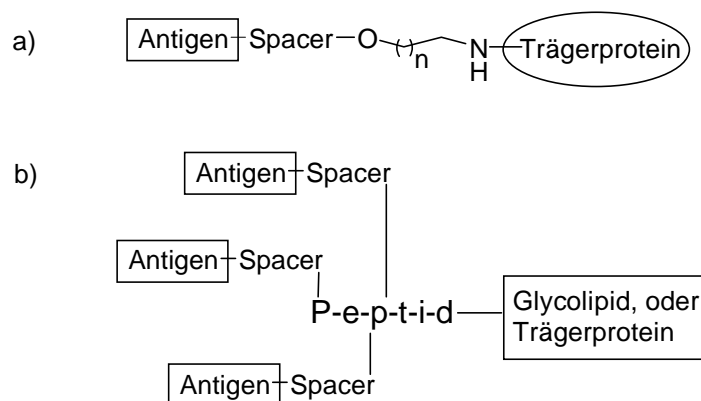


Abbildung 1.8: Glycokonjugate als potentielle Antitumor-Impfstoffe, a) Tumorantigene gebunden über einen Spacer an ein Trägerprotein ($n=1$ oder 3), b) Multiantigene gebunden über einen Spacer an ein Peptidgerüst.

Die Antigen-Spacer Einheit kann monovalent oder multivalent an ein Protein gebunden werden (Abbildung 1.8 a, b). Bei der monovalenten Bindung wird eine Antigen-Struktur oder eine Vielzahl von Antigen-Strukturen an ein Trägerprotein gebunden. Bei der multivalenten Bindung werden unterschiedliche Antigen-Strukturen (z.B. Globo-H, Fucosyl GM₁, Le^y oder T_N) gebunden. Dadurch soll gewährleistet werden, daß für die unterschiedlichen Krebsarten (z.B.

Lungen-, Prostata-, Eierstock- oder Brustkrebs) Antikörper gebildet werden und eine umfassende Krebsimpfung möglich ist.

Die beiden Ansätze, die MUC1-Derivate und die Antigen-Glycokonjugate, sind bis jetzt noch keine ausgereiften Methoden. Bindungsstudien zeigen aber, daß es zwei potentielle Wege gibt einen Impfstoff zu entwickeln.

Alle in diesem Zusammenhang synthetisierten Verbindungen sind sehr unterschiedlich und haben trotzdem eine Gemeinsamkeit. Sie sind alle über eine *O*-glycosidische Bindung an das Peptidgerüst gebunden. Da diese eine instabile Sollbruchstelle im Molekül ist, könnte sie den Impfstoff zerstören.

Gelingt an solchen wichtigen Molekülen ein isosterer O-C-Austausch, so ist das Antigen fest an das Peptidgerüst gebunden und der Impfstoff erlangt entscheidend an Stabilität. In den von *S. Danishefsky* synthetisierten Verbindungen könnte des weiteren die Aminosäure so funktionalisiert werden, daß nicht Serin oder Threonin gebunden werden, sondern auch längerkettige Derivate. In dem Fall kann auf den Spacer für die Anbindungen verzichtet werden.

1.1.2 C-glycosylierte Aminosäuren in der Anti-Infektions-Therapie

Die meisten mikrobiologischen Infektionen beruhen auf Lektin-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen zwischen Bakterien und membrangebundenen Glycopeptiden (Abbildung 1.1). Um die entstehenden Infektionen zu unterbinden, werden neuartige multivalente Liganden hergestellt, welche die Bakterien passivieren sollen.^[36,37,38]

Multivalente Liganden sind Verbindungen, die eine Vielzahl von strukturellen Kopien eines Erkennungselementes besitzen. Die Erkennungselemente sind meistens Kohlenhydrate (1 bis 3 Stück), die mit den Lektinen auf Bakterien, Viren oder anderen Zellen in Wechselwirkung treten können. Die Liganden werden durch die schwachen Lektin-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen gebremst und angelagert (Abbildung 1.9). Da die multivalenten Liganden mehrere Erkennungsstellen haben, werden sie aufgrund erhöhter Wechselwirkungen schneller abgebremst und angelagert. Nach der ersten Anlagerung können die übrigen Valenzen noch mehrere Lektine des Parasiten binden. Dadurch wird der multivalente Ligand dauerhaft gebunden und die Lektine z.B. des Bakteriums werden blockiert. Wenn alle oder eine Vielzahl der Lektine blockiert sind, ist die Bakterienzelle passiviert und kann nicht mehr mit anderen Zellen in Wechselwirkung treten.

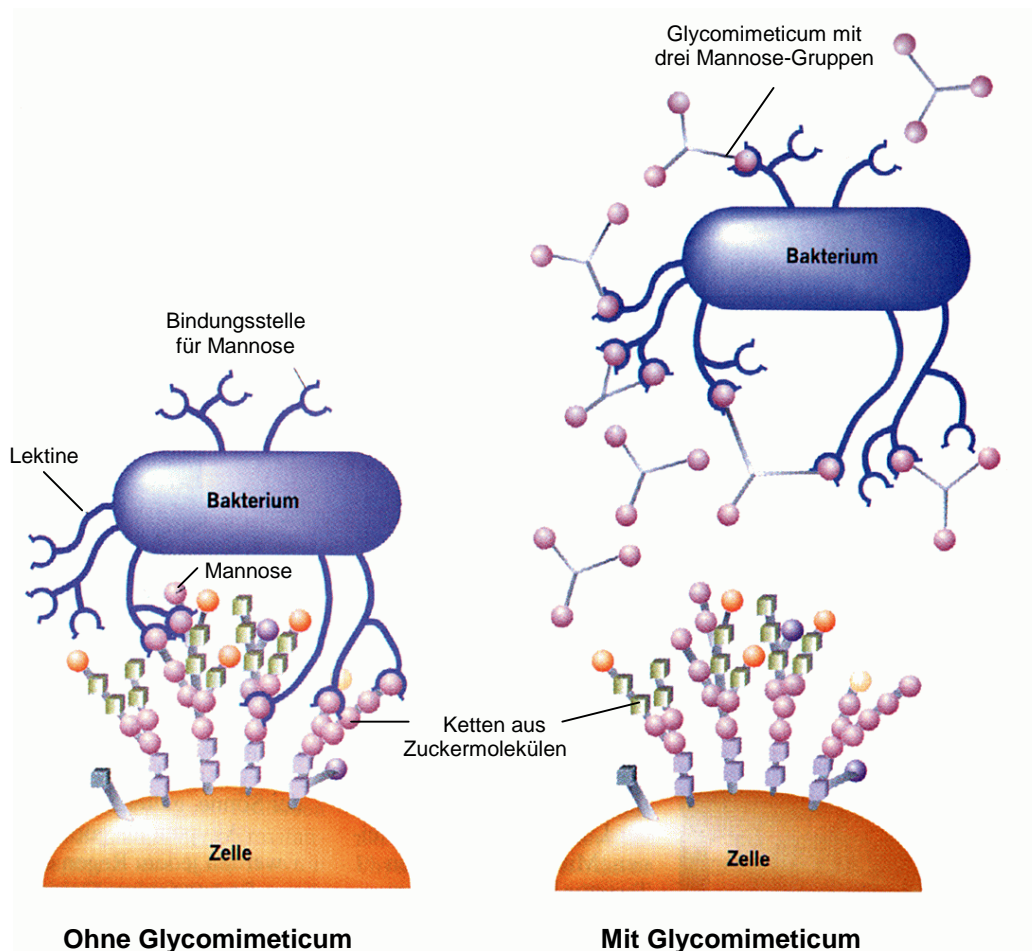


Abbildung 1.9: Darstellung des Wirkmechanismus von Glycomimetica.^[36]

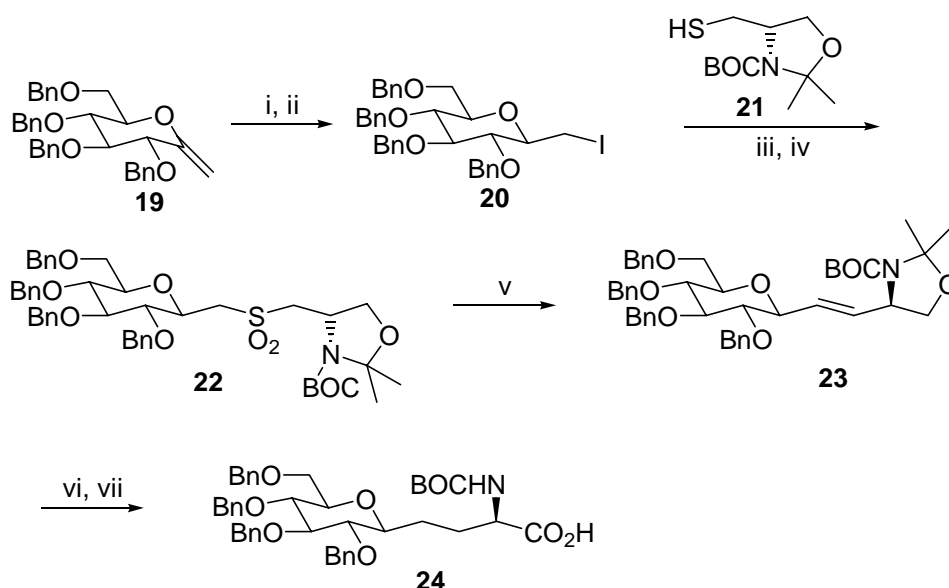
Die multivalenten Liganden dienen aber nicht nur zur vollständigen Absättigung der Lektine, sie können auch eine Signalwirkung hervorrufen.^[38] Die Signalwirkung kommt zustande, wenn die Lektine auf der Oberfläche einer Zelle durch eine Bindung verschoben werden können. Durch den Einsatz von multivalenten Liganden lassen sich also Bakterien oder Viren blockieren oder es kann ein Signal in eine Zelle übertragen werden.

In der Literatur sind bis jetzt noch keine multivalenten Liganden bekannt, die mit C-glycosylierten Aminosäuren hergestellt wurden. Würde man C-glycosylierte Aminosäuren zum Aufbau solcher multivalenter Liganden verwenden, so ergebe sich einerseits ein stabil anhaftender Kohlenhydratbaustein und zum anderen ließe sich über eine ausgereifte Peptidchemie eine variable 3D-Struktur des Liganden erzeugen. Als Strukturelement eines solchen Liganden könnten z.B. cyclische Peptide oder β -turn induzierende Elemente verwendet werden. Als Kohlenhydratbausteine sind im Gegensatz zu den multivalenten Antigen-Glycopeptiden einfache Einheiten wie z.B. Glucose, Mannose und Galactose denkbar (Abschnitt 1).

1.2 Herstellung von C-glycosylierten Aminosäuren in der Literatur

Aufgrund der im Abschnitt 1.1 angesprochen positiven Eigenschaften von Glycopeptiden ist es nicht verwunderlich, daß die Synthesebemühungen zu C-glycosylierten Aminosäuren in den letzten Jahren stark zugenommen haben.^[39,40] Die wichtigsten Synthesestrategien werden in diesem Abschnitt kurz erläutert.

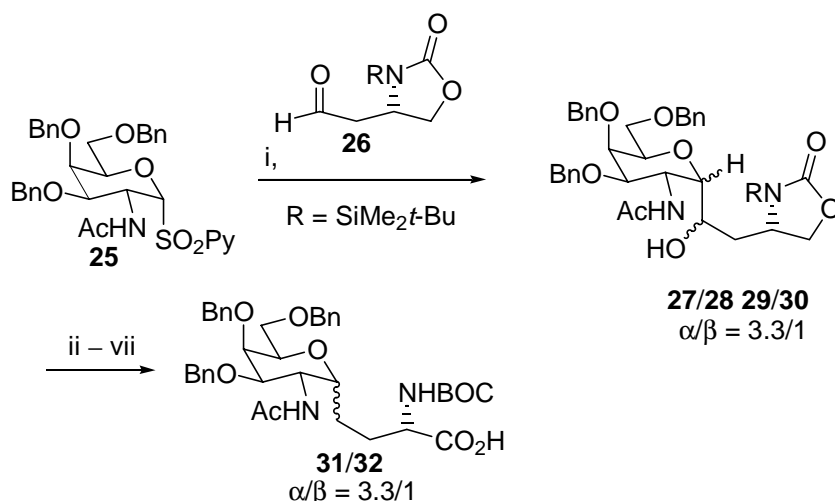
Die von *J. K. Taylor* und auch zeitgleich von *R. W. Franck* beschriebene Synthese (Schema 1.1) geht von dem *exo*-Glycal **19** aus, das zunächst in der Seitenkette iodiert wird und schließlich mit einem chiralen Thiol **21** reagiert. Nach Oxidation und Deprotonierung mit Base, lagert die Thioverbindung **22** nach einer Ramberg-Bäcklund Umlagerung um. Im Anschluß daran muß nur noch die Doppelbindung hydriert und die Säure **24** oxidativ freigelegt werden.^[41,42]



Schema 1.1: Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren nach *J. K. Taylor*, i) 9-BBN, H₂O₂, ii) PPh₃, Imidazol I₂, iii) K₂CO₃, iv) MCPBA, v) CBr₂F₂, KOH-Al₂O₃, vi) TsHNH₂, vii) Jones-Oxid.

Die Gesamtausbeute über alle Schritte beträgt hierbei nur 9 %. Problematisch ist, daß das Startmolekül **19** nur sehr schwer zugänglich ist und nur die β -konfigurierten Produkte synthetisiert werden können. Weiterhin läßt diese Reaktionsführung nur eine sehr begrenzte Anzahl an Kohlenhydrat-Edukten zu.

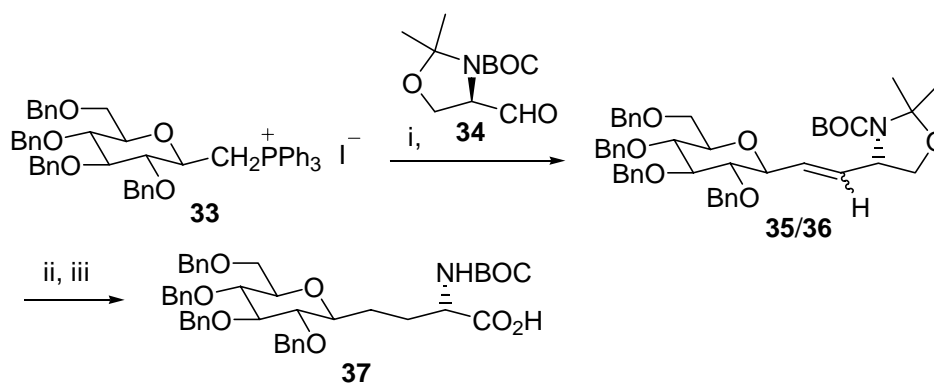
Ein anderer interessanter Syntheseansatz wurde von *J. M. Beau* vorgestellt. Es handelt sich hierbei um eine Sm(II)-vermittelte radikalische Alkylierung des Aldehyds **26** mit einem an C-1 aktivierten Galactosylpyridyl-Sulfon Derivat **25** (Schema 1.2).^[43,44]



Schema 1.2: Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren nach *J. M. Beau*, i) SmI₂, ii) NaH, CS₂, MeI, iii) HSnBu₃, AIBN, iv) TBAF, v) BOC₂O, NEt₃, vi) Cs₂CO₃, vii) Jones-Oxidation.

Zur Vervollständigung der Synthese müssen die OH-Gruppen der Seitenkette entfernt, der Oxazolidinon-Ring abgespalten und die epimeren Säuren **31** und **32** freigelegt werden. Das Verfahren benötigt zwar sieben Syntheseschritte, aber die erzielte Ausbeute liegt mit 37 % in einem zufriedenstellenden Rahmen. Ein großer Vorteil dieser Syntheseführung ist die sehr große Palette an Edukten, denn es lassen sich sowohl GalNAc als auch alle normal benzylierten Zucker wie z.B. Glucose oder Galactose umsetzen. Ein großer Nachteil hingegen ist das schlechte α/β -Verhältnis.

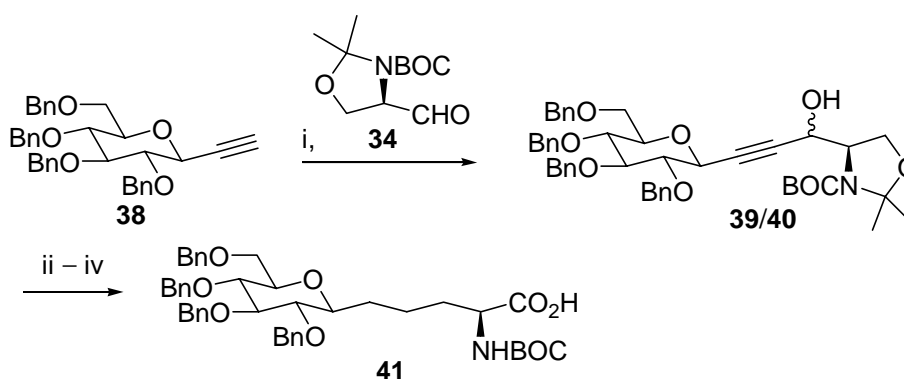
Zwei häufig angewandte Synthesen zu C-glycosylierten Aminosäuren wurden von *A. Dondoni* entwickelt. Die erste Synthese bedient sich einer Wittig-Reaktion zur C-C Verknüpfung (Schema 1.3).^[45] Der eingesetzte Garner-Aldehyd **34** reagiert hierbei mit einem Zucker-Phosphorylid **33** zum Wittig-Produkt **35/36**. Die Synthese ist sehr einfach gehalten und ist vielleicht auch deswegen die einzige, die sich bis jetzt durchgesetzt hat (Synthese auch von *J. Kihlberg* benutzt, Abschnitt 1.1).



Schema 1.3: Synthese nach *A. Dondoni*, i) BuLi, ii) TsNHNH₂, AcONa, iii) Jones-Oxidation.

Der Vorteil der Synthese ist, daß kein α/β -Epimerengemisch entsteht, da die Konfiguration am anomeren Zentrum von Anfang an festgelegt ist. Des weiteren sind die Gesamtausbeuten von 48 % gut. Nachteilig ist aber, daß nur einfache Zucker-Edukte, wie z.B. Glucose oder Galactose, eingesetzt werden können. Zudem ist die isostere Verbindung zu Serin nur in der β -Konfiguration erzeugbar.

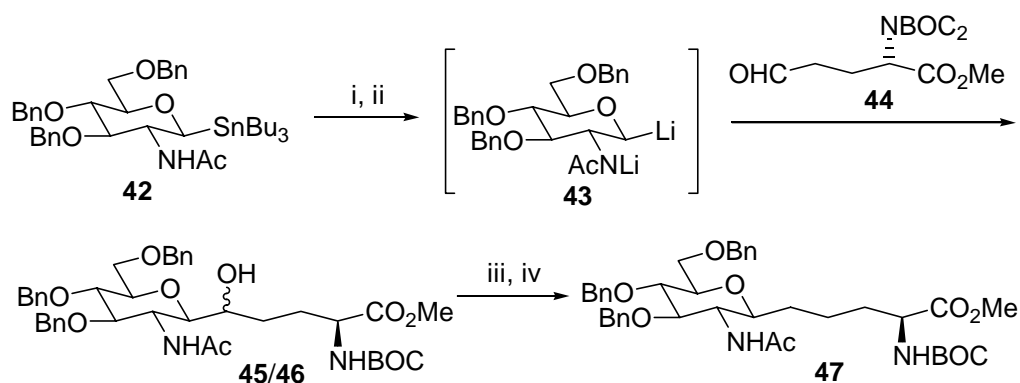
Bei der zweiten Synthese nach A. Dondoni reagiert ebenfalls der Garner-Aldehyd **34**, aber nun wird er nucleophil von einem Acetylid **38** angegriffen. In den folgenden Schritten wird der entstehende Alkohol abgespalten, die Dreifachbindung hydriert und die Säure **41** freigesetzt (Schema 1.4).^[46]



Schema 1.4: Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren nach A. Dondoni, i) LiHMDS, ii) Diimid, iii) Desoxygenierung, iv) Jones-Oxidation.

Zusätzlich zu den Vorteilen der ersten Synthese wird das Ganze aber dadurch ergänzt, daß nun eine breite Eduktpalette, wie z.B. GalNAc, GlcNAc, Galactose und Glucose eingesetzt werden kann. Nachteilig wirkt sich aber aus, daß nur die isosteren Verbindungen zum Homoserin erzeugt werden können.

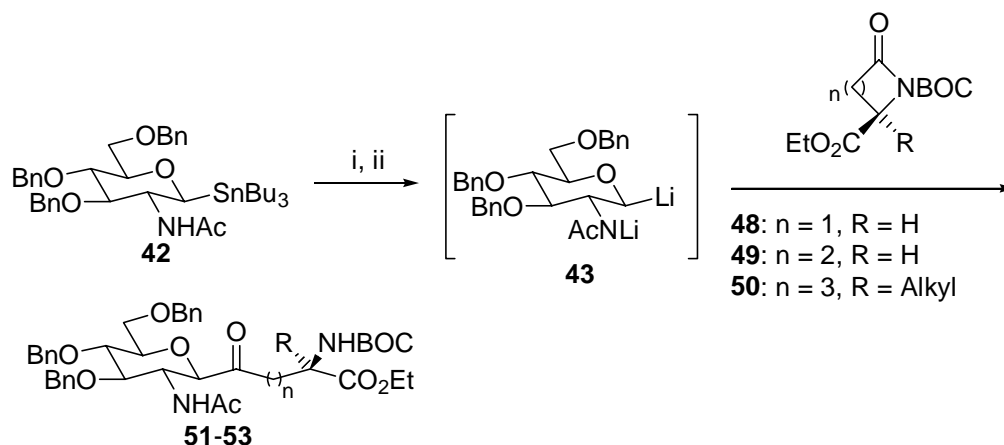
Die in Schema 1.5 illustrierte Synthese wurde von P. Sinay entwickelt und von H. Kessler auf das GlcNAc-Derivat übertragen.^[47,48,49,50] In der Synthese reagiert das Glycosyldianion **43** selektiv mit einem Aldehyd **44** zu dem β -glycosylierten GlcNAc Produkt **47**.



Schema 1.5: Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren nach *H. Kessler*, i) MeLi, ii) BuLi, iii) MgClO_4 , iv) Desoxygenierung.

Vorteil der Synthese ist, daß nicht nur die β -Konfiguration, sondern auch die α -Konfiguration am anomeren Zentrum, je nach Erzeugungsart des Dianions, hergestellt werden kann. Nachteilig ist aber, daß man nur N-acetylierte Derivate synthetisieren kann. Des weiteren ist die Synthese zu aufwendig für einen größeren Ansatz.

Eine in unserem Arbeitskreis weiterentwickelte Route des Kesslerschen Verfahrens ist in Schema 1.6 dargestellt.^[51] Das gleiche Glycosyldianion **43** reagiert hierbei nicht mit einem Aldehyd, sondern öffnet nukleophil BOC geschützte Lactame **48–50** und bildet so selektiv β -glycosylierte GlcNAc-Derivate **51–53**.



Schema 1.6: Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren nach *B. Westermann* und *A. Walter* i) MeLi, ii) BuLi.

Die so durchgeführte racemisierungsfreie Synthese ermöglicht erstmalig die Einführung einer quartären, konformativ eingeschränkten Aminosäure **50** in glycosylierte Aminosäuren. Nachteilig sind aber die geringen Ausbeuten von 30–40 % und die Beschränkung auf β -konfigurierte Produkte.

2 Aufgabenstellung

Wie im Kapitel 1 bereits angesprochen, besitzen die C-Glycopeptide ein enormes pharmakologisches Potential. Das Potential läßt sich aber nur ergiebig nutzen, wenn auf gute Synthesemöglichkeiten zu C-glycosylierten Aminosäuren zurückgegriffen werden kann. In Abschnitt 1.3 wurden zwar bereits Synthesen hierzu vorgestellt, aber alle sind mit Nachteilen behaftet und nicht allgemein anwendbar.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es deshalb, neuartige Synthesemethoden zu C-glycosylierten Aminosäuren zu entwickeln. Die neuen Synthesemethoden sollten mehreren Kriterien genügen, wobei die in der Abbildung 2.1 dargestellten Kriterien den Grundstock hierfür bilden sollten.

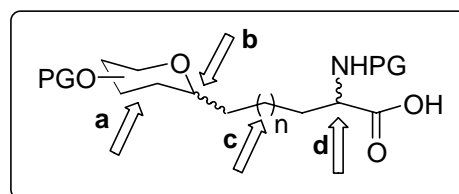


Abbildung 2.1: Darstellung des geforderten Zielmoleküls mit mehreren Variablen.

Folgende Grundforderungen soll die Synthese erfüllen:

- ein weites Spektrum an Kohlenhydratbausteinen, wie z.B. Glucose, Mannose, Galactose, GlcNAc, GalNAc und 1,3-Desoxy-Derivate, sollen eingebaut werden (Abbildung 2.1, Pfeil a),
- ein selektiver Zugang zu α - sowie zu β -konfigurierten Produkten soll ermöglicht werden (Abbildung 2.1, Pfeil b),
- es sollen eine Vielzahl an Aminosäuren eingeführt werden können. Dadurch ergeben sich unterschiedlich lange Seitenketten an dem Kohlenhydratbaustein (Abbildung 2.1 Pfeil c),
- die D- und die L-Aminosäuren sollten beide zugänglich sein (Abbildung 2.1 Pfeil d).

Die Grundforderungen werden dadurch ergänzt, daß die Synthesen möglichst einfach sein sollen und auch im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden können. Weiterhin sollten alle Synthesen mit den klassischen Schutzgruppen möglich sein. Bei ausgewählten Beispielen sollte eine orthogonale Schutzgruppenstrategie angewendet werden, damit in einer folgenden chemischen Synthese sowohl die einzelnen Hydroxygruppen, als auch die Amino- und Säuregruppen selektiv umgesetzt werden können. Wünschenswert ist außerdem der Einbau von konformativ eingeschränkten quartären Aminosäuren (Abbildung 2.2).

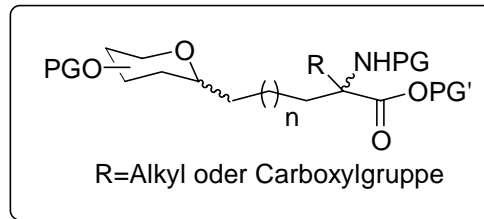


Abbildung 2.2: Darstellung einer C-glycosylierten quartären Aminosäure.

Des weiteren soll geprüft werden, ob sich der Synthesebaustein auch an die Festphase anknüpfen lässt und somit als Startmolekül einer Peptidsynthese dienen kann (Abbildung 2.3).

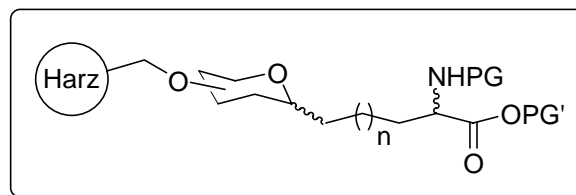
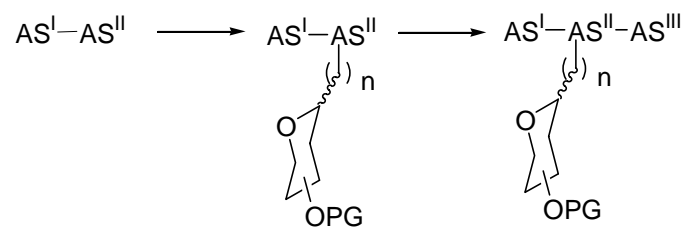


Abbildung 2.3: Darstellung einer festphasengebundenen C-glycosylierten Aminosäure.

Um die Synthesevielfalt noch abzurunden, soll weiterhin geprüft werden, ob sich die Glycosylierung der Aminosäure auf einzelne Aminosäuren beschränkt, oder ob sich auch Dipeptide glycosylieren lassen. Ist das der Fall, so bietet sich die Möglichkeit, eine Glycosylierung während einer Peptidsynthese durchzuführen. (Schema 2.1).



Schema 2.1: Peptidsynthese mit Einführung eines Zuckerbausteins.

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war es, alle geschilderten Grundforderungen und auch die gewünschten Zusatzforderungen möglichst in einer Synthesesequenz unterzubringen.

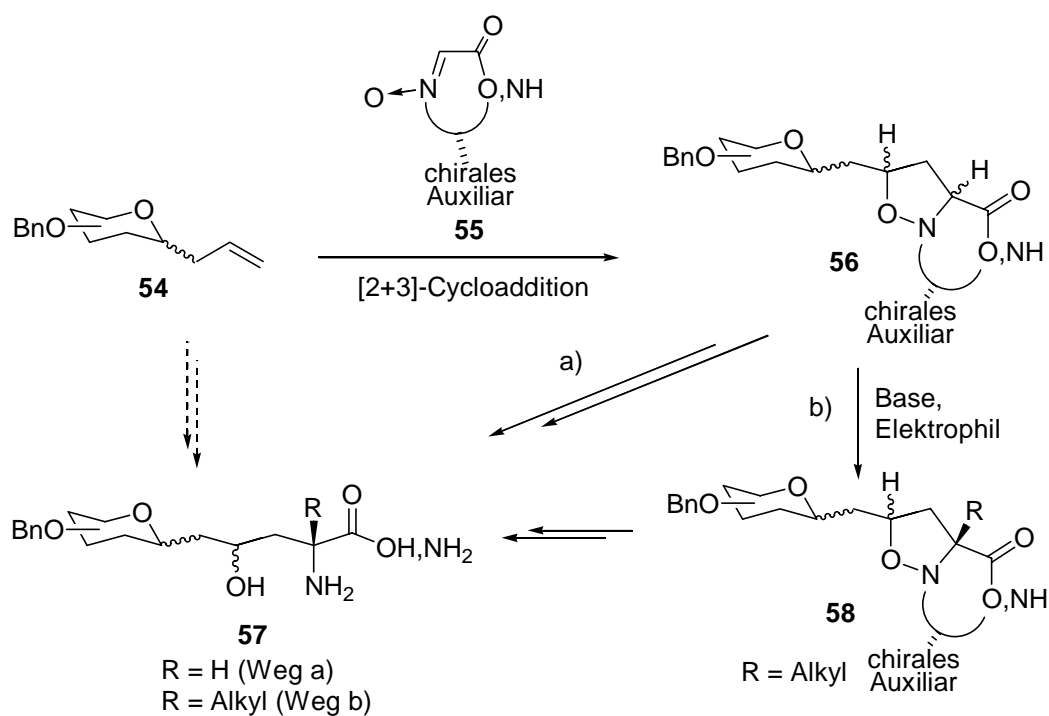
3 Durchführung und Diskussion

In diesem Kapitel werden zwei gänzlich neu entwickelte Synthesen zu C-glycosylierten Aminosäuren vorgestellt. Beiden Synthesen ist allerdings gemein, daß sie als Edukte die gleichen Kohlenhydratbausteine benutzen. Es werden Kohlenhydrate eingesetzt, die C-glycosidisch eine Alkenylseitenkette am anomeren Zentrum besitzen. Die Alkenylseitenketten haben den großen Vorteil, daß sie sich leicht α - oder β -selektiv einführen lassen und so bereits am Anfang der Synthese für eine festgelegte Konfiguration an der Position C-1 sorgen.

Die eingeführte Doppelbindung dient als Anknüpfungsstelle von Aminosäuren: Zum einen wird die C-glycosylierte Aminosäure über eine 1,3-dipolare Cycloaddition aufgebaut und zum anderen über eine Grubbs Olefinmetathese.

3.1 Herstellung von C-glycosylierten Aminosäuren über eine [2+3]-Cycloaddition

Das Schema 3.1 zeigt die Synthesestrategie zum Aufbau der C-glycosylierten Aminosäuren über eine [2+3]-Cycloaddition. Das Zucker-Alkenyl-Derivat **54** soll mit einem Glycinäquivalent in einer 1,3-dipolaren-Cycloaddition reagieren. Durch die Verwendung eines chiralen Glycinäquivalentes **55** soll eine diastereoselektive Cycloaddition erzielt werden. In den nachfolgenden Schritten (Weg a) muß nur noch die gebildete N-O-Bindung gespalten und das Auxiliar abgespalten werden, damit die freie C-glycosylierte Aminosäure **57** erhalten wird.



Schema 3.1: Synthesestrategie zum Aufbau von C-glycosylierten Aminosäuren mittels einer [2+3]-Cycloaddition.

Ausgehend von dem Cycloadditionsprodukt **56** soll weiterhin geprüft werden, ob sich eine wünschenswerte Quaternisierung der Aminosäure **57** realisieren läßt (Weg b). Die Verbindung **56** besitzt noch das chirale Auxiliar und scheint so ein geeignetes Substrat für eine diastereoselektive nukleophile Substitution zu sein.

Damit die ausgewählte Cycloaddition diastereoselektiv verläuft, benötigt man ein chirales Glycinäquivalent, welches folgenden Kriterien genügen muß:

- einfache Herstellung,
- in beiden enantiomeren Konformationen zugänglich (damit die D- und L-Aminosäuren erzeugt werden können),
- hohe Regio- und Diastereoselektivität bei der Cycloaddition,
- gute Abspaltbarkeit und Recycling des Auxiliars.

In der Literatur sind mehrere chirale Glycinäquivalente bekannt. Alle bestehen aus Glycin, welches mit einem chiralen Auxiliar kondensiert ist. In Abbildung 3.1 sind vier Glycinäquivalente dargestellt, die durch Deprotonierung jeweils zum Glycinanion werden. Das Anion kann durch Elektrophile diastereoselektiv derivatisiert werden.

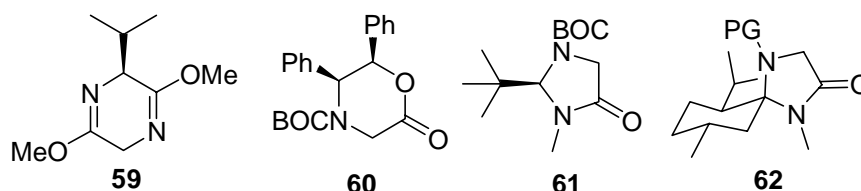


Abbildung 3.1: Darstellung von chiralen Glycinäquivalenten **59** nach *U. Schöllkopf*, **60** nach *R. M. Williams*, **61** nach *D. Seebach* und **62** nach *H. J. Altenbach*.

Das Auxiliar **59** wurde von *U. Schöllkopf* entwickelt.^[52] Es wird durch Kondensation von Glycin und Valin zum Diketopiperazin hergestellt. Das chirale Auxiliar ist Valin, welches in der D- und der L-Konformation zugänglich ist. Die Variabilität des Auxiliars ermöglicht so eine Alkylierung des Glycinäquivalentes zu den D- oder L-Aminosäuren. Bei dem Glycinäquivalent **60** nach *R. M. Williams* wird Glycin mit Benzoin kondensiert.^[53,54] Es entsteht ein Racemat, das erst durch eine Kristallisation in die enantiomerenreinen Formen getrennt werden muß. Ähnlich verhält es sich bei dem Glycinäquivalent **61** von *D. Seebach*, das aus Glycin und Pivaldehyd hergestellt wird.^[55,56] Es ergibt sich ebenfalls ein Racemat, welches durch eine Kristallisation getrennt werden muß. Strukturell sehr ähnlich ist das chirale Glycinäquivalent **62** nach *H. J. Altenbach*, das aus Glycin und Menthon gewonnen wird.^[57] Vorteilhaft ist aber, daß keine Racematspaltung

notwendig ist, da auf die enantiomerenreinen Formen des Menthons zurückgegriffen werden kann.

Die geschilderten chiralen Glycinäquivalente lassen sich alle diastereoselektiv elektrophil substituieren. In der Synthesestrategie zu C-glycosylierten Aminosäuren ist aber bereits angedeutet, daß wegen der Einfachheit von Alkenylseitenketten im saccharidischen Teil ausgegangen werden soll. Damit aber aus einer Doppelbindung ein Elektrophil wird, bedarf es mehrerer Umfunktionalisierungsschritte. Eine direkte Nutzung der Doppelbindung ermöglichen Nitrone, die durch eine Cycloaddition direkt angelagert werden können.^[58] In Abbildung 3.2 sind drei Nitrone von chiralen Glycinäquivalenten dargestellt.

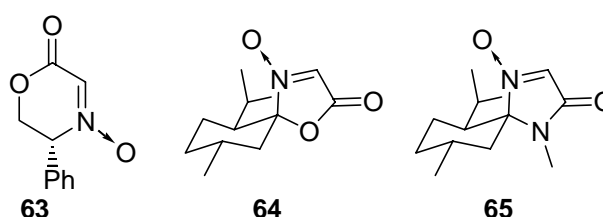


Abbildung 3.2: Darstellung der Nitrone **63** nach S. W. Baldwin, **64** nach N. Katagiri und **65** nach H. J. Altenbach.

Das Nitron **63** wurde von S. W. Baldwin entwickelt.^[59,60] Es wird durch Kondensation von enantiomerenreinem Phenylglycinol mit Glycin und anschließender Oxidation gewonnen. Es besteht aus einem Ester und einer benzylierten Aminogruppe. Die so entstandenen funktionellen Gruppen vereinfachen die Abspaltung extrem: Der Ester kann sauer oder basisch gespalten werden und die benzyllische Aminogruppe hydrogenolytisch oder radikalisch. Der Nachteil des chiralen Glycinäquivalentes ist der Preis, denn das verwendete enantiomerenreine Phenylglycinol ist sehr teuer.

Das Nitron **64** nach N. Katagiri beinhaltet enantiomerenreines Menthon als Auxiliar.^[61] Die Herstellung des chiralen Nitrons ist aber sehr aufwendig. So muß ein Nitrosoketen *in situ* hergestellt werden, das aus der transoiden Form in einer [2+3]-Cycloaddition an Menthon addiert. Die Gefahr bei der Addition ist, daß sich zwei Regioisomere bilden können. Das gebildete Glycinäquivalent **64** besteht aus einem N,O-Acetal und einem Ester. Die Abspaltung des Auxiliars kann leicht durch Säuren vorgenommen werden. Die leichte Spaltung kann sich aber auch negativ auf die Reaktionen mit dem Auxiliar auswirken, weil möglicherweise das Auxiliar vorzeitig abgespalten wird.

Das Nitron **65** nach H. J. Altenbach ist strukturell sehr ähnlich zu dem Nitron **64** nach N. Katagiri, aber wesentlich einfacher in der Herstellung.^[57] Es wird ebenfalls aus Menthon hergestellt, welches aber nicht mit einem Nitrosoketen, sondern mit Glycinmethanamid

kondensiert wird. Hierdurch bildet sich ein *N,N*-Acetal und ein Amid aus. Das *N,N*-Acetal **65** ist wesentlich stabiler als das Auxiliar **64** nach *N. Katagiri*. Die erhöhte Stabilität hat den Vorteil, daß das Nitron **65** vielfältiger einsetzbar ist und so nachfolgende Reaktionen (z.B. Quaternisierung) ermöglichen könnte. Für die Abspaltung des Auxiliars ergeben sich aber durch die erhöhte Stabilität zwangsläufig auch sehr harte Abspaltbedingungen, wie z.B. kochen in konzentrierter oder halbkonzentrierter Salzsäure.^[62]

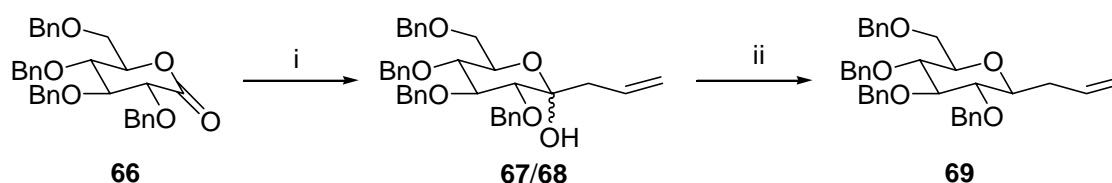
Das Nitron **65** nach *H. J. Altenbach* wurde aus den beschriebenen Nitronen zur diastereoselektive Synthese von *C*-glycosylierten Aminosäuren ausgewählt, da es sehr stabil ist und in der Herstellung das einfachste und wirtschaftlichste ist.

Die nachteiligen harten Abspaltbedingungen gilt es in der vorliegenden Arbeit zu beseitigen und so eine große Anzahl an unterschiedlichen *C*-glycosylierten Aminosäuren zu erzeugen.

3.1.1 Synthese der Zucker- und Nitron-Edukte

Die zur Cycloaddition notwendigen *C*-glycosylierten Zuckerbausteine lassen sich selektiv in der α - und in der β -Konformation erzeugen.^[63,39,64]

Die β -konfigurierten Produkte können durch eine Grignard-Reaktion hergestellt werden (Schema 3.2).^[65]

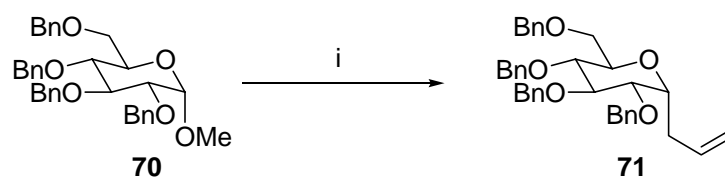


Schema 3.2: Herstellung eines β -Allyl-Zuckerderivates über eine Grignard-Reaktion, i) $\text{C}_3\text{H}_5\text{MgBr}$, -78°C , ii) Et_3SiH , -78°C .

Als Ausgangsmaterial dient hierbei das benzylgeschützte Glycon **66**, welches durch Allylmagnesiumbromid bei -78°C alkyliert wird. In der nachfolgenden Abspaltung der OH-Gruppe mit Triethylsilan bildet sich das β -konfigurierte Allyl-Zuckerderivat **69** in einer Gesamtausbeute von 60 %. Die Reaktion ist weder auf Glucose noch auf Allylseitenkette beschränkt. Es lassen sich auch andere Zucker, wie z.B. Galactose oder Mannose, mit homologen Kettenlängen umsetzen.

Die α -konfigurierten Produkte können in einem Schritt durch eine Sakurai-Reaktion hergestellt werden.^[66,67,68] Bei der Sakurai-Reaktion reagiert Allyltrimethylsilan mit einem an C-1

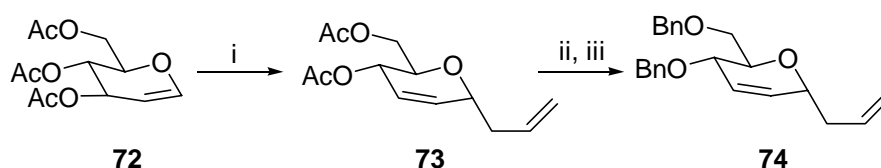
aktivierten Zucker (**70**) unter Lewis-Säure-Katalyse selektiv zum α -konfigurierten Produkt **71** (Schema 3.3).^[68]



Schema 3.3: Sakurai-Reaktion zur α -selektiven Alkylierung von C-1-aktivierten Zuckerderivaten, i) AllylTMS, TMSOTf.

Bei der Sakurai-Reaktion ergeben sich mehrere Variationsmöglichkeiten. Die Zuckeredukte sind vielfältig veränderbar. Dadurch ist die Synthese nicht nur auf Glucose beschränkt, sondern es lassen sich auch α -Mannose- und α -Galactose-Derivate herstellen. Des weiteren kann auch das pentaacetylierte Zuckeredukt eingesetzt werden, das analog zu der Reaktion in Schema 3.3 gezeigten reagiert.^[69] In allen Fällen werden bei der Sakurai-Reaktion Ausbeuten von 55–65 % erhalten. Nachteil der Sakurai-Reaktion ist, daß nur die Allylseitenkette eingeführt werden kann. Es gibt aber Alternativen zur Sakurai-Reaktion. Eine Alternative ist die Synthese ausgehend von Glycalen, die epoxidiert und durch Bor- oder Aluminiumalkenylverbindungen geöffnet und schließlich α -selektiv alkyliert werden.^[70] Über die so durchgeführte Reaktion lassen sich eine Vielzahl an homologen Alkenylketten einführen. In der vorliegenden Dissertation wurden aber lediglich die α -C-Allylderivate über eine Sakurai-Reaktion hergestellt.

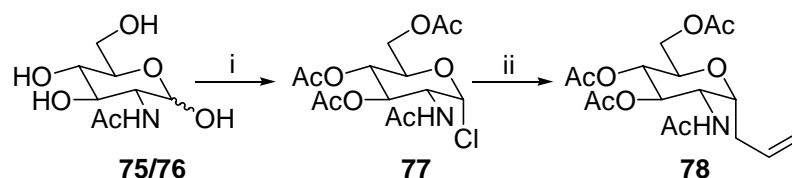
Die α -2,3-Didesoxy-Zuckerderivate werden über eine Ferrier-Umlagerung erzeugt (Schema 3.4).^[71,72]



Schema 3.4: Herstellung des Desoxy-Zuckerderivates **74** mittels einer Ferrier-Umlagerung, i) AllylTMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ii) NaOCH_3 , iii) BnBr , NaH .

Die Ferrier-Umlagerung benutzt das Glycal **72** als Edukt, das unter Lewis-Säure-Katalyse mit Allyltrimethylsilan zum Produkt **73** umgelagert wird. Werden Benzylschutzgruppen benötigt, so müssen die OH-Gruppen umgeschützt werden (**74**). Die Reaktion verläuft in guten Ausbeuten von 64 %.

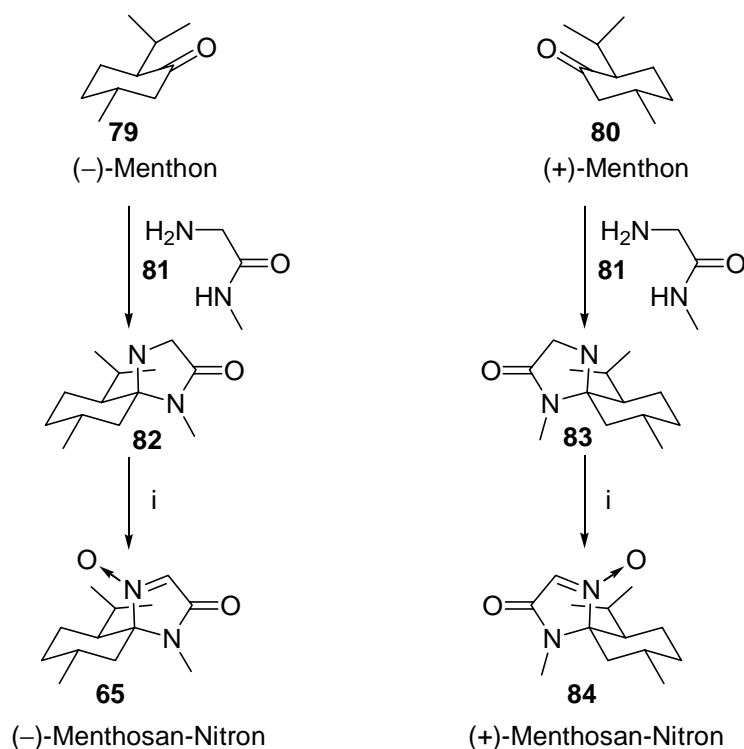
Bei den biologisch interessanteren *N*-Acetyl-Kohlenhydratverbindungen kann eine Grignard- oder Sakurai-Reaktion nur unter erschwerten Bedingungen durchgeführt werden. Die *N*-Acetyl-Gruppe der Kohlenhydrate stört bei den Reaktionen, so daß von den 2-Azido-Verbindungen ausgegangen werden muß.^[73,74] Eine radikalische Alkylierung des Zuckerchlorids **77** mit Allyltributylzinn führt dagegen einfacher zum gewünschten α -konfigurierten Produkt **78** (Schema 3.5).^[75,76,77]



Schema 3.5: α -selektive Alkylierung von GlcNAc, i) AcCl, ii) C₃H₅SnBu₃, AIBN.

Bei der Synthese werden die freien OH-Gruppen geschützt und die Allylgruppe an C-1 selektiv eingeführt. Die Gesamtausbeute ist mit 32 % über beide Syntheseschritte ausreichend. Die radikalische α -Alkylierung ist auch auf GalNAc anwendbar. Soll die β -Konformation an dem GlcNAc-Derivat hergestellt werden, so gelingt dieser Schritt ebenfalls über eine radikalische Alkylierung. Im Gegensatz zu der in Schema 3.5 beschriebenen Reaktion wird aber keine *N*-Acetyl Gruppe an C-2 verwendet, sondern das Phthalimid.^[76] Das α -konfigurierte GlcNAc-Derivat wurde in der vorliegenden Arbeit nicht hergestellt, weil bereits eine selektive Synthese zu den α -C-GlcNAc-Aminosäuren erarbeitet wurde (Abschnitt 1.2).

Das verwendete Menthosan-Nitron kann in beiden enantiomeren Formen hergestellt werden.^[57,78] Schema 3.6 illustriert die Herstellung des (+)- und des (–)-Menthosan-Nitrons. Beide Enantiomere werden nach der gleichen Synthesestrategie hergestellt. Unterschiede ergeben sich lediglich in dem Menthon-Edukt. Wird das (+)-Menthosan-Nitron **84** hergestellt, so wird vom (+)-Menthon **80** ausgegangen und wird das (–)-Menthosan-Nitron **65** hergestellt, so wird das (–)-Menthon **79** eingesetzt. Der nächste Schritt ist die Kondensation mit Glycinmethylanid **81** zu den *N,N*-Acetalen **82** und **83**. Die Kondensation ist diastereoselektiv und es bildet sich nur das jeweils angegebene Regioisomer. Durch Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure werden schließlich die beiden Nitrone **65** und **84** in Ausbeuten von 60 % erhalten. Die Synthese ist sehr einfach durchführbar und ein scale-up ist bis zu einem 50 Gramm-Ansatz problemlos möglich.

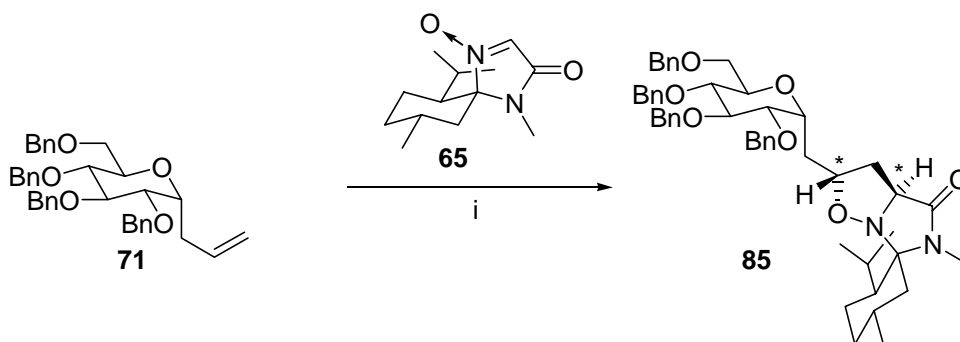


Schema 3.6: Herstellung des (+)- und (-)-Menthosan-Nitrons nach *H. J. Altenbach*, i) *m*-CPBA.

Die in diesem Abschnitt geschilderten Edukte sollen den Grundstock für die [2+3]-Cycloadditionen zu den C-glycosylierten Aminosäuren bilden. Weitere benötigte Edukte werden an den Stellen beschrieben, an denen sie zur Anwendung kommen.

3.1.2 Die [2+3]-Cycloaddition als Schlüsselschritt

Der Schlüsselschritt der gesamten Synthese ist die [2+3]-Cycloaddition (Schema 3.7). Präparativ ist das der einfachste Syntheseschritt. Das (-)-Mentosan-Nitron **65** und der Kohlenhydratbaustein **71** werden äquimolar in Toluol gelöst und zwei Tage auf 110°C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Cycloadditionsprodukt **85** durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel in einer Ausbeute von 80 % als farbloses Öl erhalten. Eine anschließende spektroskopische Analyse zeigt, daß die Reaktion sowohl regio- als auch diastereoselektiv verläuft (Schema 3.7).



Schema 3.7: [2+3]-Cycloaddition zum Produkt **85**, i) Toluol, 110°C, 2 d.

Aus der Literatur ist bekannt, daß sich aus stereoelektronischen Gründen bevorzugt nur das Regioisomer bildet, in dem der Nitron-Kohlenstoff an das niedrigst substituierte Kohlenstoff-Atom der Doppelbindung angelagert wird.^[58,79] Bei der Cycloaddition können theoretisch vier Diastereoisomere gebildet werden: Zum einen kann die Doppelbindung an das Nitron von der Isopropyl-Seite oder von der Methyl-Seite angelagert werden und zum anderen kann die Doppelbindung über einen *endo*- oder *exo*-Übergangszustand addiert werden (Abbildung 3.4).

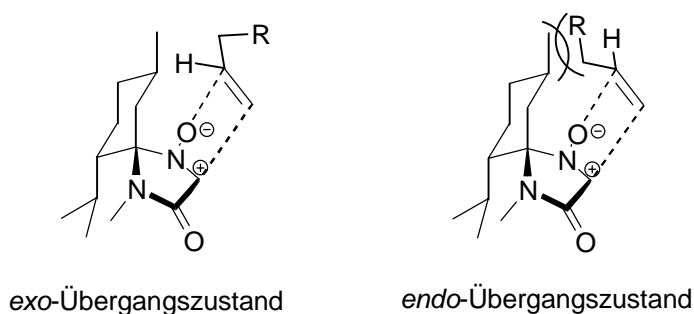
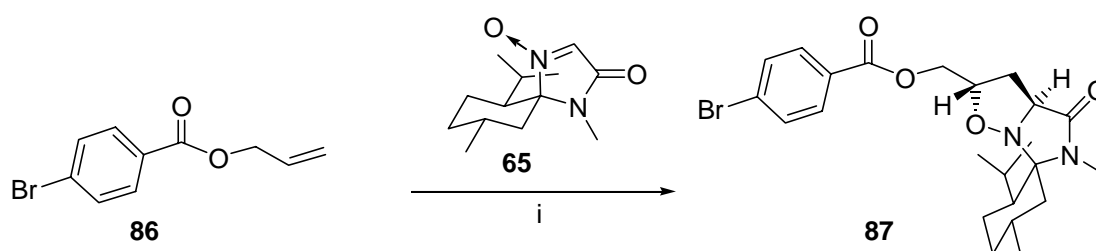


Abbildung 3.4: Darstellung des *endo*- und *exo*-Übergangszustandes während der [2+3]-Cycloaddition von (–)-Menthosan-Nitron mit einer endständigen Doppelbindung.

Abbildung 3.4 zeigt zwei mögliche Übergangszustände während der Cycloaddition von (–)-Menthosan-Nitron mit einer endständigen Doppelbindung einer Alkenylseitenkette. Die zwei weiteren möglichen Übergangszustände sind nicht dargestellt, da ein Angriff der Doppelbindung von der Isopropyl-Seite aus sterischen Gründen höchst unwahrscheinlich ist. Bei der Betrachtung der dargestellten Übergangszustände wird auch ersichtlich, daß durch die sterischen Wechselwirkungen ein Übergangszustand bevorzugt sein sollte. So sind die sterischen Wechselwirkungen im *exo*-Übergangszustand wesentlich geringer als beim *endo*-Übergangszustand. Folglich sollte der *exo*-Übergangszustand bevorzugt werden.

Um zu prüfen, ob sich die theoretischen Überlegungen in der Praxis widerspiegeln, bedarf es einer genauen Konformationsanalyse des Diastereomers **85**. Problematisch ist aber, daß die neu

gebildete CH-O Gruppe (Schema 3.7 mit *) theoretisch ein ddt Signal im ^1H -NMR-Spektrum ergeben müsste. Das doppelt aufgesplante Triplet wird aber nicht mehr vom 300 MHz NMR-Gerät aufgelöst. Eine Zuweisung der Konfiguration über NMR-spektroskopische Methoden ist somit nicht möglich. Eine Röntgenstrukturanalyse kann ebenfalls nicht vorgenommen werden, weil das Cycloadditionsprodukt **85** ein Öl ist. Um die Konfiguration über eine Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen, wird *para*-Brombenzoesäureallylester **86** mit dem (-)-Menthosan-Nitron **65** umgesetzt (Schema 3.8). Die Durchführung und Reinigung erfolgt analog zu dem oben beschriebenen Fall.



Schema 3.8: Herstellung des Cycloadditionsproduktes **87** für eine Röntgenstrukturanalyse, i) Toluol, 110°C, 2 d.

Das erhaltene Cycloadditionsprodukt **87** ist ein weißer Feststoff, welcher in langen dünnen Nadeln auskristallisiert. Abbildung 3.3 zeigt die durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Struktur.

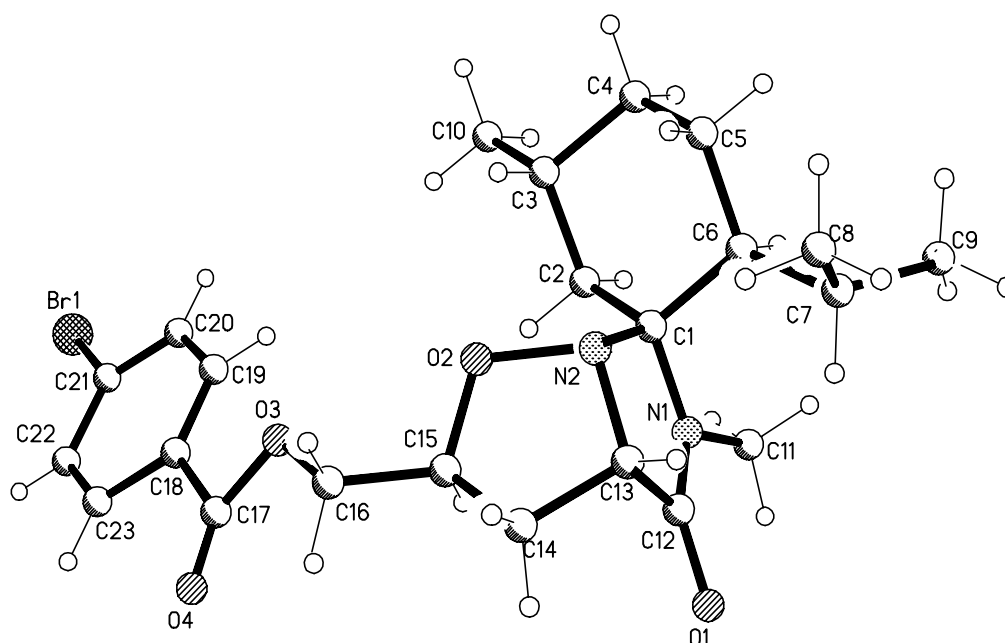
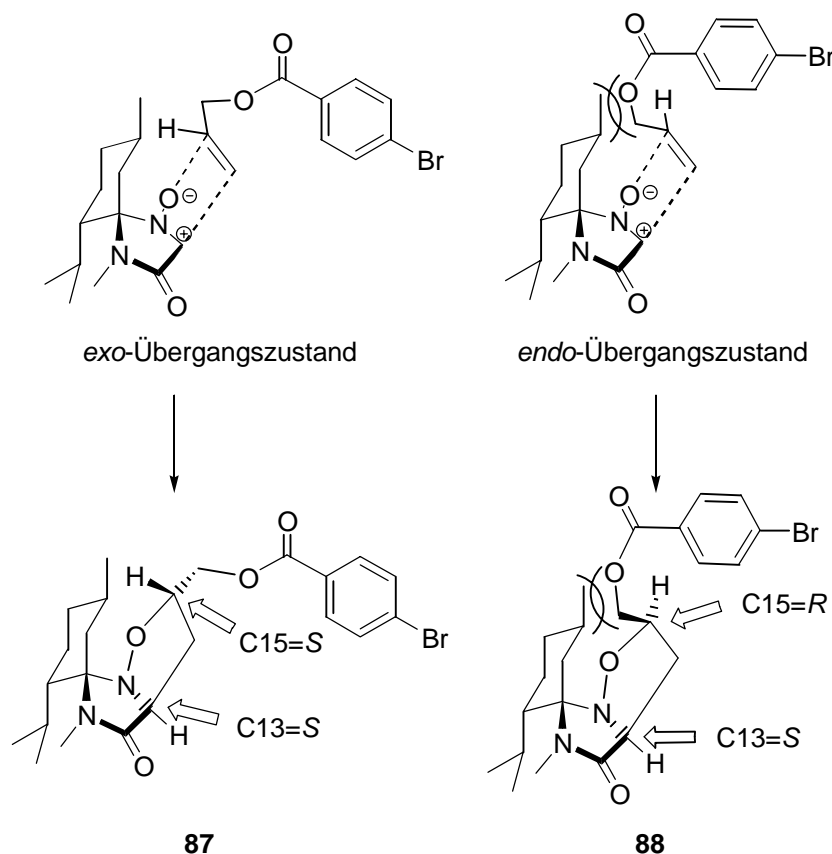


Abbildung 3.3: Röntgenstruktur des Cycloadditionsproduktes **87**.

Die Röntgenstruktur ist so dargestellt, daß die neugebildeten stereogenen Zentren (C13 und C15) gut zu erkennen sind. Da die Konfiguration des Menthonrestes bekannt ist, kann die absolute Konfiguration im Molekül bestimmt werden. Die Zentren C13 und C15 liegen beide in einer *S*-Konfiguration vor. Die 13*S*,15*S*-Konfiguration kann aber nur dann entstehen, wenn ein *exo*-Übergangszustand durchlaufen wird (Schema 3.9). Würde der *endo*-Übergangszustand durchlaufen, wäre eine 13*S*,15*R*-Konfiguration zu beobachten. Die ermittelten Ergebnisse decken sich also mit den theoretischen Überlegungen.



Schema 3.9: Darstellung der Synthese des Produktes **87** bzw. **88** über einen *endo*- und einen *exo*-Übergangszustand.

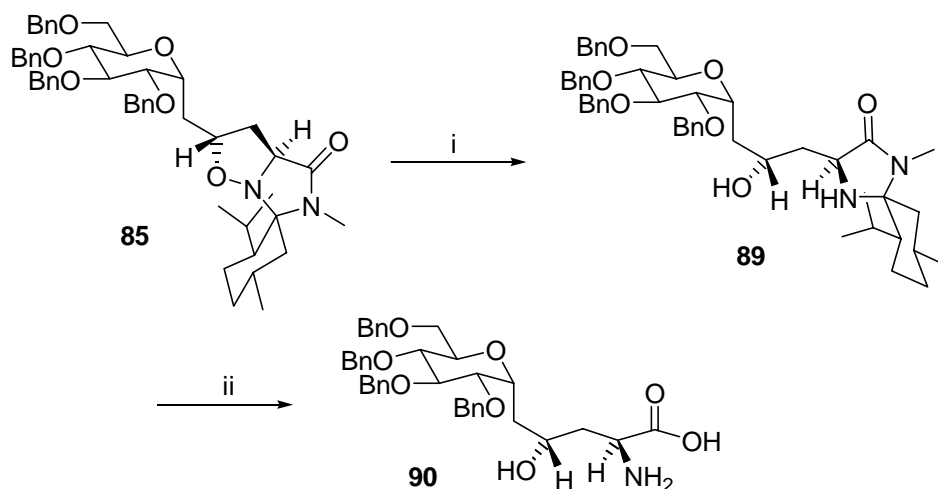
Setzt man voraus, daß bei allen Cycloadditionen mit dem Menthosan-Nitron der *exo*-Übergangszustand durchlaufen wird, so kann die Konfiguration an den entstehenden stereogenen Zentren festgelegt werden.

3.1.3 Vollständige Synthese zu C-glycosylierten Aminosäuren

Nach der erfolgreichen Durchführung der Cycloaddition muß lediglich die N-O-Bindung, das *N,N*-Acetal und das Amid gespalten werden, damit die Aminosäure freigelegt wird (Schema 3.10).

Die üblichen Spaltungsmethoden eines Isoxazolidins, die Pd/C-katalysierte Hydrierung und die Spaltung mit Zink in Eisessig, konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden.^[80,81,82,83,84] Bei der Reduktion mit Zink in Eisessig haben sich nur minimale Mengen des Eduktes umgesetzt und bei der katalytischen Hydrierung sind lediglich die Benzylschutzgruppen abgespalten worden. Bei der katalytischen Hydrierung wurden noch mehrere Optimierungsversuche vorgenommen. So wurde der Druck bei der Hydrierung von 1 bar auf 5 bar erhöht und die Hydrierung bei pH<7 durchgeführt. Das saure Medium sollte dazu führen, daß die entstehende Aminogruppe protoniert wird und nicht den Katalysator dauerhaft bindet und somit passiviert. Die Optimierungsversuche waren gänzlich erfolglos.

Für die N-O-Bindungsspaltung wurde deswegen eine reduktive SmI₂-Spaltung entwickelt, die es erlaubt, selektiv die N-O-Bindung orthogonal zu vielen funktionellen Gruppen zu spalten. So besitzt z.B. das Cycloadditionsprodukt **85** (Schema 3.10) ein Amid, ein *N,N*-Acetal und Benzylether, die bei der N-O-Bindungsspaltung nicht gespalten werden. Präparativ erfolgt die N-O-Bindungsspaltung durch Zugabe von 4 Äquivalenten SmI₂ in einem Tetrahydrofuran/Methanol Gemisch (9/1).^[85,86,87,88] Da das Sm(II) zu Sm(III) oxidiert wird, ändert sich die Farbe der Reaktionslösung von blau nach gelb. Die Farbänderung gibt auch gleichzeitig das Ende der Reaktion wieder. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Produktes **89** erhält man ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 72 %.

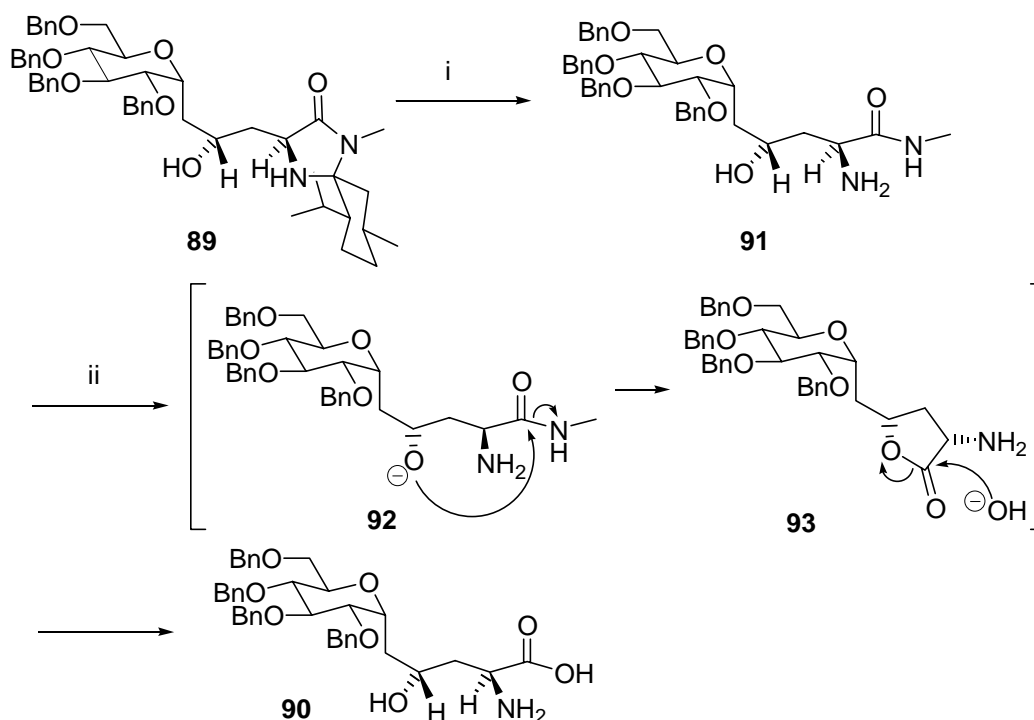


Schema 3.10: Freilegung der Aminosäure **90** i) SmI₂, THF MeOH, ii) a) HCl, b) LiOH.

Der letzte Schritt zur Vervollständigung der Synthese ist die Spaltung des Amids und Amins der Verbindung **89** (Schema 3.10). In der Literatur wird das Menthon-Auxiliar durch Erhitzen in konzentrierter oder wenn möglich in halbkonzentrierter Salzsäure abgespalten.^[62] Die sehr drastischen Bedingungen sind auf das Molekül **89** nicht anwendbar, da die starke Säure zuerst die Benzylether spaltet und dann erst das Auxiliar. In der vorliegenden Arbeit wurde deswegen eine neue Möglichkeit zur Amino- und Amid-Spaltung erarbeitet.

Schema 3.11 zeigt das erarbeitete Verfahren. Es handelt sich hierbei um einen Zweistufenprozeß. Der erste Schritt ist eine saure Abspaltung des *N,N*-Acetals. Hierzu wird die Verbindung **89** in 2 N Salzsäure und Essigsäure (1/1) gelöst und zwei Stunden auf 80°C erhitzt. Das Zwischenprodukt **91** wird nach Abzug des Lösungsmittels quantitativ in analysenreiner Form erhalten. Das verwendete Lösungsmittelgemisch Salzsäure/Essigsäure ist aus einer Reihe von Optimierungsversuchen hervorgegangen. Denn es wurde festgestellt, daß die Aminoabspaltung mit verdünnter Salzsäure nur dann erfolgreich war, wenn Ethylacetat zugegeben wurde. Da der Reaktionsansatz nach der Zugabe von Ethylacetat stark nach Essigsäure roch, wurde daraus geschlossen, daß erst das Ethylacetat zu Essigsäure gespalten wird, welche dann die Aminoabspaltung einleitet. Die Vermutung wurde durch die Verwendung von Salzsäure/Essigsäure Gemischen bestätigt. Eine alleinige Nutzung der Essigsäure als Säure, führte zu keinerlei Reaktion. Das Mischungsverhältnis von 2 N Salzsäure und Essigsäure im Verhältnis von 1/1 ergab die schnellste und auch sauberste Abspaltung.

Der nächste Schritt zur Freilegung der Aminosäure ist die Spaltung des Amids **91** (Schema 3.11). Das Amid **91** wird hierzu in THF/Wasser (1/1) gelöst und mit LiOH versetzt. Nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion abgeschlossen und das Produkt **90** wird nach Neutralisation und Extraktion mit Dichlormethan analysenrein in 96 % Ausbeute erhalten.



Schema 3.11: Abspaltung des Menthons in einem Zweistufenprozeß, i) HCl, HOAc, ii) LiOH.

Die basische Spaltung eines Amids ist in aller Regel nur sehr schwer möglich. In der oben geschilderten Reaktion findet aber eine Spaltung bereits bei sehr geringen Konzentrationen an Base statt. Ein postulierter Mechanismus ist in Schema 3.11 dargestellt. Danach wird die Alkoholfunktion deprotoniert und greift nukleophil das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Amids an. Das Methylamin wird in der Folge freigesetzt und es bildet sich das Lacton **93** aus. Das Lacton **93** wird dann nukleophil durch das Hydroxid-Anion zur Säure geöffnet. Gestützt wird der postulierte Mechanismus durch die Tatsache, daß die Amid-Gruppe in Molekül **91** nicht spaltbar ist, wenn die Alkohol-Funktion als Benzylether geschützt ist.

Die Gefahr, die sich bei einer basischen Abspaltung ergeben kann, ist eine Epimerisierung an der α -Position der Aminosäure. Eine Epimerisierung wurde aber nicht beobachtet. Ein Grund dafür kann die niedrige Basenkonzentration sein.

Betrachtet man die beschriebenen Syntheseschritte in einem Gesamtüberblick, so läßt sich festhalten, daß die Synthese zu C-glycosylierten Aminosäuren in nur drei Syntheseschritten mit geringem präparativen Aufwand im Gramm-Maßstab durchgeführt werden kann. Daß die beschriebene Synthese aber nicht nur auf den bislang geschilderten Kohlenhydratbaustein beschränkt ist, zeigen die ebenfalls verwendeten Kohlenhydratedukte in Abbildung 3.4.

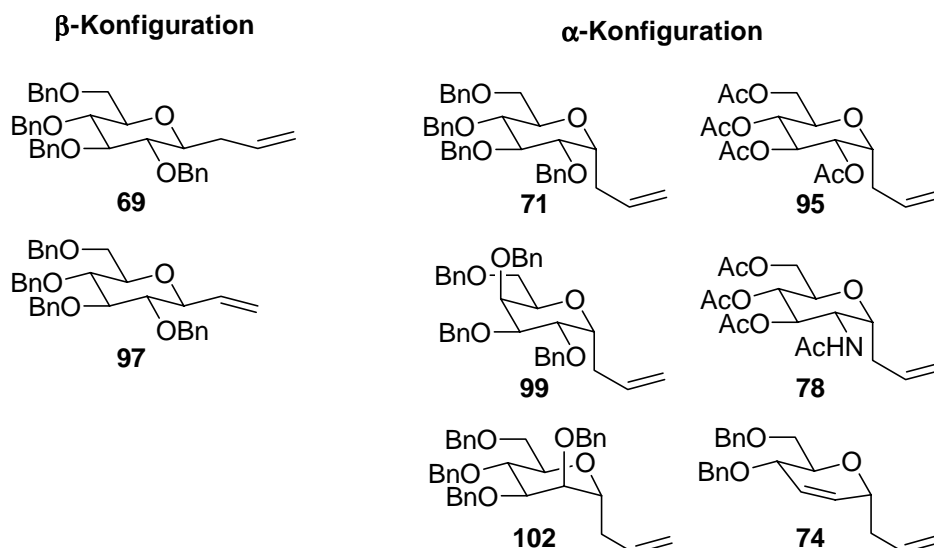


Abbildung 3.4: Verwendete α - und β -konfigurierte Kohlenhydratedukte.

Die verwendeten Kohlenhydratbausteine besitzen eine große strukturelle Vielfalt:

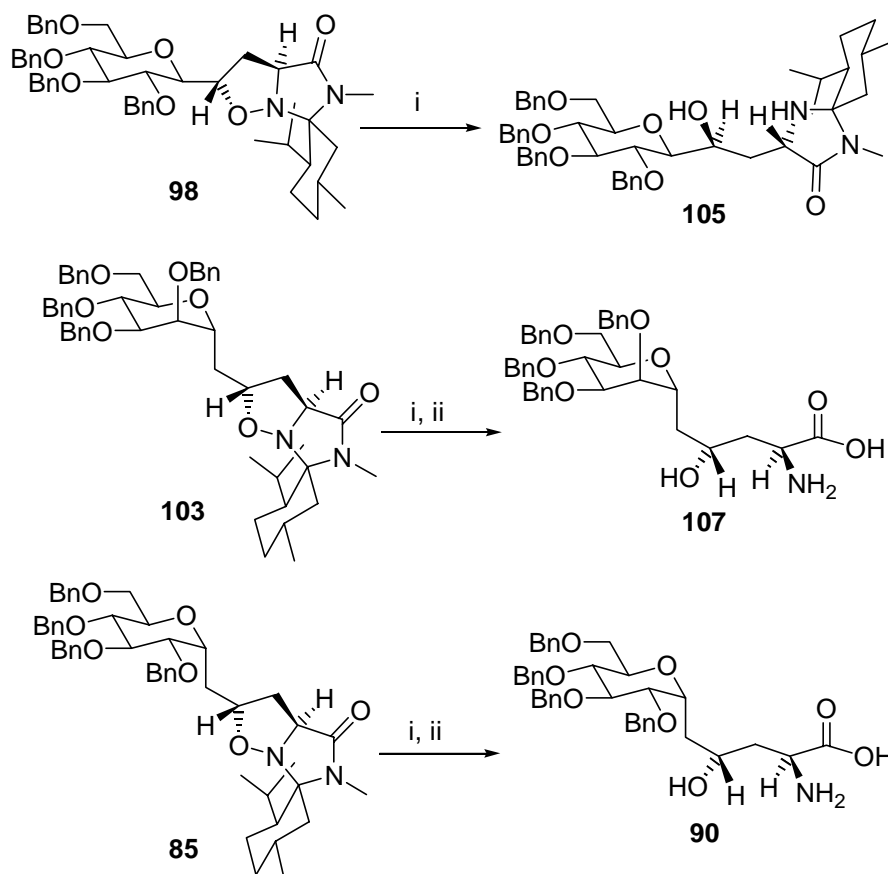
- verschiedene Zuckerkonfigurationen (Glucose, Galactose, Mannose, GlcNAc, pseudo-Glycal),
- α - und β -konfigurierte Verbindungen,
- Allyl- und Vinylseitenketten,
- Benzyl- und Acetylschutzgruppen.

Trotz der großen strukturellen Unterschiede reagieren alle eingesetzten Kohlenhydratbausteine analog zu der beschriebenen Cycloaddition (Schema 3.7). So entstand in allen Synthesen nur ein diastereomerenreines Regioisomer und die Ausbeuten lagen bei allen Reaktionen zwischen 80 und 94 %.¹

Besonders hervorzuheben sind das GlcNAc-Derivat **78** und das pseudo-Glycal **74**. Das GlcNAc-Derivat **78** besitzt an C-2 eine *N*-Acetyl-Gruppe, die in der Synthese nicht stört. Das ist bemerkenswert, da nur sehr wenige Synthesen literaturbekannt sind, die sowohl auf Zucker-Derivate wie z.B. Glucose und Galactose, als auch auf *N*-Acetyl-derivate anwendbar sind (Abschnitt 1.2). Bei dem pseudo-Glycal **74** muß erwähnt werden, daß nur die endständige Doppelbindung mit dem Nitron **65** reagiert. Die Doppelbindung im Glycal-Ring ist unreaktiver und kann erst unter extremen Drücken abreagieren.^[87]

¹ Die Molekülnummern der einzelnen Cycloadditionen werden im Text nicht weiter erläutert und werden an dieser Stelle nur genannt: **69** reagiert zu **94**, **95** zu **96**, **97** zu **98**, **99** zu **100**, **78** zu **101**, **102** zu **103** und **74** zu **104**.

Aus den in Abbildung 3.4 hergestellten Kohlenhydrat-Derivaten wurden zwei (**103**, **85**) exemplarisch zu den Säuren **107** und **90** und in einem weiteren Derivat (**98**) nur die N-O-Bindung gespalten (**105**) (Schema 3.12).



Schema 3.12: Darstellung der exemplarischen N-O-Bindungsspaltungen und Auxiliar-Abspaltung, i) SmI_2 , THF MeOH, ii) a) HCl, b) LiOH.

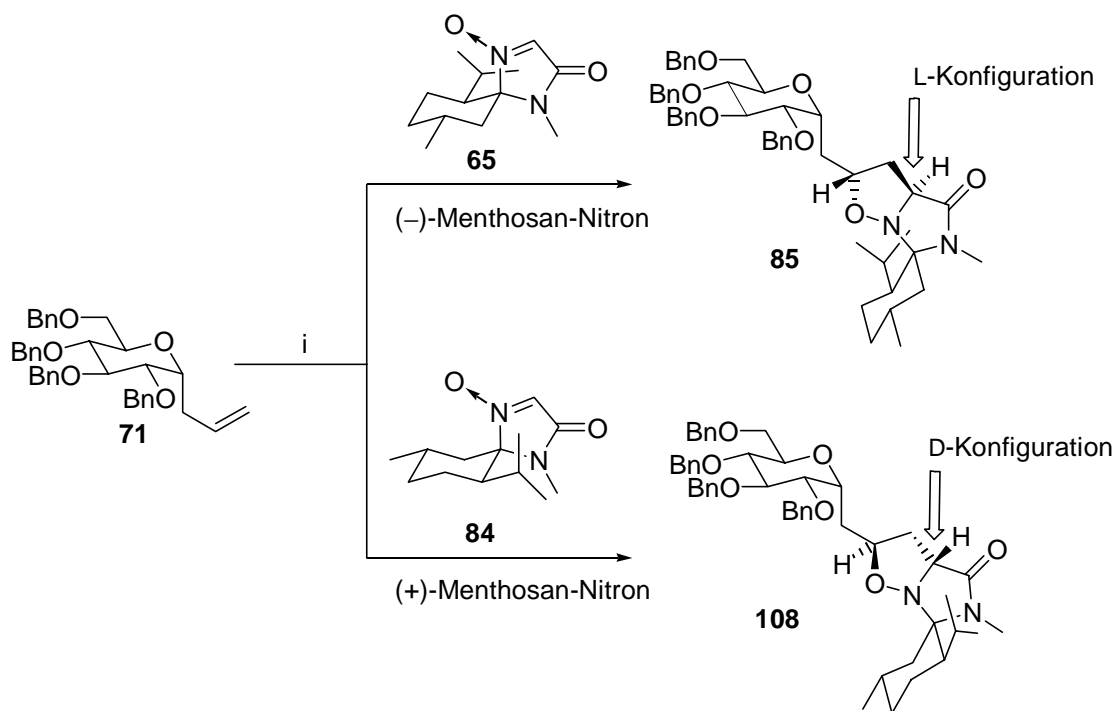
Bei den Spaltungsreaktionen wurden die Glucose- und Mannose-Derivate eingesetzt.² Bei den Glucose-Derivaten wurde noch zwischen der α - und der β -Konfiguration und der Kettenlänge an C-1 unterschieden. Die durchgeführten Spaltungsreaktionen verliefen analog zu der im Schema 3.10 dargestellten Reaktion. Die Ausbeuten bei den in Schema 3.12 dargestellten Reaktionen liegen zwischen 72 und 96 %.

3.1.4 Herstellung der D- und L-C-glycosylierten Aminosäuren

Die bisherigen Synthesen verwendeten allesamt das (–)-Menthosan-Nitron **65** für die [2+3]-Cycloaddition. Die erhaltenen Aminosäuren besaßen dadurch eine L-Konfiguration am

² In dem Mannose-Derivat **103** wird zuerst die N-O-Bindung gespalten, es bildet sich das Derivat **106**, welches weiter zu **107** reagiert.

peptidischen stereogenen Zentrum. Um zu testen, ob man durch die Verwendung von (+)-Menthosan-Nitron **84** selektiv in die D-Aminosäure-Reihe gelangen kann, wurde das Glucose-Derivat **71** mit (+)-Menthosan-Nitron **84** umgesetzt und das Resultat mit dem des (-)-Menthosan-Nitrons verglichen. Schema 3.13 zeigt die beiden Reaktionen nebeneinander.



Schema 3.13: Darstellung der [2+3]-Cycloaddition mit (-)- und (+)-Menthosan-Nitron, i) Toluol, 110°C, 2 d.

Die beiden Reaktionen wurden analog durchgeführt und die Ausbeuten sind mit 82 % und 84 % nahezu identisch. Wie zuvor für die Reaktion des (-)-Menthosan-Nitrons **65** beschrieben, reagiert das (+)-Menthosan-Nitron ebenfalls regio- und diastereoselektiv ab. Die beiden Diastereomeren **85** und **108** besaßen leicht veränderte ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren und konnten so eindeutig als unterschiedliche Diastereomere identifiziert werden.³ Allerdings wies das Produkt **108** das gleiche analytische Problem wie die Verbindung **85** auf. Eine eindeutige Konfigurationsanalyse ist mit der ^1H -NMR-Spektroskopie nicht möglich, weil die Signale nicht mehr komplett aufgelöst werden. Eine Röntgenstrukturanalyse ist ebenfalls nicht möglich, da das Produkt **108** ein farbloses Öl ist. Geht man aber davon aus, daß der *exo*-Übergangszustand (Abbildung 3.4) wieder bevorzugt wird, so kann aus Analogiebetrachtungen die Konfiguration

³ Ob die Stereoselektion ausschließlich auf das Menthon-Auxiliar zurückzuführen ist, wird in Abschnitt 3.1.7 behandelt.

zugeordnet werden. Es bildet sich eine D-Konfiguration am peptidischen stereogenen Zentrum aus.

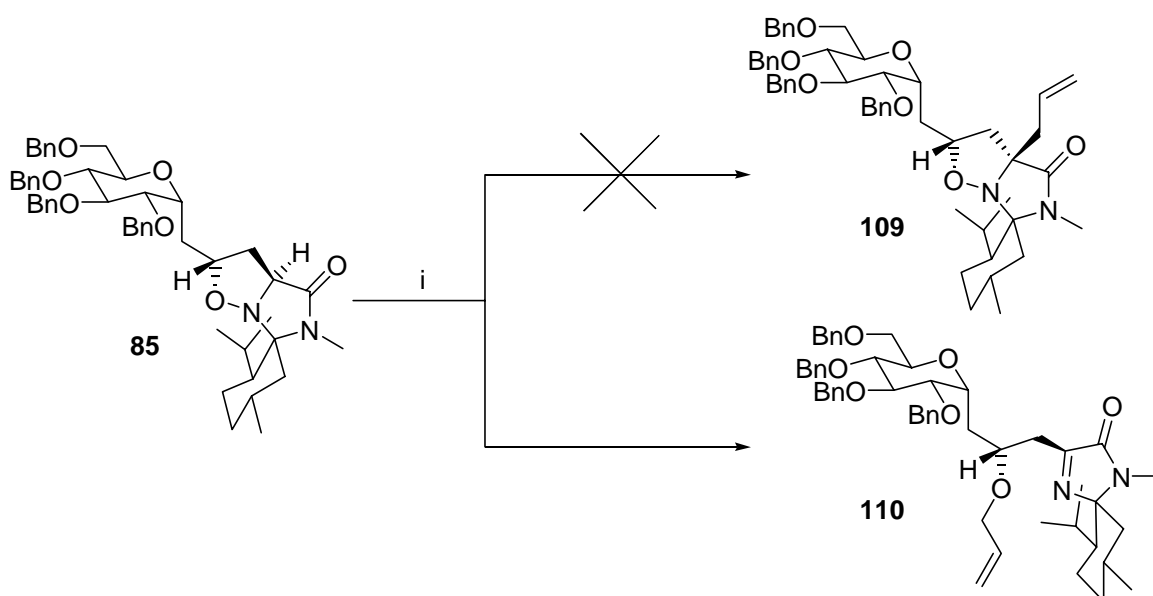
Es läßt sich also selektiv die D- oder die L-Konfiguration, über die Wahl der enantiomeren Form des Menthosan-Nitrons, erzeugen. Damit sind die Grundanforderungen aus der Aufgabenstellung erfüllt:

- eine breite Zucker-Edukt-Palette ist einsetzbar,
- α - und β -selektive Synthese ist möglich,
- unterschiedliche Aminosäuren sind anknüpfbar (durch unterschiedliche Alkenylketten),
- unterschiedliche Schutzgruppen (Ac, Bn) sind einsetzbar,
- selektiv D- und L-Aminosäuren sind erzeugbar.

3.1.5 Versuche zur Quaternisierung der α -Aminosäure

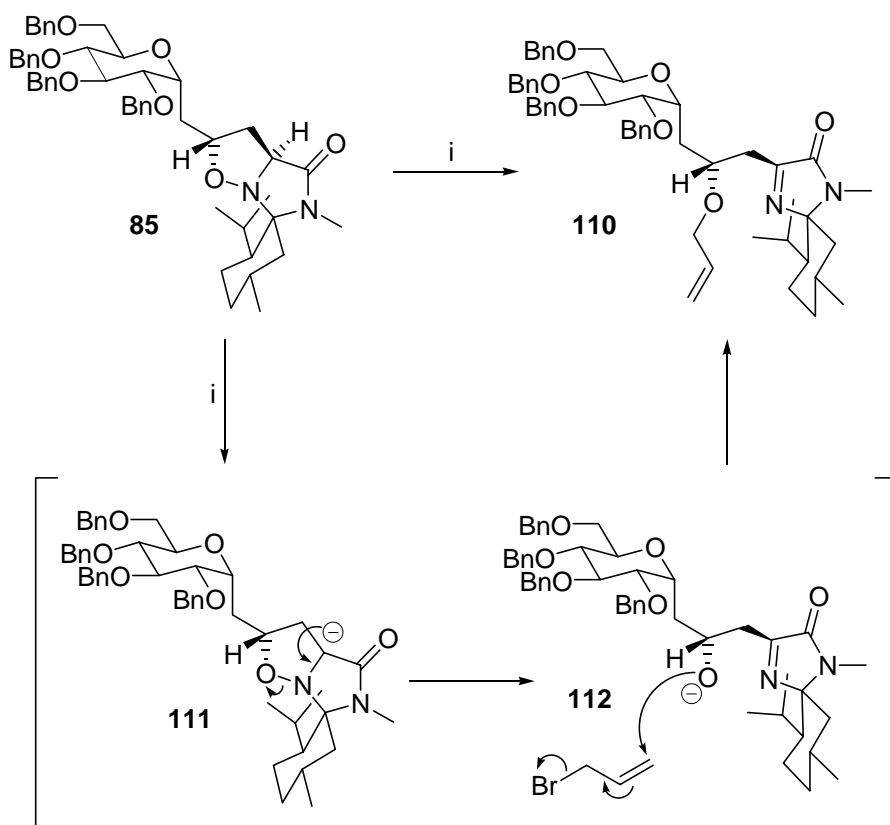
Wie bereits in der Synthesestrategie (Abschnitt 1.1) aufgeführt, soll geprüft werden, ob das Menthosan-Auxiliar auch für eine stereoselektive Quaternisierung der α -Aminosäure dienen kann. Als Edukt für die Untersuchung wurde das Cycloadditionsprodukt **85** verwendet.

In der ersten Untersuchung wurde getestet, ob sich das Cycloadditionsprodukt **85** durch die starke, sterisch gehinderte Base Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS) deprotonieren und mit Allylbromid alkylieren läßt (Schema 3.14).^[89] Hierzu wurde das Cycloadditionsprodukt **85** mit LHMDS bei -78°C deprotoniert und bei -55°C mit Allylbromid versetzt. Nach Analyse des Produktes wurde festgestellt, daß sich nicht das Produkt **109** sondern das Produkt **110** in einer Ausbeute von 60 % gebildet hat.



Schema 3.14: Quaternisierungsversuche der Verbindung **85**, i) LHMDS, -55°C , $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$.

Das Produkt **110** wird durch eine basische Ringöffnung des Isoxazolidin-Ringes mit gleichzeitiger Schützung der freiwerdenden Hydroxygruppe gebildet. Der Befund ist nicht sofort einsichtig, aber bei genauer Verfolgung der Reaktion nachvollziehbar. Die Base deprotoniert an der α -Position der Aminosäure (Schema 3.15). Die negative Ladung verschiebt sich zwischen die C-N Bindung und öffnet dadurch die N-O-Bindung. Die negative Ladung befindet sich dann am Sauerstoff und wird durch das Allylbromid abgefangen. Es bildet sich so der Allylether und das α,β -ungesättigte Amid **110** aus.

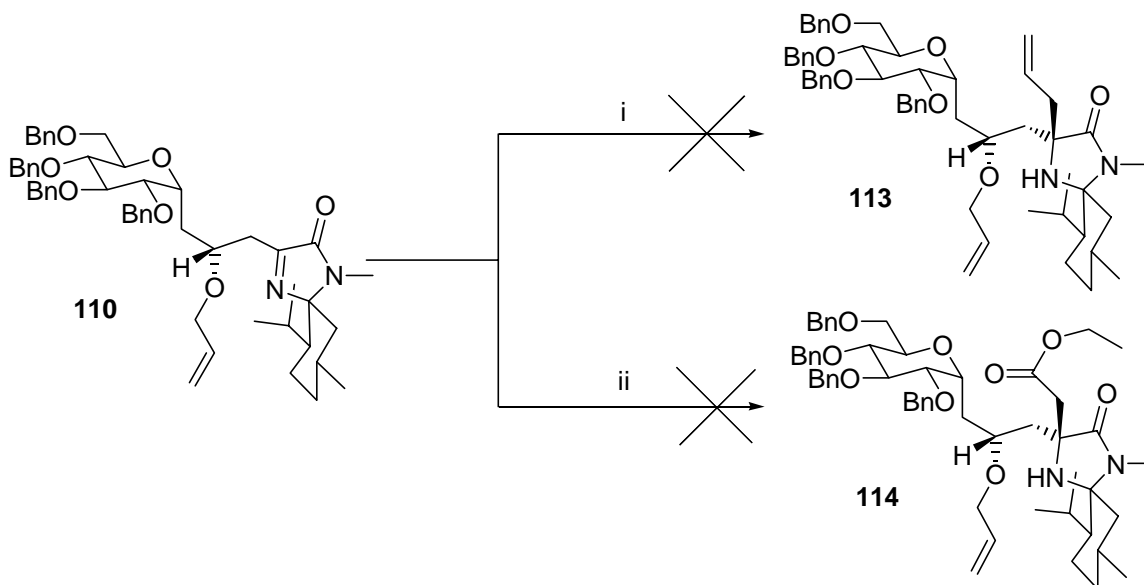


Schema 3.15: Mechanistische Erklärung des Nebenproduktes **110**, i) LiHMDS, -55°C , $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$.

Zu der Reaktion hat es mehrere Versuche gegeben, um die Bildung des Nebenproduktes **110** zu unterbinden und so das gewünschte Produkt **109** zu bilden. Es wurde die Reaktionstemperatur auf -78°C abgesenkt, und das Nukleophil von Allylbromid auf Methyljodid bzw. Benzylbromid verändert. Keine Veränderung führte zum gewünschten Produkt **109**.

Für weitere Quaternisierungsversuche schien das gebildete Imin **110** gut geeignet zu sein.^[90,91,92]

Es wurde versucht, die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **110** in der α -Position über eine Grignard- oder Reformatzky-Reaktion zu funktionalisieren. In Schema 3.16 sind die Synthesebemühungen hierzu dargestellt.



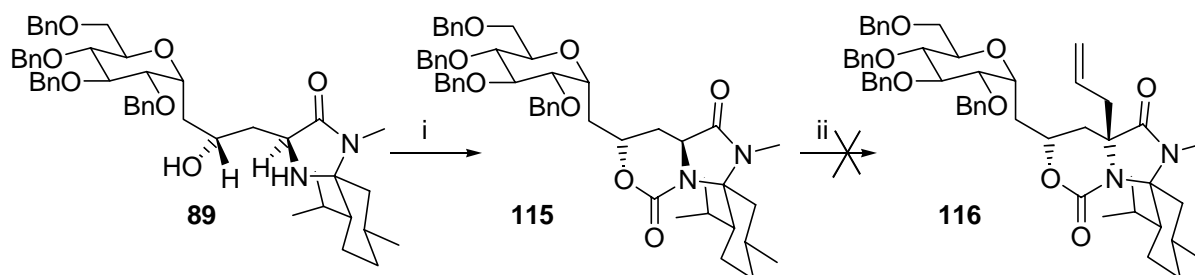
Schema 3.16: Darstellung der Quaternisierungsversuche über eine Grignard- oder eine Reformatzky-Reaktion, i) $\text{C}_3\text{H}_5\text{MgBr}$, -78°C , ii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Zn.

Die Grignard-Reaktion (Schema 3.16, Reaktionspfeil i) wurde bei -78°C durchgeführt.^[93] Es kam aber unter den Reaktionsbedingungen zu keiner Reaktion. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur fanden eine Vielzahl undefinierter Reaktionen statt. Als Optimierung wurde versucht, die α -Position der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung bei -78°C zu aktivieren. Es wurden Lewis-Säuren zugegeben, die sich an den Stickstoff der β -Position komplexieren und so die α -Position aktivieren sollten. Der Einsatz der Lewis-Säuren $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ und TMSOTf ergab aber lediglich eine Zersetzung des Produktes.

Die Reformatzky-Reaktion (Schema 3.16, Reaktionspfeil ii) wurde mit Bromessigsäureethylester und Zink durchgeführt.^[57,94] Die Organozink-Verbindung läßt sich aber nicht mit der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **110** zur Reaktion bringen. Auch hier wurde die Temperatur von Raumtemperatur bis 40°C variiert, wobei jedoch keine Reaktion stattfand. Das Edukt konnte vollständig zurückgewonnen werden.

Da alle Funktionalisierungsversuche der Verbindung **110** gescheitert sind, muß davon ausgegangen werden, daß das sehr günstig scheinende Edukt **110** nicht zur Quaternisierung der Aminosäure geeignet ist.

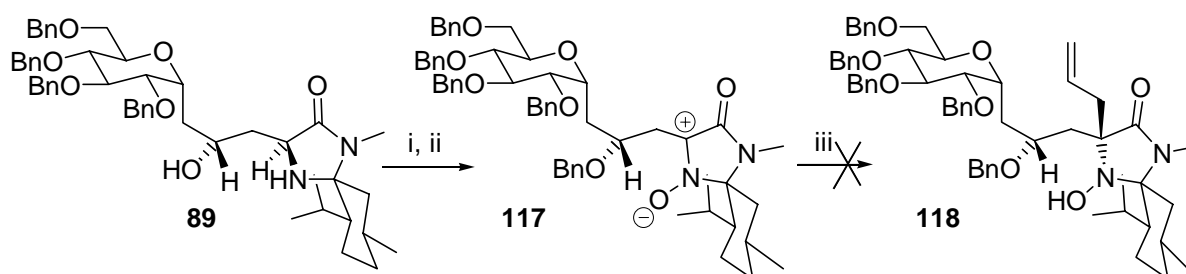
Die weiteren Quaternisierungsversuche gehen von dem in Abschnitt 1.3 geöffneten Cycloadditionsprodukt **98** aus. Wie oben beschrieben, spaltet sich das *N,O*-Acetal und das Amid der Verbindung **98** durch Behandlung mit Base. Deswegen wurde versucht, das bereits geöffnete Produkt **98** als Edukt einzusetzen und es wieder zu einem stabileren Ring zu schließen. Der stabilere Ring sollte dann mit Base deprotoniert und alkyliert werden (Schema 3.17).



Schema 3.17: Darstellung des Alkylierungsversuches von **115**, i) N,N' -CDI, ii) C_3H_5MgBr .

Die Alkohol- und die Aminogruppe der Verbindung **89** lassen sich mit N,N' -Carbonyldiimidazol als Carbamat überbrücken, aber das entstandene Produkt **115** kann nicht deprotoniert und zur Verbindung **116** alkyliert werden.^[95] Es wurden die Basen LDA und KHMDS verwendet und die Temperaturen von -78°C bis -55°C variiert. In allen Fällen wurde nur eine Zersetzung des Eduktes **115** festgestellt.

Der letzte Quaternisierungsversuch beginnt ebenfalls mit der geöffneten Cycloadditionsverbindung **89**. Es wurde versucht, die freie OH-Gruppe als Benzylether zu schützen und die Aminogruppe über ein Nitron zu aktivieren. Das aktivierte Nitron sollte so in einer Grignard-Reaktion unter den analogen Reaktionsbedingungen wie in den vorhergegangenen Reaktionen alkyliert werden (Schema 3.18).^[57]



Schema 3.18: Darstellung des Alkylierungsversuches des Nitrons **117**, i) NaH , BnBr , ii) $m\text{-CPBA}$, iii) C_3H_5MgBr .

Die OH-Gruppe der Verbindung **89** läßt sich problemlos als Benzylether schützen und die Aminogruppe mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zum Nitron **117** oxidieren. Die Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es wurden auch hier mehrere Temperaturen von -55°C bis Raumtemperatur getestet, aber es konnte in keinem Fall eine Reaktion beobachtet werden.

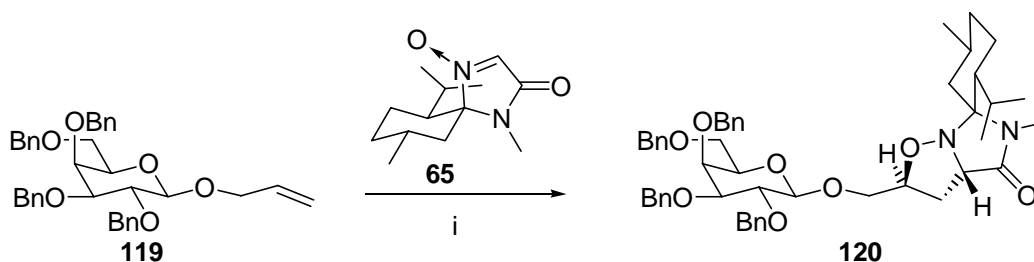
Da alle untersuchten Verfahren nicht zu den gewünschten quartären Verbindungen reagierten, muß davon ausgegangen werden, daß es nicht möglich ist, die Cycloadditionsprodukte zu quaternisieren.

3.1.6 Übertragung der Ergebnisse auf die Synthese von *O*-glycosylierten Aminosäuren

Nachdem sich die Cycloadditionsreaktion als gute Möglichkeit für die Herstellung der *C*-glycosylierten Aminosäuren herausgestellt hat, ist zu prüfen, ob sich das gute Ergebnis auch auf die *O*-glycosylierten Aminosäuren übertragen läßt.

Um diesen Sachverhalt zu testen, wurden zwei verschiedene Zucker-*O*-Allyl-Derivate hergestellt: das β -*O*-Allyl-GlcNAc **121** und das β -*O*-Allyl-Galactose-Derivat **119**. Beide Derivate sind sehr leicht herzustellen.^[96,97] Die ungeschützte Galactose oder das GlcNAc wird in Allylalkohol suspendiert und mit der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt. Wenn sich die Suspension aufgelöst hat, ist die Reaktion beendet und das Lösungsmittel kann entfernt werden. Das gebildete Rohprodukt kann direkt zur Schützung der freien OH-Gruppen eingesetzt werden. In der Versuchsreihe wurden Benzyl- und Acetat-Schutzgruppen verwendet.

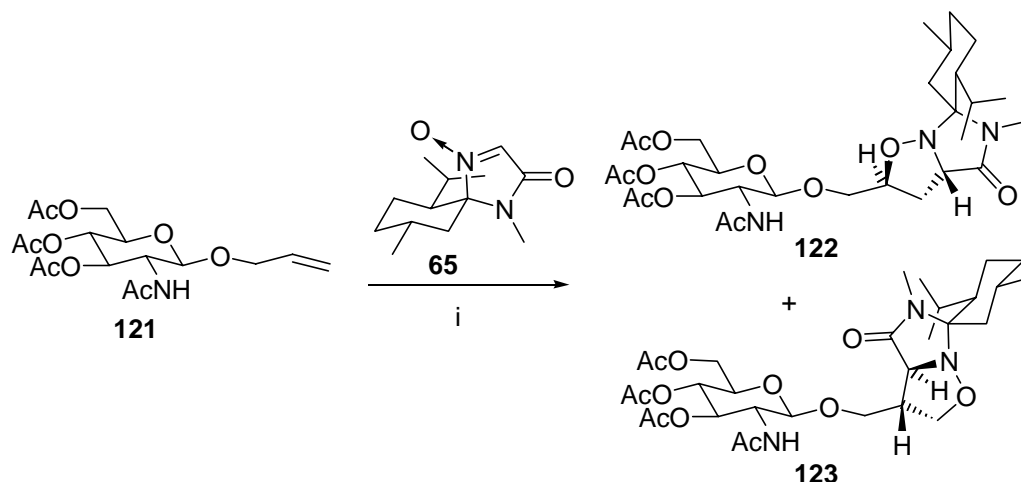
Schema 3.19 zeigt das Galactose-Derivat **119**, das mit dem (–)-Menthosan-Nitron **65** zur Reaktion gebracht wurde. Die Durchführung ist analog zu den *C*-glycosylierten Aminosäuren. Es bildet sich ebenfalls nur ein diastereomerenreines Regioisomer in einer Ausbeute von 84 %.



Schema 3.19: Darstellung der Cycloaddition von (–)-Nitron **65** und dem Galactose-Derivat **119**, i) Toluol 110°C, 2 d.

Schema 3.20 zeigt die Cycloaddition des GlcNAc-Derivates **121** an (–)-Menthosan-Nitron **65**. Die Durchführung ist analog zu den anderen Cycloadditionen. Die ermittelten Produkte weisen aber auf ein anderes Versuchsergebnis hin. Es bilden sich zwei Regioisomere (**122** und **123**), die diastereomerenrein sind. Die beiden Regioisomeren **122** und **123** werden in einem Verhältnis

von 4:1 gebildet und lassen sich durch Säulenchromatographie trennen. Die Gesamtausbeute der beiden Isomeren beträgt 80 %.



Schema 3.20: Darstellung der Cycloaddition von *O*-Allyl-GlcNAc mit (-)-Menthosan-Nitron zu den Produkten **122** und **123** (**122/123** = 4/1), i) Toluol 110°C, 2 d.

Der Befund ist sehr verwirrend, weil beim *C*-Alkenyl-GlcNAc-Derivat lediglich ein Regioisomer beobachtet wurde. Eine Erklärung ist ein begünstigter Übergangszustand zur Bildung des Nebenproduktes **123**. Abbildung 3.5 zeigt zwei mögliche Übergangszustände bei der Anlagerung von (-)-Menthosan-Nitron an die Doppelbindung von **121**.

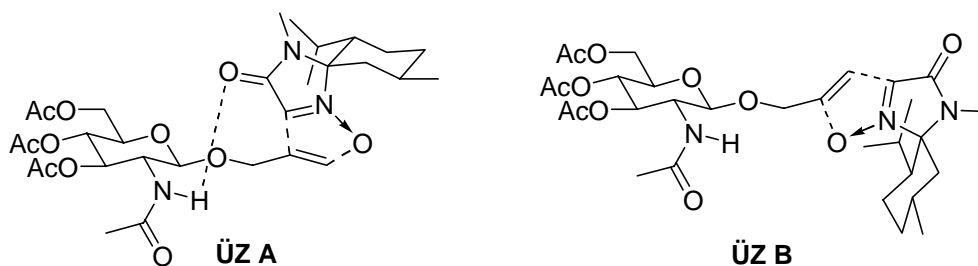
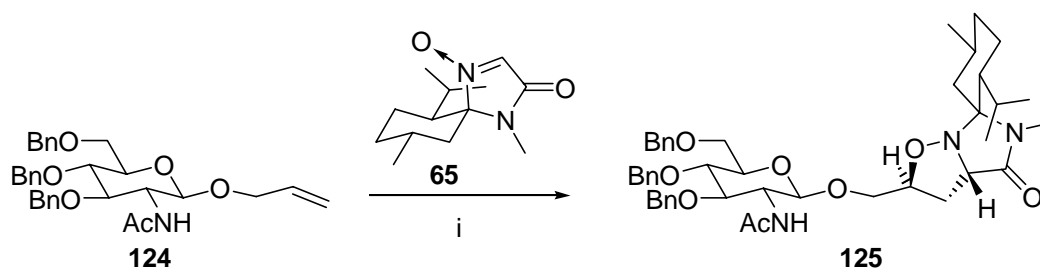


Abbildung 3.5: Mögliche Übergangszustände während der Cycloaddition von *O*-Allyl-GlcNAc und (-)-Menthosan-Nitron.

In Analogie zu vorherigen Versuchen (Abschnitt 1.1.2) kann geschlossen werden, daß in den beiden Übergangszuständen (Abbildung 3.5) wahrscheinlich wieder der *exo*-Übergangszustand durchlaufen wird. Im Übergangszustand **A** kommt es eventuell zur Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung, die den nicht begünstigten Übergangszustand teilweise stabilisieren kann. Der Übergangszustand **B** gibt die Bildung des Hauptproduktes wieder.

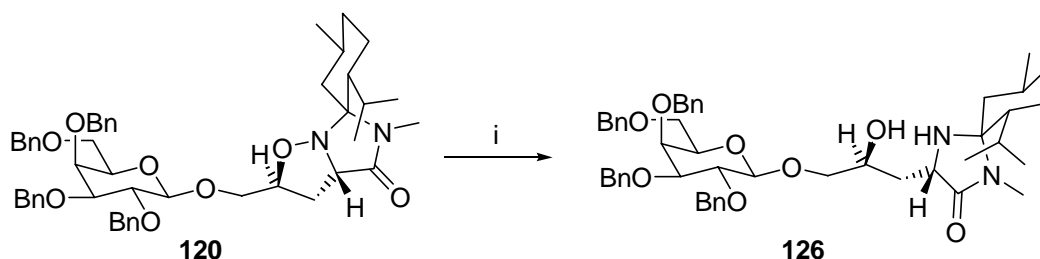
Um die Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung zu unterbinden, wurden die Hydroxygruppen des GlcNAc-Derivats **121** mit sterisch anspruchsvolleren Benzylethern

geschützt. Das Versuchsergebnis ist in Schema 3.21 wiedergegeben. Es entsteht nur das gewünschte Diastereoisomer **125**. Die Bildung des zweiten Regioisomers wurde vollständig unterbunden. Scheinbar sind die Benzylgruppen groß genug, um das Nitron **65** weit genug vom NH des GlcNAc-Derivates **124** fernzuhalten, so daß sich keine Wasserstoff-Brückenbindung mehr ausbilden kann.



Schema 3.21: Darstellung der Reaktion von (-)-Menthon **65** und dem GalNAc-Derivat **124**, i) Toluol 110°C, 2 d.

Der nächste Reaktionsschritt in der Aminosäure-Synthese ist die reduktive N-O-Bindungsspaltung mit SmI_2 . Schema 3.22 zeigt, daß unter den gleichen Bedingungen, wie bei den C-glycosylierten Aminosäuren eine Spaltung mit SmI_2 möglich ist. Die Ausbeuten sind mit 74 % ebenfalls recht hoch.



Schema 3.22: N-O-Bindungsspaltung des Galactosederivats **120**, i) SmI_2 , THF/MeOH.

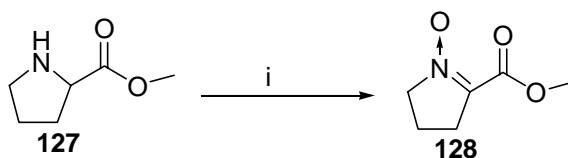
Das Versuchsergebnis verdeutlicht noch einmal, wie selektiv und schonend die SmI_2 -Spaltung ist. So werden das Acetal, das Aminoal, die Benzylether und das Amid toleriert.

Die Synthese wurde an dieser Stelle abgebrochen, da die weitere Spaltung unter Verwendung von Säuren und Basen verläuft, die das Acetal an C-1 zerstören würden. Aber es konnte generell gezeigt werden, daß die Synthese theoretisch auf die O-glycosylierten Aminosäuren übertragen werden kann.

3.1.7 Herstellung von glycosylierten Aminosäuren mit anderen Nitronen

Die hohen Selektivitäten der [2+3]-Cycloaddition von Menthosan-Nitron mit Kohlenhydrat-Derivaten lassen zwei Fragen aufkommen: Ist das chirale Menthon-Auxiliar für die diastereoselektive Einführung von Glycin notwendig, oder reicht der chirale Zuckerbaustein für eine diastereoselektive Synthese bereits aus?

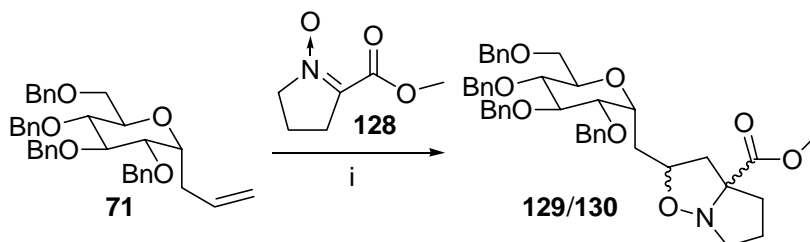
Genügt der Zuckerbaustein, so ist eine wesentlich größere Auswahl an Nitronen gegeben, da von jeder Aminosäure das Nitron erzeugt werden kann.^[98,99] Um das zu testen, wurde die Aminosäure Prolin zum Nitron oxidiert (Schema 3.23). Das Prolin wurde ausgewählt, weil es eine cyclische Aminosäure ist und somit ein einheitliches Nitron bildet. Bei acyclischen Aminosäuren muß zwischen den *cis*- und *trans*-Nitronen unterschieden werden.



Schema 3.23: Darstellung der Nitronherstellung aus Prolin **127**, i) H_2O_2 , $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

Zur Herstellung des Prolin-Nitrons **128**, wird Prolinmethylester **127** in einem Ethanol/Wasser-Gemisch gelöst und mit H_2O_2 , unter Verwendung von $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator, oxidiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wird das Prolin-Nitron **128** in einer Ausbeute von 60 % erhalten.

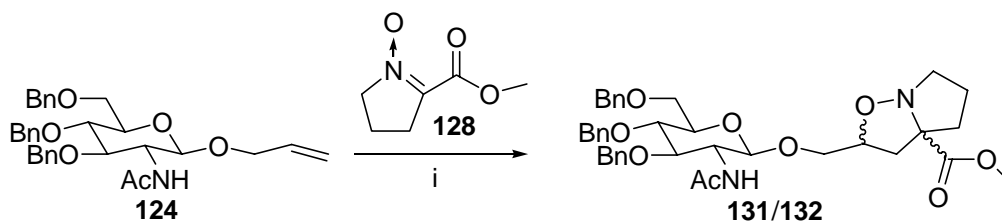
Für die vorgesehenen Cycloadditionen wurde das β -C-Allyl-Glucose-Derivat **71** und das α -O-Allyl-GlcNAc-Derivat **124** verwendet. Mit den ausgewählten Derivaten sollte eine möglichst große Strukturvielfalt abgedeckt werden. Die Substanzen unterscheiden sich durch eine α - und β -Konformation an der Position C-1, durch eine *N*-Acetyl-Gruppe an C-2 und durch einen *O*- und *C*-gebundenen Allylrest. Das Schema 3.24 zeigt die Cycloaddition des β -C-Allyl-Derivates an das Prolin-Nitron **128**. Die Cycloaddition erfolgt analog zu den anderen Cycloadditionen. Der Zuckerbaustein und das Nitron **128** werden äquimolar in Toluol gelöst und zwei Tage auf 110°C erhitzt.^[100] Nach säulenchromatographischer Reinigung wird ein nicht einheitliches Produkt in einer Ausbeute von 69 % erhalten. Die folgende ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, daß die erhaltenen Produkte keine Regioisomere sondern zwei Stereoisomere im Verhältnis von 1:1 sind. Welche diastereomeren Verbindungen sich gebildet haben, konnte nicht festgestellt werden.



Schema 3.24: Darstellung der Cycloaddition von dem Prolin-Nitron **128** mit dem C-Allyl-Zucker-Derivat **71**, i) Toluol, 110°C, 2 d.

Die Diastereoisomeren **129** und **130** konnten nicht durch Säulenchromatographie oder HPLC getrennt werden.

Die gleichen Ergebnisse lieferte das β -O-Allyl-GlcNAc-Derivat **124** in der [2+3]-Cycloaddition mit dem Prolin-Nitron **128** (Schema 3.25). Es wurde ein Regioisomer und zwei Diastereoisomere (im Verhältnis 1:1) beobachtet. Die Reaktion wurde analog der oben beschriebenen Reaktion durchgeführt. Die Ausbeute ist mit 72 % ebenfalls gut.



Schema 3.25: Darstellung der Cycloaddition von dem Prolin-Nitron **128** an das O-Allyl-GlcNAc-Derivat **124**, i) Toluol, 110°C, 2 d.

Die diastereomeren Verbindungen **131** und **132** konnten wieder nicht durch Säulenchromatographie oder HPLC getrennt werden. Eine Identifizierung war somit auch nur über das ^{13}C -NMR-Spektrum möglich.

Es wurde also festgestellt, daß die [2+3]-Cycloaddition von Prolin-Nitron **128** und den Kohlenhydratbausteinen **71** und **124** zwar in guten Ausbeuten und einer hohen Regioselektivität erfolgt, aber es bilden sich jeweils zwei Diastereomere im Verhältnis von 1:1. Aus den Ergebnissen muß geschlossen werden, daß der Kohlenhydrat-Baustein nicht als chirales Auxiliar dienen kann und man auf die chiralen Nitron-Auxiliare angewiesen ist.

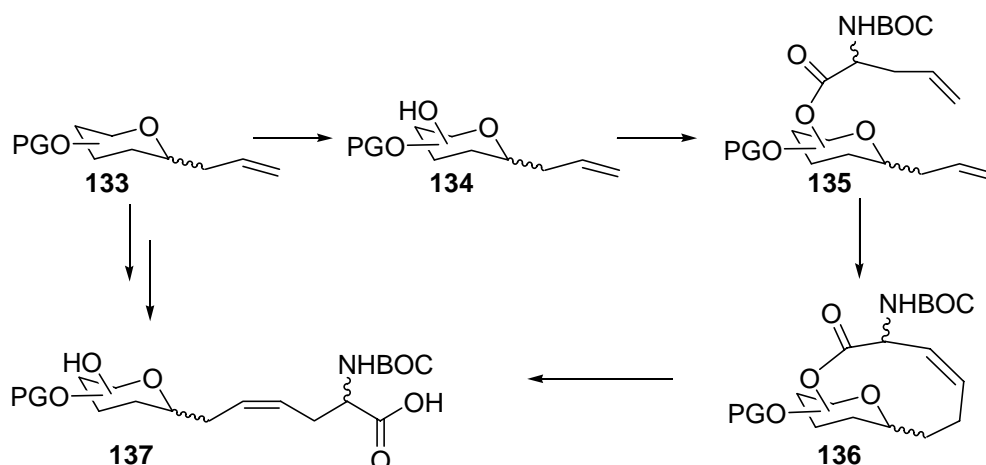
3.2 Herstellung von C-glycosylierten Aminosäuren über eine Grubbs-Olefinmetathese

Wie bereits in den einleitenden Worten zum Kapitel 3 erwähnt wurde, soll die Synthese zu C-glycosylierten Aminosäuren mit einem Zuckerbaustein, der am anomeren Zentrum eine Alkenylseitenkette trägt, beginnen. Die Kohlenhydratbausteine sollen über eine Grubbs-Olefinmetathese mit Aminosäuren verknüpft werden, die ebenfalls eine Doppelbindung besitzen. Die Synthese soll mehrere Kriterien erfüllen:

- hohe Ausbeuten,
- geringe Katalysatormengen,
- einfache Durchführung.

Die Grubbs-Olefinmetathese kann generell inter- oder intramolekular durchgeführt werden.^[101,102,103,104,105] Sollen aber die geforderten Kriterien in einer Synthese untergebracht werden, so ist es sinnvoll, die Grubbs-Olefinmetathese über einen intramolekularen Ringschluß durchzuführen, weil bei einer intermolekularen Grubbs-Olefinmetathese mehr Katalysator benötigt wird und sich Produktgemische durch Dimerisierungen ergeben können.

Das Schema 3.26 zeigt die Synthesestrategie, die aus dieser Überlegung heraus entwickelt worden ist. An dem vollständig geschützten Zucker-Alkenyl-Derivat **133** soll selektiv eine Hydroxy-Schutzgruppe abgespalten werden. Das erhaltene Monohydroxy-Zuckerderivat **134** soll dann mit der benötigten ungesättigten Aminosäure verestert werden. Das resultierende Molekül **135** erhält so zwei terminale Doppelbindungen, die über eine Ringschlußmetathese (RCM) abreagieren sollen. Der ausgebildete Cyclus **136** soll im letzten Syntheseschritt an der Esterfunktion gespalten werden und so die C-glycosylierte Aminosäure **137** ausbilden.



Schema 3.26: Darstellung der Synthesestrategie zur Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren mittels Ringschlußmetathese.

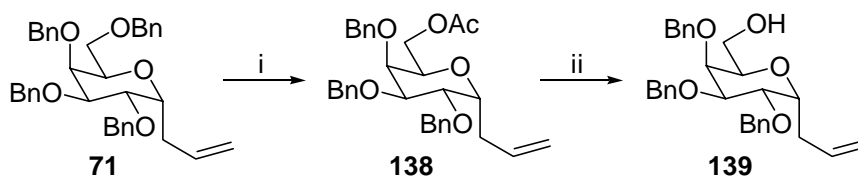
Der Schlüsselschritt in der Synthesestrategie ist die intramolekulare Grubbs-Olefinmetathese. Sie sollte in hohen Ausbeuten verlaufen und selektiv nur intra- und nicht intermolekular reagieren. Weiterhin muß der Grubbs-Katalysator eine Vielzahl an funktionellen Gruppen tolerieren, z.B. Amide oder Carbamat-Gruppen.

Über die oben beschriebene Synthesestrategie sollen noch weitere außer der genannten Aminosäure angeknüpft werden, die bereits quaternisiert sind. Des weiteren gilt es zu testen, ob mit der Synthesestrategie auch Glycokonjugate mit ungesättigten Carbonsäuren oder Aminen hergestellt werden können.

Fernerhin sieht die Synthesestrategie vor, daß nach Abschluß der Synthese wiederum eine OH-Gruppe ungeschützt anfällt, die so die Möglichkeit bietet, die C-glycosylierte Aminosäure an eine feste Phase anzuknüpfen.

3.2.1 Synthese der Zucker- und Aminosäure-Edukte

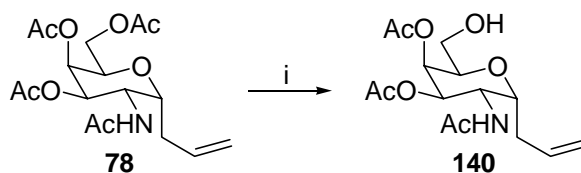
Die verwendeten Kohlenhydratbausteine sind die gleichen, die bereits in der [2+3]-Cycloaddition verwendet wurden. Eine Hydroxy-Gruppe muß aber an den Derivaten noch freigelegt werden. Das Schema 3.27 zeigt die selektive Entschützung der OH-Gruppe an C-6 des tetra-benzylgeschützten Galactose-Derivats **71**.^[106,107]



Schema 3.27: Darstellung der selektiven C-6 Entschützung des Galactose-Derivates **71**, i) Ac_2O , TMSOTf, ii) MeOH, Na.

Die selektive Entschützung wird in einem Zweistufenprozess nach *C.-H. Wong* durchgeführt. In der ersten Stufe wird das Galactose-Derivat in Essigsäureanhydrid gelöst und bei 0°C mit katalytischen Mengen an Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt. Nach 5 Minuten ist die Reaktion bereits abgeschlossen und kann aufgearbeitet werden. Das erhaltene, an C-6 acetylierte Rohprodukt **138** kann ohne Reinigung zu dem Produkt **139** gespalten werden. Dazu muß lediglich das Rohprodukt in absolutem Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen an Natrium versetzt werden. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **139** in einer Ausbeute von 85 % erhalten. Die selektive Entschützung wurde zusätzlich auf das β -C-Allyl-Glucose-Derivat **69** und auf das α -C-Allyl-Mannose-Derivat **102** angewendet. Die Durchführung und Ausbeuten waren dabei identisch mit der Entschützung des Galactose-Derivates **71**.

Bei dem acetylgeschützten GlcNAc-Derivat **78** gestaltet sich die selektive Entschützung der C-6 Position wesentlich schwieriger, da eine chemische Differenzierung der einzelnen Acetylgruppen im Normalfall nicht möglich ist. In der vorliegenden Dissertation wurde deswegen eine lipasenkatalysierte Entschützung der C-6-Position gewählt (Schema 3.28).^[98]



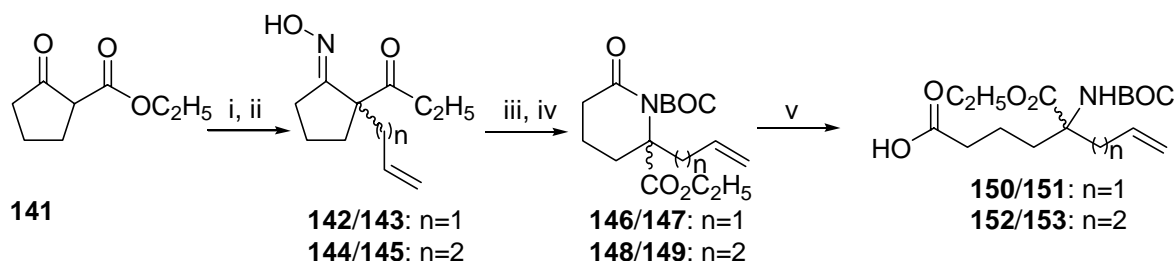
Schema 3.28: Darstellung der lipasenkatalysierten Esterspaltung an C-6, i) Lipase *Candida Cylindracea*, CH_3CN /Phosphatpuffer (pH 5).

Die lipasenkatalysierte Esterspaltung ist für das vorliegende GlcNAc-Derivat nicht literaturbekannt. Die Entschützung wurde in einem Acetonitril/Phosphat-Puffer-Gemisch bei pH 5 und mit der Lipase *Candida Cylindracea* durchgeführt. Die Suspension wurde 72 Stunden auf 40°C erhitzt. Nach Filtration und säulenchromatographischer Reinigung wurde das selektiv entschützte Derivat **140** in einer Ausbeute von 87 % erhalten.

Die selektive Acetyl-Esterspaltung an C-6 ist sehr stark pH-Wert abhängig. Wird der pH-Wert auf pH 4 abgesenkt, so beobachtete man keine Monoentschüttung an C-6 sondern eine zweifache Esterspaltung an C-6 und C-4.

Bei den benötigten ungesättigten Aminosäuren kann im einfachsten Fall auf das kommerziell erhältliche enantiomerenreine D- oder L-Allylglycin zurückgegriffen werden. Die benötigten quartären Aminosäuren müssen dagegen synthetisiert werden (Schema 3.29).

Die quartären Aminosäuren **150/151** und **152/153** lassen sich sehr einfach aus dem β -Ketoester **141** herstellen.^[108,109] Der β -Ketoester wird durch Base deprotoniert, mit den benötigten Alkenylhalogeniden nukleophil substituiert und mit Hydroxylammoniumhydrochlorid zum Oxim **142/143** oder **144/145** umgesetzt. Die erhaltenen Oxime lagern nach Tosylierung säurekatalysiert in einer Beckmann-Umlagerung zu den Lactamen um. Nach BOC-Schüttung der Lactame werden die Verbindungen **146/147** bzw. **148/149** erhalten. Die benötigten Säuren **150/151** und **152/153** werden durch eine basische Lactamöffnung mit LiOH aus den Lactamen **146/147** bzw. **148/149** hergestellt.



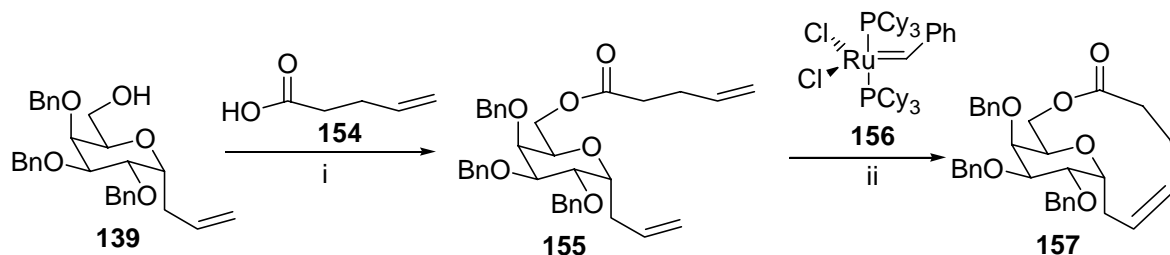
Schema 3.29: Darstellung der Synthese zu den quartären Aminosäuren **150/151** und **152/153**, i) NaOH, C₃H₅Br bzw. C₄H₇Br, ii) a) NH₂OH·HCl, b) TsCl, Py iii) Kieselgel, iv) NaH, BOC₂O, v) LiOH.

Die so durchgeführte Synthese zu den α,α' -disubstituierten Aminosäuren läßt eine sehr hohe Variabilität zu. Zum einen kann die Größe des Lactamringes verändert werden und zum anderen die Länge der Alkenylseitenkette. Eine weitere Besonderheit der Synthese ist, daß die racemischen Lactame **146/147** bzw. **148/149** durch eine kinetische Racematspaltung mit Lipase getrennt werden können.^[110] In der vorliegenden Dissertation wurde die Racemattrennung aber nicht vorgenommen und die entstehenden Säuren **150/151** und **152/153** als Racemat eingesetzt.

Die in diesem Abschnitt geschilderten Edukte sollten den Grundstock für die Grubbs-Olefinmetathese zu den C-glycosylierten Aminosäuren bilden. Weitere benötigte Edukte werden an den Stellen beschrieben, an denen sie zur Anwendung kommen.

3.2.2 Die Grubbs-Olefinmetathese als Schlüsselschritt

Wie bereits in der Synthesestrategie angemerkt, ist die Grubbs-Olefinmetathese der Schlüsselschritt der gesamten Synthese. Um zu prüfen, ob sich die ausgewählten Zucker-Derivate mit dem Grubbs-Katalysator **156** zu einem Bicyclus schließen lassen, wurde das Galactose-Derivat **139** mit 4-Pentensäure **154** umgesetzt (Schema 3.30).



Schema 3.30: Herstellung der bicyclischen Verbindung **157**, i) DCC, DMAP, ii) CH₂Cl₂, 40°C.

Die Pentensäure **154** wurde mit DCC und DMAP an die freie Alkohol-Gruppe des Galactose-Derivates **139** geknüpft. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man den Ester **155** in einer Ausbeute von 85 %. Der nächste Syntheseschritt ist die Grubbs-Olefinmetathese. Der Ester **155** wird hierzu in Dichlormethan gelöst und mit 2.5 mol% Grubbs-Katalysator **156** versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden auf 40°C erhitzt und mit weiteren 2.5 mol% Katalysator versetzt. Die Reaktionslösung wird erneut 12 Stunden auf 40°C erhitzt. Die Reaktion ist dann abgeschlossen und das Produkt **157** kann nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 84 % erhalten werden. Die Durchführung ist sehr einfach und das Produkt wird in hohen Ausbeuten erhalten. Nachteilig erweist sich bei der Reaktionsführung lediglich die Entfernung des Katalysators am Ende der Reaktion. In vereinzelt Fällen ist eine Abtrennung des Katalysators nur sehr schwer durch eine säulenchromatographische Reinigung erreichbar. Alternativ dazu kann aber der Katalysator auch durch Extraktion mit Tris(hydroxymethyl)phosphin entfernt werden.^[111]

Die spektroskopische Analyse des Produktes **157** ergab, daß der Bicyclus diastereomerenrein ist. Im ¹H- und im ¹³C-NMR-Spektrum traten alle Signale nur einfach auf. Weiterhin kann der gebildeten Doppelbindung eine Z-Konfiguration zugeordnet werden, da die Kopplungskonstanten der beiden Protonen an der Doppelbindung einen Wert von 10.0 Hz aufweisen.

Das zufriedenstellende Ergebnis der Grubbs-Olefinmetathese sollte dann auf drei weitere Kohlenhydrat-Derivate (**158**, **161**, **140**) ausgedehnt werden, so daß insgesamt vier unterschiedliche Kohlenhydratbausteine getestet wurden (Abbildung 3.6). Die so erreichte strukturelle Vielfalt kann stichpunktartig festgehalten werden:

- verschiedene Zuckerkonfigurationen (Glucose, Galactose, Mannose und GlcNAc),
- α - und β -konfigurierte Produkte,
- Benzyl- und Acetylschutzgruppen.

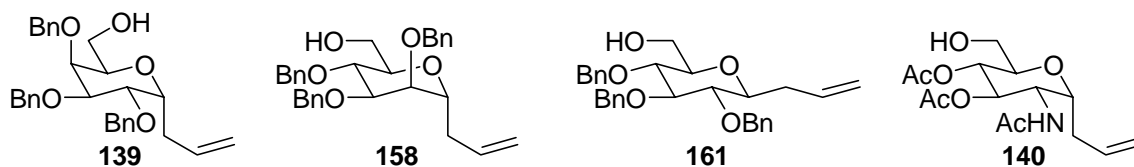
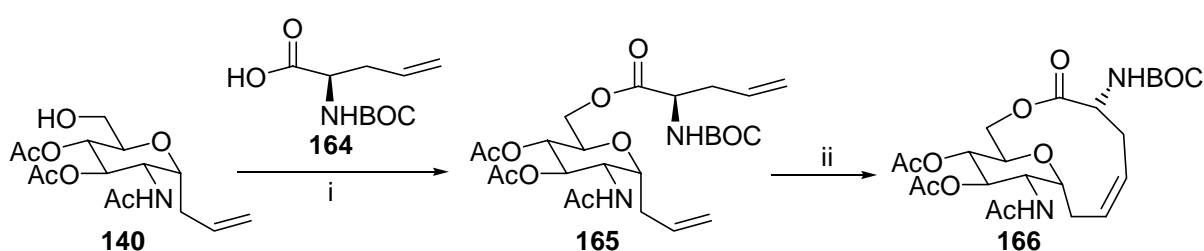


Abbildung 3.6: Verwendete Kohlenhydratbausteine für die Grubbs-Olefinmetathese.

Das Mannose-Derivat **158** und das Glucose-Derivat **161** wurden ebenfalls mit 4-Pentensäure umgesetzt und über eine Grubbs-Olefinmetathese zum Bicyclus geknüpft.⁴ Die Reaktionen wurden analog zu den oben beschriebenen Reaktion durchgeführt. Die Ausbeuten waren mit 82 % und 88 % ebenfalls sehr hoch. Es entsteht auch nur ein Diastereoisomer, wobei die Frage, ob sich eine *Z*- oder eine *E*-Doppelbindung ausgebildet hat, nur durch Analogieschluß mit der vorherigen Ringschlußmetathese (Schema 3.26) bestimmt werden kann. Es bildet sich ebenfalls ein 11-gliederiger Cyclus aus, der vermutlich über eine *Z*-Doppelbindung verknüpft ist. Für die weitere Synthese ist die Konfiguration der Doppelbindung aber unerheblich, da die Doppelbindung im Laufe der Synthese hydriert werden soll und somit die Unterscheidung zwischen *Z*- und *E*-Isomer wegfällt.

Das biologisch interessantere GlcNAc-Derivat **140** wurde nicht mit 4-Pentensäure, sondern mit enantiomerenreinen D-BOC-Allylglycin **164** umgesetzt (Schema 3.31).



Schema 3.31: Darstellung der Synthese zum Bicyclus **166**, i) DCC, DMAP, ii) Grubbs-Kat. **156**, CH_2Cl_2 , 40°C.

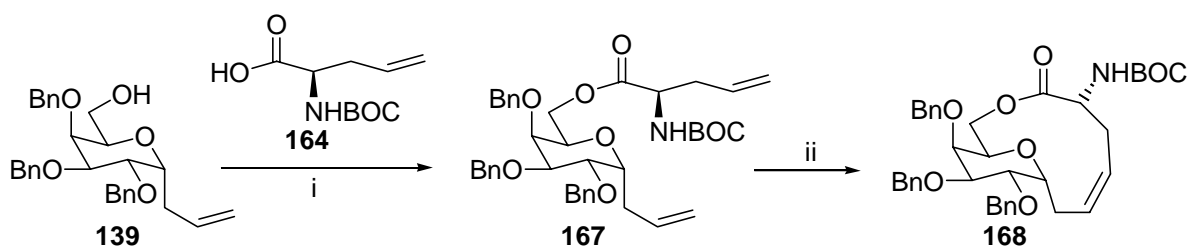
Die Anknüpfung von Allylglycin **164** an das GlcNAc-Derivat **140** erfolgte ebenfalls mit DCC und DMAP in einer guten Ausbeute von 76 %. Bei der Reaktion wurde keine Racemisierung der

⁴ Die Molekülnummern der veresterten und geschlossenen Verbindung sind im Text nicht erwähnt und werden an dieser Stelle aufgezählt: **158** reagiert erst zu **159** und dann zu **160**, **161** reagiert zu **162** und dann zu **163**.

Aminosäure beobachtet. Die Grubbs-Olefinmetathese mußte ebenfalls mit 2×2.5 mol% Katalysator durchgeführt werden, damit sich das bicyclische Produkt **166** in einer Ausbeute von 84 % bildete.

Der Bicyclus **166** besteht ebenfalls aus nur einem Diastereoisomer. Ob sich eine *Z*- oder *E*-Doppelbindung gebildet hat, kann aus dem ^1H -NMR-Spektrum nicht abgeleitet werden. Da der neugebildete Cyclus erneut ein 11-Ring ist, liegt die Vermutung nahe, daß sich wieder eine *Z*-Doppelbindung gebildet hat.

Das gleiche Ergebnis wurde bei der Umsetzung von D-BOC-Allylglycin mit dem Galactose-Derivat **139** erhalten (Schema 3.32).

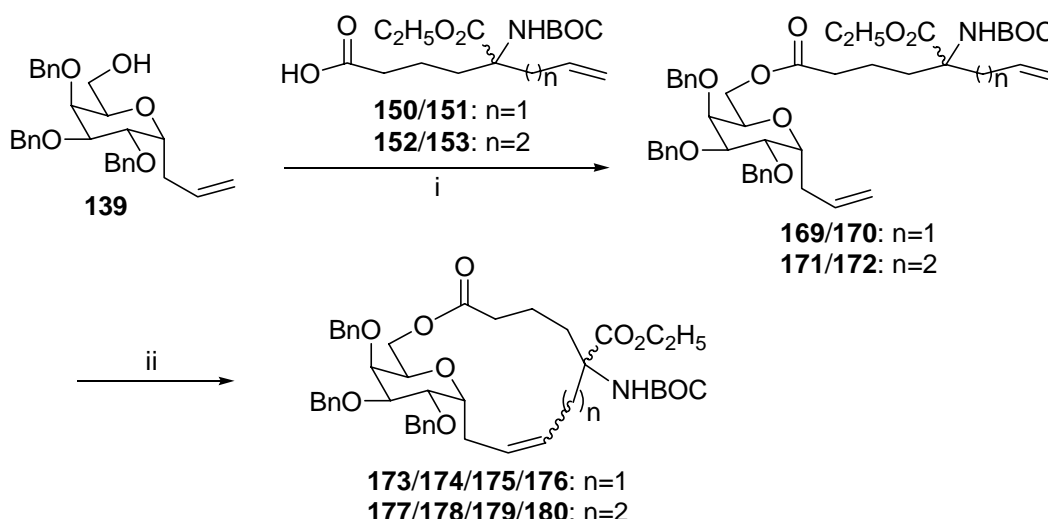


Schema 3.32: Darstellung der Synthese zum Bicyclus **168**, i) DCC, DMAP, ii) Grubbs-Kat. **156**, CH_2Cl_2 , 40°C .

Die Ausbeuten waren mit 71 und 80 % gut. Es bildete sich ein Diastereoisomer aus, das nicht eindeutig als *E*- oder *Z*-Isomer identifiziert werden kann.

Da alle verwendeten Kohlenhydrate analog reagierten und die Ausbeuten fast identisch waren, wurde für die weiteren Untersuchungen nur noch das Galactose-Derivat **139** als Edukt verwendet. In der nächsten Untersuchung sollte getestet werden, ob sich über die Grubbs-Olefinmetathese die quartären Aminosäuren **150/151** und **152/153** anknüpfen lassen.

Dazu wurden die Aminosäuren analog zu den oben beschriebenen Reaktionen angeknüpft und mittels des Grubbs-Katalysators **156** zum 14- bzw. 15-gliedrigen Ring verbunden (Schema 3.33). Die Ausbeuten lagen in allen Fällen zwischen 70 und 80 %. Es bilden sich jeweils vier diastereoisomere Verbindungen aus: die epimeren Aminosäuren und eine *Z*- und *E*-Doppelbindung. Die Diastereoisomere lassen sich nicht durch Säulenchromatographie oder HPLC trennen. Eine Analyse des Produktes konnte nur mittels ^1H -NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie vorgenommen werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum konnten zwar alle charakteristischen Signale, wie z.B. die Estergruppe, BOC-Gruppe, Bn-Gruppen, interne Doppelbindung und die Abwesenheit von terminalen Doppelbindungen, beobachtet werden, aber die Signale waren alle vierfach aufgespalten und somit schlecht zuweisbar.

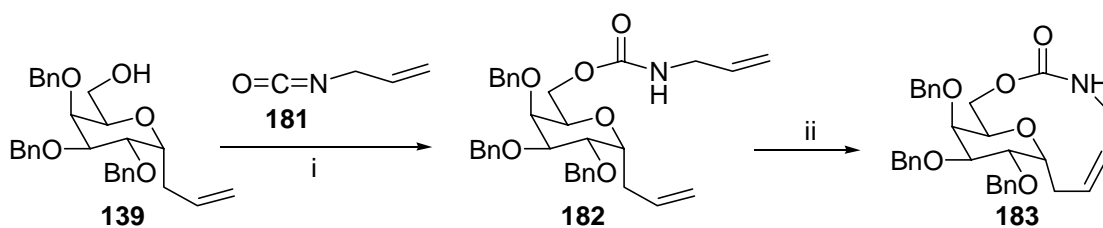


Schema 3.33: Anknüpfung der quartären Aminosäuren **150/151** und **152/153** an das Galactose-Derivat **139**, i) DCC, DMAP, ii) Grubbs-Kat. **156**, CH_2Cl_2 , 40°C .

Es konnte generell gezeigt werden, daß quartäre Aminosäuren über eine Ringschlußmetathese an einen Kohlenhydratbaustein gebunden werden können. Die ausgewählten Aminosäuren besitzen unterschiedlich lange Alkenylseitenketten. Dadurch werden an die Position C-1 des Zuckergerüsts unterschiedliche Aminosäuren gebunden. Für den Fall $n=1$, ist die isostere Verbindung zu 5-Hydroxynorvalin als Aminosäure gebunden. Für $n=2$, ist die isostere Verbindung zu 6-Hydroxynorleucin an den Zuckerbaustein gebunden. Die beiden Homologen sind die einzigen, die in der vorliegenden Dissertation verwendet wurden. Denkbar ist aber, daß am Zucker-Derivat und an der Aminosäure eine Vinylkette einführt wird und man so zu den isosteren Verbindungen der natürlichen Serin-Verknüpfung gelangt.

Die Länge der Seitenkette der quartären Aminosäuren wird aus der Ringgröße des ursprünglichen Lactams abgeleitet (Schema 3.29). Über die Variation der Ringgröße des Lactams kann die Länge der Seitenketten der quartären Aminosäure verändert werden.

Wird 4-Pentensäure in der Olefinmetathese eingesetzt, so gelangt man nicht zu glycosylierten Aminosäuren, sondern zu Glycokonjugaten. Da die Glycokonjugate auch vielseitig einsetzbar sind (Abschnitt 1.11), soll getestet werden, ob sich auch eine Aminogruppe über eine Alkankette an die Position C-1 des Zuckergerüsts anknüpfen läßt. Zu dem Zweck wurde das Galactose-Derivat **139** mit Allylisocyanat **181** als Carbamat **182** verknüpft und über eine Olefinmetathese zum Bicyclus **183** umgesetzt (Schema 3.34).



Schema 3.34: Herstellung der Glycokonjugatverbindung **183**, i) $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$, ii) CH_2Cl_2 , Grubbs-Kat. **156**, 40°C .

Die Durchführung zu dem Carbamat **182** ist sehr einfach. Das Zucker-Derivat **139** wird in Dichlormethan gelöst und mit Allylisocyanat versetzt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge von Diisopropylethylamin wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach säulenchromatographischer Reinigung das Produkt **182** in 74 %iger Ausbeute erhalten.^[112] Der nächste Schritt, die Olefinmetathese, wurde analog zu den oben beschriebenen Reaktionen durchgeführt. Es setzten sich aber nur minimale Mengen des Eduktes um, so daß die Katalysatormenge auf $3 \times 2.5 \text{ mol\%}$ erhöht wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **183** in einer Ausbeute von 26 % erhalten.

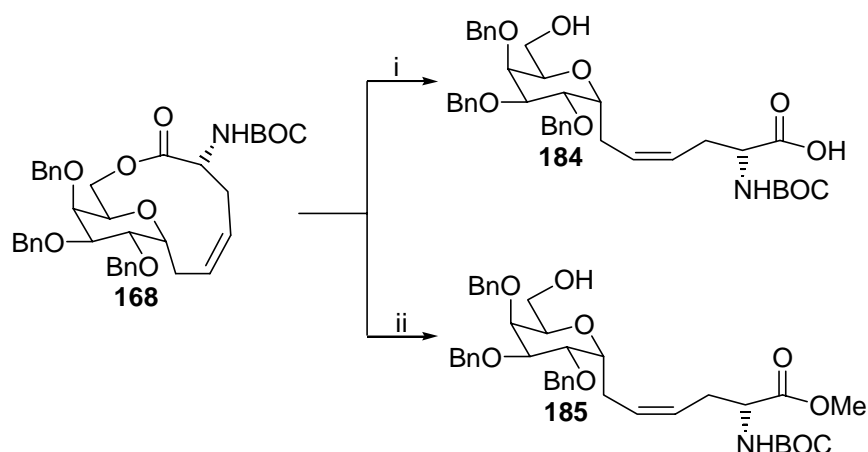
Die niedrige Ausbeute von 26 % ist zwar unbefriedigend, aber im Vergleich zu den Ausbeuten von literaturbekannten intermolekularen Olefinmetathesen akzeptabel. Die Ausbeuten von intramolekularen Grubbs-Olefinmetathesen sind mit geringen Katalysatormengen fast nicht möglich und erst wenn die Katalysatormenge auf 50 mol% angehoben wird, erhält man eine Ausbeute von 57 %.^[113]

Bei der Reaktion bildet sich nur ein Diastereomer, welches im ^1H -NMR-Spektrum nicht eindeutig als *E*- oder *Z*-konfiguriertes Produkt zugeordnet werden kann. Das erhaltene bicyclische Carbamat **183** kann leicht durch Säure in die Zucker-Aminoverbindung umgewandelt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Carbamat aber nicht gespalten.

3.2.3 Öffnung der Ringschlußprodukte zu C-glycosylierten Aminosäuren

Die in Abschnitt 3.2.2 geschlossenen Ringe sind alle, bis auf die Ausnahme **183**, Makrolactone. Die Esterfunktion ist die labilste Stelle in dem Ring und wird somit am einfachsten gespalten. Für die weiteren Untersuchungen wurde lediglich das Galactose-Derivat verwendet, da die Esterspaltung auf die anderen bicyclischen Derivate übertragen werden kann.

Das Schema 3.35 zeigt die Lactonspaltung des Bicyclus **168** mit LiOH und mit Natriummethanolat.



Schema 3.35: Darstellung der selektiven Ringöffnung von Verbindung **168**, i) LiOH, THF/H₂O, ii) NaOCH₃.

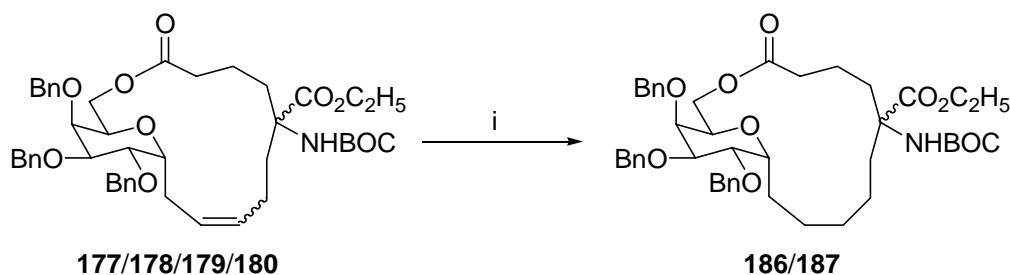
Die Verbindung **168** wird in einem Tetrahydrofuran/Wasser-Gemisch (1/1) gelöst und mit 0.1 N LiOH versetzt. Nach ca. einer Stunde Reaktionszeit ist die Spaltung abgeschlossen und nach Neutralisation und Extraktion mit Dichlormethan wird die Säure **184** quantitativ in analysenreiner Form erhalten. Die Verbindung **184** besitzt eine geschützte Aminogruppe und eine ungeschützte Säuregruppe. Der partiell geschützte Baustein eignet sich somit, direkt in einer Peptidsynthese verwendet zu werden. Die freie OH-Gruppe an der C-6-Position des Zuckers stört die weitere Peptidsynthese nicht. Dies wird aber noch an späterer Stelle erläutert (Schema 3.43).

Die Spaltung mit Natriummethanolat ist ebenfalls sehr einfach. Der Bicyclus **168** wird in Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge an Natrium versetzt. Nach ca. 2 Stunden ist die Umesterung abgeschlossen und der Ester **185** wird analysenrein in quantitativer Ausbeute erhalten. Durch die so durchgeführte Spaltung gelangt man nicht zu der partiell geschützten Aminosäure, sondern zu einer orthogonal geschützten glycosylierten Aminosäure:

- die BOC-Gruppe an der Aminofunktion ist sauer mit Trifluoressigsäure abspaltbar,
- der Methylester ist mit leichten Basen spaltbar,
- die Benzylether sind hydrogenolytisch spaltbar,
- die Doppelbindung lässt sich ebenfalls hydrogenolytisch, aber auch selektiv neben den Benzylethern mit Toluolsulfonhydrazin entfernen.

Die selektive Hydrierung der Doppelbindung ist in den meisten Fällen nicht notwendig, da sie bei der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylether hydriert wird. Sollte sie aber in einer Synthese stören, so kann sie selektiv neben den Benzylethern hydriert werden.

Das Schema 3.36 zeigt die selektive Hydrierung der Doppelbindungen der diastereomeren Bicyclen **177**, **178**, **179** und **180**. Die Makrolactone werden in Dioxan gelöst und mit *para*-Toluolsulfonhydrazin bei 85°C versetzt. Nach vier Stunden bei 85°C ist die Hydrierung abgeschlossen und es kann aufgearbeitet werden.^[45,114] Die zwei diastereomeren Produkte **186** und **187** werden in einer Ausbeute von 90 % ohne zusätzliche Reinigung erhalten.

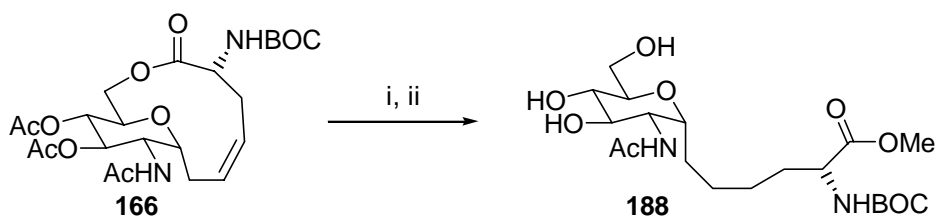


Schema 3.36: Darstellung der selektiven Hydrierung der Doppelbindung neben Benzylethern, i) *para*-Toluolsulfonhydrazin.

Die beiden gebildeten diastereomeren Verbindungen lassen sich nicht durch Säulenchromatographie oder HPLC trennen. Eine Identifizierung der beiden Diastereomeren ist nur mittels ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie und der Massenspektrometrie möglich.

Die selektive nukleophile Ringöffnung an der C-6-Position ist bei dem acetylgeschützten Bicyclus **166** nur schwer möglich, da die Acetat-Gruppen ebenfalls abgespalten werden könnten. Deswegen wurde das Derivat **166** mit Natriummethanolat geöffnet, um die Acetat-Gruppen abzuspalten und gleichzeitig eine Umesterung vorzunehmen. Das resultierende Produkt besitzt freie Hydroxygruppen und eine Säuregruppe, die als Methylester geschützt ist. Für die weiteren Synthesen können die Hydroxygruppen nachgeschützt werden oder direkt in einer enzymatischen Kohlenhydratsynthese eingesetzt werden.

Die Hydrierung der verbleibenden Doppelbindung kann vor bzw. nach der Ringöffnung erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurde sie zunächst mit Pd/C und Wasserstoff hydriert und anschließend die Acetat-Schutzgruppen und das Lacton mit Natriummethanolat gespalten (Schema 3.37). Die Ausbeute über beide Syntheseschritte beträgt 96 %. Eine Reinigung des Produktes **188** ist nicht notwendig.



Schema 3.37: Spaltung des GlcNAc-Bicyclus **166** zu dem α -C-glycosylierten-Hydroxynorvalin-Derivat **188**, i) Pd/C, H₂, ii) MeOH/Na.

Die in Schema 3.37 gezeigte α -C-glycosylierte Aminosäure **188** ist isoster zu 5-Hydroxynorvalin (vgl. Abschnitt 1.1). Die isostere Verbindung zu 5-Hydroxynorvalin bildet sich immer aus, wenn Allylglycin mit einem C-Allyl-funktionalisierten Zucker-Derivat in einer Olefinmetathese reagiert. Um andere Aminosäuren an die C-1 Position des Zuckers anzuknüpfen, muß entweder die Seitenkette am Zucker oder an der Aminosäure verändert werden.

Das wurde aber in der vorliegenden Dissertation nicht untersucht, da mit den quartären Aminosäuren bereits gezeigt wurde, daß die Grubbs-Olefinmetathese nicht auf die 11-gliedrigen Ringe beschränkt ist.

3.2.4 Herstellung der biologisch relevanten α -GalNAc-Verbindung

Wie in der Einleitung erwähnt (Abschnitt 1.1.1), ist die α -GalNAc-Serin/Threonin Verbindung maßgeblich an den Antigenstrukturen von Krebszellen beteiligt. Aber auch andere Glykokonjugate von α -GalNAc können antigene Eigenschaften übernehmen. Die antigenen Eigenschaften sollen in der Impfstoff-Therapie gegen Krebszellen eingesetzt werden.

Die Synthesen zu den stabilen α -C-GalNAc-Aminosäuren stellen somit eine besondere Herausforderung dar. Damit ein Synthesebaustein mit einer großen Variationsmöglichkeit erzeugt wird, soll ein α -GalNAc-Derivat synthetisiert werden, das an allen Hydroxygruppen des Zuckers und die Aminosäure orthogonale Schutzgruppen besitzt. Des weiteren soll die Synthese im Multigramm-Maßstab durchführbar sein. Die Wirtschaftlichkeit der Synthese muß aber auch bei der Entwicklung beachtet werden, da das ungeschützte GalNAc bereits sehr teuer ist. Als Startmolekül wurde aus den oben genannten Gründen das GlcNAc-Derivat **189** (Abbildung 3.6) ausgewählt. Es ist um den Faktor 100 preiswerter als die entsprechende GalNAc-Verbindung und es läßt sich einfach orthogonal schützen. Damit aus dem GlcNAc-Derivat ein GalNAc-Derivat wird, muß an der Position C-4 eine Inversion vorgenommen werden (Abbildung 3.6).^[115,116,117,118]

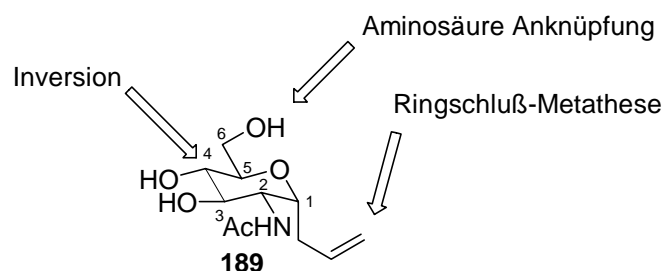
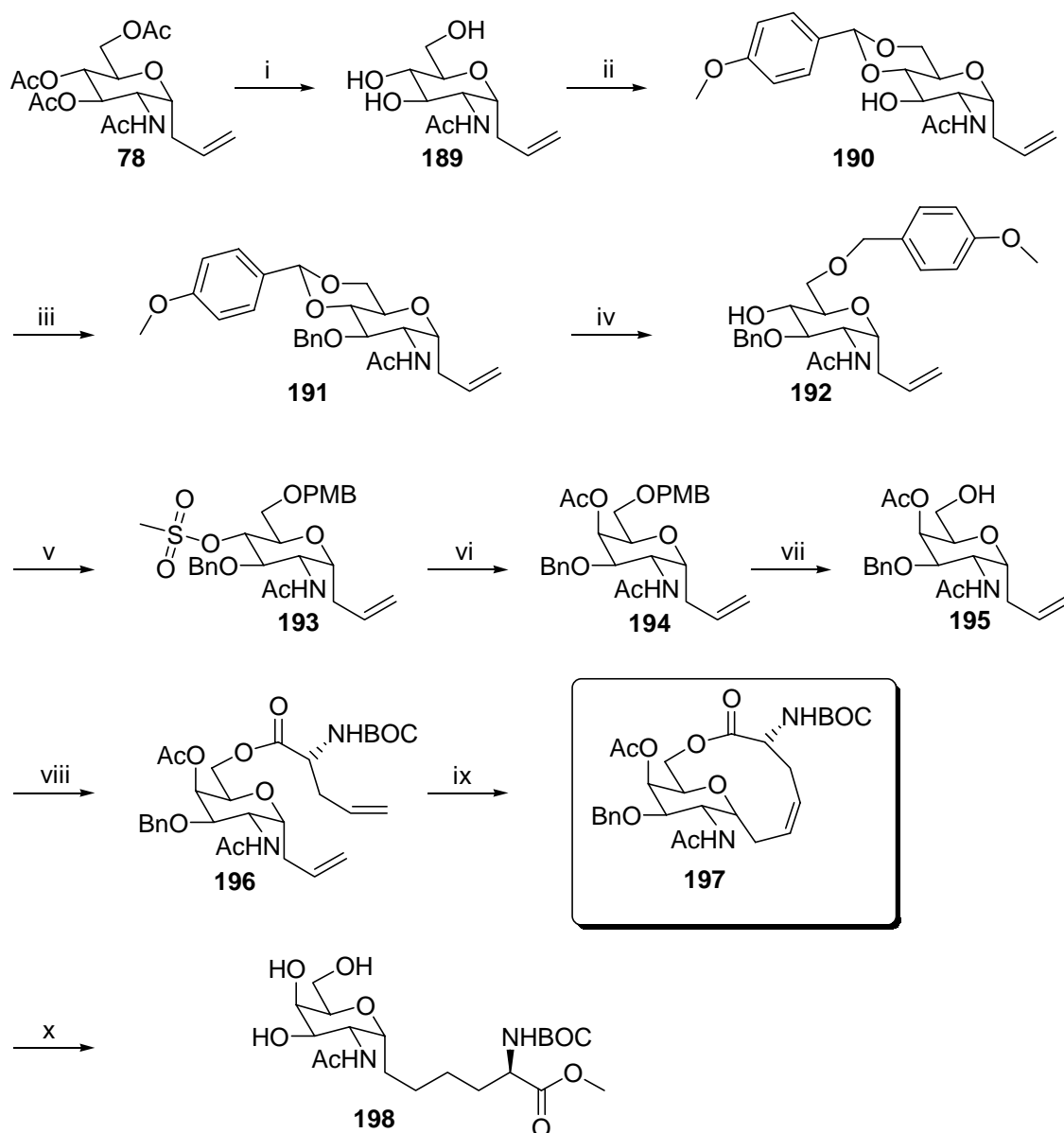


Abbildung 3.6: Startmolekül der GalNAc-Aminosäure Synthese.

Damit die Inversion an C-4 vorgenommen werden kann, wird eine gut durchdachte Schutzgruppenstrategie angewendet. Als erstes werden die Positionen C-4 und C-6 mit einem *para*-Methoxybenzaldehydacetal überbrückt und die verbleibende Hydroxygruppe an C-3 als Benzylether geschützt. Die benötigte Hydroxygruppe an C-4 wird dann durch eine reduktive Spaltung des Acetals freigelegt. Es bildet sich dabei der *para*-Methoxybenzylether (PMB-Ether) an C-6. Die Inversion an C-4 wird in der Folge durch eine Mesylierung und nukleophile Substitution mit Caesiumacetat vorgenommen. Die Benzylgruppe an C-3 und der PMB-Ether an C-6 können orthogonal abgespalten werden, so daß selektiv die Position C-6 freigelegt werden kann. Das so erhaltene Produkt, besitzt die GalNAc-Konformation, orthogonale Schutzgruppen an C-3 und C-4 und eine freie Hydroxygruppe an der Position C-6. Mit dem so synthetisierten Kohlenhydratbaustein kann eine Synthese zur glycosylierten Aminosäure wie in den bereits beschriebenen Fällen vorgenommen werden.

Die komplette Synthese ist in Schema 3.38 dargestellt und wird in diesem Abschnitt genauer erläutert.



Schema 3.38: Herstellung des α -GalNAc-CH₂-Hydroxynorvinalin-Derivates **198**, i) MeOH, Na, ii) *p*-CH₃C₆H₄C(OCH₃)₂, iii) BnBr, BaO, Ba(OH)₂·8H₂O, iv) NaCNBH₃, TFA, v) MsCl, Pyridin, vi) CsOAc, DMF, 120°C, vii) DDQ, viii) D-BOC-Allylglycine, DCC, DMAP, ix) Grubbs-Kat. **156**, x) Pd/C 10%, H₂, NaOCH₃.

Der erste Syntheseschritt, ausgehend von dem acetylierten GlcNAc-Derivat **78**, ist wenig aufwendig. Die Acetylschutzgruppen werden durch Natriummethanolat abgespalten und nach Neutralisation wird das ungeschützte Derivat **189** analysenrein in einer Ausbeute von 96 % erhalten. Beim nächsten Syntheseschritt, der Überbrückung der C-4 und der C-6 Position mit einem *para*-Methoxybenzaldehydacetal, sind theoretisch zwei verschiedene Synthesen möglich: Die Acetalisierung findet mit *para*-Methoxybenzaldehyd und Zinkchlorid statt, oder die Acetalisierung wird durch eine Umacetalisierung mit *para*-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal

erreicht.^[119,120] Es wurden beide Verfahren getestet und die Umacetalisierung als beste Methode ermittelt. Die Umacetalisierung findet in Dimethylformamid mit katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure statt. Nach Umkristallisation wird das Produkt **190** in einer Ausbeute von 72 % erhalten. Die folgende Benzylschützung der Hydroxygruppe an C-3 kann mit Benzylbromid, Bariumoxid und Bariumhydroxid als Base erreicht werden.^[120] Nach Abschluß der Reaktion wird das Produkt **191** ausgefällt und gegebenenfalls umkristallisiert. Das Produkt **191** wird in einer Ausbeute von 84 % erhalten. Die reduktive Acetalöffnung wird mit Natriumcyanoborhydrid und Trifluoressigsäure durchgeführt.^[120] Das Acetal wird dabei geöffnet und bildet den *para*-Methoxybenzylether an der Position C-6. Das Produkt **192** wird nach Aufarbeitung und Umkristallisation in einer Ausbeute von 67 % erhalten. Die Hydroxygruppe an C-4, die invertiert werden soll, ist nun ungeschützt und kann in eine gute Fluchtgruppe umgewandelt werden. Erste Versuche, das Triflat als Abgangsgruppe herzustellen, waren nicht erfolgreich. Das Triflat hatte sich zwar gebildet, es war jedoch nicht stabil und unterlag einer raschen Zersetzung. Bessere Resultate erzielt man mit der Mesylat-Fluchtgruppe. Die Mesylat-Gruppe läßt sich einfach einführen, indem das Methansulfonsäurechlorid mit der Verbindung **192** in Pyridin eine Stunde reagiert.^[121] Das gebildete Mesylat **193** ist luft- und feuchtigkeitsstabil und kann durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Die Ausbeute bei der Reaktion beträgt 63 %. Die Inversion der Stereochemie an C-4 erfolgt durch eine S_N2-Reaktion mit Caesiumacetat.^[118] Die nukleophile Substitution konnte auch mit anderen Nukleophilen wie KOH oder Kaliumacetat durchgeführt werden.^[122] In beiden Fällen mußte aber ein Kronenether (18-Krone-6) zugegeben werden, damit das Kation komplexiert wird und das Anion abreagieren kann. Bei Caesiumacetat ist das Caesium-Kation aufgrund seiner Größe bereits so weich, daß es nicht mehr komplexiert werden muß. Wie bereits erwähnt, ist das Mesylat recht stabil. Das wirkt sich auch auf die Reaktionsbedingungen der S_N2-Reaktion aus. Das Mesylat **193** wird in Dimethylformamid gelöst, mit Caesiumacetat versetzt und 24 Stunden auf 120°C erwärmt. Nach Aufarbeitung wird das GalNAc-Produkt **194** in 98 % Ausbeute erhalten. Die GalNAc-Konfiguration des Produktes **194** wurde über das ¹H-NMR-Spektrum und über einen direkten Vergleich des GalNAc- mit dem entsprechenden GlcNAc-Derivat ermittelt. Im ¹H-NMR-Spektrum wird das 3-H Signal als doppeltes Dublett mit *J* = 6.3 Hz und *J* = 3.0 Hz gut aufgelöst. Die Kopplungskonstante von 3.0 Hz entspricht einer Kopplung zwischen einem axial und einem äquatorial stehenden Proton und die Kopplungskonstante von 6.3 Hz einer Kopplung zwischen zwei axial stehenden Protonen. In der Galactose-Konformation besitzt das 3-H zum 4-H eine axial-äquatorial-Kopplung und zum 2-H eine axial-axial Kopplung. Das doppelte Dublett im ¹H-NMR-Spektrum beweist also die Galactose-Konfiguration. Eine

zusätzliche Absicherung der Galactose-Konfiguration ist durch den Vergleich mit dem entsprechenden GlcNAc-Derivat **199** vorgenommen worden.⁵ Das GlcNAc-Derivat **192** wurde zu diesem Zweck an C-4 acetyliert und NMR-spektroskopisch vermessen. Ein Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der GalNAc- und der GlcNAc-Verbindung ergab, daß sie sehr verschieden sind und es sich somit um zwei verschiedene Verbindungen handeln muß.

Die Abspaltung der *para*-Methoxygruppe an C-6 kann reduktiv mit DDQ im Zweiphasensystem (Wasser/Dichlormethan) erfolgen.^[120] Nach Aufarbeitung und Umkristallisation wird das Produkt **195** in einer Ausbeute von 72 % erhalten. Die so erhaltene freie Hydroxygruppe an C-6 kann mit allen zur Verfügung stehenden Aminosäuren verestert werden. In der Dissertation wurde aber lediglich das D-BOC-Allylglycin verwendet. Die Veresterung erfolgt wie bereits in Abschnitt 3.2.2 geschildert mit DCC und DMAP. Die Ausbeute an Verbindung **196** nach säulenchromatographischer Reinigung beträgt 81 %. Die nachfolgende Grubbs-Olefinmetathese wurde wie bereits geschildert, bei 40°C und mit zweimal 2.5 mol% Katalysator **156** durchgeführt. Der so gebildete Bicyclus **197** wird durch Säulenchromatographie gereinigt und in einer Ausbeute von 86 % erhalten. Betrachtet man den Bicyclus **197** genauer, so stellt man fest, daß die Hydroxygruppen und die Aminogruppe orthogonal geschützt sind: der Benzylether kann hydrogenolytisch abgespalten werden, das Lacton kann durch schwache Basen gespalten werden und die Acetatschutzgruppe kann zusammen mit dem Lacton durch Natriummethanolat gespalten werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde aber keine selektive Entschützung einer Hydroxygruppe vorgenommen, sondern alle Schutzgruppen entfernt. Das hatte den Grund, daß das hergestellte GalNAc-Derivat **198** nicht zu einer chemischen Kohlenhydratsynthese verwendet werden sollte, sondern zu einer enzymatischen Saccharidsynthese.^[123,124] Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt durch Hydrogenolyse mit Pd/C und Wasserstoff und anschließender basischer Spaltung mit Natriummethanolat. Die α -GalNAc-CH₂-Hydroxynorvalin Verbindung **198** wird ohne weitere Aufarbeitung analysenrein in einer Ausbeute von 97 % erhalten.

Die oben beschriebene Synthese zu dem α -GalNAc-CH₂-Hydroxynorvalin Derivat **198** kann auch ohne Inversion an C-4 zu dem analogen orthogonal geschützten GlcNAc-Derivat durchgeführt werden. Die Reaktion wurde aber im Rahmen der Dissertation nicht durchgeführt.

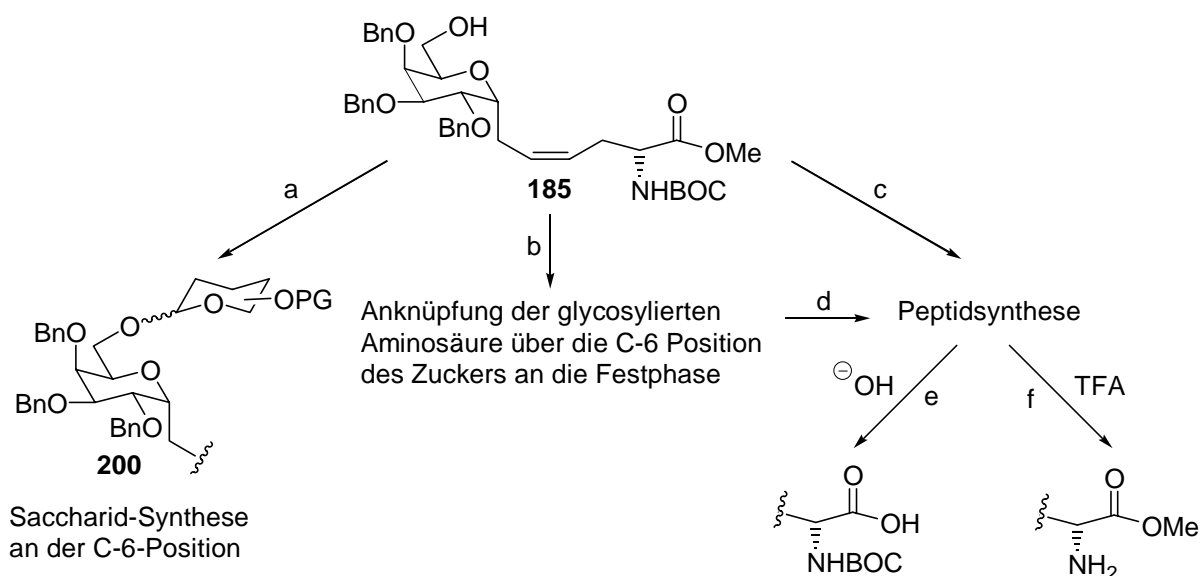
⁵ Nähere Informationen zum GlcNAc-Derivat **199** im experimentellen Teil

Betrachtet man alle bis hierhin durchgeführten Olefinmetathesen (Abschnitt 3.2.2 bis Abschnitt 3.2.5), so läßt sich zusammenfassen, daß die Grundanforderungen an die Synthese zu C-glycosylierten Aminosäuren allesamt erfüllt sind:

- eine breite Zucker-Edukt-Palette ist einsetzbar (GlcNAc, GalNAc, Glucose, Galactose, Mannose),
- α - und β -selektive Synthesen sind möglich,
- unterschiedliche Aminosäuren sind anknüpfbar (auch quartäre Aminosäuren),
- unterschiedliche Schutzgruppen sind einsetzbar (Ac, Bn),
- orthogonal geschützte Kohlenhydratbaustein sind einsetzbar.

3.2.5 Das Galactose-Derivat **185** als vielseitige Verbindung

Wie in der Aufgabenstellung gefordert, soll die entwickelte Synthese zu C-glycosylierten Aminosäuren sehr vielfältig sein. Daß die eingesetzten Kohlenhydratbausteine und Aminosäuren stark variiert werden können, wurde in den vorherigen Abschnitten bereits angesprochen. Welches weitere Potential die gebildeten Verbindungen in sich bergen, wird in diesem Abschnitt behandelt. Das Schema 3.39 illustriert die Möglichkeiten, die von Verbindung **185** ausgehen.

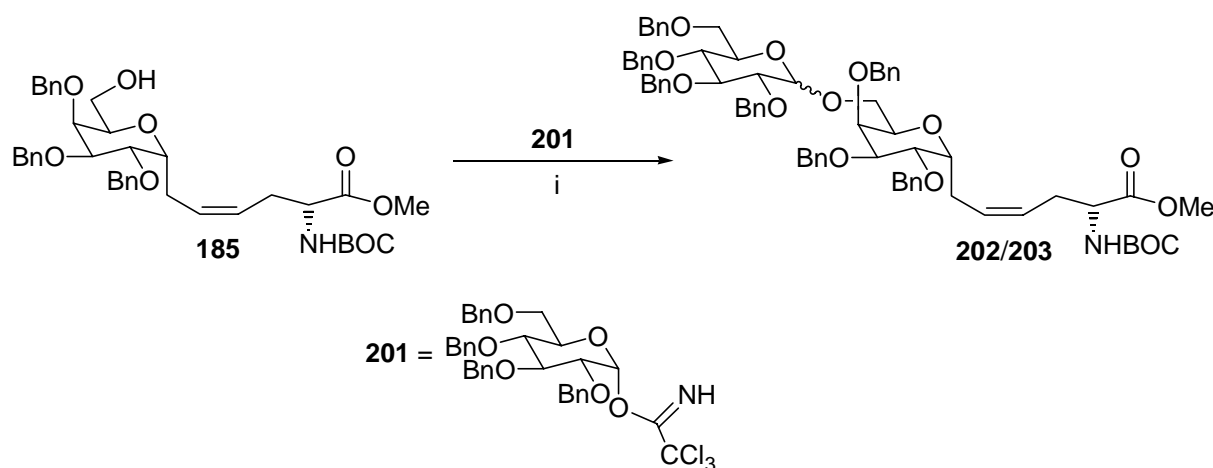


Schema 3.39: Darstellung der potentiellen Nutzung der C-glycosylierten Aminosäure **185**.

Als erste Möglichkeit ist die Synthese an der freien OH-Gruppe des Kohlenhydratgerüsts mit einem Glycosyldonor dargestellt (Pfeil a). Zusätzlich kann sie auch als Verknüpfungsstelle zwischen einem festen Träger und der glycosylierten Aminosäure dienen (Pfeil b). Der orthogonal geschützte Synthesebaustein **185** kann natürlich auch direkt in einer Peptidsynthese

eingesetzt werden (Pfeile c, e, f). Ist die glycosylierte Aminosäure an einen polymeren Träger angeknüpft, so kann das System zur Festphasen-Peptidsynthese genutzt werden (Pfeile d, e, f). Der kleine Überblick, der durch Schema 3.39 gegeben wurde, wird in dem folgenden Abschnitt vertieft.

Das Schema 3.40 zeigt die Herstellung eines Disaccharides ausgehend von der C-glycosylierten Aminosäure **185**. Die Glycosylierung erfolgt über die Trichloracetimidat-Methode nach *R. R. Schmidt*.^[125,126] Das verwendete Glucose-Trichloracetimidat-Derivat **201** läßt sich sehr einfach aus der *tetra-O*-benzylierten Glucose mit Trichloracetonitril herstellen.^[127] Der so hergestellte Glycosyldonor **201** reagiert mit der C-glycosylierten Aminosäure **185** unter Säure-Katalyse (1 mol% Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure) zu den Disacchariden **202** und **203**. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird eine Gesamtausbeute von 68 % erhalten. Die beiden anomeren Verbindungen **202** und **203** konnten nicht durch Säulenchromatographie oder HPLC getrennt werden.



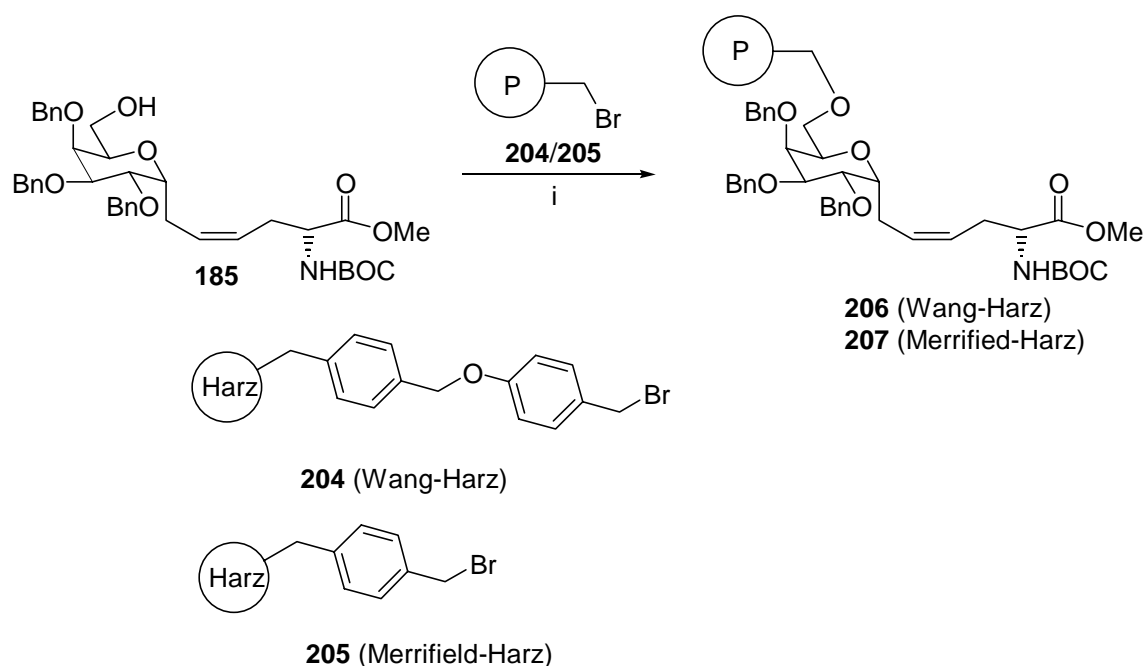
Schema 3.40: Herstellung der Disaccharide **202** und **203** über die Imidat-Methode nach *R. R. Schmidt*, i) TMSOTf, CH₂Cl₂, RT.

Die beiden gebildeten Diastereomeren **202** und **203** sind Epimere, die sich in der Konfiguration des anomeren Zentrums des zweiten Kohlenhydratbausteins unterscheiden. Die beiden Epimere, das α - und das β -Epimer, werden in einem Verhältnis von 1:1 gebildet. Durch Variation der Reaktionstemperatur von -50°C bis 20°C oder durch Veränderung der Lewis-Säure von Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure auf $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ konnte keine Verbesserung des α/β -Verhältnisses erreicht werden. Es konnte aber generell gezeigt werden, daß eine Disaccharidsynthese an der freien Hydroxygruppe der glycosylierten Verbindung möglich ist.

Die freie Hydroxygruppe der C-glycosylierten Aminosäure **185** kann aber auch genutzt werden, um ein Polystyrol-Harz zu binden. Das Schema 3.41 zeigt die Anknüpfung der glycosylierten Aminosäure an das Wang-Harz und an das Merrifield-Harz. Die beiden Harze wurden ausgewählt, da nach der Anknüpfung der Harze an den Zuckerbaustein alle Hydroxygruppen des Zuckers als Benzylether geschützt sind. Bei einer Abspaltung vom Harz werden die Benzyl-Schutzgruppen mit abgespalten.^[128]

Die Anknüpfung der Aminosäuren ist für beide Harze gleich. Die Aminosäure **185** wird mit dem Harz in DMF mit NaH versetzt und 12 Stunden auf 100°C erhitzt.^[129,130] Das Harz wird anschließend filtriert und mehrere Male mit viel Wasser, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen. Nach Trocknung erhält man die festphasengebundenen C-glycosylierten Aminosäuren **206** und **207**.

Die Belegung der beiden Harze wurde durch Differenzwägung des eingesetzten Harzes und des Produkt-Harzes ermittelt. Aus der Massenzunahme kann bestimmt werden, wieviel Mole der Aminosäure pro Gramm Harz gebunden sind. Aus der vom Hersteller angegebenen Belegung des Harzes mit Benzylbromid, kann dann die Belegung des Harzes mit der Aminosäure berechnet werden. Die Belegungen der beiden Harze waren mit 80 und 84 % fast identisch.



Schema 3.41: Anknüpfung der C-glycosylierten Aminosäure **185** an die Festphase, i) DMF, NaH, 80°C, 12 h.

Die Analytik der harzgebundenen Aminosäuren ist auf die IR-Spektroskopie beschränkt. Die Edukt-Harze besitzen nur aromatische CH-Schwingungen und das Wang-Harz zusätzlich noch

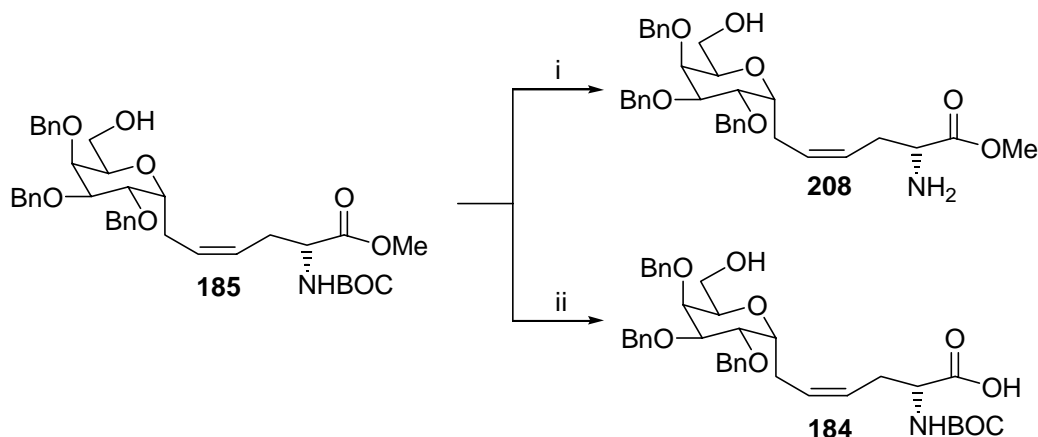
eine Etherschwingung. Das Produkt-Harz besitzt charakteristisch eine Ester-Carbonyl-Streckschwingung bei 1720 cm^{-1} und eine Carbamat-Carbonyl-Streckschwingung bei 1700 cm^{-1} . Die beiden Harze sind strukturell sehr ähnlich, aber in der Stabilität sehr unterschiedlich. Das Wang-Harz und das Merrifield-Harz besitzt den gleichen polymeren Träger, wobei das Wang-Harz zusätzlich noch mit *para*-Hydroxybenzylbromid versehen ist (Schema 3.41). Wird das Wang-Harz an den Kohlenhydratbaustein gebunden, so entsteht ein Benzylether, der in der *para*-Position eine Etherfunktion besitzt. Der so gebildete Benzylether ist säureempfindlicher als ein normaler Benzylether. Bei der Abspaltung der BOC-Gruppe durch Trifluoressigsäure wird nicht nur die Abspaltung der BOC-Gruppe im IR-beobachtet, sondern auch eine teilweise Abspaltung der Aminosäure. Bei der Benutzung von Merrifield-Harz bilden sich normale Benzylether aus, die bei der BOC-Abspaltung stabil sind.

Die Abspaltung der Aminosäure vom Harz kann nicht durch eine heterogene Katalyse erfolgen. Die Versuche die Abspaltung mit Pd/C und H_2 durchzuführen war nicht erfolgreich, auch nicht durch die Erhöhung des Druckes bis zu 100 bar. Eine Erklärung dafür kann die Tatsache sein, daß das heterogene Palladium nicht in das Harz hinein diffundieren kann und so katalytisch inaktiv ist. Abhilfe schafft hier die Spaltung der Benzylether mit Lewis-Säure. Die Abspaltung der Benzylether und der Aminosäure kann durch Bortribromid erfolgen.^[131] Die abgespaltene Säure enthält aber nach der so durchgeführten Spaltung noch Spuren an Lewis-Säure. Wesentlich sauberer gelingt die Abspaltung durch einen homogenen Katalysator, der während der Abspaltung heterogen wird.^[132,133] Das Harz quillt im Lösungsmittel DMF und wird mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ versetzt. Das $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ diffundiert so in das Harz und wird dort durch den Wasserstoff von Pd(II) zu Pd(0) reduziert. Das entstandene Pd(0) kann dann die Benzylether und die Aminosäure vom Harz abspalten. Die Reaktionskontrolle kann erneut leicht über das IR-Spektrum erfolgen. Bei vollständiger Abspaltung ist die Carbonylschwingung komplett verschwunden. Ist die Abspaltung nach der ersten Zugabe von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ nicht vollständig, so wird erneut $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zugegeben.

Die an das Merrifield-Harz gebundene Aminosäure kann zum Aufbau eines Peptides an der Säure und Aminogruppe verwendet werden. Das ist aber nur möglich, da die Hydroxygruppen, die Aminogruppe und die Säuregruppe orthogonal geschützt sind.

Die Orthogonalität der Schutzgruppen an der Aminogruppe und der Säuregruppe ist in Schema 3.42 dargestellt. Durch Behandlung der Verbindung **185** mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1) wurde die BOC-Gruppe in weniger als 30 Minuten abgespalten. Man erhält das Produkt **208** nach Aufarbeitung in analysenreiner Form in quantitativer Ausbeute.

Der Methylester wird dagegen basisch, mit einer wässrigen LiOH-Lösung und Tetrahydrofuran gespalten. Nach Aufarbeitung wird auch hier das Produkt **184** analysenrein in quantitativen Ausbeuten erhalten.



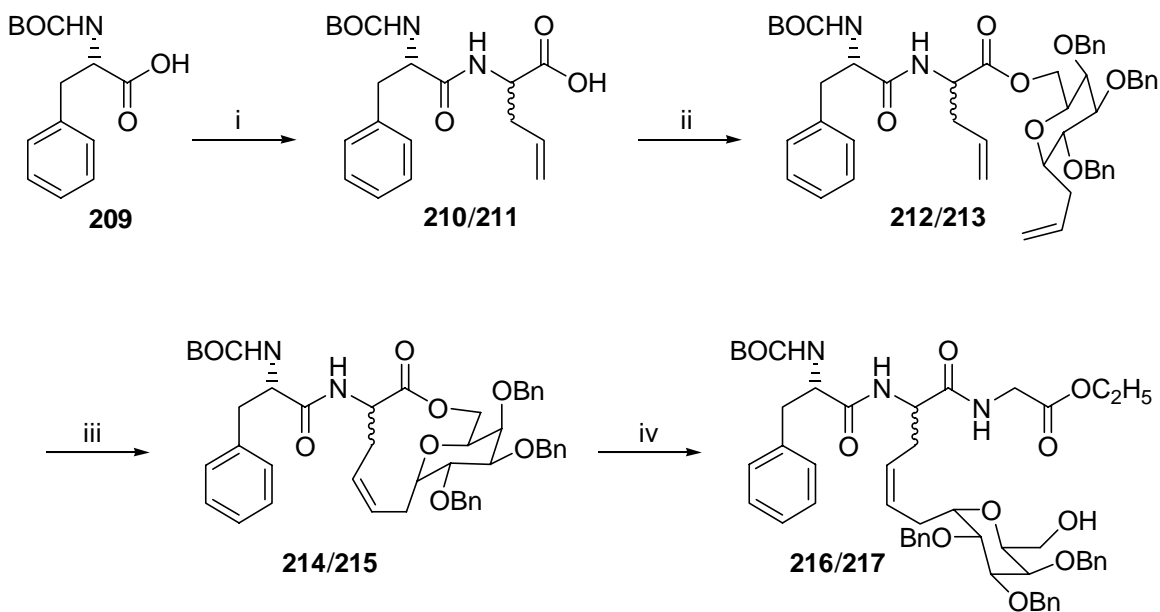
Schema 3.42: Selektive Entschützung der Amino- oder der Säuregruppe des Derivates **185**,
i) TFA/CH₂Cl₂ (1/1), ii) LiOH, H₂O, THF.

Die beiden selektiven Spaltungen zeigen, daß die Peptidsynthese sowohl an der Amino- als auch an der Säuregruppe vorgenommen werden kann.

3.2.6 Kombinierte Peptidsynthese mit gleichzeitiger Glycosylierung

In den vorherigen Untersuchungen wurden durch eine Ringschlußmetathese C-glycosylierte Aminosäuren hergestellt, die als Synthesebausteine dienen. In dieser Untersuchung sollte getestet werden, ob sich die Ringschlußmetathese auch eignet, um eine Glycosylierung während einer Peptidsynthese vorzunehmen.

Für die Untersuchung wurde ein Tripeptid synthetisiert, wovon die zweite Aminosäure beim Aufbau des Peptids glycosyliert werden sollte. Die Synthesestrategie ist im Prinzip die gleiche, wie die bei den zuvor beschriebenen Ringschlußmetathesen. Unterschiede ergeben sich durch die Auswahl der Edukte und der Reagenzien. Als Edukt wird keine BOC-geschützte Aminosäure eingesetzt, sondern ein Peptid und die Lactonöffnung erfolgt direkt zum Amid eines Peptids. Die Einzelheiten zu den Reaktionen sind in Schema 3.43 dargestellt und werden in dem folgenden Abschnitt näher erläutert.



Schema 3.43: Peptidsynthese mit gleichzeitiger Glycosylierung, i) Allylglycin, Isobutylchlorformiat, ii) **139**, DCC, DMAP, iii) Grubbs-Kat. **156**, iv) a) LiOH, b) Glycinethylester-Hydrochlorid, Cyanodiethylphosphonat, NEt_3 .

Das L-BOC-Phenylalanin **209** wird mit Isobutylchlorformiat aktiviert und mit ungeschütztem DL-Allylglycin versetzt.^[134] Nach Aufarbeitung werden die Produkte **210** und **211** in einer Ausbeute von 87 % erhalten. Das besondere an dem Syntheseschritt ist, daß das Allylglycin ungeschützt eingesetzt wird. Somit kommt das Anheften von Phenylalanin einer Schützungs- oder Entschützungs-schritt eingespart. Die nächsten beiden Syntheseschritte sind analog zu den bereits beschriebenen Ringschlußmetathesen durchgeführt worden (Abschnitt: 3.2.1). Das Galactose-Derivat **139** wird mit DCC und DMAP und der Säuregruppe der Dipeptide **210** und **211** verestert. Die Gesamtausbeute der beiden Produkte **210** und **211** beträgt 62 %. Die Ringschlußmetathese wurde ebenfalls bei 40°C und zweimaliger Zugabe des Grubbs-Katalysators **156** (2×2.5 mol%) durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden die bicyclischen Produkte **214** und **215** in einer Ausbeute von 82 % erhalten. Der nächste Syntheseschritt ist die Lactonöffnung zu den Tripeptiden **216** und **217**. Hier wurden mehrere Synthesebemühungen vorgenommen. Als erstes wurde die Aminolyse direkt mit dem Glycinethylester getestet. Die Aminogruppe des Glycinethylesters sollte mit Base (Triethylamin) deprotoniert werden und so nukleophil das Lacton öffnen.^[135] Die Umsetzung war aber erfolglos. Eine Temperaturerhöhung von Raumtemperatur auf 60°C brachte ebenfalls keine Reaktion und das Edukt konnte zurückgewonnen werden. Um die Aminolyse durchführen zu können, wurde deswegen ein Zweistufenprozess gewählt.^[136] Zuerst wird das Lacton mit Base geöffnet und die

entstehende Säure mit Glycinethylester umgesetzt. Die zweistufige Synthese wurde aber ohne Aufarbeitung durchgeführt, so daß zwei Syntheseschritte in einem bearbeitet wurden. Die basische Spaltung kann wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben mit LiOH durchgeführt werden. Anschließend wird die Säure in DMF gelöst und mit Glycinethylester-Hydrochlorid versetzt. Die Aktivierung der Säuregruppe erfolgt mit Cyanodiethylphosphonat und Triethylamin. Nach acht Stunden Reaktionszeit wird aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt. Die Produkte **216** und **217** werden in einer Ausbeute von 82 % erhalten.

Da die zweistufige Aminolyse über das geöffnete Lacton erfolgt, wird an dem Beispiel deutlich, daß die freiwerdende Hydroxygruppe am Kohlenhydratanteil in einer Peptidsynthese nicht stört.

Die Synthese zu den C-glycosylierten Tripeptiden **216** und **217** hat gezeigt, daß eine Peptidsynthese mit gleichzeitiger Glycosylierung über eine Ringschlußmetathese möglich ist. Als Edukte für die oben beschriebene Reaktion sind alle im Kapitel 3.2 verwendeten Aminosäuren und Zuckerbausteine denkbar.

Wenn man die Syntheseschritte zwischen der Peptidsynthese ohne und mit Glycosylierung vergleicht, so stellt man fest, daß lediglich zwei Syntheseschritte mehr benötigt werden. Der so entstehende geringe präparative Aufwand, die hohen Ausbeuten und eine große Anzahl an möglichen Kohlenhydratbausteinen und Aminosäuren zeichnen die oben beschriebene Synthese aus. Die zusätzlichen Anforderungen an die Synthese zu den C-glycosylierten Aminosäuren sind somit auch erfüllt:

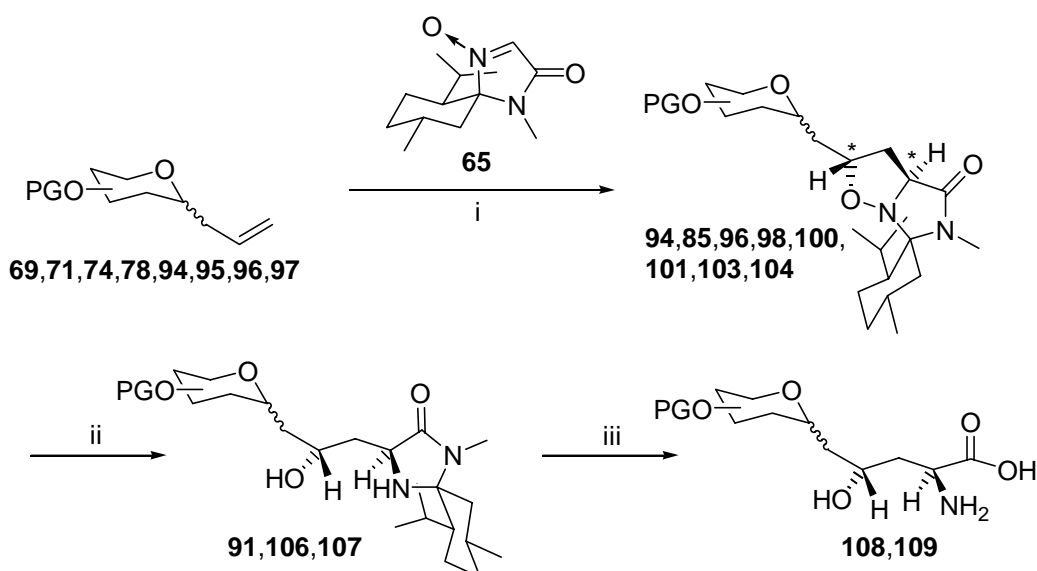
- Saccharidsynthese an der C-glycosylierten Aminosäure möglich (Schema 3.40),
- Anknüpfung an die feste Phase möglich (Schema 3.41),
- kombinierte Peptid-Synthese mit gleichzeitiger Glycosylierung (Schema 3.43).

4 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurden zwei Synthesen zu C-glycosylierten Aminosäuren entwickelt. Beide Synthesen benutzen Kohlenhydratbausteine mit Alkenylketten an der Position C-1. Die Alkenylseitenketten lassen sich leicht α - oder β -selektiv einführen und sorgen so bereits am Anfang der Synthese für eine festgelegte Konfiguration an der Position C-1.

Die erste Synthese nutzt die Doppelbindung eines ungesättigten Kohlenhydratbausteins, um eine [2+3]-Cycloaddition vornehmen zu können (Schema 4.1). Hierbei wird ein Glycinäquivalent auf die Doppelbindung übertragen. Damit die Cycloaddition stereoselektiv verläuft, wurde das chirale Glycinäquivalent nach *H. J. Altenbach*, das (–)-Menthosan-Nitron **65** oder das Enantiomer (+)-Menthosan-Nitron **84**, verwendet. Die freie Aminosäure wird nach N-O-Bindungsspaltung und Abspaltung des Menthon-Auxiliars erhalten.

Das Schema 4.1 zeigt die Cycloaddition von (–)-Menthosan-Nitron **65** an einen schematisch dargestellten Kohlenhydratbaustein mit einer Allylseitenkette an der Position C-1. Als Kohlenhydratbausteine wurden acetyl- oder benzylgeschützte Galactose-, Mannose-, Glucose-, pseudo-Glycal- und GlcNAc-Derivate verwendet. Die jeweiligen Verbindungen waren α - oder β -selektiv mit Allyl- oder Vinylseitenketten versehen. Alle Derivate reagierten analog, es bildete sich bei der Cycloaddition nur ein diastereomerenreines Regioisomer in einer Ausbeute von 80–90 %.



Schema 4.1: Die [2+3]-Cycloaddition, i) Toluol, 110°C, 2 d, ii) SmI₂, THF, MeOH, iii) a) HCl, b) LiOH.

Die Konfiguration der beiden neu gebildeten stereogenen Zentren wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Für die Röntgenstruktur wurde die Cycloaddition mit *para*-Brombenzoesäureallylester und (–)-Menthosan Nitron **65** durchgeführt. Die Cycloaddition reagiert über einen *exo*-Übergangszustand von der Methylseite des Nitrons. Bei den restlichen Cycloadditionen konnte die Konfiguration nicht über NMR-spektroskopische Methoden oder Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden. In den Fällen wurde die Konfiguration an den neu entstandenen stereogenen Zentren durch Analogiebetrachtungen zugeordnet.

Die notwendige reduktive Spaltung des Isoxazolidin-Ringes wird mit SmI₂ in Tetrahydrofuran-Methanol durchgeführt. Die Sm(II)-Spaltung stellte sich dabei als sehr milde Methode heraus. So wurden die Benzylether, das *N,N*-Aminal, und das Amid nicht gespalten. Die Ausbeuten bei der Spaltungsreaktion lagen zwischen 72 und 85 %. Die notwendige Acetalspaltung wurde mit verdünnter Salzsäure und Essigsäure durchgeführt und die Amidspaltung mit schwach alkalischer LiOH-Lösung. Die Gesamtausbeuten der zwei Syntheseschritte beträgt 96 %.

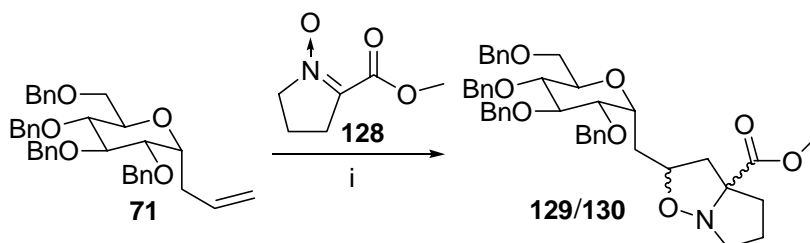
Verwendet man (–)-Menthosan-Nitron **65** in der Cycloaddition, so gelangt man zur L-Konfiguration der Aminosäure. Benutzt man aber die enantiomere Form, das (+)-Menthosan-Nitron **84**, so gelangt man selektiv zu den D-konfigurierten Aminosäuren. Bei der Verwendung von (+)-Menthosan-Nitron **84** wurde ebenfalls eine regio- und diastereoselektive Cycloaddition in einer Ausbeute von 80–85 % erhalten.

Die angestrebte Quaternisierung des Cycloadditionsproduktes **85** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es wurden zahlreiche Synthesebemühungen unternommen, wie z.B. Deprotonierung mit Base und elektrophile Substitution, Grignard-Reaktion oder Reformatzky-Reaktion, aber alle führten lediglich zur Zersetzung oder zu Nebenreaktionen.

Die Cycloaddition mit dem (–)-Menthosan-Nitron (Schema 4.1) wurde nicht nur mit C-Alkenylketten an C-1 ausgetestet, sondern es wurden auch *O*-Allyl-Zuckerderivate verwendet. Die Reaktionen waren analog zu der in Schema 3.14 dargestellten Reaktion. So konnte nach Optimierung nur ein diastereomerenreines Regioisomer beobachtet werden. Die Ausbeuten bei der Cycloaddition waren mit 74–84 % ebenfalls sehr hoch. Die reduktive Sm(II)-Spaltung wurde ebenfalls durchgeführt. Eine Spaltung des Aminals und des Amids wurde nicht vorgenommen, da hierbei das Acetal des Zuckergerüsts zerstört würde.

Es wurde auch versucht, die oben beschriebene Synthese auf Nitrone von natürlichen Aminosäuren auszuweiten. In diesem Zusammenhang wurde das Nitron **128** von Prolin hergestellt und mit dem Galactose-Derivat **71** umgesetzt. Die Cycloaddition verlief ebenfalls in

guten Ausbeuten von 72 %, aber es bildete sich ein Regioisomer, das aus zwei Diastereomeren bestand (Schema 4.2). Die zwei diastereomeren Verbindungen lassen sich nicht durch Säulenchromatographie oder HPLC trennen.



Schema 4.2: Darstellung der Cycloaddition des Prolin-Nitrons **128** mit dem C-Allyl-Zucker-Derivat **71**, i) Toluol, 110°C, 2 d.

Das Ergebnis zeigte, daß es nicht sinnvoll ist, die Cycloaddition ohne chirales Auxiliar durchzuführen. In diesem Zusammenhang wurde noch das *O*-Allyl-GlcNAc-Derivat umgesetzt, welches analog reagierte. Da die Reaktion nicht zu reinen Diastereomeren führte und auch keine Aussicht auf Optimierung bestand, wurde die Testreihe eingestellt.

Es lassen sich die ermittelten Ergebnisse für die Synthese zu *C*-glycosylierten Aminosäuren mittels der [2+3]-Cycloaddition vom Menthosan-Nitron stichpunktartig festhalten:

- eine große Zuckervielfalt ist einsetzbar (Glucose, Galactose, Mannose, GlcNAc, pseudo-Glycal und viele andere sind denkbar),
- eine α - und β -selektive Synthese ist von Anfang an gegeben,
- die Kohlenhydratbausteine können mit den verschiedensten Schutzgruppen eingesetzt werden,
- die Variation der angeknüpften Aminosäure erfolgt über die Länge der Alkenylseitenkette an C-1. (Bei der Vinylkette werden die zum Serin analogen Verbindungen und bei der Allylkette die Homoserin analogen Verbindungen gebildet),
- die D- und L-Aminosäure läßt sich einfach durch die Wahl der enantiomeren Menthon-Auxiliare erzeugen,
- einfache Durchführbarkeit mit hohen Ausbeuten,
- eine Übertragung auf die Herstellung von *O*-glycosylierten Aminosäuren ist denkbar.

Als Fazit der oben genannten Synthesevariablen kann festgehalten werden, daß die [2+3]-Cycloaddition eine sehr vielseitige und allgemein anwendbare Synthesemöglichkeit ist, um *C*-glycosylierte Aminosäuren herzustellen. Die weitgesteckten Grundanforderungen der

Aufgabenstellung werden durch die Cycloaddition sehr gut erfüllt. Die Abrundungen der Synthesevielfalt durch die verlangten Zusatzforderungen, wie z.B. der Einbau von quartären Aminosäuren, ist über die Cycloaddition mit den Menthosan-Nitronen **65** und **84** nicht erfüllbar.

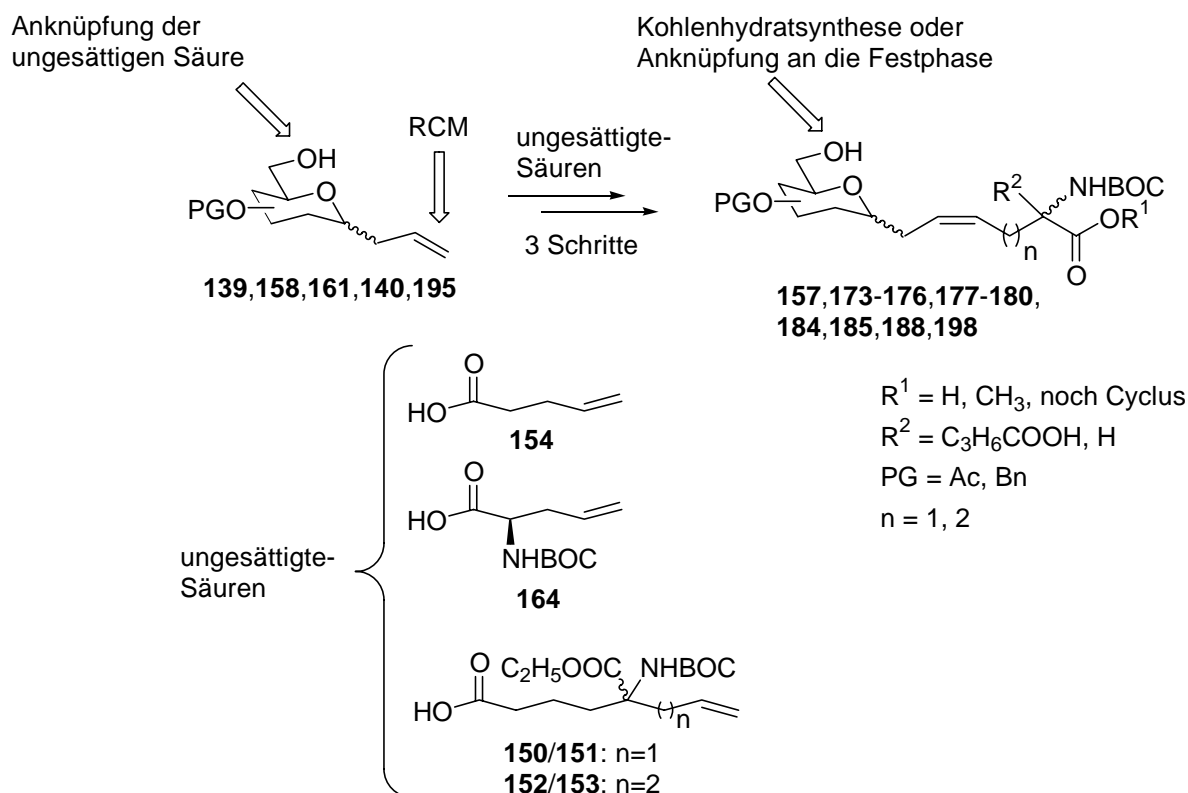
Die zweite entwickelte Synthese zu C-glycosylierten Aminosäuren nutzt die Doppelbindung des Kohlenhydratbausteins aus, um eine Grubbs-Olefinmetathese mit olefinischen Aminosäuren durchzuführen.

Damit die Grubbs-Olefinmetathese mit geringen Katalysatormengen in hohen Ausbeuten reagiert, wurde zur Synthese eine intramolekulare Ringschlußmetathese ausgewählt. Der benötigte Zuckerbaustein muß deswegen selektiv an einer Hydroxygruppe entschützt werden, um die olefinische Aminosäure durch Veresterung binden zu können. In der vorliegenden Arbeit wurden benzylgeschützte β -Glucose-, α -Mannose- und α -Galactose-Derivate und eine acetylgeschützte α -GlcNAc-Verbindung selektiv an C-6 entschützt. Das GlcNAc-Derivat wurde aber nicht nur selektiv entschützt, sondern auch so aufgebaut, daß die Hydroxygruppe an C-6 frei ist und die restlichen Hydroxygruppen orthogonal geschützt sind. Das GlcNAc-Derivat wurde auch in die entsprechende GalNAc-Verbindung, durch Inversion der Position C-4 überführt.

Die so erhaltenen Kohlenhydratbausteine werden mit den benötigten Aminosäuren (Schema 4.3) verestert und die terminalen Doppelbindungen über eine Ringschlußmetathese (RCM) zum Bicyclus verknüpft. Durch Öffnung der bicyclischen Verbindungen werden die C-glycosylierten Aminosäuren erhalten.

Die Ausbeuten bei der Veresterungen lagen zwischen 70–88 %, bei der Ringschlußmetathese (2×2.5 mol% Grubbs-Katalysator) zwischen 75–84 % und bei der Lactonöffnung bei 95 %.

Das Schema 4.3 zeigt die außerordentliche Produktvielfalt, die über eine Ringschlußmetathese hergestellt wurde.



Schema 4.3: Darstellung der Synthesevielfalt der C-glycosylierten Produkte.

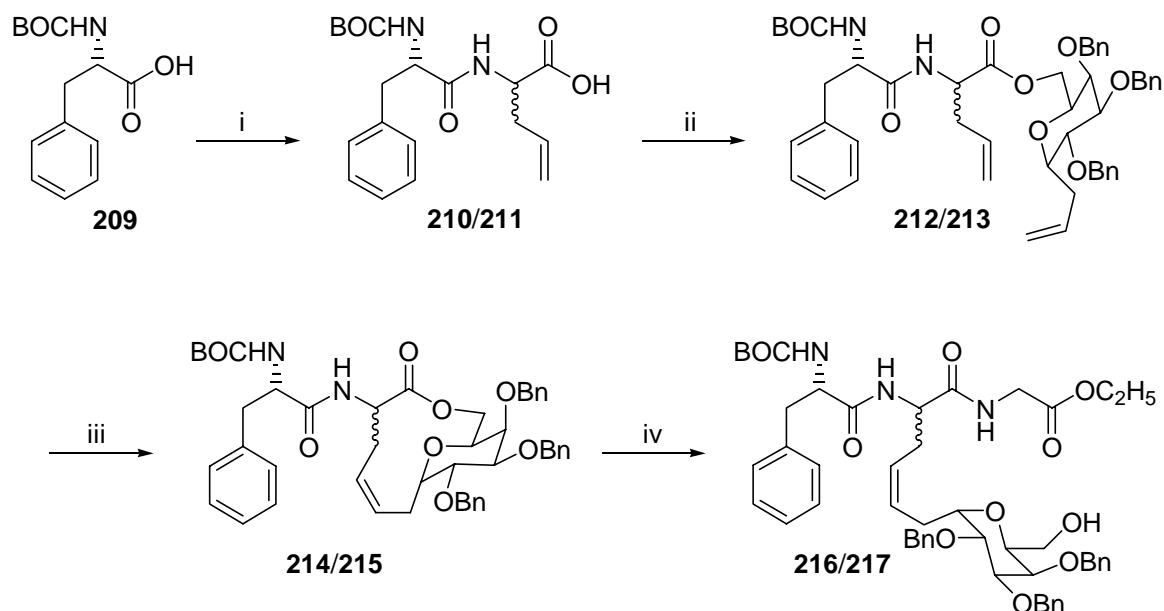
Die enorme Kohlenhydratvielfalt wurde bereits erwähnt. Die Aminosäuren reichen von D-BOC-Allylglycin **164** bis zu den quartären Aminosäuren **150/151** und **152/153**. Theoretisch sind aber alle olefinischen Aminosäuren einsetzbar. Die 4-Pentensäure **154** wurde ebenfalls eingesetzt. Sie reagiert aber nicht zu den C-glycosylierten Aminosäuren, sondern zu den C-Glycokonjugaten.

Die Öffnung der Bicyclen zu den glycosylierten Säuren mit einer freien Hydroxygruppe kann mit LiOH zur freien Säure und mit Natriummethanolat zum Methylester erfolgen. Wird direkt zur Säure geöffnet, so kann die resultierende Aminosäure direkt in einer Peptidsynthese eingesetzt werden und in dem Fall, daß zum Methylester geöffnet wird, entsteht ein orthogonal geschützter Synthesebaustein.

Der Synthesebaustein kann aber nicht nur zur Peptidsynthese verwendet werden, er kann auch über die an C-6 frei werdende Hydroxygruppe an eine feste Phase (Merrifield-, Wang-Harz) angeknüpft werden. Die Hydroxygruppe kann zudem als Synthesestelle für den Aufbau von größeren Kohlenhydratstrukturen dienen.

Die Doppelbindung im Molekül kann bei Bedarf selektiv neben den Benzylethern in quantitativen Ausbeuten mit *para*-Toluolsulfonhydrazin hydriert werden.

Ein weiterer Vorteil der Synthese ist, daß die Grubbs-Olefinmetathese nicht nur zum Aufbau von Synthesebausteinen dienen kann, sondern auch zum Aufbau eines Peptids mit gleichzeitiger Glycosylierung. Das Schema 4.4 zeigt den Aufbau eines Tripeptides mit einer gleichzeitigen Glycosylierung.



Schema 4.4: Peptidsynthese mit gleichzeitiger Glycosylierung, i) Allylglycin, *i*-BuOCOC_l, ii) **139**, DCC, DMAP, iii) Grubbs-Kat. **156**, iv) a) LiOH, b) Glycinethylester-Hydrochlorid, Cyano-diethylphosphonat, NEt₃.

Das Syntheseprinzip ist das gleiche, wie bereits beschrieben. Änderungen ergeben sich aber bei der Verwendung der Aminosäure und der Lactonöffnung. Das Allylglycin wird nicht BOC-geschützt eingesetzt, sondern als Dipeptid **210/211**. Die nach der Ringschlußmetathese erhaltenen Lactone **214/215** werden mit LiOH zu den Säuren geöffnet und mit Glycinethylester zu den Tripeptiden **216/217** umgesetzt. Die frei werdende Hydroxygruppe stört die weitere Synthese nicht. Die erzielten Ausbeuten sind allesamt gut. Die Dipeptide **210/211** lassen sich in 87 % Ausbeute herstellen, die Veresterung zu den Produkten **212/213** verläuft in einer Ausbeute von 62 %, die Ringschlußmetathese mit 82 % Ausbeute und die Herstellung der Tripeptide **216/217** mit 82 % Ausbeute.

Die Möglichkeiten, die sich über die Ringschlußmetathese ergeben, können stichpunktartig festgehalten werden:

- eine enorme Vielfalt an Kohlenhydraten ist einsetzbar (Glucose, Mannose, Galactose, GlcNAc, GalNAc und viele andere sind denkbar),
- die Verwendung von verschiedenen Schutzgruppen ist möglich,
- eine α - und β -selektive Synthese ist von Anfang an gegeben,
- eine große Bandbreite an olefinischen Aminosäuren ist anknüpfbar (auch quartäre Aminosäuren sind einsetzbar),
- selektive Herstellung von orthogonal geschützten Aminosäuren und Kohlenhydratbausteinen,
- durch die freiwerdende Hydroxygruppe ergibt sich die Möglichkeit, die glycosylierte Aminosäure an die feste Phase anzuknüpfen oder mit anderen Kohlenhydratdonoren umzusetzen,
- die Variation der angeknüpften Aminosäure erfolgt über die Länge der Alkenylseitenkette an C-1 und der Kettenlänge der olefinischen Aminosäure. (Bei der C-Allylkette am Zucker und einer Allylkette an der Aminosäure ergibt sich eine analoge Verbindung zu 5-Hydroxynorvalin und mit einer Butenylkette an der Aminosäure eine vom 6-Hydroxynorleucin abgeleitete Verbindung),
- während einer Peptidsynthese kann in nur zwei zusätzlichen Syntheseschritten eine Glycosylierung in guten Ausbeuten vorgenommen werden.

Aus den oben beschriebenen Synthesemöglichkeiten kann das Fazit gezogen werden, daß die Ringschlußmetathese eine hervorragende Möglichkeit ist, um C-glycosylierte Aminosäuren aufzubauen. Es werden die hohen Grundforderungen der Aufgabenstellung und die wünschenswerten Zusatzforderungen erfüllt, wie z.B. das Anknüpfen von quartären Aminosäuren oder das Anbindung an die feste Phase.

Vergleicht man die erste Synthese mit der Zweiten, so stellt man fest, daß die Erste nur die Grundanforderungen und die Zweite die Grund- und Zusatzanforderungen erfüllt. Ein direkter Vergleich der beiden Synthesen ist aber dennoch nur sehr schwer möglich, da sehr unterschiedliche Produkte gebildet werden. Es werden zwar die gleichen Kohlenhydratedukte verwendet, aber die gebundenen Aminosäuren sind sehr unterschiedlich. Bei der Cycloaddition werden 1,3-Aminoalkohol-Aminosäuren gebildet und bei der Ringschlußmetathese nur Aminosäuren. Des weiteren ist es schwierig, die isostere Verbindung zu Serin über eine Ringschlußmetathese herzustellen. Im Gegensatz dazu ist bei der Verwendung von Vinylseitenketten in der Cycloaddition eine Herstellung von den Serin analogen Verbindungen

kein Problem. Da die beiden Synthesen eine unterschiedliche Produktvielfalt abdecken, sind sie zwei unabhängige Verfahren, die gegenseitig eine gelungene Ergänzung darstellen.

Ausblick:

Die zwei entwickelten Synthesen zu C-glycosylierten Aminosäuren sind sehr vielfältig variierbar. Die so erhaltene extrem große Produktpalette ist mit den bisher literaturbekannten Synthesemöglichkeiten nur sehr schwer oder überhaupt nicht gegeben (Abschnitt 1.2). Da die entwickelten Synthesen sehr einfach durchzuführen sind, gute Ausbeuten liefern und ein großes Spektrum an Produkten zugänglich ist, liegt die Zukunft der C-glycosylierten Aminosäuren nicht mehr in der Optimierung der Synthese, sondern in deren Anwendungen. Mögliche Anwendungen wie z.B. bei der Immunotherapie von Krebs oder als multivalente Liganden sind in der Einleitung (Kapitel 1) angeführt.

Beim Einsatz der C-glycosylierten Aminosäuren in der Immunotherapie gegen Krebs ist es wünschenswert, daß die isostere Verbindung zum T_N-Antigen hergestellt wird. Das Antigen enthält α -GalNAc, das mit der Aminosäure Serin verknüpft ist. Das einzige α -GalNAc-Derivat, welches in der vorliegenden Arbeit hergestellt wurde, ist isoster zu der Aminosäure 5-Hydroxynorvalin. Das wichtige Antigen-Derivat gilt es in der Zukunft zu synthetisieren.

Mit der Cycloadditionsreaktion sind wir bereits in der Lage, Serin-analoge Verbindungen herzustellen (Vinylseitenkette). In Zukunft soll das auch über die Grubbs-Olefinmetathese bewerkstelligt werden, indem das α -C-Allyl-GalNAc-Derivat **195** mit 2-Aminoacrylsäure umgesetzt wird.

5 Experimenteller Teil

5.1 Methoden und Meßverfahren

Analytische Dünnschichtchromatographie:

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma E. Merck KGaA, Darmstadt durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von:

- UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$),
- Färbung mit Iod,
- Cer(IV)molybdatophosphorsäure-Reagenz:
10 g Cer(IV)sulfat, 25 Molybdatophosphorsäure in 60 ml konz. H₂SO₄ und 940 ml H₂O; nach dem Besprühen mit diesem Reagenz wird das Dünnschichtchromatogramm erhitzt, detektierbare Substanzen ergeben einen blauen Fleck,
- H₂SO₄/EtOH (1:10), nach anschließendem Erhitzen ergeben detektierbare Substanzen einen braunen Fleck.

Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase diente Kieselgel 60 (230 – 400 mesh, 0.040 – 0.063 mm) der Firma Merck AG Darmstadt. Die Lösungsmittel bzw. -gemische sind bei den jeweiligen Versuchsvorschriften durch die jeweiligen R_F-Werte angegeben.

Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln:

Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach gängigen Methoden.^[137,138] Absolutes THF wurde direkt vor der Reaktion von Natrium abdestilliert und DMF direkt von CaH₂.

Instrumentelle Analytik:

- Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden an einer Gallenkamp Melting Point Apparatur in offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert.
- IR-Spektroskopie: FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P
- Elementaranalyse: Perkin-Elmer Elementar-Analysator 240
- Drehwertmessung: Perkin-Elmer Polarimeter 241
- NMR-Spektroskopie: Bruker ARX 200 (200/50 MHz)
Bruker AMX 300 (300/75 MHz)

Massenspektrometer: FINNEGAN MAT 8200

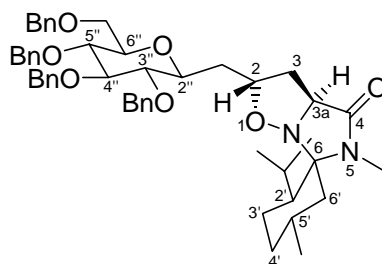
Für die Durchführung der Massenspektroskopie danke ich Herrn Dülcks und Herrn E. Jonk. Für die Aufnahme von zweidimensionalen NMR-Spektren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Marsmann und Herrn K. Steingröver und für die Aufnahme der Röntgenstruktur danke ich Herrn Dr. U. Flörke. Für die Spende von (+)-Menthol bedanke ich mich bei der Firma H&R, Holzminden.

5.2 Versuchsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur 1,3-dipolaren Cycloaddition von C-1 allylierten Kohlenhydratbausteinen mit Nitron 65, 84 oder 128

1.0 mmol des allylsubstituierten Zuckers wird mit 1.2 mmol Nitron in 5 ml Toluol gelöst und 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das jeweilige Produkt wird als farbloses Öl in 80 – 90 % Ausbeute erhalten.

(2*S*,2'*S*,2''*S*,3*aS*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (94)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **69** (200 mg, 0.355 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (101 mg, 0.425 mmol), Toluol (15 ml),

Ausbeute: 80 % (227 mg, 0.282 mmol)

$$R_f (\text{PE/EE} = 1/1) = 0.38$$

$$[\alpha]_D^{20} = +37.64 (c = 0.84, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, 2×CH₃), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.20 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHH 3-H), 1.30–1.34 (m, 1H, CH), 1.36–1.40 (m, 1H, CH), 1.57–1.84 (m, 4H, 2×CH₂), 1.97–2.01 (m, 1H, CHH 3-H), 2.05–2.23 (m, 4H, CH₂, CH, CHH-CHON), 2.64 (s, 3H, N-CH₃), 2.69–2.86 (m, CHH-CHON), 3.32–3.34 (m, 3H, 3-CH), 3.61–3.70 (m, 4H, CH₂, 2×CH), 3.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH 3a-H), 4.00 (m, 1H, CH 2-H), 4.48–4.94 (m, 8H, 4×CH₂ (Bn)), 7.25–7.33 (m, 20H, 20×CH (Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.84 (CH₃), 22.69 (CH₂, C-3'), 23.06 (CH₃), 24.65 (CH₃), 24.76 (CH, C-5'), 26.42 (N-CH₃), 30.14 (CH (Propyl)), 34.78 (CH₂, C-4'), 35.15 (CH₂, C-3), 39.43 (CH₂, CH₂-CHON), 40.85 (CH₂, C-6'), 48.53 (CH), 66.79 (CH, C-3a), 69.13 (CH₂-O), 73.79 (CH₂ (Bn)), 74.36 (CH, C-2), 75.44 (CH₂ (Bn)), 75.67 (CH₂ (Bn)), 75.90 (CH₂ (Bn)), 77.11 (CH), 78.66 (CH), 79.34 (CH), 82.32 (CH), 87.70 (CH), 90.29 (C, C-6), 127.93–128.85 (20×CH (Bn)), 138.47 (C (Bn)), 138.54 (C (Bn)), 138.61 (C (Bn)), 139.11 (C (Bn)), 171.50 (C=O).–

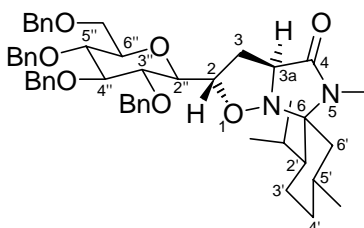
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3026.1 (CH_{aromat} v), 2952.2 u. 2925.4 (CH, CH₂ v), 1696.3 (C=O_{Amid} v), 1447.8 u. 1400.7 (CH₃, CH₂, C-H δ), 1098.5 (C-O-C_{Ether} v), 1031.3 (C-N v).–

MS (DCI (+), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 803 (37) [M⁺+1], 717 (3), 582 (8), [M⁺+2-C₁₃H₂₂N₂O], 477 (4), 329 (6), 239 (100) [C₁₃H₂₂N₂O+NH₄⁺-1], 221 (10) [C₁₃H₂₂NO-1], 125 (4) [OBn+NH₄⁺], 91 (13) [Bn].–

HREIMS: C₅₀H₆₂N₂O₇ ber.: 802.4557

gef.: 802.4557

(2*S*,2'*S*,2''*S*,3a*S*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methyloxycyclohexan]-5-methyl-2-(3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (98)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **97** (380 mg, 0.691 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (198 mg, 0.829 mmol), Toluol (30 ml),

Ausbeute: 94 % (510 mg, 0.647 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.46

$[\alpha]_D^{20} = +28.48$ (c = 1.10, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 9H, 3×CH₃), 1.20–1.86 (m, 7H, 2×CH₂, 3×CH), 1.97–2.17 (m, 2H, CH₂), 2.55 (m, 1H, CHH, 3-H), 2.79 (s, 4H, NCH₃, CHH, 3-H), 3.48–3.82 (m, 7H, CH₂, 5×CH), 4.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH, 3a-H), 4.11–4.21 (m, 1H, CH, 2-H), 4.56–4.73 (m, 4H, 2×CH₂), 4.87–5.05 (m, 4H, 2×CH₂ (Bn)), 7.32–7.49 (m, 20H, 20×CH (Bn)).–

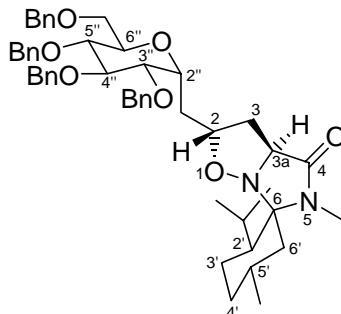
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.86 (CH₃), 22.74 (CH₂, C-3'), 22.91 (CH₃), 24.67 (CH₃), 24.81 (CH, C-5'). 26.42 (NCH₃), 29.89 (CH (Propyl)), 33.31 (CH₂, C-4'), 35.17 (CH₂, C-3), 40.93 (CH₂, C-6'), 48.61 (CH, C-2'), 66.52 (CH, C-3a), 69.13 (CH₂-O), 73.85 (CH₂ (Bn)), 75.38 (CH₂ (Bn)), 75.68 (CH₂ (Bn)), 76.01 (CH₂ (Bn)), 77.15 (CH, C-2), 77.21 (CH), 78.57 (CH), 79.34 (CH), 80.07 (CH), 87.60 (CH), 90.16 (C, C-6), 128.03–128.95 (20×CH (Bn)), 138.27 (C (Bn)), 138.82 (C (Bn)), 138.92 (C (Bn)), 173.47 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{–1}] = 3026.1 (CH_{aromat} v), 2959.0 u. 2858.2 (CH, CH₂ v), 1696.3 (C=O_{Amid} v), 1461.2 u. 1427.6 (CH₃, CH₂, C-H δ), 1098.5 (C-O-C_{Ether} v), 1031.3 (C-N v).–

MS (DCI (+), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 789 (27) [M⁺+1], 703 (4), 568 (14) [M⁺+2-C₁₃H₂₂N₂O], 477 (10), 329 (4), 239 (100) [C₁₃H₂₂NO-1], 221 (13) [C₁₃H₂₂NO-1], 125 (2) [OBn+NH₄⁺], 91 (11) [Bn].–

HREIMS: C₄₉H₆₀N₂O₇ ber.: 799.4400
gef.: 799.4400

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (85)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **71** (1.00 g, 1.77 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (507 mg, 2.13 mmol),
Toluol (50 ml),

Ausbeute: 82 % (1.15 g, 1.43 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +17.2$ ($c = 1.16$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.19–1.51 (m, 4H, CH, CH_2 , CHH-CHON), 1.62–1.91 (m, 3H, CH, CH_2), 2.03–2.28 (m, CH_2 , CH, CHH-CHON , CHH 3-H), 2.73 (s, 4H, N- CH_3 , CHH 3-H), 3.62 (m, 6H, CH_2 , $4\times\text{CH}$), 4.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH, CH 3a-H), 4.27–4.42 (m, 1H, CH 2-H), 4.49–4.99 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$ (Bn)), 7.11–7.46 (m, 20H, $20\times\text{CH}$ (Bn)).–

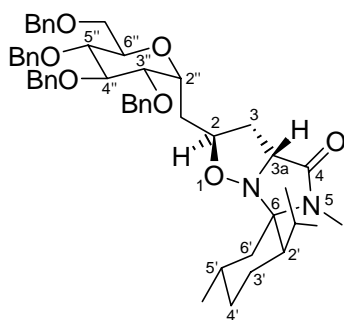
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.92 (CH_3), 22.85 (CH_2 , C-3'), 22.94 (CH_3), 24.62 (CH_3), 24.82 (CH, C-5'), 26.36 (N- CH_3), 28.41 (CH_2 , C-4'), 30.31 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 35.18 (CH_2 , C-3), 39.20 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CHON}$), 40.85 (CH_2 , C-6'), 48.60 (CH, C-2'), 66.51 (CH, C-3a), 69.45 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 71.64 (CH), 72.07 (CH, C-2), 73.06 (CH_2 (Bn)), 73.44 (CH), 73.96 (CH_2 (Bn)), 75.41 (CH_2 (Bn)), 75.83 (CH_2 (Bn)), 78.39 (CH), 79.78 (CH), 82.60 (CH), 89.95 (C, C-6), 128.02–128.81 ($20\times\text{CH}$ (Bn)), 138.47 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.52 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.66 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 139.14 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 173.40 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3022.4 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2952.2 u. 2878.4 (CH_2 , CH v), 1696.3 (C=O_{Amid} v), 1454.5 u. 1427.6 (CH, CH_2 , C-H δ), 1091.8 (C-O-C_{Ether} v), 1031.3 (C-N v).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): (802 (50) [M^+], 717 (72), 589 (36), 535 (15) [$M^+ - 2\text{-C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$], 519 (17), 483 (22), 429 (25) [$M^+ - 1\text{-Bn-C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$], 371 (12), 321 (27), 265 (98) [$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5^+$], 181 (89) [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$], 125 (94), 92 (100) [$\text{Bn}+1$].–

HREIMS: $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7$ ber.: 802.4557
gef.: 802.4540

(2*R*,2'*R*,2''*R*,3*aR*,3''*R*,4''*S*,5'*S*,5''*S*,6*R*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (108)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **71** (300 mg, 0.532 mmol), (+)-Menthosan-Nitron **84** (152 mg, 0.638 mmol), Toluol (15 ml),

Ausbeute: 84 % (358 mg, 0.447 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.35

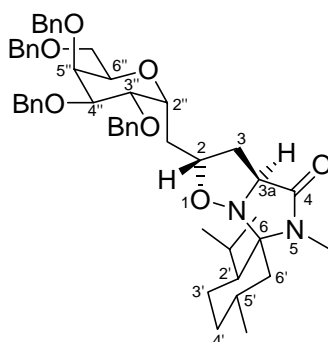
$[\alpha]_D^{20} = +5.45$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHH-CHON), 1.34–1.52 (m, 3H, CH, CH_2), 1.62–2.21 (m, 8H, $2\times\text{CH}_2$, $2\times\text{CH}$, CHH-CHON , CHH 3-H), 2.63–2.78 (m, 1H, CHH 3-H), 2.72 (s, 3H, N- CH_3), 3.63–3.77 (m, 6H, CH_2 , $4\times\text{CH}$), 3.86–3.96 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 3.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH 3a-H), 4.10–4.19 (m, 1H, CH 2-H), 4.46–4.98 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$ (Bn)), 7.26–7.46 (m, 20H, $20\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.91 (CH_3), 22.74 (CH_2 , C-3'), 23.07 (CH_3), 24.66 (CH_3), 24.80 (CH , C-5'), 26.42 (N-CH_2), 28.80 (CH_2 , C-4'), 29.99 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 35.15 (CH_2 , C-3), 38.70 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CON}$), 40.97 (CH_2 , C-6'), 48.58 (CH , C-2'), 66.52 (CH , C-3a), 69.24 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 72.17 (CH), 72.45 (CH , C-2), 73.76 (CH_2 (Bn)), 73.94 (CH_2 (Bn)), 75.24 (CH), 75.42 ($\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 75.85 ($\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 78.24 (CH), 80.32 (CH), 82.57 (CH), 90.02 (C, C-6), 128.10–128.92 ($20\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 138.41 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.56 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.62 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 139.07 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 173.38 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063.8 u. 3022.4 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2965.5 u. 2919.0 (CH , CH_2 v), 1698.3 (C=O_{Amid} v), 1450.2 u. 1408.6 (CH , CH_2 , C-H δ), 1093.1 ($\text{C-O-C}_{\text{Ether}}$ v), 1031.0 (C-N v).–

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*R*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (100)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **99** (200 mg, 0.355 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (101 mg, 0.426 mmol), Toluol (10 ml),

Ausbeute: 86 % (245 mg, 0.305 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.36

$[\alpha]_D^{20} = +56.11$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.15–1.53 (m, 4H, CH_2 , CH , CHH-CHON), 1.61–1.96 (m, 5H, $2\times\text{CH}_2$, CH), 2.02–2.32 (m, 3H, CH , CHH-CHON , CHH 3-H), 2.67 (s, 3H, N-CH_3), 2.72 (dd, $J = 4.9$ Hz, 12.2 Hz,

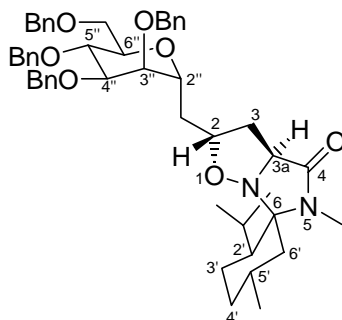
^1H , CHH 3-H), 3.66–4.11 (m, 8H, CH_2 , $5\times\text{CH}$, CH 3a-H), 4.22–4.27 (m, 1H, CH 2-H), 4.45–4.86 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2(\text{Bn})$), 7.24–7.46 (m, 20H, $20\times\text{CH}(\text{Bn})$).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.90 (CH_3), 22.80 (CH_2 , C-3'), 22.96 (CH_3), 24.63 (CH_3), 24.76 (CH, C-5'), 26.34 (N- CH_3), 30.22 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 31.29 (CH_2 , C-4'), 35.15 (CH_2 , C-3), 39.31 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CHON}$), 40.82 (CH, C-6'), 48.51 (CH, C-2'), 66.62 (CH, C-3a), 68.23 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 69.30 (CH), 72.69 (CH, C-2), 73.35 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.46 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.66 (CH), 73.79 (CH, $\text{CH}_2(\text{Bn})$), 74.26 (CH), 74.75 (CH), 77.21 (CH), 89.99 ($\text{C}(\text{Bn})$), 127.93–128.76 ($20\times\text{CH}(\text{Bn})$), 138.61 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.90 ($\text{C}(\text{Bn})$), 139.96 ($\text{C}(\text{Bn})$), 173.40 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062.4 u. 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2950.5 u. 2867.6 (CH_2 , CH v), 1695.1 (C=O_{Amid} v), 1454.0 u. 1403.9 (CH, CH, C-H δ), 1095.3 (C-O-C_{Ether} v), 1027.8 (C-N v).–

$\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7$ (802.46)	ber.: C 74.78	H 7.78	N 3.49
	gef.: C 74.80	H 7.79	N 3.49

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3a*S*,3''*S*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (103)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **102** (680 mg, 1.206 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (345 mg, 1.447 mmol), Toluol (30 ml),

Ausbeute: 78 % (754 mg, 0.941 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.41

$[\alpha]_D^{20} = +23.67$ ($c = 1.17$, CH_2Cl_2)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H; 2×CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.17–1.47 (m, 4H, CH, CH₂, CHH-CHON), 1.66–1.79 (m, 3H, CH, CH₂), 1.99–2.25 (m, 5H, CH₂, CH, CHH 3H, CHH-CHON), 2.61–2.81 (m, 1H, CHH 3-H), 2.71 (s, 3H, N-CH₃), 3.57–4.24 (m, 9H, CH₂-OBn, 5×CH, CH 2-H, CH 3a-H), 4.48–4.82 (m, 8H, 4×CH₂ (Bn)), 7.22–7.43 (m, 20H, 20×CH(Bn)).–

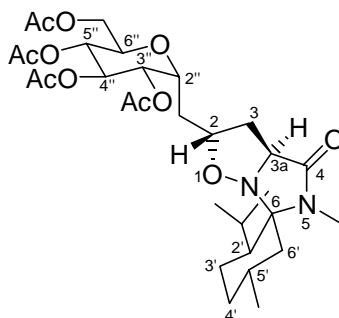
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.83 (CH₃), 22.72 (CH₂, C-3'), 22.83 (CH₃), 24.57 (CH₃), 24.73 (CH, C-5'), 26.29 (N-CH₃), 30.19 (CH(Propyl)), 33.51 (CH₂, C-4'), 35.09 (CH₂, C-3), 39.31 (CH₂, CH₂-CHON), 40.79 (CH₂, C-6'), 48.43 (CH, C-2'), 66.62 (CH, C-3a), 69.66 (CH₂-O), 70.36 (CH), 71.70 (CH₂ (Bn)), 72.49 (CH₂ (Bn)), 73.60 (CH₂ (Bn)), 73.99 (CH₂ (Bn)), 74.06 (CH, C-2), 74.25 (CH), 75.14 (CH), 76.81 (CH), 77.16 (CH), 89.91 (C, C-6'), 127.84–128.71 (20×CH(Bn)), 128.66 (3×C(Bn)), 138.85 (C(Bn)), 173.19 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3022.4 (CH_{aromat} v), 2952.2 u. 2878.4 (CH₂, CH v), 1696.3 (C=O_{Amid} v), 1454.5 u. 1427.6 (CH, CH₂, CH δ), 1091.8 (C-O-C_{Ether} v), 1031.3 (C-N v).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); *m/z* (%): 802 (6) [M⁺], 717 (18), 605 (4), 535 (3) [M⁺-2-C₁₅H₂₅N₂O₂], 483 (6), 429 (3) [M⁺-1-Bn-C₁₅H₂₅N₂O₂], 309 (6), 265 (58) [C₁₅H₂₅N₂O₅⁺], 181 (58) [C₁₁H₂₁N₂⁺], 125 (12), 91 (100) [Bn].–

HREIMS: C₅₀H₆₂N₂O₇ ber.: 802.4557
gef.: 802.4555

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3'',4'',5''-tris(acetyloxy)-6''-[(acetyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (96)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **95** (170 mg, 0.456 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (130 mg, 0.548 mmol), Toluol (15 ml),

Ausbeute: 79 % (219 mg, 0.359 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.12

$[\alpha]_D^{20} = +65.75$ (c = 0.73, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 (d, J = 6.2 Hz, 6H, 2×CH₃), 0.83 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.05–1.37 (m, 4H, CH₂, CH, CHH-CHON), 1.56–1.78 (m, 3H, CH₂, CH), 1.81–2.19 (m, 5H, CH₂, CH, CHH-CON, CHH 3-H), 1.96 (s, 12H, 2×CH₃ (Ac)), 2.66 (s, 4H, NCH₃, CHH 3-H), 3.70–4.25 (m, 6H, CH₂-OAc, 2×CH, CH 2-H, CH 3a-H), 4.84–5.22 (m, 3H, 3×CH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.66 (CH₃), 20.93 (4×CH₃ (Ac)), 22.57 (CH₃), 22.65 (CH₂, C-3'), 24.41 (CH₃), 24.68 (CH, C-5'), 26.39 (N-CH₃), 28.90 (CH₂, C-4'), 30.15 (CH_(Propyl)), 34.87 (CH₂, C-3), 38.97 (CH₂, CH₂-CHON), 40.68 (CH₂, C-6'), 48.31 (CH, C-2'), 62.71 (CH₂-O), 66.32 (CH, C-3a), 69.13 (CH), 69.48 (CH), 69.95 (CH), 70.28 (2×CH), 72.45 (CH, C-2), 90.00 (C, C-6), 169.65 (C=O), 169.76 (C=O), 170.31 (C=O), 170.78 (C=O), 172.94 (C=O).–

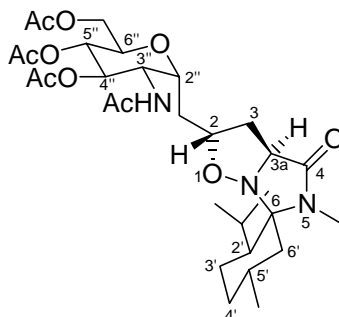
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{–1}] = 2993.3 u. 2901.1 (CH₂, CH ν), 1766.8 (C=O_{Ester} ν), 1688.8 (C=O_{Amid} ν), 1433.6 (CH, CH₂, C-H δ), 1235.1 (C-O ν), 1036.6 (C-N ν).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 610 (5) [M⁺], 525 (100) [M⁺+1-2Ac], 465 (3) [M⁺-2Ac-OAc], 423 (1) [M⁺-1-3Ac-OAc], 345 (1) [M⁺-C₁₅H₂₅N₂O], 265 (62) [C₁₅H₂₅N₂O₅⁺], 180 (7) [C₁₁H₂₁N₂⁺-1], 151 (7) [C₁₀H₁₈N⁺-1], 125 (9), 55 (15), 43 (44) [Ac].–

HREIMS: C₃₀H₄₆N₂O₁₁ ber.: 610.3101

gef.: 610.3105

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({3''-acetyloxy-4'',5''-bis(acetyloxy)-6''-[(acetyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)methyl}tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (101)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **78** (200 mg, 0.538 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (154 mg, 0.646 mmol), Toluol (15 ml),

Ausbeute: 85 % (279 mg, 0.457 mmol)

R_f (EE) = 0.11

Smp.: 98°C

$[\alpha]_D^{20} = +53.00$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2)

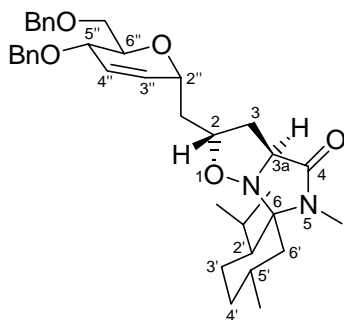
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, CH_3), 0.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.10–1.41 (m, 4H, CH, CH_2 , CHH-CON), 1.56–2.22 (m, 8H, $2\times\text{CH}_2$, $2\times\text{CH}$, CHH-CHON , CHH 3-H), 1.91 (s, 3H, CH_3 (NAC)), 2.01 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (Ac)), 2.58–2.77 (m, 1H, CHH 3-H), 2.68 (s, 3H, CH_3 , NCH_3), 3.78–4.25 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, $3\times\text{CH}$, CH 2-H , CH 3a-H), 4.83–4.98 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 6.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.73 (CH_3), 21.07 (CH_3 (Ac)), 21.12 ($2\times\text{CH}_3$ (Ac)), 22.66 (CH_3 , CH_2 , C-3'), 23.48 (CH_3 (NAC)), 24.47 (CH_3), 24.70 (CH, C-5'), 26.43 (N- CH_3), 30.11 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 31.15 (CH_2 , C-4'), 34.93 (CH_2 , C-3), 39.09 ($\text{CH}_2\text{-CON}$), 40.76 (CH_2 , C-6'), 48.34 (CH, C-2'), 50.32 (CH, C-3'), 62.06 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 66.43 (CH, C-3a), 68.17 (CH, C-2), 69.12 (CH), 69.88 (CH), 71.31 (CH), 73.14 (CH), 90.00 (C, C-6), 169.32 (C=O), 169.96 (C=O), 170.84 (C=O), 170.92 (C=O), 173.05 (C=O).–

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952.4 u. 2869.5 (CH_2 , CH ν), 1447.1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ ν), 1695.1 u. 1683.5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid}}$ ν), 1455.9 u. 1434.7 (CH_2 , C-H δ), 1371.1 (C-N ν), 1234.2 ($\text{C-O}_{\text{Ester}}$ ν), 1035.5 (C-N ν).–

$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (609.33)	ber.: C 59.10	H 7.77	N 6.89
	gef.: C 59.06	H 7.67	N 6.83

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({5''-(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]-5'',6''-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl}-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (104)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **74** (150 mg, 0.428 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (123 mg, 0.514 mmol), Toluol (15 ml),
 Ausbeute: 88 % (221 mg, 0.376 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.47

$[\alpha]_D^{20} = +109.71$ ($c = 1.05$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.17–1.41 (m, 4H, CH , CH_2 , CHH 3-H), 1.65–2.24 (m, 8H, $2\times\text{CH}_2$, $2\times\text{CH}$, CHH-CHON , CHH 3-H), 2.65–2.80 (m, 1H, CHH 3-H), 2.70 (s, 3H, N-CH_3), 3.66–3.71 (m, 3H, CH , $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 3.93–4.18 (m, 3H, $2\times\text{CH}$, CH 3a-H), 4.32–4.41 (m, 1H, CH 2-H), 4.45–4.63 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ (Bn)), 5.75–5.93 (m, 2H, $2\times\text{CH=}$), 7.29–7.32 (m, 10H, $10\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

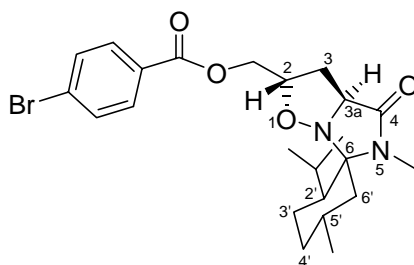
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.75 (CH_3), 22.70 (CH_2 , C-3'), 22.82 (CH_3), 24.57 (CH_3), 24.74 (CH , C-5'), 26.41 (N-CH_3), 30.24 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 35.05 (CH_2 , C-4'), 36.47 (CH_2 , C-3), 39.48 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CHON}$), 40.81 (CH_2 , C-6'), 48.47 (CH , C-2'), 66.73 (CH , C-3a), 69.76 (CH_2), 70.35 (CH), 70.64 ($2\times\text{CH}$), 71.42 (CH_2 (Bn)), 73.77 (CH_2 (Bn)), 74.58 (CH), 90.21 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 126.01 (CH=), 127.97–128.78 ($10\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 131.75 (CH=), 138.55 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.63 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 173.23 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3020.1 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2955.2 u. 2867.2 (CH_2 , CH ν), 1693.1 (C=O_{Amid} ν), 1455.2 u. 1403.4 (CH_2 , CH , C-H δ), 1093.1 ($\text{C-O-C}_{\text{Ether}}$ ν), 1025.3 (C-N ν).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 588 (4) [M^+], 503 (25), 413 (8), 348 (7), 265 (30) [$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$], 181 (15) [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$], 91 (100) [Bn].–

HREIMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 588.3563
gef.: 588.3572

(2*S*,3*aS*,6*S*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-({4''-bromobenzoyl-oxy})methyl)tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (87)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: Allyl-4-Brombenzoat **86** (100 mg, 0.415 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (198 mg, 0.829 mmol), Toluol (5 ml),

Ausbeute: 63 % (125 mg, 0.261 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.25

$[\alpha]_D^{20} = +45.69$ ($c = 0.86$, CH_2Cl_2)

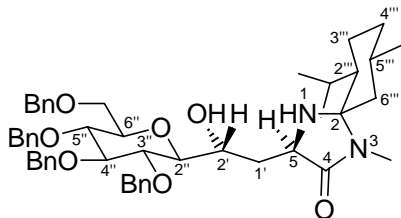
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.14–1.87 (m, 8H, 3×CH₂, 2×CH), 1.98–2.09 (m, 3H, CH₂, CH), 2.25–2.42 (m, 1H, CHH 3-H), 2.71–2.83 (m, 1H, CHH 3-H), 2.77 (s, 3H, N-CH₃), 4.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH 3a-H), 4.16–4.28 (m, 1H, CH 2-H), 4.30–4.50 (m, 2H, CH₂), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, AB, 2×CH_(aromat)), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, AB, 2×CH_(aromat)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.87 (CH₃), 22.66 (CH₃), 22.74 (CH₂, C-3'), 24.57 (CH₃), 24.57 (CH₃), 24.77 (CH, C-5'), 26.47 (N-CH₃), 29.84 (CH_(Propyl)), 35.02 (CH₂, C-4'), 35.58 (CH₂, C-3'), 41.17 (CH₂, C-6'), 48.50 (CH, C-2'), 65.40 (O-CH₂), 65.91 (CH, C-3a), 74.57 (CH, C-2), 89.76 (C, C-6), 128.74 (C), 129.13 (C_(aromat)), 131.58 (2×CH_(aromat)), 132.16 (2×CH_(aromat)), 165.79 (C=O), 173.00 (2×CH).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3068.1 u. 3037.3 (CH_{aromat} v), 2948.6 u. 2863.2 (CH₂, CH v), 1743.2 (C=O_{Amid} v), 1696.3 (C=O_{Amid} v), 1455.9 u. 1402.0 (CH₂, C-H δ), 1270.8 (C-O_{Ester} v), 1012.4 (C-N v).–

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) zur N-O Bindungsspaltung des Isoxazolin-Rings mit Sm(II)

Die benötigte Sm(II)-Lösung wird aus Sm-Pulver (150 mg, 1.00 mmol) und 1,2-Diodethan (253 mg, 0.90 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) hergestellt. Diese Suspension wird solange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Sm-Pulver vollständig zu Sm(II) oxidiert ist.^[139,140] Die Reaktionslösung färbt sich dabei dunkelblau. Nun gibt man das Cycloadditionsprodukt (0.20 mmol), welches in absolutem Tetrahydrofuran (3 ml) und absolutem Methanol (0.5 ml) gelöst ist, zu der fertiggestellten Sm(II)-Lösung. Nach dem die Farbe der Reaktionslösung von blau nach gelb umgeschlagen ist (ca. 1 Stunde), ist die Reaktion beendet und der Reaktionsansatz wird mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. gequencht. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Trocknung der org. Phasen mit MgSO₄ werden die Produkte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel als farblose Öle in 70 – 80 %iger Ausbeute isoliert.


$$[\alpha]_D^{20} = +15.57 \text{ (c = 0.61, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 10H, 3×CH₃), CHH 6''-H), 1.11–1.36 (m, 3H, CH₂, CH 2''-H), 1.43–1.65 (m, 5H, CH₂, CH_(Propyl), CH 5'''-H, CHH 6'''-H), 1.72–1.79 (m, 1H, CHH 1'-H), 1.93–2.05 (m, 1H, CHH, 1'-H), 2.63 (s, 3H, NCH₃), 3.36–3.39 (m, 2H, 2×CH, 5''-H, 2''-H), 3.45–3.54 (m, 2H, 2×CH, 6''-H, 4''-H), 3.58–3.87 (m, 4H, CH₂, 2×CH, 3''-H, 5-H), 4.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH 2'-H), 4.48 (2d, *J* = 12.2 Hz, 4H, 2×CH₂ (Bn)), 4.68 (2d, *J* = 10.8 Hz, 2H, CH₂ (Bn)), 4.79–4.83 (m, 2H, CH₂ (Bn)), 7.17–7.25 (m, 20H, 2×CH_(Bn)).–

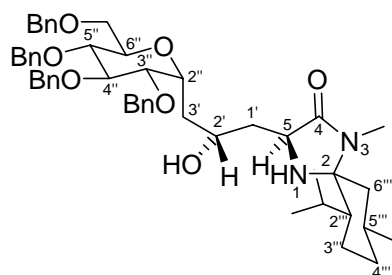
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.93 (CH₃), 22.56 (CH₃), 22.71 (CH₂, C-3''), 24.38 (CH₃), 25.10 (CH, C-5''), 25.74 (N-CH₃), 34.91 (CH_(Propyl)), 34.91 (CH₂, C-4''), 35.11 (CH₂, C-1'), 47.16 (CH, C-2''), 48.43 (CH₂, C-6''), 58.18 (CH, C-5), 69.56 (CH₂), 70.14 (CH, C-2'), 73.84 (CH₂ (Bn)), 75.22 (CH₂ (Bn)), 75.42 (CH₂ (Bn)), 75.92 (CH₂ (Bn)), 78.87 (CH), 79.43 (2×CH), 81.49 (C, C-2), 82.51 (CH, C-2''), 87.96 (CH, C-3''), 128.00–128.87 (20×CH_(Bn)), 138.51 (C_(Bn)), 138.60 (C_(Bn)), 138.70 (C_(Bn)), 139.04 (C_(Bn)), 174.75 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061.4 u. 3029.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2955.2 u. 2867.2 (CH , CH_2 ν), 1667.2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid}}$ ν), 1460.3 (CH_3 , CH_2 , C-H δ), 1149.2 ($\text{C-O}_{\text{Alkohol}}$ ν), 1098.3 ($\text{C-O-C}_{\text{Ether}}$ ν), 1036.2 (C-N ν).—

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 790 (2) [M^+], 705 (13), 699 (4) [$M^+ - Bn$], 577 (2) [$M^+ + 1 - 2OBn$], 523 (1) [$M^+ - C_{15}H_{27}N_2O_5$], 471 (5) [$M^+ + 2 - 3OBn$], 267 (8) [$C_{15}H_{27}N_2O_5^+$], 224 (7) [$C_{13}H_{23}N_2O^+ + 1$], 181 (8) [$C_{11}H_{21}N_2^+$], 152 (4), 91 (100) [Bn].–

HREIMS: $C_{49}H_{62}N_2O_7$ ber.: 790.4557
gef.: 790.4531

(2*S*,2'*S*,2''*S*,2'''*S*,3''*R*,4''*S*,5*S*,5''*S*,5'''*R*,6''*R*)-5-(2'-Hydroxy-3'-{3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl}propyl)-3-methyl-2-spiro-[2'''-isopropyl-5'''-methylcyclohexan]-4-imidazolidinon (89)



Hergestellt nach **AAV 2**

Eingesetzte Mengen: **85** (160 mg, 0.200 mmol)

Ausbeute: 72 % (116 mg, 0.144 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.27

$[\alpha]_D^{20} = +17.2$ ($c = 1.16$, CH_2Cl_2)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.90–1.07 (m, 1H, CHH 6'''-H), 1.25–1.89 (m, 12H, $4 \times CH_2$, $3 \times CH$, CHH 6'''-H, 4''-H, 3'''-H, 1'-H, 5'''-H, 2'''-H, $CH_{(Propyl)}$), 2.78 (s, 3H, N- CH_3), 3.67–3.85 (m, 7H, CH_2 , $5 \times CH$), 4.00–4.11 (m, 1H, CH, 5-H), 4.48–4.56 (m, 1H, CH 2'-H), 4.63–5.03 (m, 8H, $4 \times CH_2$ (Bn)), 7.15–7.45 (m, 20H, $20 \times CH_{(Bn)}$).–

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.89 (CH_3), 22.67 (CH_3 , CH_2 C-3'''), 24.39 (CH_3), 25.06 (CH, C-5'''), 25.79 (N- CH_3), 29.30 ($CH_{(Propyl)}$), 33.19 (CH_2 , C-4'''), 34.95 (CH_2 , C-3'), 41.09 (CH_2 , C-1'), 47.15 (CH, C-2'''), 48.44 (CH_2 , C-6'''), 58.69 (CH, C-5), 66.69 (CH, C-2'),

69.49 (CH₂), 71.01 (CH), 72.05 (CH), 73.20 (CH₂(Bn)), 73.88 (CH₂(Bn)), 75.37 (CH₂(Bn)), 75.77 (CH₂(Bn)), 78.47 (CH), 79.98 (CH), 81.61 (C, C-2), 128.03–128.81 (20×CH(Bn)), 138.53 (2×C(Bn)), 138.63 (C(Bn)), 139.14 (C(Bn)), 175.01 (C=O).–

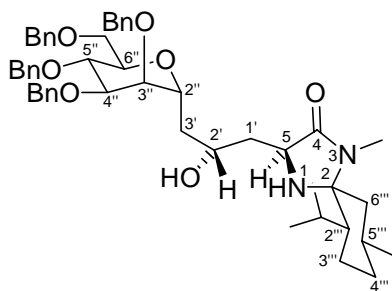
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063.8 u. 3027.6 (CH_{aromat} v), 2955.2 u. 2867.2 (CH, CH₂ v), 1698.3 (C=O_{Amid} v), 1455.2 u. 1408.6 (CH₃, CH₂, C-H δ), 1093.1 (C-O-C_{Ether} v), 1025.9 (C-N v),–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 804 (2) [M⁺], 719 (7), 591 (2), 485 (3) [M⁺+2-3OBn], 412 (4), 261 (4), 224 (5) [C₁₃H₂₂N₂O₅⁺+1], 181 (14) [C₁₁H₂₁N₂⁺], 91 (100) [Bn].–

HREIMS: C₃₀H₄₇N₃O₁₁ ber.: 625.3210

gef.: 625.3213

(2*S*,2'*S*,2''*S*,2'''*S*,3''*S*,4''*S*,5*S*,5''*S*,5'''*R*,6''*R*)-5-(2'-Hydroxy-3'-{3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl}propyl)-3-methyl-2-spiro-[2'''-isopropyl-5'''-methylcyclohexan]-4-imidazolidinon (106)



Hergestellt nach **AAV 2**

Eingesetzte Mengen: **103** (160 mg, 0.200 mmol)

Ausbeute: 78 % (116 mg, 0.144 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.34

$[\alpha]_D^{20} = +6.21$ (c = 1.24, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 10H, 3×CH₃, CHH 6'''-H), 1.29–1.88 (m, 12H, 4×CH₂, 3×CH, CHH 6'''-H, 4'''-H, 3'''-H, 1'-H, 5'''-H, 2'''-H, CH_(Propyl)), 2.78 (s, 3H, NCH₃), 3.62–3.79 (m, 3H, 3×CH), 3.84–3.91 (m, 4H, CH₂, 2×CH), 4.05–4.12 (m, 1H,

CH, C-5), 4.28–4.45 (m, 1H, CH, 2'-H), 4.50–4.79 (m, 8H, 4×CH₂ (Bn)), 7.23–7.36 (m, 20H, 20×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.86 (CH₃), 22.63 (CH₂, C-3'''), 22.69 (CH₃), 24.39 (CH₃), 25.13 (CH, C-5'''), 25.78 (N-CH₃), 29.28 (CH_(Propyl)), 34.99 (CH₂, C-4'''), 37.92 (CH₂, C-3'), 40.81 (CH₂, C-1'), 47.19 (CH, C-2'''), 48.43 (CH₂, C-6'''), 58.60 (CH, C-5), 67.41 (CH, C-2'), 69.33 (CH₂), 70.13 (CH), 71.90 (CH₂ (Bn)); 72.51 (CH₂ (Bn)), 73.71 (CH₂ (Bn)), 74.01 (CH₂ (Bn)); 74.15 (CH), 75.39 (CH), 76.74 (CH), 77.22 (CH), 81.61 (C, C-2), 127.94 (20×CH_(Bn)), 138.69 (2×CH_(Bn)), 138.76 (2×C_(Bn)), 175.20 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3032.8 (CH_{aromat} v), 2952.7 u. 2864.8 (CH, CH₂ v), 1696.3 (C=O_{Amid} v), 1454.5 u. 1407.5 (CH₃, CH₂, C-H δ), 1150.1 (C-O_(Alkohol) v), 1105.2 (C-O-C_{Ether} v), 1062.2 (N-H v).–

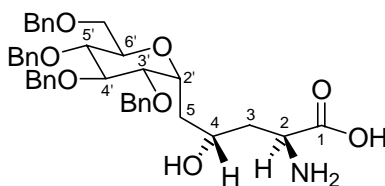
MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 804 (20) [M⁺], 719 (36), 591 (7), 485 (12) [M⁺+2-3OBn], 412 (6), 311 (8), 267 (7) [C₁₅H₂₇N₂O₅⁺], 224 (26) [C₁₃H₂₃N₂O₅⁺+1], 181 (32) [C₁₁H₂₁N₂⁺], 152 (11), 91 (100) [Bn].–

HREIMS: C₃₀H₄₇N₃O₁₁ ber.: 625.3210
 gef.: 625.3213

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) zur Spaltung des Menthon-Aminals und des Amids der Verbindung 89, 106 und 120

0.124 mmol des *N,N*-Acetals **89** oder **106** wird in 2 N HCl (12 ml) und Essigsäure (10 ml) gelöst und auf 80°C erhitzt. Nach ca. 2 Stunden ist das Acetal vollständig gespalten und der Reaktionsansatz wird bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Tetrahydrofuran (4 ml) und Wasser (4 ml) gelöst und mit LiOH (80 mg, 3.3 mmol) versetzt. Nach ca. 2 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur ist die Amidspaltung abgeschlossen und der Reaktionsansatz wird erneut zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (10 ml) aufgenommen und mit Wasser (2 × 5 ml) neutral gewaschen. Die organische Phase wird dann eingeeengt und das Produkt **106** oder **90** mit Petrolether ausgefällt.

(2*S*,2'*R*,3'*R*,4*S*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-2-Amino-4-hydroxy-5-{3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-[(benzyloxy)-methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl}pentansäure (90)



Hergestellt nach **AAV 3**

Eingesetzte Mengen: **89** (77 mg, 0.096 mmol)

Ausbeute: 96 % (60 mg, 0.092 mmol)

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 1/1$) = 0.12

$[\alpha]_D^{20} = +51.44$ ($c = 2.30$, CH_2Cl_2)

Smp.: Zersetzung bei $T > 218^\circ\text{C}$

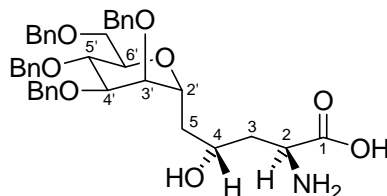
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.79–0.86 (m, 4H, $2\times\text{CH}_3$, 2-H, 4-H), 3.48–3.71 (m, 7H, CH_2 , $5\times\text{CH}$, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 2-H), 3.90–3.94 (m, 1H, CH 2'-H), 4.37–4.62 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$ (Bn)), 4.67–4.83 (m, 3H, CH_2 (Bn), CH 4-H), 7.20–7.26 (m, 20 H, $20\times\text{CH}$ (Bn)).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 36.75 (CH_2 , C-5), 40.96 (CH_2 , C-3), 56.56 (CH, C-2), 69.00 (CH, C-2'), 73.05 (CH_2), 74.46 (CH, C-4'), 75.74 (CH), 77.11 (CH_2 (Bn)), 77.66 (CH_2 (Bn)), 79.19 (CH_2 (Bn)); 79.58 (CH_2 (Bn)), 82.02 (CH), 83.40 (CH), 86.05 (CH), 132.13–132.72 ($20\times\text{CH}$ (Bn)), 141.81 (C (Bn)), 142.08 (C (Bn)), 142.22 (C (Bn)), 142.62 (C (Bn)), 177.24 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062.4 u. 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2923.5 u. 2869.1 (CH, CH_2 v), 1612.2 (C=O in COO^- v), 1600.2 u. 1508.2 ($-\text{NH}_3^+$ δ), 1452.1 u. 1430.9 (CH_2 , CH, C-H v), 1353.7 (C-O in COO^- v), 1087.6 (C-O- C_{Ester} v), 1027.8 (C-N v).–

$\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_8$ (655.31)	ber.: C 71.43	H 6.92	N 2.14
	gef.: C 71.03	H 6.86	N 2.52

(2*S*,2'*R*,3'*S*,4*S*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-2-Amino-4-hydroxy-5-{3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-[(benzyloxy)-methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl}pentansäure (107)



Hergestellt nach **AAV 3**

Eingesetzte Mengen: **106** (60 mg, 0.075 mmol)

Ausbeute: 92 % (45 mg, 0.069 mmol)

R_f (CH₂Cl₂/MeOH = 1/1) = 0.10

$[\alpha]_D^{20} = +36.42$ (c = 0.82, CH₂Cl₂)

Smp.: Zersetzung bei T > 218 °C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.59–1.71 (m, 1H, CHH, 3-H), 1.79 (ddd, $J = 4.0$ Hz, 10.0 Hz, 14.5 Hz, 1H, CHH 5-H), 2.04 (ddd, $J = 2.7$ Hz, 8.5 Hz, 14.4 Hz, 1H, CHH, 5-H), 2.59–2.67 (m, 1H, CHH 3-H), 3.61–3.91 (m, 6H, CH₂, 4xCH, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 2-H), 4.20 (ddd, $J = 2.6$ Hz, 6.8 Hz, 10.0 Hz, 1H, CH 2'-H), 4.47–4.64 (m, 9H, 4xCH₂ (Bn), CH 4-H), 7.21–7.48 (m, 20 H, 20xCH (Bn)).–

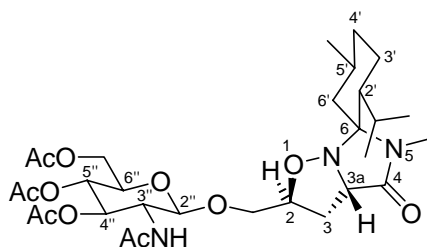
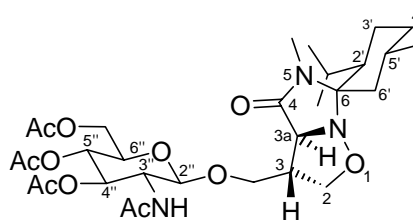
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36.97 (CH₂, C-5), 39.12 (CH₂, C-3), 52.12 (CH, C-2), 68.35 (CH, C-2'), 69.08 (CH₂), 71.82 (CH₂ (Bn)), 72.79 (CH₂ (Bn)), 73.43 (CH₂(Bn)), 73.78 (CH₂ (Bn)), 74.72 (2xCH, C-4, C-5'), 74.96 (CH), 75.29 (CH), 76.61 (CH, C-3'), 128.04–129.49 (20xCH (Bn)), 138.35 (2xC (Bn)), 138.40 (C (Bn)), 138.70 (C (Bn)), 178.76 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062.4 u. 3029.6 (CH_{aromat} ν), 2923.5 u. 2869.1 (CH, CH₂ ν), 1612.2 (C=O in COO⁻ ν), 1600.2 u. 1508.2 (-NH₃ δ), 1452.1 u. 1430.9 (CH₂, CH, C-H ν), 1353.7 (C-O in COO⁻ ν), 1087.6 (C-O-C_{Ester} ν), 1027.8 (C-N ν).–

C ₃₉ H ₄₅ NO ₈ (655.31)	ber.: C 71.43	H 6.92	N 2.14
	gef.: C 71.17	H 6.95	N 2.62

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*R*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-[(3''-(acetylamino)-4'',5''-bis(acetyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)oxy)methyl]tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (**122**)

(2'*S*,2''*R*,3*S*,3*aS*,3''*R*,4''*R*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-3-[(3''-(acetylamino)-4'',5''-bis(acetyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)oxy)methyl]tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (**123**)

**122****123**

Hergestellt nach AAV 1, die Regioisomeren **122** und **123** wurden durch Säulenchromatographie getrennt.

Eingesetzte Mengen: **121** (300 mg, 1.034 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (271 mg, 1.137 mmol), Toluol (20 ml),

Ausbeute: **122**: 65 % (420 mg, 0.672 mmol)

123: 16 % (103 mg, 0.165 mmol)

122:

R_f (EE) = 0.17

$[\alpha]_D^{20} = +90.5$ ($c = 0.97$, CH_2Cl_2)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 0.72 ppm (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.27–1.70 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_2$, $3 \times \text{CH}$, 3'-H, 4'-H, 6'-H, 2'-H, 5'-H, $\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 1.81 (s, 3H, $\text{CH}_3_{(\text{Ac})}$), 1.86 (s, 3H, $\text{CH}_3_{(\text{Ac})}$), 1.87 (s, 3H, $\text{CH}_3_{(\text{Ac})}$), 1.94 (s, 3H, $\text{CH}_3_{(\text{NAc})}$), 2.00–2.08 (m, 1H, CHH 3-H), 2.55 (ddd, $J = 1.0$ Hz, 6.1 Hz, 12.5 Hz, 1H, CHH 3-H), 2.62 (s, 3H, NCH_3), 3.32 (dd, $J = 2.9$ Hz, 10.0 Hz, 1H, CHH O- CH_2), 3.64 (dd, $J = 8.0$ Hz, 10.3 Hz, 1H, CHH O- CH_2), 3.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH 3a-H), 3.83–3.89 (m, 1H, CH 6''-H), 3.93 (m, 2H, CH 2-H, CHH , AcO- CH_2), 4.08 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 1H, CHH AcO- CH_2), 4.21 (dt, $J = 3.6$ Hz, 9.9 Hz, 1H, CH 3''-H), 4.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH 2''-H), 4.98 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, CH 4''-H), 5.05 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, CH 5''-H), 5.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, NH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.83 (CH_3), 20.93 (CH_2 (Ac)), 21.02 (CH_3 (Ac)), 21.14 (CH_3 (Ac)), 22.61 (CH_3), 22.65 (CH_2 , C-3'), 23.35 (CH_3 (NAc)), 24.42 (CH_3), 24.64 (CH , C-5'), 26.42 (NCH_3), 29.80 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 34.90 ($2\times\text{CH}_2$, C-3, C-4'), 41.03 (CH_2 , C-6'), 48.26 (CH , C-2'), 52.04 (CH , C-3''), 61.86 (AcOCH_2), 65.58 (CH , C-3a), 68.07 ($2\times\text{CH}$, C-5'', C-6''), 68.24 (O-CH_2), 71.51 (CH , C-4''), 75.05 (CH , C-2), 89.64 (C, C-6), 97.26 (CH , C-2''), 169.57 (C=O), 170.77 (C=O), 171.01 (C=O), 171.54 (C=O), 173.13 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952.2 u. 2872.8 (CH , CH_2 v), 1750.0 ($\text{C=O}_{\text{Ester}}$ v), 1689.6 (C=O_{Amid} v), 1461.2 u. 1434.3 (CH_2 , C-H δ), 1239.6 ($\text{C-O-C}_{\text{Ether u. Acetal}}$ v), 1038.1 (C-H v).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 625 (3) [M^+], 540 (4) [$\text{M}^+ + 1 - 2\text{Ac}$], 330 (8) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_2 - \text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$], 265 (100) [$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$], 181 (7) [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$], 150 (16), 43 (14) [Ac].–

HREIMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{11}$ ber.: 625.3210
gef.: 625.3213

123:

R_f (EE) = 0.32

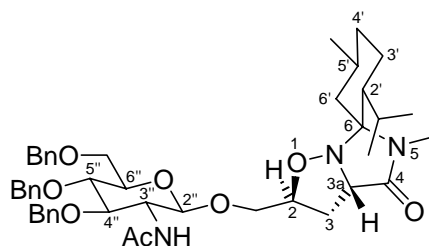
$[\alpha]_D^{20} = +82.3$ ($c = 0.86$, CH_2Cl_2)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.19–1.88 (m, 9H, $3\times\text{CH}_2$, $3\times\text{CH}$, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, $\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 1.96 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.02 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.09 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.10 (s, 3H, CH_3 (NAc)), 2.76 (s, 3H, NCH_3), 3.14–3.20 (m, 1H, CH 3-H), 3.56–3.59 (m, 1H, CHH 2-H), 3.68–3.72 (m, 1H, CHH 2-H), 3.70–3.81 (m, 1H, CH 3a-H), 3.85–3.96 (m, 3H, O-CH_2 , CH 6''-H), 4.09–4.28 (m, 2H, AcOCH_2), 4.40 (dt, $J = 3.6$ Hz, 9.8 Hz, 1H, CH 3''-H), 4.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH 2''-H), 5.17–5.24 (m, 1H, CH 4''-H), 5.26–5.34 (m, 1H, CH 5''-H), 6.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.94 (CH_3), 21.02 (CH_3 (Ac)), 21.14 (CH_3 (Ac)), 21.20 (CH_3 (Ac)), 22.61 (CH_3), 22.67 (CH_2 , C-3'), 23.19 (CH_3 (NAc)), 24.44 (CH_3), 24.89 (CH , C-5'), 26.54 (NCH_3), 29.72 ($\text{CH}_{(\text{Propyl})}$), 34.94 (CH_2 , C-4'), 40.83 (CH_2 , C-6'), 47.18 (CH , C-3), 48.34 (CH , C-2'), 51.93 (CH , C-3''), 62.29 (CH_2 , AcO-CH_2), 68.29 (O-CH_2), 68.48 ($2\times\text{CH}$, C-4'', C-5''), 68.88 (CH , C-6''), 69.60 (CH_2 , C-2), 71.82 (CH , C-3a), 89.77 (C, C-6), 98.82 (CH , C-2''), 169.80 (C=O), 171.14 ($2\times\text{C=O}$), 171.50 (C=O), 172.97 (C=O).–

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 2959.0 u. 2872.8 (CH_2 , CH ν), 1743.3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ ν), 1689.6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid}}$ ν), 1461.2 u. 1427.6 (CH_3 , CH_2 C-H ν), 1232.4 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{Ester}}$ u. Acetal ν), 1038.1 (C-H, C-N ν).–

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*R*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-[(3''-(acetylamino)-4'',5''-bis(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl]oxy)methyl]tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (125)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **124** (300 mg, 0.564 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (148 mg, 0.620 mmol), Toluol (20 ml),

Ausbeute: 86 % (373 mg, 0.485 mmol)

R_f (EE) = 0.10

$[\alpha]_D^{20} = +76.9$ ($c = 1.05$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.16–2.19 (m, 10H, $3\times\text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H, 6'-H, 2'-H, 5'-H, $\text{CH}_{(\text{Propyl})}$, CHH 3-H), 2.60 (dd, $J = 6.6$ Hz, 11.8 Hz, 1H, CHH 3-H) 2.65 (s, 3H, NCH_3), 3.30 (dd, $J = 3.1$ Hz, 10.2 Hz, 1H, CHH O- CH_2), 3.66–4.06 (m, 8H, $5\times\text{CH}$, CH_2 , CHH O- CH_2 , 3a-H, 2-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 4.18–4.27 (m, 1H, CH 3'-H), 4.39–4.87 (m, 7H, $3\times\text{CH}_2_{(\text{Bn})}$, CH 2''-H), 5.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 7.01–7.37 (m, 15H, $15\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.90 (CH_3), 22.40 (CH_2 , C-3'), 22.69 (CH_3), 23.68 ($\text{CH}_3_{(\text{NAc})}$), 24.49 (CH_2), 25.02 (CH, C-5'), 26.37 (NCH_3), 34.77 (CH_2 , C-4'), 34.99 (CH_2 , C-3), 41.12 (CH_2 , C-6), 43.15 (CH, C-2'), 48.34 (CH, C-3''), 65.62 (CH, C-3a), 67.57 (CH_2 , BnO-CH_2), 68.77 (CH_2 , O- CH_2), 71.32 (CH, C-6''), 73.77 ($\text{CH}_2_{(\text{Bn})}$), 75.13 (CH, C-2), 75.22 ($2\times\text{CH}_2_{(\text{Bn})}$), 78.57 (CH, C-5''), 80.88 (CH, C-4''), 89.45 (C, C-6), 98.10 (CH, C-2''), 127.97–

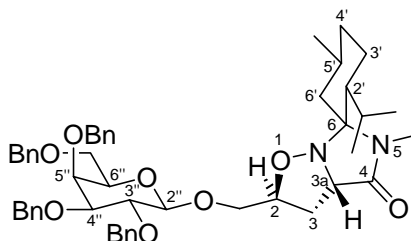
128.76 ($15 \times \text{CH}_{(\text{Bn})}$), 138.41 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.64 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.93 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 170.35 ($\text{C}=\text{O}$), 173.19 ($\text{C}=\text{O}$).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3026.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2924.1 u. 2858.8 (CH_2 , CH ν), 1651.7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid}}$ ν), 1455.2 (CH_3 , CH_2 , CH_2 , C-H δ), 1248.1 ($\text{C-O-C}_{\text{Acetal}}$ ν), 1100.5 ($\text{C-O-C}_{\text{Ether}}$ ν), 1041.4 (C-H , C-N ν).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 769 (1) [M^+], 556 (2), 474 (9) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_2 - \text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$], 439 (1), 366 (4) [$\text{M}^+ - 1 - \text{OCH}_2 - \text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5 - \text{OBn}$], 307 (9), 265 (18) [$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$], 168 (13) [$\text{M}^+ - 1 - \text{OCH}_2 - \text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5 - \text{Bn} - 2\text{OBn}$], 138 (9), 91 (100) [Bn].–

HREIMS: $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$ ber.: 818.4506
gef.: 818.4510

(2*S*,2'*S*,2''*R*,3*aS*,3''*R*,4''*S*,5'*R*,5''*S*,6*S*,6''*R*)-6-Spiro-[2'-isopropyl-5'-methylcyclohexan]-5-methyl-2-[(3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl)oxy)methyl]tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4(2*H*)-on (120)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **119** (260 mg, 0.447 mmol), (–)-Menthosan-Nitron **65** (117 mg, 0.493 mmol), Toluol (15 ml),

Ausbeute: 84 % (307.3 mg, 0.375 mmol)

R_f (EE) = 0.60

$[\alpha]_D^{20} = +38.54$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.16–2.35 (m, 10H, $3 \times \text{CH}$, $3 \times \text{CH}_2$, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, $\text{CH}_{(\text{Propyl})}$, CHH 3-H), 2.65–2.73 (m, 1H, CHH 3-H), 2.77 (s, 3H, NCH_3), 3.58–3.84 (m,

4H, O-CH₂, 2×CH, 3a-H), 3.89–4.21 (m, 6H, 4×CH, CH₂-OBn, 2-H), 4.73–5.02 (m, 9H, 4×CH₂(Bn), CH 2''-H), 7.32–7.41 (m, 20H, 20×CH(Bn)).–

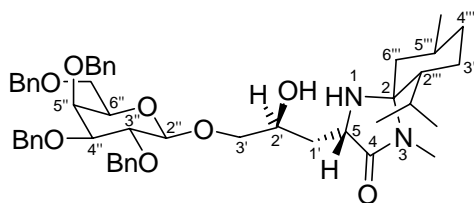
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.89 (CH₃), 22.80 (CH₂, C-3'), 22.85 (CH₃), 24.62 (CH₃), 24.76 (CH, C-5'), 26.43 (NCH₃), 29.98 (CH_(Propyl)), 35.06 (CH₂, C-4'), 35.75 (CH₂, C-3), 41.05 (CH₂, C-6'), 48.54 (CH, C-2'), 66.13 (CH, C-3a), 68.16 (CH₂, CH₂-OBn), 69.13 (CH₂, O-CH₂), 69.58 (CH), 73.59 (CH₂(Bn)), 73.66 (CH₂(Bn)), 73.77 (CH₂(Bn)), 75.30 (CH₂(Bn)), 75.61 (CH), 76.01 (CH, C-2), 76.89 (CH), 79.38 (CH), 89.94 (C, C-6), 98.30 (CH, C-2''), 127.84–128.77 (20×CH(Bn)), 138.55 (C(Bn)), 139.15 (C(Bn)), 139.26 (2×C(Bn)), 173.27 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062.4 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2948.6 u. 2867.6 (CH, CH₂ v), 1698.8 (C=O_{Amid} v), 1454.0 (CH₂, CH₃ C-H δ), 1097.3 (C-O-C_{Ether} v), 1054.8 u. 1041.3 (C-H v).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m/z (%): 818 (2) [M⁺], 733 (5), 621 (2), 551 (3) [M⁺-2-C₁₅H₂₅N₂O], 431 (4) [M⁺-1-Bn-OCH₂-C₁₅H₂₅N₂O⁺], 415 (3) [M⁺-1-OBn-OCH₂-C₁₅H₂₅N₂O₂], 265 (16) [C₁₅H₂₅N₂O₂⁺], 181 (8) [C₁₁H₂₁N₂⁺], 123 (5), 91 (100) [Bn].–

HREIMS: C₄₅H₅₉N₃O₈ ber.: 769.4302
gef.: 769.4307

(2*S*,2'*S*,2''*S*,2'''*S*,3''*R*,4''*S*,5*S*,5''*S*,5'''*R*,6''*R*)-5-[(2'-Hydroxy-3'-{3'',4'',5''-tris(benzyl-oxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl}oxy)propyl]-3-methyl-2-spiro-[2'''-isopropyl-5'''-methylecyclohexan]-4-imidazolidinon (126)



Hergestellt nach **AAV 2**

Eingesetzte Mengen: **120** (116 mg, 0.200 mmol)

Ausbeute: 74 % (86 mg, 0.148 mmol)

R_f (EE) = 0.58

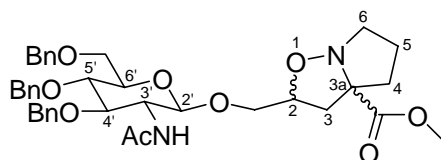
$[\alpha]_D^{20} = +18.7$ (c = 0.55, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 0.78–1.17 (m, 2H, CH₂ 6'''-H), 1.24–1.33 (m, 2H, 2×CH, 2'''-H, 5'''-H), 1.68–1.82 (m, 4H, 2×CH₂, 4''-H, 3''-H), 1.99–2.39 (m, 3H, 2×CH, 1'-H, CH_(Propyl)), 2.73 (s, 3H, NCH₃), 3.48–3.76 (m, 5H, 2×CH₂, CH 2'-H, O-CH₂), 3.99–4.21 (m, 5H, 3×CH, CH₂-OBn), 4.38–5.00 (m, 9H, 4×CH₂ (Bn), CH 2''-H), 7.22–7.39 (m, 20H, 20×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.69 (CH₃), 21.96 (CH₃), 22.96 (CH₃, CH C-5'), 23.77 (CH₂, C-3'), 26.20 (NCH₃), 32.31 (CH_(Propyl)), 35.11 (CH₂, C-4'), 37.30 (CH₂, C-3), 42.32 (CH₂, C-6), 49.06 (CH, C-2'), 56.98 (CH, C-3a), 57.23 (CH, C-2), 68.29 (CH), 69.26 (CH₂, CH₂-OBn), 70.10 (CH), 73.15 (CH₂ (Bn)), 73.32 (CH₂ (Bn)), 73.92 (CH₂ (Bn)), 74.38 (CH₂ (Bn)), 75.22 (CH₂, CH₂-O), 77.01 (CH), 78.50 (C, C-6), 79.50 (CH), 98.77 (CH, C-2''), 127.81–128.85 (20×CH_(Bn)), 138.28 (C_(Bn)), 138.56 (C_(Bn)), 138.98 (2×C_(Bn)), 175.89 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3069.4 u. 3032.8 (CH_{aromat} ν), 2949.3 u. 2865.2 (CH, CH₂ ν), 1653.7 (C=O_{Amid} ν), 1455.2 (CH₂, C-H δ), 1094.8 (C-O-C_{Ether} ν).–

(2'R,3'R,4'R,5'S,6'R)-Methyl-2-[(3'-(acetylamino)-4',5'-bis(benzyloxy)-6'-[(benzyloxy)-methyl]tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]oxy)methyl]tetrahydropyrrolo[1,2-*b*]isoxazole-3a(4H)-carboxylat (131/132)



Hergestellt nach **AAV 2**

Eingesetzte Mengen: **124** (200 mg, 0.376 mmol), Prolin-Nitron **128**^[98,99] (66 mg, 0.451 mmol),
Toluol (15 ml),

Ausbeute: 72 % (183 mg, 0.271 mmol)

R_f (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) = 0.58

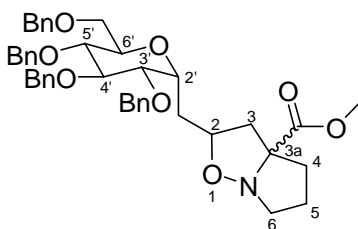
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.74–2.58 (m, 6H, 3×CH₂, 4-H, 5-H, CH₂), 3.05–3.13 (m, 1H, CHH 3-H), 3.35–3.46 (m, 1H, CHH 3-H), 3.61–3.84 (m, 8H, 4×CH, CH₂ 6-H,

CH₂-OBn), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.09–4.23 (m, 1H, CH), 4.26–4.37 (m, 1H, CH 2-H), 4.48–5.21 (m, 8H, 4×CH₂ (Bn)), 7.20–7.59 (m, 20H, 20×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.84 (CH₂, C-5), 28.59 (CH₂, C-4), 36.27 (CH₂), 46.12 (CH₂, C-3), 53.21 (OCH₃), 57.55 (CH₂, C-6), 69.51 (CH₂-OBn), 71.85 (CH, C-2'), 73.17 (CH), 73.89 (CH₂ (Bn)), 74.66 (CH₂ (Bn)), 75.14 (CH, C-2), 75.32 (CH₂ (Bn)), 75.47 (CH₂ (Bn)), 77.30 (C, C-3a), 78.47 (CH), 79.82 (CH), 82.39 (CH), 128.12–128.86 (20×CH_(Bn)), 138.44 (C_(Bn)), 138.50 (C_(Bn)), 138.54 (C_(Bn)), 138.72 (C_(Bn)), 175.19 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063.8 u. 3032.8 (CH_{aromat} v), 2955.2 u. 2872.4 (CH, CH₂ v), 1734.5 (C=O_{Ester} v), 1455.2 (CH₂, CH, C-H δ), 1098.3 (C-O-C_{Ether} v), 1025.4 (C-H v).–

(2'R,3'R,4'S,5'S,6'R)-Methyl-2-({3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2H-pyran-2'-yl)methyl}tetrahydropyrrolo[1,2-b]isoxazol-3a(4H)-carboxylat (129/130)



Hergestellt nach **AAV 1**

Eingesetzte Mengen: **71** (200 mg, 0.354 mmol), Prolin-Nitron **128**^[98,99] (61 mg, 0.425 mmol),
Toluol (15 ml),

Ausbeute: 69 % (173 mg, 0.244 mmol)

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.35

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.84–2.44 (m, 4H, 2×CH₂, 4-H, 5-H), 1.95 (s, 3H, CH₂ (N_{Ac})), 3.09–3.41 (m, 2H, CH₂ 3-H), 3.67–3.85 (m, 8H, 4×CH, 2×CH₂, 6-H, CH₂-BnO), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.33–4.44 (m, 1H, CH 2-H), 4.50–4.90 (m, 7H, 3×CH₂ (Bn), CH 2'-H), 6.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NH), 7.18–7.34 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.75 (CH₃ (N_{Ac})), 24.44 (CH₂, C-5), 36.14 (CH₂, C-4), 41.81 (CH₂, C-3), 53.14 (O-CH₃), 53.94 (CH, C-3'), 56.60 (CH₂, C-6), 68.49 (O-CH₂), 69.09 (CH₂-OBn), 71.48 (CH), 73.82 (CH₂ (Bn)), 75.45 (2×CH₂ (Bn)), 76.27 (CH, C-2), 78.00 (C, C-3a),

78.46 (CH), 81.32 (CH), 99.26 (CH, C-2'), 128.04–128.81 (15×CH_(Bn)), 138.47 (C_(Bn)), 138.52 (C_(Bn)), 138.96 (C_(Bn)), 170.21 (C=O), 174.47 (C=O).–

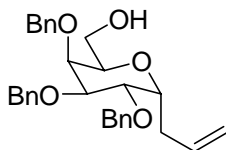
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3037.9 (CH_{aromat} ν), 2955.2 u. 2872.4 (CH₂, CH ν), 1739.7 (C=O_{Ester} ν), 1622.1 (C=O_{Amid} ν), 1450.0 (CH, CH₂, C-H δ), 1100.2 (C-O-C_{Ester} ν), 1041.4 (C-H ν).–

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur selektiven Entschützung der C-6 Position in den Verbindungen 69, 71 und 102

Das zu entschützende tetra-*O*-benzylierte Zucker-Edukt wird in absolutem Acetonitril gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von Trimethylsilyltriflat und Essigsäureanhydrid wird noch weitere 5 min bei 0°C gerührt und anschließend mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Na₂CO₃ Lösung gequenchet. Die beiden entstehenden Phasen werden getrennt und die wässrige wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und bis zur Trockne eingengt.

Das nun an C-6 acetylierte Zwischenprodukt wird in absolutem Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen von Natrium versetzt. Nach etwa 1 Stunde ist die Abspaltung der Acetylgruppe vollständig und die Reaktionslösung wird mit stark saurem Kationenaustauscher (Amberlite IR-120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengen bis zur Trockne wird das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel als farbloses Öl erhalten.

3-(2'3',4'-Tri-*O*-benzylacetyl- α -D-galactopyranosyl)-1-propen (139)



Hergestellt nach **AAV 4**

Eingesetzte Mengen: a) 3-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glactopyranosyl)-1-propen **71**

(1.28 g, 2.26 mmol), Acetonitril (5 ml), TMSOTf (0.2 ml),
Essigsäureanhydrid (2.2 ml)

b) Methanol (25 ml), Natrium (50 mg)

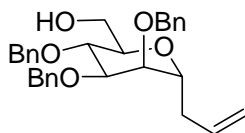
Ausbeute: 82 % (878 mg, 1.85 mmol)

R_f (EE) = 0.40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.43–2.59 (m, 2H, CH_2), 3.75–3.84 (m, 3H, CH_2 , CH), 3.98–4.21 (m, 4H, 4 \times CH), 4.57–4.84 (m, 6H, 3 \times CH_2 (Bn)), 5.03–5.21 (m, 2H, CH_2 =), 5.75–5.95 (m, 1H, CH=), 7.12–7.58 (m, 15H, 15 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 33.20 (CH_2), 61.16 (CH_2), 70.84 (CH), 73.21 (CH_2 (Bn)), 73.58 (CH_2 (Bn)), 73.73 (CH_2 (Bn)), 74.09 (CH), 74.39 (CH), 76.19 (CH), 76.92 (CH), 117.65 (CH_2 =), 128.13–128.93 (15 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 135.38 (CH=), 138.61 (2 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 138.81 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$).–

3-(2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propen (158)



Hergestellt nach **AAV 4**

Eingesetzte Mengen: a) 3-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-1-propen **102**

(230 mg, 0.406 mmol), Acetonitril (1 ml), TMSOTf (0.04 ml),
Essigsäureanhydrid (0.6 ml)

b) Methanol (5 ml), Natrium (10 mg)

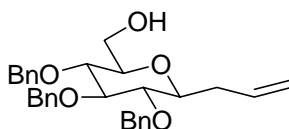
Ausbeute: 86 % (197 mg, 0.349 mmol)

R_f (EE) = 0.40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.22–2.39 (m, 2H, CH_2), 3.63–3.75 (m, 2H, 2 \times CH), 3.77–3.97 (m, 4H, CH_2 , 2 \times CH), 4.03–4.05 (m, 1H, CH), 4.55 (m, 5H, 2 \times CH_2 (Bn), $\text{CHH}_{(\text{Bn})}$), 4.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H, $\text{CHH}_{(\text{Bn})}$), 5.02–5.32 (m, 2H, CH_2 =), 5.64–5.89 (m, 1H, CH=), 7.17–7.52 (m, 15H, 15 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 34.11 (CH_2), 62.56 (CH_2), 72.46 (CH_2 (Bn)), 72.66 (CH_2 (Bn)); 74.04 (CH), 74.38 (CH), 75.03 (CH_2 (Bn)), 75.61 (CH), 75.66 (CH), 78.43 (CH), 118.12 (CH_2 =), 128.24–128.90 (15 \times CH), 134.26 (CH=), 138.45 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.57 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.97 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$).–

3-(2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1-propen (161)



Hergestellt nach **AAV 4**

Eingesetzte Mengen: a) 3-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1-propen **69**

(200 mg, 0.353 mmol), Acetonitril (1 ml), TMSOTf (0.04 ml),
Essigsäureanhydrid (0.6 ml)

b) Methanol (5 ml), Natrium (10 mg)

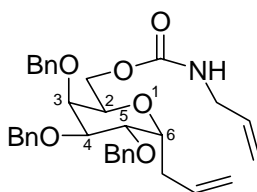
Ausbeute: 78 % (155 mg, 0.275 mmol)

R_f (EE) = 0.40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.06–2.25 (m, 1H, CHH 1-H), 2.28–2.42 (m, 1H, CHH 1-H), 3.34–3.54 (m, 3H, CH_2 , CH), 3.58–3.98 (m, 4H, $4\times\text{CH}$), 4.71–4.78 (m, 2H, CH_2 (Bn)), 4.93–5.01 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ (Bn)), 5.14–5.22 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.86–6.06 (m, 1H, $\text{CH}=$), 7.21–7.39 (m, 15H, $15\times\text{CH}$ (Bn)).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 36.42 (CH_2), 62.68 (CH_2), 75.56 (CH_2 (Bn)), 75.65 (CH_2 (Bn)), 76.05 (CH_2 (Bn)), 78.86 (CH), 78.94 (CH), 79.37 (CH), 82.05 (CH); 87.56 (CH), 117.78 ($\text{CH}_2=$), 128.20–129.00 ($15\times\text{CH}$ (Bn)), 134.93 ($\text{CH}=$), 138.45 (C (Bn)), 138.57 (C (Bn)), 138.97 (C (Bn)).—

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-[6-Allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl-allylcarbamate (182)



Das an C-6 entschützte Galactose-Derivat **139** (150 mg, 0.316 mmol) wird in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und langsam mit Allylisocyanat (0.04 ml, 0.474 mmol) versetzt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Diisopropylethylamin (ca. 0.02 ml) läßt man den Reaktionsansatz über Nacht rühren. Nach Abzug des Lösungsmittels wird das Produkt **183** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EE = 2/1) als farbloses Öl (130 mg, 0.223 mmol) in 73.8 % erhalten.

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.51

$[\alpha]_D^{20} = +35.32$ (c = 0.93, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.27–2.53 (m, 2H, CH₂), 3.59–3.71 (m, 1H, CH), 3.79–3.84 (m, 3H, CH₂, CH), 4.02–4.06 (m, 1H, CH), 4.10–4.22 (m, 2H, CH₂), 4.31–4.38 (m, 1H, CH), 4.49–4.86 (m, 7H, 3×CH₂ (Bn), CH), 4.98–5.28 (m, 4H, 2×CH₂=), 5.69–5.98 (m, 2H, 2×CH=), 7.20–7.57 (m, 15H, 15×CH(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 33.61 (CH₂), 43.87 (CH₂), 62.48 (CH₂), 69.75 (CH), 72.80 (CH₂ (Bn)), 72.85 (CH), 73.43 (CH₂ (Bn)), 73.67 (CH₂ (Bn)), 74.30 (CH), 75.41 (CH), 76.81 (CH), 116.36 (CH₂=), 117.24 (CH₂=), 128.10–128.84 (15×CH(Bn)), 135.03 (CH=), 135.35 (CH=), 138.56 (C(Bn)), 138.66 (C(Bn)), 138.88 (C(Bn)), 156.89 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064.3 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2921.6 u. 2873.4 (CH, CH₂ v), 1716.3 (C=O_{Carbamat} v), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1247.7 (C-O_{Carbamat} v), 1097.3 (CH=CH₂, C-H v).–

MS (EI, 70 eV, 200°C); m(z (%): 557 (7) [M⁺], 466 (15) [M⁺-Bn], 365 (6) [M⁺-Bn-C₄H₆O₂N], 342 (5), 253 (14) [M⁺+1-2Bn-OBn], 181 (30), 105 (51), 91 (100) [Bn].–

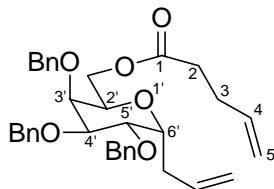
HREIMS: C₃₄H₃₉NO₆ ber.: 557.2777

gef.: 557.2777

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) zur Veresterung der Position C-6

Das an C-6 entschützte Kohlenhydrat-Derivat wird in absolutem Dichlormethan gelöst und mit der zu veresternden Säure versetzt. Nach Zugabe von DCC und DMAP wird noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) filtriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wird das veresterte Produkt als leicht gelbes Öl erhalten.

(2'R,3'R,4'S,5'R,6'R)-[6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]methyl 4-pentenoat (155)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **139** (150 mg, 0.32 mmol), CH₂Cl₂ (6 ml), 4-Pentensäure (0.03 ml, 0.47 mmol), DCC (126 mg, 0.60 mmol), DMAP (36 mg, 0.30 mmol)

Ausbeute: 85 % (153 mg, 0.27 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.70

$[\alpha]_D^{20} = +46.12$ (c = 0.87, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.44 (m, 6H, 3×CH₂), 3.64–3.81 (m, 2H, 2×CH), 4.05–4.34 (m, 4H, CH₂, 2×CH), 4.53–4.95 (m, 7H, 3×CH₂ (Bn), CH), 5.07–5.15 (m, 4H, 2×CH₂=), 5.73–6.18 (m, 2H, 2×CH=), 7.37 (m, 15H, CH_(Bn)).–

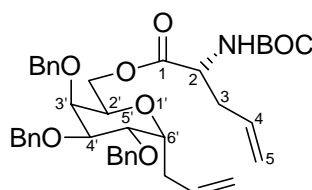
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.08 (CH₂), 29.34 (CH₂), 34.01 (CH₂), 61.67 (CH₂), 69.42 (CH), 72.67 (CH₂ (Bn)), 72.74 (CH), 73.42 (CH₂ (Bn)), 73.70 (CH₂ (Bn)), 74.18 (CH), 75.06 (CH), 76.79 (CH), 115.90 (CH₂=), 117.25 (CH₂=), 128.13–128.87 (15×CH_(Bn)), 135.38 (CH=), 137.25 (CH=), 138.52 (C_(Bn)), 138.60 (C_(Bn)), 138.85 (C_(Bn)), 173.43 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064.3 u. 3029.6 (CH_{aromat} ν), 2925.4 u. 2857.9 (CH, CH₂ ν), 1733.6 (C=O_{Ester} ν), 1454.1 (CH₂, C-H δ), 1259.0 (C-O_{Ester} ν), 1099.2 (CH=CH₂, C-H ν).–

MS (DCI (+), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 574 (22) [M+NH₄⁺], 512 (50), 498 (50), 408 (20), 306 (30), 225 (69), 105 (100).–

HREIMS: C₃₅H₄₀O₆ ber.: 556.2825
gef.: 556.2830

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,6'*R*)-[6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]methyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-pentenoat (167)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **139** (180 mg, 0.38 mmol), CH₂Cl₂ (7 ml), D-BOC-Allylglycin (82 mg, 0.38 mmol), DCC (160 mg, 0.76 mmol), DMAP (36 mg, 0.30 mmol)

Ausbeute: 71 % (184 mg, 0.27 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.66

$[\alpha]_D^{20} = +39.74$ (c = 1.24, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H, 3×CH₃ (BOC)), 2.17–2.67 (m, 4H, 2×CH₂), 3.55–3.83 (m, 1H, CH), 4.03–4.24 (m, 3H, CH, CH₂), 4.31–5.04 (m, 10H, 3×CH₂ (Bn), 4×CH), 5.09–5.20 (m, 4H, 2×CH₂=), 5.65–5.86 (m, 2H, 2×CH=), 7.18–7.53 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

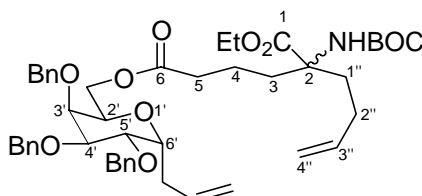
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.75 (3×CH₃ (BOC)), 34.29 (CH₂), 37.31 (CH₂), 53.39 (CH), 62.17 (CH₂), 68.86 (CH), 72.43 (CH₂ (Bn)), 72.64 (CH), 73.37 (CH₂ (Bn)), 73.72 (CH₂ (Bn)), 73.92 (CH), 74.54 (CH), 76.63 (CH), 80.14 (C_(BOC)), 117.37 (CH₂=), 119.51 (CH₂=), 128.11–128.85 (15×CH_(Bn)), 132.88 (CH=), 135 (CH=), 138.37 (C_(Bn)), 138.49 (C_(Bn)), 138.73 (C_(Bn)), 155.57 (C=O), 172.33 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3040.0 (CH_{aromat} ν), 2929.3 u. 2856.0 (CH, CH₂ ν), 1737.5 (C=O_{Ester} ν), 1712.4 (C=O_{Carbamate} ν), 1494.6 (CH₂, C-H δ), 1242.0 (C=O ν), 1160.9, 1097.3, 1052.9, 1027.8 (CH=CH₂, C-H ν).–

MS (DCI (+), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 689 (100) [M+NH₄⁺], 633 (28) [M+NH₄⁺-C₄H₈], 599 (25) [M⁺+1-O^tBu], 572 (28) [M⁺+2-BOC], 482 (12) [M+NH₄⁺+1-BOC-OBn], 422 (60), 366 (6) [M⁺+1-C₁₀H₁₅NO₃], 297 (37) [M+NH₄⁺-2-BOC-2Bn-2OBn], 214 (20) [C₁₀H₁₅NO₃+NH₄⁺], 177 (41), 108 (54).–

$C_{40}H_{49}NO_8$ (671.35)	ber.: C 71.51	H 7.35	N 2.08
	gef.: C 70.69	H 7.46	N 2.01

(2'R,3'R,4'S,5'R,6'R)-6-[[6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]methyl] 1-ethyl 2-(3''-butenyl)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]hexandioat (171/172)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **139** (150 mg, 0.32 mmol), CH_2Cl_2 (6 ml), **152/153**^[108] (108 mg, 0.33 mmol), DCC (126 mg, 0.60 mmol), DMAP (36 mg, 0.30 mmol)

Ausbeute: 69 % (176 mg, 0.22 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.59

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.48 (s, 9H, CH_3 (BOC)), 1.58–1.93 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 2.01–2.08 (m, 2H, CH_2), 2.18–2.42 (m, 6H, $3 \times CH_2$), 3.63–3.79 (m, 2H, $2 \times CH$), 4.03–4.27 (m, 7H, $2 \times CH_2$, $3 \times CH$), 4.46–4.88 (m, 6H, $3 \times CH_2$ (Bn)), 4.94–5.13 (m, 4H, $2 \times CH_2=$), 5.62–5.89 (m, 2H, $2 \times CH=$), 7.29–7.46 (m, 15H, $15 \times CH_{(Bn)}$).–

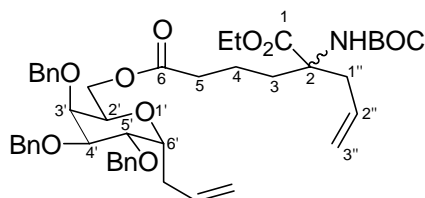
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.61 (CH_3), 19.96 (CH_2), 25.42 (CH_2), 28.81 ($3 \times CH_3$ (BOC)), 28.92 (CH_2), 33.80 (CH_2), 34.33 (CH_2), 35.07 (CH_2), 61.60 (CH_2), 62.21 (CH_2), 63.58 (C, C-2), 69.41 (CH), 72.58 (CH), 72.67 (CH_2 (Bn)), 73.39 (CH_2 (Bn)), 73.66 (CH_2 (Bn)), 74.13 (CH), 75.12 (CH), 76.72 (CH), 79.58 ($C_{(BOC)}$), 115.37 ($CH=$), 117.23 ($CH=$), 128.06–128.83 ($15 \times CH_{(BOC)}$), 135.29 ($CH=$), 138.01 ($CH=$), 138.49 ($C_{(Bn)}$), 138.57 ($C_{(Bn)}$), 138.83 ($C_{(Bn)}$), 154.17 (C=O), 173.57 (C=O), 174.05 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064.3 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2977.5 u. 2931.2 (CH, CH_2 v), 1731.6 ($C=O_{Ester}$ v), 1714.4 ($C=O_{Carbamat}$ v), 1496.4 u. 1454.0 (CH_2 , CH δ), 1367.2 (CH_3 , C-H v), 1270.8 (C-O v), 1097.1 u. 1076.0 u. 1027.8 ($CH=CH_2$, C-H v).–

MS (DCI (-), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 798 (3) [M⁺-1], 723 (68), 708 (26) [M⁺-Bn], 633 (34) [M⁺-2-O^tBu-Bn], 508 (17) [M⁺-2-2Bn-OBn], 493 (9) [M⁺-1-2OBn-Bn], 493 (9) [M⁺-1-2OBn-Bn], 474 (6) [M⁺+1-C₁₇H₂₇NO₅], 342 (78), 291 (11) [M⁺-C₁₇H₂₈NO₅-2Bn], 210 (40), 121 (100).–

C ₄₇ H ₆₁ NO ₁₀ (799.43)	ber.: C 70.56	H 7.69	N 1.75
	gef.: C 69.74	H 7.91	N 1.82

(2'R,3'R,4'S,5'R,6'R)-6-[[6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]methyl] 1-ethyl 2-allyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexandioat (169/170)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **139** (150 mg, 0.32 mmol), CH₂Cl₂ (6 ml), **150/151**^[108] (110 mg, 0.35 mmol), DCC (126 mg, 0.60 mmol), DMAP (36 mg, 0.30 mmol)

Ausbeute: 74 % (186 mg, 0.24 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.66

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, 3×CH₃ (BOC)), 1.52–1.93 (m, 4H, 2×CH₂), 2.24–2.42 (m, 5H, 2×CH₂, CHH_{Allyl}), 2.53 (dd, *J* = 7.3 Hz, 13.8 Hz, 1H, CHH_{Allyl}), 3.81 (dd, *J* = 2,8 Hz, 6.0 Hz, 1H, CH), 4.00–4.30 (m, 5H, CH₂, 3×CH), 4.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 4.46–4.88 (m, 6H, 3×CH₂ (Bn)), 5.03–5.14 (m, 4H, 2×CH₂=), 5.53–5.86 (m, 2H, 2×CH=), 7.13–7.49 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

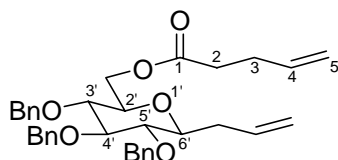
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.65 (CH₃), 19.93 (CH₂), 28.78 (3×CH₃ (BOC)), 33.78 (CH₂), 34.31 (CH₂), 35.08 (CH₂), 40.17 (CH₂), 61.62 (CH₂), 62.18 (CH₂), 63.57 (C, C-2), 69.44 (CH), 72.60 (CH), 72.68 (CH₂ (Bn)), 73.39 (CH₂ (Bn)), 73.67 (CH₂ (Bn)), 74.16 (CH), 75.15 (CH), 76.76 (CH), 79.62 (C_(BOC)), 117.20 (CH₂=), 119.29 (CH₂=), 128.05–128.82 (15×CH_(Bn)), 132.84 (CH=), 135.29 (CH=), 138.50 (C_(Bn)), 138.58 (C_(Bn)), 138.83 (C_(Bn)), 154.30 (C=O), 173.53 (C=O), 173.58 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064.3 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2977.5 u. 2929.3 (CH, CH₂ v), 1731.7 (C=O v), 1716.3 (C=O v), 1494.5 (CH_{aromat} Rings.), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1367.2 (C-N_{Carbamat} v), 1270.8 (C-O_{Ester} v), 1097.3 (C-O-C_{Ether} v), 1027.8 (CH=CH₂, C-H v).–

MS (DCI (–), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 784 (12) [M⁺-1], 709 (100), 695 (71), [M⁺-Bn], 683 (45) [M⁺-BOC], 619 (16), [M⁺-2-Bn-O^tBu], 494 (11) [M⁺-2-2Bn-OBn], 381 (10) [M⁺-2-OBn-2Bn-NBOC], 328 (64), 243 (30), 121 (90), 79 (18).–

HREIMS: C₄₆H₅₉NO₁₀ ber.: 785.4139
gef.: 785.4139

(2'R,3'S,4'S,5'R,6'S) [6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]methyl-4-pentenoat (162)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **161** (80 mg, 0.17 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml), 4-Pentensäure (0.02 ml, 0.31 mmol), DCC (65 mg, 0.30 mmol), DMAP (18 mg, 0.15 mmol)

Ausbeute: 88 % (82 mg, 0.15 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.65

$[\alpha]_D^{20} = +18.23$ (c = 0.78, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.30–2.66 (m, 6H, 3×CH₂), 3.33–3.78 (m, 5H, CH₂, 3×CH), 4.23–4.45 (m, 2H, 2×CH), 4.54–4.75 (m, 2H, CH₂ (Bn)), 4.83–5.19 (m, 8H, 2×CH₂ (Bn), 2×CH₂=), 5.82–6.05 (m, 2H, 2×CH=), 7.35–7.44 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 29.26 (CH₂), 33.90 (CH₂), 36.20 (CH₂), 63.75 (CH₂), 75.58 (2×CH₂ (Bn)), 76.09 (CH₂ (Bn)), 77.25 (CH), 78.92 (CH), 79.03 (CH), 81.92 (CH), 87.67 (CH), 116.02 (CH₂=), 117.57 (CH₂=), 128.17–128.96 (15×CH_(Bn)), 134.90 (CH=), 137.08 (CH=), 138.15 (C_(Bn)), 138.50 (C_(Bn)), 138.82 (C_(Bn)), 173.23 (C=O).–

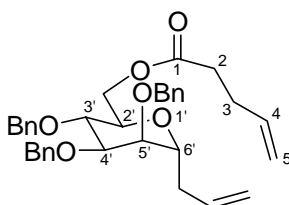
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064.3 u. 3031.5 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2906.2 u. 2857.9 (CH , CH_2 ν), 1737.5 (C=O ν), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1099.2 u. 1062.5 u. 1027.8 (CH=CH_2 , C-H ν).–

MS (DCI (–), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 555 (64) [$\text{M}^+ - 1$], 466 (100) [$\text{M}^+ - \text{Bn}$], 375 (8) [$\text{M}^+ + 1 - 2\text{Bn}$], 341 (5) [$\text{M}^+ - 2\text{OBn}$], 265 (74) [$\text{M}^+ - 2 - 2\text{Bn} - \text{OBn}$], 210 (8), 121 (54), 99 (62) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$].–

HREIMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_6$ ber.: 556.2825

gef.: 556.2825

(2'R,3'S,4'S,5'S,6'R)-[6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]methyl-4-pentenoat (159)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **158** (150 mg, 0.32 mmol), CH_2Cl_2 (6 ml), 4-Pentensäure (0.03 ml, 0.47 mmol), DCC (126 mg, 0.60 mmol), DMAP (36 mg, 0.30 mmol)

Ausbeute: 82 % (146 mg, 0.26 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.63

$[\alpha]_D^{20} = +10.12$ ($c = 0.69$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.36–2.52 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 3.70 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H, CH), 3.80–3.93 (m, 3H, CH_2 , CH), 4.06–4.37 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 4.46–4.89 (m, 7H, $3 \times \text{CH}_2$ (Bn), CH), 5.02–5.23 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2=$), 5.71–5.99 (m, 2H, $2 \times \text{CH}=$), 7.27–7.50 (m, 15H, $15 \times \text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 29.25 (CH_2), 33.90 (CH_2), 34.90 (CH_2), 63.52 (CH_2), 72.06 (CH_2 (Bn)), 72.66 (CH), 74.41 (CH_2 (Bn)), 74.50 (CH_2 (Bn)), 75.29 (CH), 75.62 (CH), 77.32 (CH), 77.40 (CH), 115.95 ($\text{CH}_2=$), 117.72 ($\text{CH}_2=$), 128.16–128.92 ($15 \times \text{CH}_{(\text{Bn})}$), 134.54 ($\text{CH}=$), 137.14 ($\text{CH}=$), 138.47 ($2 \times \text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.61 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 173.28 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3072.0 u. 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2925.4 u. 2856.0 (CH , CH_2 , ν), 1731.7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$, ν), 1454.0 (CH_2 , C-H , δ), 1083.8 u. 1027.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$, C-H , ν).–

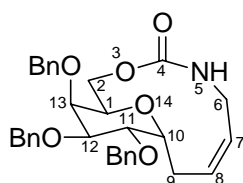
MS (DCI (+), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 574 (19) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 512 (16), 408 (4), 307 (9), 225 (70), 105 (100).–

HREIMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_6$ ber.: 556.2825
gef.: 556.2833

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ringschluß-Metathese (AAV 6)

Das Kohlenhydrat-Derivat mit den zwei terminalen Doppelbindungen wird in Dichlormethan gelöst und mit 2.5 mol% Grubbs-Katalysator versetzt. Nach 8 Stunden refluxieren wird nochmals 2.5 mol% Katalysator zugegeben und weitere 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle), so wird das Lösungsmittel abgezogen und der reine Bicyclus wird nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel als farblose Öl erhalten.

(1*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*,7*Z*)-11,12,13-Tris(benzyloxy)-3,14-dioxa-5-azabicyclo[8.3.1]tetradec-7-en-4-on (183)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **182** (100 mg, 0.18 mmol), CH_2Cl_2 (20 ml), 3 \times Grubbs-Kat. **156** (12 mg, $13.5 \cdot 10^{-3}$ mmol),

Ausbeute: 26 % (25 mg, $4.7 \cdot 10^{-2}$ mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +64.92$ ($c = 0.53$, CH_2Cl_2)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.57–2.63 (m, 2H, CH₂), 3.35 (m, 1H, CH), 3.67–4.07 (m, 6H, CH₂, 4×CH), 4.24–4.29 (m, 1H, CH), 4.35–4.39 (m, 1H, CH), 4.48–4.56 (m, 4H, 2×CH₂(Bn)), 4.68–4.72 (m, 2H, CH₂(Bn)), 5.12 (t, J = 11.0 Hz, 1H, CH=), 5.43 (m, 1H, CH=), 5.58 (bs, 1H, NH), 7.26–7.33 (m, 15H, 15×CH(Bn)).–

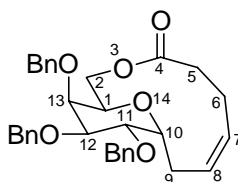
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.67 (CH₂), 37.49 (CH₂), 61.19 (CH₂, C-2), 67.71 (CH), 72.19 (CH₂(Bn)), 73.24 (CH₂(Bn)), 73.65 (CH₂(Bn)), 73.83 (CH), 74.00 (CH), 74.10 (CH), 78.44 (CH), 128.00–128.87 (15×CH(Bn)), 129.88 (CH=), 136.84 (CH=), 138.12 (2×C(Bn)), 138.65 (C(Bn)), 156.73 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3027.6 (CH_{aromat} v), 2927.4 (CH, CH₂ v), 1716.3 (C=O_{Carbamat} v), 1455.9 u. 1434.7 (CH₂, C-H δ), 1245.7 (C-O_{Carbamat} v), 1093.4 u. 1031.7 (CH=CH, C-H v).–

MS (DCI (–), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 528 (3) [M⁺-1], 583 (10) [M⁺-2-CO₂], 438 (46) [M⁺-Bn], 390 (53), 242 (12) [M⁺-2-Bn-OBn-CO₂NC₂H₅], 210 (16), 121 (100), 79 (93).–

C ₃₂ H ₃₅ NO ₆ (529.25)	Ber.: C 72.57	H 6.66	N 2.64
	Gef.: C 71.93	H 6.35	N 2.37

(1R,10R,11R,12S,13R,7Z)-11,12,13-Tris(benzyloxy)-3,14-dioxabicyclo[8.3.1]tetradec-7-en-4-on (157)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **155** (140 mg, 0.245 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156** (10 mg, 1.2·10⁻² mmol)

Ausbeute: 84 % (111 mg, 0.206 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.44

$[\alpha]_D^{20} = +62.19$ (c = 0.64, CH₂Cl₂)

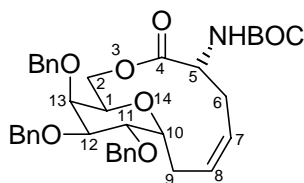
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.01–2.63 (m, 6H, 3×CH₂), 3.55–4.23 (m, 6H, CH₂, 4×CH), 4.51–4.90 (m, 7H, CH, CH₂(Bn)), 5.30–5.53 m, 2H, 2×CH), 7.23–7.70 (m, 15H, CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 29.74 (CH₂), 35.17 (2×CH₂), 71.76 (CH), 73.48 (CH₂(Bn)), 73.725 (2×CH₂(Bn)), 74.57 (2×CH), 77.70 (2×CH), 128.06–128.90 (15×CH_(Bn)), 129.54 (CH=), 129.89 (CH=), 138.65 (C_(Bn)), 138.79 (C_(Bn)), 138.87 (C_(Bn)), 173.52 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062.4 u. 3029.6 (CH_{aromat} ν), 2923.5 u. 2865.7 (CH, CH₂, ν), 1731.7 (C=O_{Ester} ν), 1454.0 (CH₂, C-H, δ), 1274.7 u. 1261.2 (C-O_{Ester} ν), 1099.2 (C-O-C_{Ether} ν), 1027.8 (CH=CH₂, C-H ν).–

C ₃₃ H ₃₆ O ₆ (528.25)	ber.: C 74.98	H 6.86
	gef.: C 74.23	H 6.58

(1R,5R,10R,11R,12S,13R,7Z)-tert-Butyl-[11,12,13-tris(benzyloxy)-4-oxo-3,14-dioxabicyclo-[8.3.1]tetradec-7-en-5-yl]methylcarbamate (168)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **167** (125 mg, 0.186 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156** (8 mg, 9.5·10⁻³ mmol)

Ausbeute: 80 % (96 mg, 0.149 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.43

$[\alpha]_D^{20} = +20.52$ (c = 0.99, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, 3×CH₃(BOC)), 2.25–2.80 (m, 4H, 2×CH₂), 3.74 (dd, J = 2.9 Hz, 7.5 Hz, 1H, CH, 5-H), 3.96–4.22 (m, 5H, CH₂, 3×CH), 4.47–4.89 (m, 8H, 3×CH₂(Bn), 2×CH), 5.29–5.60 (m, 2H, 2×CH=), 7.24–7.52 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.77 ($3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 30.14 (CH_2), 37.59 (CH_2), 54.39 (CH), 65.27 (CH_2 , C-2), 73.52 (CH_2 (Bn)), 73.70 (CH_2 (Bn)), 73.81 (CH_2 (Bn)), 74.15 ($2\times\text{CH}$), 77.67 ($2\times\text{CH}$), 80.35 ($\text{C}_{(\text{BOC})}$), 125.85 ($\text{CH}=\text{}$), 128.07–128.93 ($15\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 130.38 ($\text{CH}=\text{}$), 138.09 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.47 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.79 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 155.23 ($\text{C}=\text{O}$), 171.74 ($\text{C}=\text{O}$).–

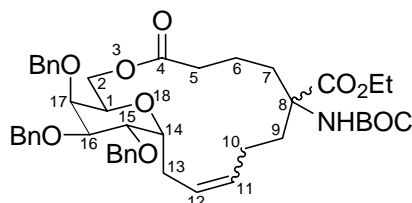
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3040.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2927.4 u. 2867.6 (CH , CH_2 ν), 1741.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ ν), 1712.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ ν), 1496.4 (CH_2 , C-H δ), 1249.2 ($\text{C}=\text{O}$ ν), 1160.9, 1087.6, 1052.9, 1027.8 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H ν).–

MS (DCI (–), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 642 (7) [M^+-1], 552 (100) [M^+-Bn], 478 (6) [$\text{M}^+-1-\text{Bn}-\text{O}^t\text{Bu}$], 352 (5) [$\text{M}^+-2-2\text{Bn}-\text{OBn}$], 295 (8) [$\text{M}^+-2-3\text{Bn}-\text{O}^t\text{Bu}$], 221 (12), 127 (4).–

HREIMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_8$ ber.: 643.3145

gef.: 643.3145

(1R,14R,15R,16S,17R)-Ethyl-15,16,17-tris(benzyloxy)-8-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-oxo-3,18-dioxabicyclo[12.3.1]octadec-11-en-8-carboxylat (177/178/179/180)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **171/172** (150 mg, 0.188 mmol), CH_2Cl_2 (20 ml), $2 \times$ Grubbs-Kat. **156** (8 mg, $9.5 \cdot 10^{-3}$ mmol)

Ausbeute: 77 % (112 mg, 0.145 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.37

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.44 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 2.04–2.49 (m, 12H, $6\times\text{CH}_2$), 3.84–4.14 (m, 9H, $2\times\text{CH}_2$, $5\times\text{CH}$), 4.38–4.71 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$ (Bn)), 5.20–5.46 (m, 2H, $2\times\text{CH}=\text{}$), 7.29–7.46 (m, 15H, $15\times\text{CH}$).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.68 (CH_3), 20.22 (CH_2), 21.84 (CH_2), 28.37 (CH_2), 28.81 ($3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 31.85 (CH_2), 33.67 (CH_2), 37.03 (CH_2), 60.67 (CH_2), 61.29 (CH_2 , C-2),

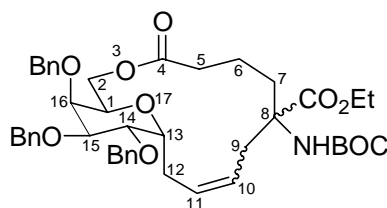
62.79 (C, C-8), 69.15 (CH), 72.36 (CH₂(Bn)), 73.08 (CH), 73.24 (CH₂(Bn)), 73.34 (CH₂(Bn)), 74.24 (CH), 76.70 (CH), 78.02 (CH), 79.60 (C(BOC)), 126.99 (CH=), 128.01–128.82 (15×CH(Bn)), 133.71 (CH=), 138.36 (C(Bn)), 138.46 (C(Bn)), 138.70 (C(Bn)), 155.00 (C=O), 173.15 (C=O), 174.04 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3029.2 (CH_{aromat} v), 2975.6 u. 2929.3 (CH, CH₂ v), 1727.9 (C=O_{Ester} v), 1712.4 (C=O_{Carbamat} v), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1365.3 (CH₃, C-H v), 1253.5 (C-O v), 1097.3 u. 1027.3 (CH=CH, C-H v).–

MS (DCI (–), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 770 (18) [M⁺-1], 680 (100) [M⁺-Bn], 606 (13) [M⁺-1-Bn-O^tBu], 580 (20) [M⁺+1-BOC-Bn], 465 (6) [M⁺-1-Bn-2OBn], 360 (3), 210 (9), 121 (98).–

HREIMS: C₄₅H₅₇NO₁₀ ber.: 771.3982
gef.: 771.3998

(1R,13R,14R,15S,16R)-Ethyl-14,15,16-tris(benzyloxy)-8-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-oxo-3,17-dioxabicyclo[11.3.1]heptadec-10-en-8-carboxylat (173/174/175/176)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **169/170** (100 mg, 0.127 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156**
(6 mg, 6.4·10⁻³ mmol)

Ausbeute: 71 % (68 mg, 0.09 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.38

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, 3×CH₃(BOC)), 1.54–2.22 (m, 6H, 3×CH₂), 2.37–2.67 (m, 4H, 2×CH₂), 3.81–3.83 (m, 1H, CH), 4.03–4.25 (m, 7H, 2×CH₂, 3×CH), 4.39–4.78 (m, 7H, 3×CH₂(Bn), CH), 5.37–5.69 (m, 2H, 2×CH=), 7.21–7.43 (m, 15H, 15×CH).–

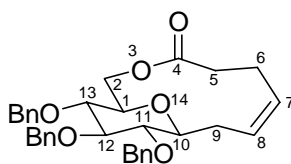
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.67 (CH_3), 19.46 (CH_2), 28.70 ($3\times\text{CH}_3(\text{BOC})$), 30.13 (CH_2), 32.90 (CH_2), 34.81 (CH_2), 36.96 (CH_2), 60.18 (CH_2), 62.20 (CH_2 , C-2), 62.79 (C, C-8), 66.30 (CH), 71.89 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 72.14 (CH), 73.33 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.45 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 74.32 (CH), 74.95 (CH), 77.49 (CH), 80.05 ($\text{C}(\text{BOC})$), 126.82 ($\text{CH}=\text{}$), 128.17–128.73 ($15\times\text{CH}(\text{Bn})$), 132.44 ($\text{CH}=\text{}$), 138.09 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.29 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.38 ($\text{C}(\text{Bn})$), 154.39 ($\text{C}=\text{O}$), 173.57 ($\text{C}=\text{O}$), 173.68 ($\text{C}=\text{O}$).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3030.0 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2970.6 u. 2930.2 (CH, CH_2 v), 1733.2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ v), 1712.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamate}}$ v), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1360.1 (CH_3 , C-H v), 1249.2 (C-O v), 1097.2 u. 1020.2 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H v).–

MS (DCI (–), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 756 (10) [M^+-1], 666 (100) [M^+-Bn], 592 (10) [$\text{M}^+-1\text{-}^t\text{Bu-Bn}$], 566 (6) [$\text{M}^++1\text{-BOC-Bn}$], 466 (4), 328 (5), 243 (3), 121 (10).–

HREIMS: $\text{C}_{44}\text{H}_{55}\text{NO}_{10}$ ber.: 757.3826
gef.: 757.3825

(1R,10S,11R,12S,13S,7Z)-11,12,13-Tris(benzyloxy)-3,14-dioxabicyclo[8.3.1]tetradec-7-en-4-on (163)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **162** (60 mg, 0.108 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml), $2 \times$ Grubbs-Kat. **156** (7 mg, $5.4 \cdot 10^{-3}$ mmol)

Ausbeute: 82 % (47 mg, 0.088 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.29

$[\alpha]_D^{20} = +23.92$ ($c = 0.73$, CH_2Cl_2)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.39–2.59 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3.23–3.36 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 3.45–3.50 (m, 2H, CH_2), 3.65–3.74 (m, 1H, CH), 4.12–4.26 (m, 1H, CH), 4.37–4.51 (m, 1H,

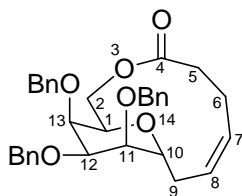
CH), 4.58–4.74 (m, 2H, CH₂ (Bn)), 4.88–5.08 (m, 4H, 2×CH₂ (Bn)), 5.44–5.64 (m, 2H, 2×CH=), 7.30–7.37 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.33 (CH₂), 28.73 (CH₂), 35.82 (CH₂), 63.51 (CH₂, C-2), 75.60 (CH₂ (Bn)), 75.79 (CH₂ (Bn)), 76.05 (CH₂ (Bn)), 76.13 (CH), 78.62 (CH), 81.38 (CH), 82.25 (CH), 87.63 (CH), 126.53 (CH=), 128.17–128.96 (15×CH_(Bn)), 131.21 (CH=), 138.09 (C_(Bn)), 138.51 (C_(Bn)), 138.77 (C_(Bn)), 173.17 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3087.4 u. 3062.4 (CH_{aromat} v), 2904.02 u. 2856.0 (CH, CH₂ v), 1737.5 (C=O v), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1257.3 (C-O_{Ester} v), 1101.1 u. 1046.5 u. 1027.8 (CH=CH, C-H v).–

C ₃₃ H ₃₆ O ₆ (528.25)	Ber.: C 74.98	H 6.86
	Gef.: C 74.32	H 6.51

(1R,10R,11S,12S,13S,7Z)-11,12,13-Tris(benzyloxy)-3,14-dioxabicyclo[8.3.1]tetradec-7-en-4-on (160)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **159** (120 mg, 0.216 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156** (15 mg, 1.9·10⁻² mmol)

Ausbeute: 75 % (87 mg, 0.164 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.29

$[\alpha]_D^{20} = +15.62$ (c = 0.62, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.16–2.60 (m, 6H, 3×CH₂), 3.47–3.53 (m, 1H, CH), 3.59–3.71 (m, 2H, CH₂), 3.82–3.85 (m, 1H, CH), 3.97–4.28 (m, 2H, 2×CH), 4.43–4.74 (m, 7H, 3×CH₂ (Bn), CH), 5.35–5.59 (m, 2H, 2×CH=), 7.23–7.40 (m, 15H, 15×CH_(Bn)).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 30.64 (CH_2), 33.21 (CH_2), 35.07 (CH_2), 63.55 (CH_2 , C-2), 71.60 (CH), 71.99 (CH_2 (Bn)), 72.78 (CH_2 (Bn)), 72.99 (CH_2 (Bn)), 73.62 (CH), 75.49 (CH), 76.41 (CH), 76.76 (CH), 126.57 ($\text{CH}=\text{}$), 128.20–128.94 ($15\times\text{CH}(\text{Bn})$), 131.48 ($\text{CH}=\text{}$), 138.31 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.41 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.69 ($\text{C}(\text{Bn})$), 173.69 ($\text{C}=\text{O}$).–

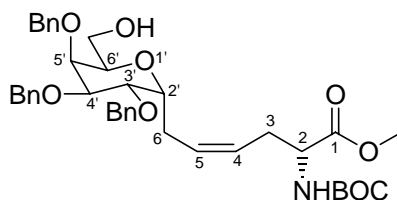
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2923.5 u. 2856.0 (CH , CH_2 ν), 1733.6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ ν), 1454.0 u. 1434.7 (CH_2 , C-H δ), 1093.4 u. 1072.2 u. 1029.8 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H ν).–

MS (DCI (+), NH_3 , 8 mA/s), m/z (%): 546 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 470 (23) [$\text{M}^+-2\text{-COC}_2\text{H}_4$], 456 (50), [$\text{M}+\text{NH}_4^++1\text{-Bn}$], 366 (15) [$\text{M}+\text{NH}_4^++2\text{-Bn}$], 307 (15), 182 (11) [$\text{M}^+-1\text{-2Bn-OBn-COC}_2\text{H}_4$], 124 (9), 91 (35) [Bn].–

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (528.25)	Ber.: C 74.98	H 6.86
	Gef.: C 74.41	H 6.48

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,6'*R*,4*Z*)-Methyl-2-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-6-[3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]-4-hexenoat (185)

Die Verbindung **168** (100 mg, 0.156 mmol) wird in abs. Methanol (5 ml) gelöst und mit Natrium (4 mg, 0.174 mmol) versetzt. Nach ca. 4 Stunden ist der vollständige Umsatz (DC-Kontrolle) erreicht und es wird mit wässriger HCl-Lösung (0.1 %) neutralisiert. Nach Abzug des Lösungsmittels wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und erneut eingengt. Das Produkt **185** wird in Ausbeuten von 93 % als farblose Öle erhalten.



R_f (PE/EE = 2/1) = 0.08

$[\alpha]_D^{20} = +32.64$ ($c = 0.91$, CH_2Cl_2)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.47 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{BOC})$), 2.30–2.47 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.59–3.78 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 3.74 (s, 3H, O- CH_3), 3.94–4.08 (m, 5H, CH_2 , $3\times\text{CH}$), 4.36–4.40 (m,

^1H , CH), 4.51–4.85 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2(\text{Bn})$), 5.40–5.46 (m, 2H, $2\times\text{CH}=\text{CH}$), 7.22–7.37 (m, 15H, $15\times\text{CH}(\text{Bn})$).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.74 ($3\times\text{CH}_3(\text{BOC})$), 31.40 (CH_2), 35.80 (CH_2), 52.71 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 53.60 (CH), 61.32 (CH_2), 71.12 (CH), 73.32 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.52 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.67 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 74.21 (CH), 74.59 (CH), 76.44 (CH), 76.96 (CH), 80.36 ($\text{C}(\text{BOC})$), 126.63 ($\text{CH}=\text{CH}$), 127.97–128.85 ($15\times\text{CH}(\text{Bn})$), 131.72 ($\text{CH}=\text{CH}$), 138.50 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.62 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.79 ($\text{C}(\text{Bn})$), 155.71 ($\text{C}=\text{O}$), 173.19 ($\text{C}=\text{O}$).–

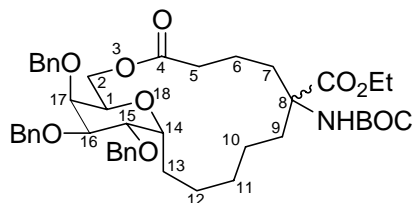
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3087.4 u. 3062.4 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2927.4 (CH_2 , CH v), 1745.2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ v), 1714.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ v), 1454.2 (CH_2 , C-H v), 1367.2 (CH_3 , C-H v), 1249.6 (C-O v), 1093.4 u. 1054.8 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H v).–

MS (DCI (+), NH_3 , 8 mA/s), m/z (%): 676 (68) [M^++1], 637 (21), 576 (100) [M^++1-BOC], 486 (23) [$\text{M}^++2-\text{BOC}-\text{Bn}$], 422 (16), 375 (8) [$\text{M}^++1-\text{BOC}-\text{OH}-2\text{Bn}$], 297 (43) [$\text{M}^++1-3\text{OBn}-t\text{Bu}$], 225 (95), 151 (35), 108 (58) [OBn].–

HREIMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{NO}_9$ ber.: 675.3407

gef.: 675.3407

(1R,14R,15R,16S,17R)-Ethyl-15,16,17-tris(benzyloxy)-8-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-oxo-3,18-dioxabicyclo[12.3.1]octadecan-8-carboxylat (186/187)



Die Verbindungen **177/178/179/180** (72 mg, 0.094 mmol) werden in Dioxan (1 ml) gelöst und mit *para*-Toluolsulfonhydrazin (35 mg, 0.187 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 85°C erhitzt und über einen Zeitraum von 2 Stunden mit einer 1M wässrigen Natriumacetat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Nach ca. 4 Stunden ist die Reaktion beendet und der Reaktionsansatz wird mit Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhält die Verbindungen **186/187** analysenrein in einer Gesamtausbeute von 90 % (66 mg, 0.085 mmol) als farbloses Öl.

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.37

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.25–1.44 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.45 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 1.65–2.08 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$), 2.30–2.41 (m, 2H, CH_2), 3.50–4.11 (m, 6H, CH_2 , $4\times\text{CH}$), 4.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 4.33–4.39 (m, 1H, CH), 4.46–4.79 (m, 7H, $3\times\text{CH}_2$ (Bn), CH), 7.29–7.36 (m, 15H, $15\times\text{CH}$ (Bn)).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.66 (CH_3), 19.46 (CH_2), 19.74 (CH_2), 23.12 (CH_2), 23.32 (CH_2), 26.29 (CH_2), 28.14 (CH_2), 28.70 ($3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 33.25 (CH_2), 35.04 (CH_2), 61.45 (CH_2), 61.96 (CH_2 , C-2), 64.25 (C, C-8), 72.48 (CH), 72.90 (CH), 73.28 (CH_2 (Bn)), 73.46 (CH_2 (Bn)), 73.55 (CH_2 (Bn)), 73.68 (CH), 74.74 (CH), 77.50 (CH), 80.12 ($\text{C}_{\text{(BOC)}}$), 128.09–128.85 ($15\times\text{CH}$ (Bn)), 138.51 ($\text{C}_{\text{(Bn)}}$), 138.64 ($\text{C}_{\text{(Bn)}}$), 138.84 ($\text{C}_{\text{(Bn)}}$), 154.75 (C=O), 173.60 (C=O), 174.14 (C=O).–

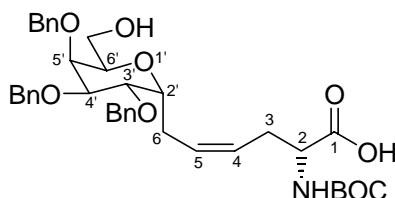
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062.4 u. 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2931.2 u. 2867.6 (CH, CH_2 v), 1731.1 ($\text{C=O}_{\text{Ester}}$ v), 1712.2 ($\text{C=O}_{\text{Carbamat}}$ v), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1367.2 (CH_3 , C-H v), 1255.4 (C-O v).–

MS (DCI (–), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 772 (3) [M^+-1], 697 (37), 682 (26) [M^+-Bn], 607 (19) [$\text{M}^+-2-\text{Bn}-\text{O}^t\text{Bu}$], 483 (10) [$\text{M}^+-1-2\text{Bn}-\text{OBn}$], 390 (7), 278 (2) [$\text{M}^+-\text{BOC}-3\text{OBn}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$], 210 (25), 155 (100), 121 (28).–

HREIMS: $\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$ ber.: 773.4139

gef.: 773.4139

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,6'*R*,4*Z*)-2-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-6-[3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]-4-hexensäure (184)



Die Verbindung **168** (25 mg, 0.037 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1 ml) gelöst und mit einer 0.1 M wässrigen NaOH Lösung (0.6 ml) versetzt. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur ca. 2 Stunden gerührt und nach vollständigem Umsatz mit 0.1 % HCl Lösung neutralisiert. Das Tetrahydrofuran wird unter vermindertem Druck entfernt und die erhaltene

wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Man erhält das Produkt **187** als farbloses Öl in 97 % Ausbeute (24 mg, 0.036 mmol).

$R_f(\text{EE}) = 0.21$

$[\alpha]_D^{20} = +26.12$ ($c = 1.65$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.46 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{BOC})$), 2.04–2.50 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.64–3.82 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 3.96–4.20 (m, 5H, CH_2 , $3 \times \text{CH}$), 4.35–4.46 (m, 1H, CH), 4.52–4.76 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2(\text{Bn})$), 5.29–5.51 (m, 2H, $2 \times \text{CH=}$), 7.18–7.51 (m, 15H, $15 \times \text{CH}(\text{Bn})$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.74 ($3 \times \text{CH}_3(\text{BOC})$), 30.12 (CH_2), 36.10 (CH_2), 54.10 (CH), 60.79 (CH_2), 70.47 (CH), 72.98 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.44 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.72 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 74.26 (CH), 74.51 (CH), 75.49 (CH), 77.20 (CH), 80.34 ($\text{C}(\text{BOC})$), 126.44 (CH=), 128.13–128.86 ($15 \times \text{CH}(\text{Bn})$), 132.05 (CH=), 138.40 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.46 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.57 ($\text{C}(\text{Bn})$), 155.74 (C=O), 174.46 (C=O).–

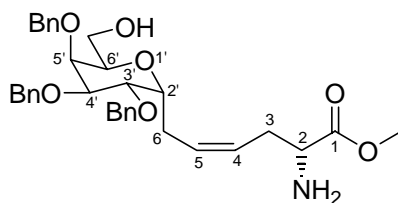
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3415.3 (O-H ν), 3040.0 ($\text{CH}_{\text{aromat}} \nu$); 2962.1 u. 2927.4 (CH, $\text{CH}_2 \nu$), 1722.1 ($\text{C=O}_{\text{Säure}} \nu$), 1710.5 ($\text{C=O}_{\text{Carbamat}} \nu$), 1452.2 (C-O ν), 1368.3 (C-H ν), 1164.7 u. 1083.8 u. 1052.9 (CH=CH , C-H ν).–

MS (DCI (–), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 660 (21) [$\text{M}^+ - 1$], 570 (48) [$\text{M}^+ - \text{Bn}$], 553 (24), 509 (11) [$\text{M}^+ - 1 - \text{CO}_2 - \text{OBn}$], 463 (16), 390 (35) [$\text{M}^+ + 2 - 3\text{OBn}$], 278 (54) [$\text{M}^+ + 2\text{Bn} - \text{C}_3\text{H}_4(\text{NHBOC})\text{CO}_2\text{H}$], 214 (100), 148 (47), 121 (69).–

HREIMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NO}_9$ ber.: 661.3251

gef.: 661.3251

(2*S*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,6'*R*,4*Z*)-Methyl-2-amino-6-[3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]-4-hexenoat (208)



Die Verbindung **185** (22 mg, 0.033 mmol) wird in Dichlormethan (0.5 ml) gelöst und langsam mit Trifluoressigsäure (0.5 ml) versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung noch 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren und engt sie bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan (5 ml) aufgenommen und mit Wasser (5 ml) ausgeschüttelt. Die so gereinigte organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und erneut evaporiert. Das Produkt **208** wird so analysenrein als farbloses Öl in einer Ausbeute von 90 % (17 mg, 0.029 mmol) erhalten.

$$R_f(\text{EE}) = 0.12$$

$$[\alpha]_D^{20} = +64.16 \text{ (c = 0.36, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

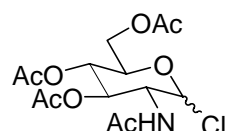
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.21–2.60 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.57 (dd, $J = 1.8$ Hz, 11.5 Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, O- CH_3), 3.77–4.12 (m, 7H, CH_2 , $5\times\text{CH}$), 4.53–4.83 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2(\text{Bn})$), 5.33–5.60 (m, 2H, $2\times\text{CH=}$), 7.30–7.49 (m, 15H, $15\times\text{CH}(\text{Bn})$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 30.41 (CH_2), 37.56 (CH_2), 52.70 (O- CH_3), 53.84 (CH), 61.84 (CH_2), 71.35 (CH), 73.60 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.65 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 74.60 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 75.00 (CH), 77.06 (CH), 77.21 (CH), 125.16 (CH=), 127.62–128.86 ($15\times\text{CH}(\text{Bn})$), 131.95 (CH=), 138.56 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.62 ($\text{C}(\text{Bn})$), 138.81 ($\text{C}(\text{Bn})$), 175.31 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3411.4 (N-H ν), 3062.4 u. 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2923.5 u. 2856.0 (CH, CH_2 ν), 1743.3 ($\text{C=O}_{\text{Ester}}$ ν), 1639.2 (N-H δ), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1261.2 ($\text{C-O}_{\text{Ester}}$ ν), 1093.4 (C-O-C ν), 1027.8 (CH=CH , C-H ν).–

$\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{NO}_7$ (575.29)	ber.:	C 70.93	H 7.18	N 2.43
	gef.:	C 70.10	H 6.84	N 1.95

2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl Chlorid (77)



2-Acetamido-2-desoxy-D-glucose (10.00 g, 45.2 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben mit Rückflußkühler vorgelegt und langsam mit Acetylchlorid (20 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Lösung innerhalb der ersten Stunde von selbst anfängt zu sieden. Ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle),

so resultiert ein dickflüssiger gelber Sirup, der mit Dichlormethan (40 ml) verdünnt und auf Eiswasser (50 g) gegossen wird. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (40 ml) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und auf 15 ml eingengt. Bei der gesamten Aufarbeitung sollte darauf geachtet werden, daß ein Zeitrahmen von 15 Minuten nicht überschritten wird.

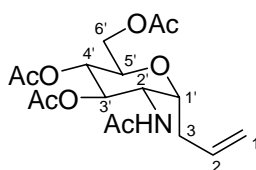
Zu der eingengten Lösung wird absoluter Diethylether (100 ml) hinzugefügt, wodurch das Produkt **77** ausfällt. Nach Filtration und Trocknung wird das Produkt **77** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 67 % (11.08 g, 30.3 mmol) erhalten. Die Ausbeute kann jedoch durch Einengen der Mutterlauge auf 77 % (12.73 g, 34.8 mmol) gesteigert werden.

$$R_f(\text{EE}) = 0.45$$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.02 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3(\text{Ac})$), 2.09 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ac})$), 2.12 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{NAc})$), 3.37–4.06 (m, 3H, CH_2 , $2\times\text{CH}$), 4.51–4.62 (m, 1H, CH), 5.20–5.41 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 5.80 (bs, 1H, NH), 6.20–6.23 (m, 1H, CH 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.98 ($\text{CH}_3(\text{Ac})$), 21.05 ($\text{CH}_3(\text{Ac})$), 21.11 ($\text{CH}_3(\text{Ac})$), 23.52 ($\text{CH}_3(\text{NAc})$), 53.90 (CH, C-2), 61.54 (CH_2 , C-6), 67.33 (CH, C-5), 70.53 (CH, C-4), 71.30 (CH, C-3), 94.04 (CH, C-1), 169.56 (C=O), 170.52 (C=O), 171.01 (C=O), 171.01 (C=O).–

3-(2'-Acetamido-3',4',6'-tri-O-acetyl-2'-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (**78**)



77 (10.97 g, 30.0 mmol) wird mit Allyltributylzinn (29 ml, 91.0 mmol) und AIBN (738 mg, 4.5 mmol) in absolutem Toluol (60 ml) suspendiert. Diese Suspension wird 10 Minuten im Ultraschallbad entgast und für 8 Stunden auf 85°C erwärmt. Nachdem das Edukt vollständig umgesetzt ist, wird die Reaktionsmischung bis zur Trockne eingengt und mit Petrolether 50-70 (300 ml) überschichtet. Die entstehende Suspension wird bei –23°C 24 Stunden stehengelassen. Hierbei lagert sich das gewünschte Rohprodukt am Kolbenboden ab und das überschüssige Zinn wird quantitativ in der Petrolether-Phase gelöst. Die Ether-Phase wird entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält das Produkt **78** als

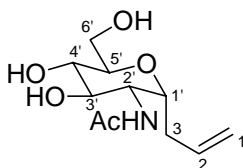
weißen Feststoff in einer Ausbeute von 46 % (5.12 g, 13.8 mmol) mit einem α/β -Verhältnis von 10/1. Um das β -Anomer zu entfernen, wird aus Ethylacetat/Hexan (1/3) umkristallisiert.

R_f (EE) = 0.33

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.96 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.06 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$ (Ac, NAc)), 2.24–2.51 (m, 2H, CH_2 3-H), 3.84–3.93 (m, 1H, CH 6-H), 4.09–4.13 (m, 1H, CH 2'-H), 4.16–4.34 (m, 3H, CH_2O , CH 3'-H), 4.90–4.97 (m, 1H, CH 5'-H), 5.03–5.16 (m, 3H, $\text{CH}_2=$, CH 4'-H), 5.65–5.90 (m, 1H, CH=), 6.05–6.09 (bs, 1H, NH).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.15 ($2 \times \text{CH}_3$ (Ac)), 21.24 (CH_3 (Ac)), 23.56 (CH_3 (NAc)), 32.35 (CH_2 , C-3), 50.87 (CH, C-2'), 62.05 (CH_2 , C-6'), 68.36 (CH, C-3'), 70.41 (CH), 70.80 (CH), 71.40 (CH), 118.05 (CH, C-2), 133.72 (CH_2 , C-1), 169.48 (C=O), 170.20 (C=O), 170.54 (C=O), 171.34 (C=O).–

3-(2'-Acetamido-2'-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (189)



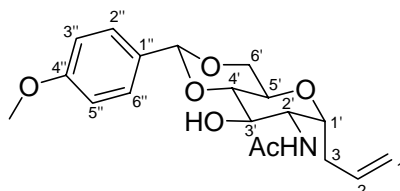
78 (8.40 g, 22.60 mmol) wird in absolutem Methanol (150 ml) gelöst und mit Natrium (52 mg, 2.26 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit stark sauren Ionenaustauscher (Amberlit IR-120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengen wird das Produkt **189** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 96 % (5.31 g, 21.69 mmol) erhalten.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9/1) = 0.10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.16–2.28 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{Allyl}}$), 2.41–2.54 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{Allyl}}$), 3.34–3.49 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 3.62–3.82 (m, 3H, CH_2 , CH); 3.94 (dt, 1H, J = 10.0, 5.5 Hz 2'-H), 4.10 (dt, 1H, J = 10.1, 5.5 Hz 1'-H), 5.05–5.18 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.75–5.95 (m, 1H, CH=), .7.95 (d, 1H, J = 5.5 Hz, NH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 21.70 ($\text{CH}_3_{(\text{Nac})}$), 30.76 (CH_2), 53.93 (CH , C-2'), 61.85 (CH_2 , C-6'), 71.30 (CH), 71.68 (CH), 73.31 (CH), 73.80 (CH), 116.23 ($\text{CH}_2=$), 135.05 (CH=), 172.62 (C=O).–

3-(2'-Acetamido-2'-desoxy-4',6'-O-[4''-methoxybenzyliden]- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (190)



Das Triol **189** (5.54 g, 22.60 mmol) wird in absolutem DMF (70 ml) gelöst und mit 4-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal (7.4 ml, 43.45 mmol) und einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure (74 mg, 0.39 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Wasser (300 ml) gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Diethylether rein gewaschen. Man erhält das Produkt **190** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 72 % (5.91 g, 16.20 mmol).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) = 0.42

$[\alpha]_D^{20} = +41.17$ ($c = 0.85$, DMF)

Smp: 261.5°C

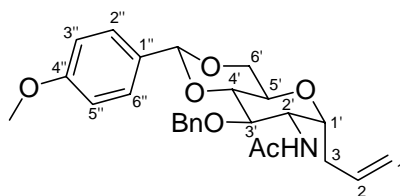
^1H -NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.07 (s, 3H, $\text{CH}_3_{(\text{Nac})}$), 2.25–2.32 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{Allyl}}$), 2.42–2.58 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{Allyl}}$), 3.28–3.68 (m, 5H, CH_2 , 3 \times CH), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.87–4.11 (m, 2H, 2H, 2 \times CH), 5.00–5.09 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.18 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, NH), 5.55 (s, 1H, CHO_2), 5.67–5.80 (m, 1H, CH=), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2 \times $\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2 \times $\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 7.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 23.52 ($\text{CH}_3_{(\text{Nac})}$), 31.14 (CH_2 , C-3), 54.86 (CH , C-2'), 55.97 (O-CH_3), 64.26 (CH), 67.92 (CH), 69.25 (CH_2 , C-6'), 74.83 (CH), 83.75 (CH), 101.70 (CHO_2), 114.14 (2 \times $\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 117.47 ($\text{CH}_2=$), 128.60 (2 \times $\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 131.04 ($\text{C}_{(\text{PMB})}$), 136.24 (CH=), 160.38 ($\text{C}_{(\text{PMB})}$), 170.27 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3448.1 (O-H ν), 3077.8 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2936.1 u. 2897.5 (CH, CH_2 ν), 1635.3 (C=O ν), 1539.8 (N-H ν), 1375.96 (C-O-C ν), 1251.5 (C-O ν), 1093.4 u. 1036.5 (CH=CH, CH ν).–

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (363.17)	ber.: C 62.80	H 6.93	N 3.85
	gef.: C 62.12	H 7.04	N 3.76

3-(2'-Acetamido-3'-O-benzyl-2'-desoxy-4',6'-O-[4''-methoxybenzyliden]- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (191)



Zu einer Suspension von **190** (1.50 g, 4.13 mmol), BaO (4.55 g, 29.67 mmol), $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (1.42 g, 4.51 mmol) und absolutem DMF (25 ml) wird langsam Benzylbromid (1.3 ml, 6.5 mmol) hinzugefügt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird filtriert und der Filterkuchen 3 mal mit heißem DMF gewaschen. Nachdem die organische Phase mit Wasser (200 ml) verdünnt wurde, fällt das Produkt als weißer Feststoff aus. Nach Filtration und mehrmaligem Waschen mit Wasser und Diethylether wird **191** analysenrein in einer Ausbeute von 84 % (1.57 g, 3.47 mmol) erhalten.

R_f (EE) = 0.44

$[\alpha]_D^{20} = +71.60$ (c = 0.24, DMF)

Smp: 247.8°C

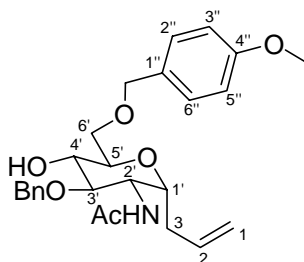
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.87 (s, 3H, CH_3 (NAC)), 2.24–2.32 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{Allyl}}$), 2.51–2.74 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{Allyl}}$), 3.65–3.86 (m, 4H, CH_2 , 2 \times CH), 3.77 (s, 3H, O- CH_3), 3.98 (dd, J = 9.9 Hz, 5.07 Hz, 1H, CH), 4.05–4.16 (m, 2H, 2 \times CH), 4.75 (2d, J = 11.5 Hz, 2H, CH_2), 5.03–5.21 (m, 2H, CH_2 =), 5.65 (s, 1H, CHO_2), 5.70–5.86 (m, 1H, CH=), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, AB, 2H, 2 \times $\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, AB, 2H, 2 \times $\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 7.35–7.39 (m, 5H, 5 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO): δ [ppm] = 23.47 (CH_3 (N_{Ac})), 31.55 (CH_2 , C-3), 53.18 (CH , C-2'), 55.95 (OCH_3), 64.18 (CH), 69.24 (CH_2 , C-6'), 73.96 (CH_2 (Bn)), 74.88 (CH), 77.19 (CH), 83.28 (CH), 101.10 (CHO_2), 114.24 ($2 \times \text{CH}_{\text{(PMB)}}$), 117.68 ($\text{CH}_2=$), 128.16 ($5 \times \text{CH}_{\text{(Bn)}}$), 128.95 ($2 \times \text{CH}_{\text{(PMB)}}$), 130.09 ($\text{C}_{\text{(PMB)}}$), 136.01 ($\text{CH}=$), 139.83 ($\text{C}_{\text{(Bn)}}$), 160.28 ($\text{C}_{\text{(PMB)}}$), 170.19 ($\text{C}=\text{O}$).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3076.8 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2977.5 u. 2905.2 u. 2837.7 (CH , CH_2 v), 1646.9 ($\text{C}=\text{O}$ v), 1544.7 (N-H δ), 1454.1 (CH_2 , C-H δ), 1373.0 (C-O v), 1251.5 (C-O v), 1091.5 u. 1036.5 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H v).–

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (453.22)	ber.: C 68.86	H 6.89	N 3.09
	gef.: C 68.21	H 7.12	N 3.09

3-(2'-Acetamido-3'-O-benzyl-2'-desoxy-6'-O-[4''-methoxybenzyl]- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (**192**)



191 (3.00 g, 6.62 mmol) wird in absolutem DMF (30 ml) gelöst und mit gepulvertem Molsieb (4 Å) versetzt. Zu dieser Suspension wird Natriumcyanoborhydrid (2.92 g, 46.47 mmol) und Trifluoressigsäure (6 ml) zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird weiteres Natriumcyanoborhydrid (0.60 g, 9.55 mmol) und Trifluoressigsäure (1.8 ml) zugegeben. Nach erneuten 12 Stunden Reaktionszeit wird das Molsieb durch Filtration entfernt und das Filtrat in Dichlormethan (90 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird durch zweimaliges Ausschütteln mit 1N NaOH (2×40 ml) und Wasser (2×80 ml) gereinigt. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **192** als weißer Feststoff analysenrein in einer Ausbeute von 67 % (2.02 g, 4.44 mmol) erhalten.

R_f (EE) = 0.40

$[\alpha]_D^{20} = +37.07$ ($c = 1.30$, CH_2Cl_2)

Smp: 95°C

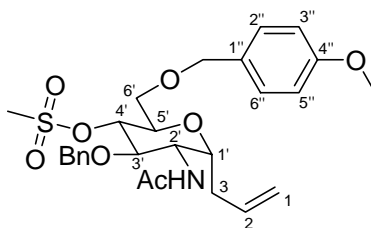
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.07 (s, 3H, CH₃ (N_{Ac})), 2.31–2.64 (m, 2H, CH₂), 3.78–3.81 (m, 2H, 2×CH), 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 3.86–4.00 (m, 2H, 2×CH), 4.13–4.20 (m, 2H, CH₂), 4.34–4.46 (m, 1H, CH), 4.59 (2d, *J* = 11.8 Hz, 2H, CH₂ (Bn)), 4.73–4.89 (m, 2H, CH₂ (PMB)), 5.13–5.34 (m, 2H, CH₂=), 5.87–6.07 (m, 1H, CH=), 6.93 (d, *J* 8.5 Hz, AB, 2H, 2×CH_(PMB)), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, AB, 2H, 2×CH_(PMB)), 7.41–7.60 (m, 5H, 5×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.41 (CH₃ (N_{Ac})), 34.34 (CH₂, C-3), 49.54 (CH, C-2''), 55.36 (O-CH₃), 68.32 (CH), 68.47 (CH₂, C-6'), 69.75 (CH), 72.52 (CH₂ (Bn)), 72.70 (CH₂ (PMB)), 76.25 (CH), 77.99 (CH), 113.90 (2×CH_(PMB)), 117.09 (CH₂=), 127.67 (2×CH_(Bn)), 128.59 (2×CH_(PMB)), 129.47 (3×CH_(Bn)), 130.49 (C_(PMB)), 134.70 (CH=), 138.67 (C_(Bn)), 159.34 (C_(PMB)), 170.57 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3390.2 (O-H ν), 3072.0 u. 3029.3 (CH_{aromat} ν), 2933.2 (CH, CH₂ ν), 1650.7 (C=O ν), 1513.8 (N-H δ), 1454.1 (CH₂, C-H δ), 1249.6 (C-O ν), 1101.1 u. 1033.6 (CH=CH ν).–

C ₂₆ H ₃₃ NO ₆ (455.23)	ber.: C 68.55	H 7.30	N 3.07
	gef.: C 68.15	H 7.25	N 3.17

3-(2'-Acetamido-3'-*O*-benzyl-2'-desoxy-4'-methansulfonat-6'-*O*-[4''-methoxybenzyl]- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (193)



Die Verbindung **192** (1.5 g, 3.30 mmol) wird in absolutem Pyridin (12 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser kühlen Reaktionsmischung wird innerhalb von 15 Minuten Methansulfonylchlorid (0.75 ml, 9.90 mmol) gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer weiteren Reaktionszeit von einer Stunde wird die Reaktion mit Wasser (10 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (3 × 50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abzug

des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Produkt **193** wird als weißer Feststoff in 63 % Ausbeute (1.11 g, 2.08 mmol) erhalten.

R_f (EE) = 0.49

$[\alpha]_D^{20} = +18.80$ (c = 0.36, CH₂Cl₂)

Smp: 153°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.04 (s, 3H, CH₃ (N_{Ac})), 2.11–2.38 (m, 2H, CH₂), 2.95 (s, 3H, S-CH₃), 3.71–3.80 (m, 2H, 2×CH), 3.82 (s, 3H, O-CH₃), 3.89–4.01 (m, 2H, CH₂), 4.18–4.28 (m, 2H, 2×CH), 4.47–4.50 (m, 1H, CH), 4.66–4.75 (m, 4H, 2×CH₂(Bn, PMB)), 5.07–5.16 (m, 2H, CH₂=), 5.66–5.87 (m, 1H, CH=), 6.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H, NH), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, AB, 2H, 2×CH(PMB)), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, AB, 2H, 2×CH(PMB)), 7.29–7.43 (m, 5H, 5×CH(Bn)).–

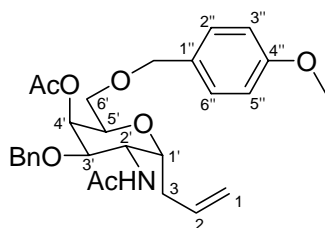
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.76 (CH₃ (N_{Ac})), 35.96 (CH₂, C-3), 38.73 (S-CH₃), 47.64 (CH, C-2'), 55.69 (O-CH₃), 67.22 (CH₂, C-6'), 67.98 (CH), 73.06 (CH₂ (Bn)), 73.45 (CH₂ (PMB)), 74.87 (CH), 75.19 (CH), 75.91 (CH), 114.26 (2×CH(PMB)), 118.18 (CH₂=), 128.26 (2×CH(Bn)), 128.56 (CH(Bn)), 129.00 (2×CH(PMB)), 129.77 (2×CH(Bn)), 130.13 (C(PMB)), 133.87 (CH=), 137.52 (C(Bn)), 159.74 (C(Bn)), 170.41 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064.3 u. 3033.4 (CH_{aromat} v), 2935.1 u. 2904.2 (CH, CH₂ v), 1644.9 (C=O v), 1515.8 (N-H δ), 1454.0 (CH₂, C-H v), 1351.8 (-SO₂ v), 1249.6 (C-O v), 1176.3 (SO₂ v), 1079.9 (S=O v), 1010.5 (CH=CH, C-H v).–

C₂₇H₃₅NO₈S (533.21) ber.: C 60.77 H 6.61 N 2.62

gef.: C 60.21 H 6.91 N 2.56

3-(2'-Acetamido-4'-O-acetyl-3'-O-benzyl-2'-desoxy-6'-O-[4''-methoxybenzyl]- α -D-galactosyl)-1-propen (194)



193 (500 mg, 0.936 mmol) wird in absolutem DMF (25 ml) gelöst und mit Caesiumacetat (1.00 g, 5.616 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 120–130°C für 24 Stunden erwärmt und anschließend mit Wasser (200 ml) gequenchet. Das Produkt **194** wird mit Ethylacetat extrahiert (3 × 100 ml) und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 50 ml) gereinigt. Nachdem die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet wurde, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält das Produkt **194** als weißen Feststoff in 98 % Ausbeute (456 mg, 0.917 mmol).

R_f (EE) = 0.49

$[\alpha]_D^{20} = +53.15$ (c = 0.57, CH₂Cl₂)

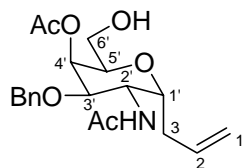
Smp: 131°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.98 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.05 (s, 3H, CH₃ (NAc)), 2.09–2.37 (m, 2H, CH₂, 3-H), 3.54 (dd, *J* = 4.8 Hz, 10.6 Hz, 1H, CH 5'-H), 3.69 (dd, *J* = 6.3 Hz, 3.0 Hz, 1H, CH 3'-H), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 3.87–3.98 (m, 1H, CH), 4.04–4.17 (m, 1H, CH), 4.19–4.24 (m, 2H, CH₂, C-6'), 4.49 (s, 2H, CH₂ (PMB)), 4.60 (2d, *J* = 12.2 Hz, 2H, CH₂ (Bn)), 5.04–5.15 (m, 2H, CH₂=), 5.31–5.37 (m, 1H, CH), 5.63–5.84 (m, 1H, CH=), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, AB, 2H, 2×CH_(PMB)), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, AB, 2H, 2×CH_(PMB)), 7.32–7.44 (m, 5H, 5×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.30 (CH₃ (Ac)), 23.68 (CH₃ (NAc)), 50.09 (CH, C-2'), 55.69 (O-CH₃), 66.67 (CH₂, C-6'), 67.28 (2×CH), 72.38 (CH₂ (Bn)), 73.35 (CH₂ (PMB)), 74.56 (CH), 114.18 (2×CH_(PMB)), 117.82 (CH₂=), 128.32 (2×CH_(Bn)), 128.93 (2×CH_(PMB)), 129.81 (2×CH_(Bn)), 129.93 (CH_(Bn)), 130.52 (C_(PMB)), 134.24 (CH=), 138.34 (C_(Bn)), 159.65 (C_(PMB)), 168.16 (C=O), 170.58 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033.4 (CH_{aromat} ν), 2919.7 u. 2896.5 (CH, CH₂ ν), 1739.4 (C=O ν), 1650.7 (C=O ν), 1515.7 (N-H δ), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1234.2 (C-O ν), 1106.9 u. 1035.5 (CH=CH, C-H ν).–

C ₂₈ H ₃₅ NO ₇ (497.24)	ber.: C 67.59	H 7.09	N 2.81
	gef.: C 66.99	H 6.91	N 3.02

3-(2'-Acetamido-4'-O-acetyl-3'-O-benzyl-2'-desoxy- α -D-galactosyl)-1-propen (195)

Die Verbindung **194** (590 mg, 1.186 mmol) wird in einem Zweiphasensystem aus Dichlormethan und Wasser (36 ml, 18 ml) aufgenommen und mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (109 mg, 1.494 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 5 %iger NaHCO_3 -Lösung (2×20 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan (2×10 ml) extrahiert. Anschließend werden die organischen Phasen vereinigt, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Ethylacetat aufgenommen und mit Petrolether 50–70 (ca. 300 ml) überschichtet. Das Produkt **195** fällt spontan als weißer Feststoff aus. Zur vollständigen Ausfällung des Produktes wird das Kristallisationsgemisch bei -23°C über Nacht gelagert und anschließend abgesaugt. Sollte sich noch Anisaldehyd im Produkt befinden, so wird die Kristallisation erneut durchgeführt. Nach Trocknung des erhaltenen Niederschlages wird das Produkt **195** als weißer Feststoff in ein Ausbeute von 72 % (320 mg, 0.848 mmol) erhalten.

R_f (EE) = 0.30

$[\alpha]_D^{20} = +46.55$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2)

Smp: 150°C

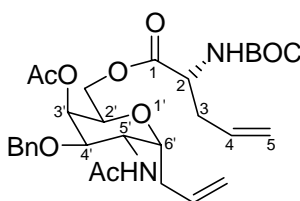
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.01 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.11 (s, 3H, CH_3 (NAc)), 2.16–2.38 (m, 2H, CH_2 , 3-H), 3.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH), 3.77 (dd, $J = 3.4$ Hz, 6.8 Hz, 1H, CH), 3.89–4.17 (m, 2H, CH_2 , C-6'), 4.26–4.45 (m, 2H, 2 \times CH), 4.65 (2d, $J = 12.0$ Hz, CH_2 (Bn)), 5.08–5.16 (m, 2H, CH_2 =), 5.31–5.33 (m, 1H, CH), 5.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NH), 5.67–5.87 (m, 1H, CH=), 7.38–7.45 (m, 5H, 5 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.29 (CH_3 (Ac)), 23.75 (CH_3 (NAc)), 33.42 (CH_2 , C-3), 50.21 (CH, C-2'), 60.43 (CH_2 , C-6'), 67.36 (2 \times CH), 69.35 (CH), 72.53 (CH_2 (Bn)), 73.04 (CH), 74.17 (CH), 118.32 (CH_2 =), 128.45 (2 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 128.62 (2 \times $\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 129.06 ($\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 134.08 (CH=), 137.93 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 170.56 (C=O), 171.08 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3406.0 (O-H ν), 3072.0 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ ν), 2925.4 u. 2854.1 (CH , CH_2 ν), 1741.4 ($\text{C}=\text{O}$ ν), 1655.5 ($\text{C}=\text{O}$ ν), 1548.5 (N-H δ), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1236.1 (C-O ν), 1099.2 u. 1037.5 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H ν).–

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (377.18)	ber.:	C 63.64	H 7.21	N 3.71
	gef.:	C 63.51	H 7.33	N 3.68

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*,6'*R*)-[5'-(Acetylamino)-3'-(acetyloxy)-6'-allyl-4'-(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]methyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-pentenoat (196)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **195** (300 mg, 0.795 mmol), CH_2Cl_2 (12 ml),), D-BOC-Allylglycin (205 mg, 0.954 mmol), DCC (328 mg, 1.590 mmol), DMAP (97 mg, 0.795 mmol)

Ausbeute: 81 % (370 mg, 0.644 mmol)

R_f (EE) = 0.53

$[\alpha]_D^{20} = +42.60$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 2.04 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.07 (s, 3H, CH_3 (NAc)), 2.14–2.40 (m, 2H, CH_2), 2.51–2.64 (m, 2H, CH_2), 3.84 (dd, $J = 3.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H, CH), 4.14–4.31 (m, 4H, CH_2 , $2\times\text{CH}$), 4.35–4.45 (m, 1H, CH), 4.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, CH_2), 4.86–4.97 (m, 1H, CH), 5.06–5.21 (m, 6H, $2\times\text{CH}=\text{}$, $2\times\text{CH}$), 5.63–5.84 (m, 2H, $2\times\text{CH}=\text{}$), 7.33–7.45 (m, 5H, $5\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

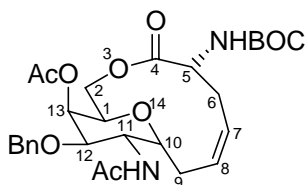
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.22 (CH_3 (Ac)), 23.58 (CH_3 (NAc)), 28.69 ($3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 34.59 (CH_2), 37.11 (CH_2), 49.96 (CH, C-5'), 53.28 (CH, C-2), 61.46 (CH_2), 67.47 ($2\times\text{CH}$), 71.89 (CH), 72.96 (CH_2 (Bn)), 74.66 (CH), 80.32 (C(BOC)), 118.08 ($\text{CH}_2=\text{}$), 119.55 ($\text{CH}_2=\text{}$), 128.27

(2×CH_(Bn)), 128.86 (3×CH_(Bn)), 132.71 (CH=), 133.87 (CH=), 138.13 (C_(Bn)), 155.56 (C=O), 170.43 (C=O), 172.27 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3073.8 u. 3021.5 (CH_{aromat} v), 2977.5 u. 2929.3 u. 2875.3 (CH, CH₂ v), 1745.2 (C=O v), 1714.4 (C=O v), 1656.5 (C=O v), 1509.9 (N-H δ), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1232.2 (C-O v), 1160.9 (C-O-C v), 1103.0 u. 1027.8 (CH=CH, C-H v).–

C ₃₀ H ₄₂ N ₂ O ₉ (574.28)	ber.:	C 62.70	H 7.37	N 4.87
	gef.:	C 62.72	H 7.36	N 4.88

(1R,5R,10R,11R,12R,13R,7Z)-11-(Acetylamino)-12-(benzyloxy)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-4-oxo-3,14-dioxabicyclo[8.3.1]tetradec-7-en-13-yl acetat (197)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **196** (350 mg, 0.609 mmol), CH₂Cl₂ (35 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156** (26 mg, 30.5·10⁻³ mmol)

Ausbeute: 86 % (286 mg, 0.524 mmol)

R_f (EE) = 0.32

$[\alpha]_D^{20} = +26.57$ (c = 0.35, CH₂Cl₂)

Smp: 162°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.37 (s, 9H, 3×CH₃ (BOC)), 1.85 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 1.93–1.97 (m, 2H, CH₂, 9-H), 2.00 (s, 3H, CH₃ (N_{Ac})), 2.28–2.36 (m, 1H, CHH 6-H), 2.53–2.67 (m, 1H, CHH 6-H), 3.55 (dd, *J* = 2.9 Hz, 6.9 Hz, 1H, 12-H), 3.81–3.92 (m, 1H, CH, 10-H), 4.12 (2d, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂, 2-H), 4.18–4.23 (m, 2H, 2×CH, 11-H, 1-H), 4.49–4.54 (m, 1H, 5-H), 4.60 (2d, *J* = 12.4 Hz, 2H, CH₂ (Bn)), 5.18–5.50 (m, 4H, 2×NH, 2×CH=), 7.20–7.35 (m, 5H, 5×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.22 (CH₃ (Ac)), 23.69 (CH₃ (N_{Ac})), 28.69 (3×CH₃ (BOC)), 30.69 (CH₂), 37.65 (CH₂), 50.56 (CH, C-11), 54.59 (CH, C-5), 63.42 (CH₂, C-2), 67.06 (CH, 130

C-13), 69.18 (CH, C-1), 69.74 (CH, C-10), 72.02 (CH₂), 74.63 (CH, C-12), 80.46 (C_(BOC)), 126.24 (CH=), 128.54 (2×CH_(Bn)), 128.63 (CH_(Bn)), 129.07 (2×CH_(Bn)), 131.67 (CH=), 137.95 (C_(Bn)), 155.14 (C=O), 170.74 (C=O), 170.83 (C=O), 171.32 (C=O).–

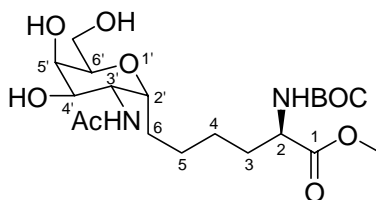
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033.2 (CH_{aromat} v), 2956.3 u. 2923.5 u. 2852.2 (CH, CH₂ v), 1741.4 (C=O v), 1712.4 (C=O v), 1644.9 (C=O v), 1511.9 (N-H δ), 1434.7 (CH₂, C-H δ), 1234.2 (C-O v), 1103.0 u. 1031.7 (CH=CH, C-H v).–

C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₉ (546.25)	Ber.: C 61.52	H 7.01	N 5.12
	Gef.: C 61.93	H 7.01	N 5.15

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Lactonöffnung mit Entschützung der Kohlenhydrat-Hydroxygruppen der Derivate **166** und **197** (AAV 7)

Das Makrolacton **166** oder **197** wird in absolutem Methanol gelöst und mit Pd/C (10 %) in einer Wasserstoff-Atmosphäre versetzt. Die Suspension wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und mit Natrium versetzt. Die Reaktionslösung wird weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit stark saurem Kationenaustauscher (Amberlit IR-120) neutralisiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels werden die reinen Produkte **188** oder **198** erhalten.

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*,6'*R*)-Methyl-6-[-3'-(acetylamino)-4',5'-dihydroxy-6'-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoat (**198**)



Hergestellt nach **AAV 7**

Eingesetzte Mengen: a) **197** (100 mg, 0.183 mmol), Methanol (5 ml), Pd/C (10 mg)

b) Methanol (5 ml), Na (10 mg, 0.435 mmol)

Ausbeute: 97 % (80 mg, 0.178 mmol)

$$[\alpha]_D^{20} = +79.16 \text{ (c = 0.48, MeOH)}$$

Smp: 187°C

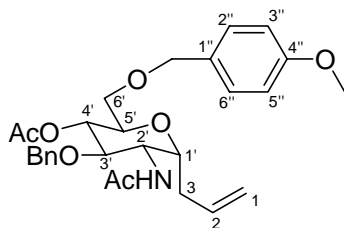
¹H-NMR (200 MHz, MeOH-d₄): δ [ppm] = 1.35–1.53 (m, 4H, 2×CH₂), 1.45 (s, 9H, 3×CH₃ (BOC)), 1.65–1.72 (m, 4H, 2×CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃ (N_{Ac})), 3.30–3.37 (m, 1H, CH), 3.59–3.70 (m, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, O-CH₃), 3.86–3.89 (m, 1H, CH), 3.97–4.17 (m, 2H, 2×CH), 4.20–4.28 (m, 1H, CH).–

¹³C-NMR (50 MHz, MeOH-d₄): δ [ppm] = 21.63 (CH₃ (N_{Ac})), 25.20 (CH₂), 25.47 (2×CH₂), 27.72 (3×CH₃ (BOC)), 31.57 (CH₂), 50.59 (CH, C-3'), 51.59 (O-CH₃), 53.95 (CH, C-2), 61.29 (CH₂), 68.57 (CH), 68.76 (CH), 72.28 (CH), 72.98 (CH), 79.81 (C_(BOC)), 157.13 (C=O), 172.74 (C=O), 174.23 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3448.0 (O-H v), 2958.2 u. 2919.7 u. 2863.7 (CH₂, CH v), 1760.6 (C=O v), 1674.8 (C=O v), 1632.4 (C=O v), 1522.5 (N-H δ), 1464.6 (CH₂, C-H δ), 1213.0 (C-O v) 1161.9 (C-OH v), 1034.6 (C-OH v).–

C ₂₀ H ₃₆ N ₂ O ₉ (448.24)	ber.: C 53.56	H 8.09	N 6.25
	gef.: C 53.56	H 8.05	N 6.26

3-(2'-Acetamido-4'-O-acetyl-3'-O-benzyl-2'-desoxy-6'-O-[4''-methoxybenzyl]-α-D-glucosyl)-1-propen (199)



Das GlcNAc-Derivat **192** (50 mg, 0.11 mmol) wird in Essigsäureanhydrid (1 ml) und absolutem Pyridin (1 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Eiswasser und gesättigter NaCl-Lösung (5 ml) versetzt. Die erhaltene wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 20 ml) und anschließend mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 %iger HCl-Lösung (2 × 20 ml) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt **199** wird nach säulenchromatographischer

Reinigung an Kieselgel als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 82 % (45 mg, 0.09 mmol) erhalten.

R_f (EE) = 0.49

$[\alpha]_D^{20} = +35.30$ ($c = 0.49$, CH_2Cl_2)

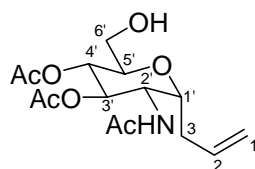
Smp: 135°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.04 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.11 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.18–2.43 (m, 2H, CH_2), 3.66–3.70 (m, 1H, CH), 3.71–3.75 (m, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, O- CH_3), 3.87–3.92 (m, 1H, CH), 3.98–4.05 (m, 1H, CH), 4.10–4.20 (m, 2H, CH, C-6'), 4.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.66 (s, 2H, CH_2 (Bn)), 5.00–5.17 (m, 3H, $\text{CH}_2=$, CH), 5.69–5.89 (m, 1H, $\text{CH}=$), 6.13 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, NH), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, AB, 2H $2\times\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, AB, 2H, $2\times\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 7.30–7.43 (m, 5H, $5\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.57 (CH_3 (Ac)), 23.80 (CH_3 (NAc)), 36.11 (CH_2), 47.76 (CH, C-2'), 55.68 (O- CH_3), 67.14 (CH_2 , C-6'), 67.39 (CH), 67.74 (CH), 72.61 (CH_2 (Bn)), 73.21 (CH_2 (PMB)), 74.55 (CH), 75.84 (CH), 114.20 ($2\times\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 118.00 ($\text{CH}_2=$), 127.99 ($2\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 128.33 ($\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 128.90 ($2\times\text{CH}_{(\text{PMB})}$), 129.78 ($2\times\text{CH}_{(\text{Bn})}$), 130.40 ($\text{C}_{(\text{PMB})}$), 134.10 ($\text{CH}=$), 137.83 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 159.64 ($\text{C}_{(\text{PMB})}$), 169.51 (C=O), 169.78 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3033.4 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2919.7 u. 2896.5 (CH, CH_2 v), 1739.4 (C=O v), 1650.7 (C=O v), 1515.7 (N-H δ), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1234.2 (C-O v), 1106.9 u. 1035.5 ($\text{CH}=\text{CH}$, C-H v).–

3-(2'-Acetamido-3',4'-di-O-acetyl-2'-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1-propen (140)



Das dreifach acetylierte GlcNAc-Derivat **78** (500 mg, 1.36 mmol) wird mit Lipase *Candida Cylindracea* (500 mg) in einem Gemisch aus Acetonitril (2 ml) und einem Phosphat-Puffer (pH 5, 13 ml) suspendiert. Die Suspension wird 72 Stunden bei 40°C gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) filtriert. Die erhaltene Lösung wird bis zur Trockne

eingengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält das Produkt **140** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 87 % (385 mg, 1.16 mmol).

R_f (EE) = 0.20

$[\alpha]_D^{20} = +34.3$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2)

Smp: 110°C

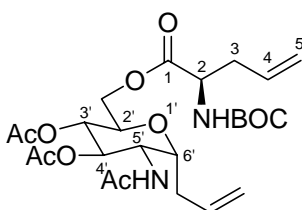
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.95 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 2.06 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$ (Ac, NAc)), 2.20–2.62 (m, 2H, CH_2 3-H), 3.52–3.74 (m, 3H, CH, CH_2 6'-H), 4.12–4.36 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$, 2'-H, 3'-H), 4.92–5.02 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$, 4'-H, 5'-H), 5.08–5.23 (m, 2H, CH_2 =), 5.66–5.87 (m, 1H, CH=), 6.17 (bs, 1H, NH).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.16 (CH_3 (Ac)), 21.26 (CH_3 (Ac)), 23.49 (CH_3 (NAc)), 31.63 (CH_2 , C-3), 51.77 (CH_2 , C-2'), 61.43 (CH_2 , C-6'), 69.05 (CH), 70.88 (CH), 72.01 (CH), 72.23 (CH), 118.22 (CH, C-2), 133.82 (CH_2 , C-1), 170.18 (C=O), 170.54 (C=O), 172.00 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3343.2 (O-H ν), 2939.1 (CH, CH_2 ν), 1740.4 (C=O_{Ester} ν), 1716.2 (C=O_{Ester} ν), 1653.5 (C=O_{Amid} ν), 1539.3 (N-H ν), 1378.2 u. 1278.4 (C-O ν), 1259.6 (C-O ν), 1243.3 (C-O ν), 1091.3 u. 1077.8 u. 1047.5 (CH=CH, C-H ν).–

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ (329.35)	ber.: C 54.70	H 7.04	N 4.25
	gef.: C 54.35	H 7.12	N 4.05

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*S*,6'*R*)-[5'-(Acetylamino)-3',4'-bis(acetyloxy)-6'-allyltetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]methyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-pentenoat (165)



Hergestellt nach **AAV 5**

Eingesetzte Mengen: **140** (100 mg, 0.302 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml), D-BOC-Allylglycin (78 mg, 0.362 mmol), DCC (127 mg, 0.604 mmol), DMAP (38 mg, 0.310 mmol)

Ausbeute: 76 % (120 mg, 0.228 mmol)

R_f (EE) = 0.45

$[\alpha]_D^{20} = +28.5$ (c = 1.00, CH₂Cl₂)

Smp: 121°C

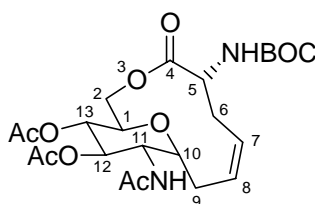
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.47 (s, 9H, 3×CH₃ (BOC)), 2.01 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.12 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.13 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.34–2.57 (m, 4H, 2×CH₂, 3-H, CH₂ (Allyl)), 3.84–4.07 (m, 1H, CH 2'-H), 4.10–4.30 (m, 3H, CH₂-OH, CH 6'-H), 4.37–4.41 (m, 1H, CH, 2-H), 4.88–4.94 (m, 1H, CH 5'-H), 5.01–5.10 (m, 2H, 2×CH, 4'-H, 3'-H), 5.11–5.20 (m, 4H, 2×CH₂=), 5.67–5.80 (m, 2H, 2×CH=), 5.91 (br-s, 1H, NH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.18 (CH₃ (Ac)), 21.25 (CH₃ (Ac)), 23.55 (CH₃ (NAC)), 28.67 (3×CH₃ (BOC)), 34.32 (CH₂ (Allyl)), 37.01 (CH₂, C-3), 50.16 (CH, C-5'), 53.27 (CH, C-2), 62.60 (CH₂-O), 68.12 (CH, C-6'), 69.94 (CH), 70.72 (CH), 71.47 (CH), 80.29 (C(BOC)), 118.22 (CH₂=), 119.69 (CH₂=, C-5), 132.65 (CH=), 133.68 (CH=, C-4), 155.52 (C=O(BOC)), 169.34 (C=O), 170.13 (C=O), 170.89 (C=O), 172.04 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033.4 (CH_{aromat} v), 2978.2 (CH, CH₂ v), 1752.5 (C=O(Ester) v), 1744.4 (C=O(Ester) v), 1717.2 (C=O(Ester) v), 1682.3 (C=O(Carbamat) v), 1655.8 (C=O(Amid) v), 1521.6 (N-H δ), 1292.2, 1242.4 u. 1226.3 (C-O v), 1182.4, 1153.6+1043.2 (CH=CH, C-H v).–

C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₁₀ (526.58)	ber.: C 57.02	H 7.27	N 5.32
	gef.: C 56.56	H 6.92	N 5.02

(1R,5R,10R,11S,12R,13R,7Z)-11-(Acetylamino)-12-(acetyloxy)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-oxo-3,14-dioxabicyclo[8.3.1]tetradec-7-en-13-yl acetat (166)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **165** (100 mg, 0.190 mmol), CH₂Cl₂ (12 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156** (3 mg, 9.5·10⁻³ mmol)

Ausbeute: 84 % (80 mg, 0.160 mmol)

R_f (EE) = 0.37

$[\alpha]_D^{20} = +48.55$ (c = 0.25, CH₂Cl₂)

Smp: 150°C

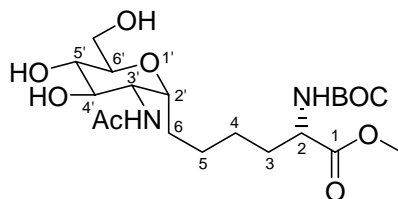
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.45 (s, 9H, 3×CH₃ (BOC)), 1.97 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.10 (s, 6H, 2×CH₃ (Ac, NAc)), 2.18–2.45 (m, 3H, CH₂ 6-H, CHH 9-H), 2.61–2.82 (m, 1H, CHH 9-H), 3.64–3.78 (m, 1H, CH 1-H), 4.06–4.45 (m, 5H, CH₂ 2-H, 3×CH, 5-H, 10-H, 11-H), 4.76–4.86 (m, 1H, CH), 5.04–5.10 (m, 1H, CH), 5.36–5.57 (m, 2H, 2×CH=, 7-H, 8-H), 5.67–5.72 (m, 1H, NH), 6.33 (br-s, 1H, NH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.09 (CH₃ (Ac)), 21.27 (CH₃ (Ac)), 23.41 (CH₃ (NAc)), 28.67 (3×CH₃ (BOC)), 30.07 (CH₂ C-9), 37.47 (CH₂, C-6), 51.96 (CH, C-11), 54.04 (CH, C-5), 63.54 (CH₂, C-2), 69.33 (CH), 69.94 (CH), 70.21 (CH), 71.76 (CH), 80.29 (C(BOC)), 127.08 (CH, C-7), 127.80 (CH, C-8), 155.33 (C=O_(Carbamat)), 170.11 (C=O), 170.63 (C=O), 170.88 (C=O).–

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033.4 (CH_{aromat} ν), 2974.4 u. 2937.7 (CH, CH₂ ν), 1747.2 (C=O_(Ester) ν), 1717.3 (C=O_(Ester) ν), 1701.5 (C=O_(Ester) ν), 1695.2 (C=O_(Carbamat) ν), 1685.1 (C=O_(Amid) ν), 1521.5 (N-H δ), 1242.3 (C-O ν), 1170.3 u. 1040.3 (CH=CH, C-H ν).–

C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₁₀ (498.53)	ber.: C 55.41	H 6.87	N 5.62
	gef.: C 55.52	H 6.41	N 5.26

(2*R*,2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*S*,6'*R*)-Methyl-6-[-3'-(acetylamino)-4',5'-dihydroxy-6'-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoat (188)



Hergestellt nach **AAV 7**

Eingesetzte Mengen: a) **166** (75 mg, 0.150 mmol), Methanol (5 ml), Pd/C (7 mg)

b) Methanol (5 ml), Na (13 mg, 0.565 mmol)

Ausbeute: 96 % (65 mg, 0.155 mmol)

$[\alpha]_D^{20} = +57.3$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2)

Smp: 140°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 1.46 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 1.23–1.73 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.00 (s, 3H, CH_3 (NAc)), 3.25–3.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.55–3.85 (m, 3H, $3\times\text{CH}$), 3.99–4.07 (m, 3H, $3\times\text{CH}$, 2-H, 2'-H, 3'-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 21.69 (CH_3 (NAc)), 24.94 (CH_2), 25.09 (CH_2), 25.54 (CH_2), 27.74 ($3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 31.57 (CH_2), 48.90 (CH, C-3'), 51.61 (CH, C-2), 53.93 (O-CH_3), 62.60 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 71.41 (CH, C-2'), 71.95 (CH, C-4'), 73.37 (CH, C-3'), 73.57 (CH, C-5'), 79.56 ($\text{C}_{\text{(BOC)}}$), 157.18 ($\text{C=O}_{\text{(BOC)}}$), 172.54 (C=O), 174.10 (C=O).–

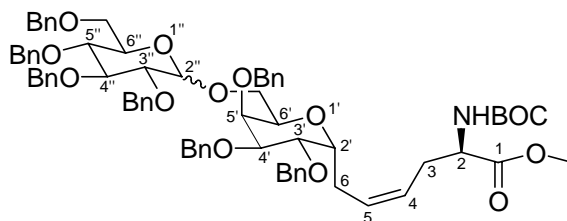
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3384.2 (O-H ν), 2933.3 u. 2866.2 (CH_2 , CH ν), 1740.4 ($\text{C=O}_{\text{(Ester)}}$ ν), 1717.2 ($\text{C=O}_{\text{(Ester)}}$ ν), 1670.6 ($\text{C=O}_{\text{(Carbamate)}}$ ν), 1637.8 ($\text{C=O}_{\text{(Amid)}}$ ν), 1541.2 (N-H δ), 1448.5 (CH_2 , C-H δ), 1367.7, 1242.6 (C-O ν), 1167.4, 1253.4 (CH, CH_2 , C-H ν), 1046.6 (C-OH ν).–

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (448.51)

ber.: C 53.56 H 8.09 N 6.25

gef.: C 53.22 H 8.15 N 6.03

(2*R*,2'*S*,3'*S*,3''*R*,4'*R*,4''*S*,5'*S*,5''*S*,6'*S*,6''*R*,4*Z*)-Methyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-{3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-[{3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2''-yl}oxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2'-yl}-4-hexenoate (**202/203**)



Der Kohlenhydratakzeptor **185** (50 mg, 0.074 mmol) wird mit dem Kohlenhydratdonor **201**^[127] (61mg, 0.089 mmol) in absolutem Dichlormethan (2 ml) gelöst und mit Trimethylsilyltriflat (1µl, 0.005 mmol) versetzt. Nach ca. 1 Stunde ist die Verknüpfungsreaktion vollständig und die Reaktion wird mit Wasser gequencht. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man ein Produktgemisch aus **202** und **203** als farbloses Öl in einer Gesamtausbeute von 68 % (61 mg, 0.050 mmol).

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.37

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.46 (s, 9H, 3×CH₃(BOC)), 2.22–2.55 (m, 4H, 2×CH₂), 3.48–4.22 (m, 13H, 2×CH₂, 9×CH), 3.66 (s, 3H, O-CH₃), 4.44–5.05 (m, 16H, 7×CH₂, 2×CH), 7.15–7.34 (m, 35H, 35×CH_(Bn)).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.76 (3×CH₃(BOC)), 35.87 (2×CH₂), 52.59 (O-CH₃), 53.56 (CH, C-2), 65.95 (CH₂), 69.17 (CH₂), 70.17 (CH), 72.01 (CH), 73.32–73.91 (4×CH₂), 74.47 (CH), 74.66 (CH₂), 75.21 (CH), 75.47 (CH₂), 76.14 (CH₂), 76.54 (CH), 78.06 (CH), 78.97 (C_(BOC)), 80.24 (CH), 82.53 (CH), 85.05 (CH), 97.45 (CH, C-2'), 104.41 (CH, C-2''), 126.44 (CH), 128.02–128.82 (35×CH_(Bn), CH=), 131.58 (C_(Bn)), 138.33–139.26 (7×C_(Bn)), 155.66 (C=O), 172.99 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062.4 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2923.5 u. 2869.5 (CH₂, CH v), 1745.2 (C=O_{Ester} v), 1716.3 (C=O_{Carbamat} v), 1496.4 (CH_{aromat} Rings.), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1365.3 (C-N_{Amid} v), 1259.2 (C-O_{Ester} v), 1095.3 (C-O-C_{Ether} v), 1027.8 (C-N v).–

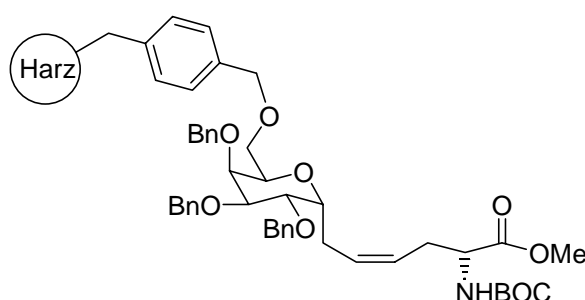
MS (DCI (+), NH₃, 8 mA/s); m/z (%): 1098 (100) [M⁺+2-BOC], 1008 (10) [M⁺+3-Bn-BOC], 918 (4), 604 (5), 558 (14), 391 (18), 330 (7) [M⁺+2-BOC-OCH₃-Bn-6OBn], 151 (25), 91 (51).–

$C_{73}H_{83}NO_{14}$ (1197.58)	ber.: C 73.16	H 6.98	N 1.17
	gef.: C 72.68	H 7.06	N 1.15

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8) zur Anknüpfung der Verbindung 185 an das Merrifield- und Wang-Harz

Das verwendete Harz in das Lösungsmittel *N,N*-Dimethylformamid gegeben und 30 Minuten zum Quellen stehen gelassen. Danach wird NaH, katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumiodid und die Aminosäure **185** zugegeben. Die Suspension wird 12 Stunden auf 100°C erhitzt und anschließend Filtriert. Das erhaltene Harz wird als erstes intensiv mit Wasser, danach mit Tetrahydrofuran und zum Schluß mit Dichlormethan gewaschen.

Anknüpfung an das Merrifield-Harz (207):

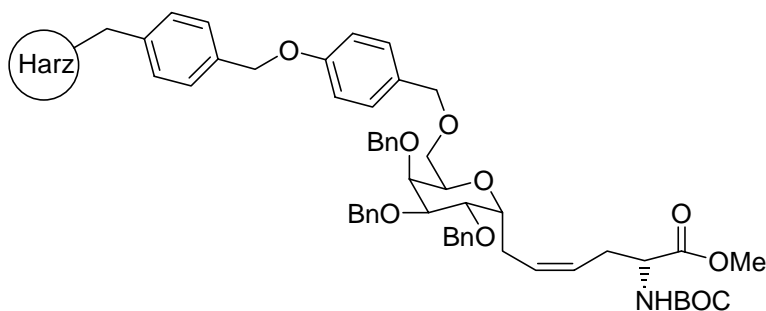


Hergestellt nach **AAX 8**

Eingesetzte Mengen: Merrifield-Harz (Belegung 0.85 mmol/g (200 mg, 0.17 mmol BnBr)), DMF (3 ml), NaH 60%ig (12 mg, 0.26 mmol), Bu₄NI (5 mg), Aminosäure **185** (138 mg, 0.20 mmol),

Beladung: 80 % (Massenzunahme = 92 mg, 0.136 mmol)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3081.6 u. 3023.8 (CH_{aromat} v), 2917.7 u. 2848.3 (CH₂, CH v), 1724.0 (C=O_{Ester} v), 1700.3 (C=O_{Carbamat} v), 1600.6, 1492.6 (CH_{aromat} Rings.), 1450.21 (CH₂, C-H δ), 1265.0 (C-O_{Ester} v), 1153.2 (C-O-C_{Ether} v).–

Anknüpfung an das Wang-Harz (206):

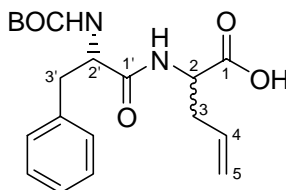
Hergestellt nach **AAV 8**

Eingesetzte Mengen: Wang-Harz (Belegung 1.4 mmol/g (100 mg, 0.14 mmol BnBr)), DMF (2 ml), NaH 60%ig (10 mg, 0.21 mmol), Bu₄NI (3 mg), Aminosäure **185** (100 mg, 0.15 mmol),

Beladung: 84 % (Massenzunahme = 79 mg, 0.12 mmol)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3081.6 u. 3022.8 (CH_{aromat} v), 2917.7 u. 2850.27 (CH₂, CH v), 1718.2 (C=O_{Ester} v), 1704.3 (C=O_{Carbamat} v), 1609.3, 1511.9 (CH_{aromat} Rings.), 1452.1 (CH₂, C-H δ), 1214.9 (C-O_{Ester} v), 1091.5 (C-O-C_{Ether} v).—

**(2'S)-2-({2'-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3'-phenylpropanoyl}amino)-4-pentensäure
(210/211)**



Zu einer Lösung von *N*-(*tert*-Butoxy-carbonyl)-L-phenylalanin (100 mg, 0.38 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (1 ml) wird bei -20°C *N*-Methylmorpholin (0.05 ml, 0.42 mmol) und Isobutylchloroformiat (0.054 ml, 0.42 mmol) gegeben. Nach 20 Minuten wird DL-Allylglycin (65.6 mg, 0.57 mmol), welches in einem Dioxan-Wasser Gemisch ((7/3) 0.4 ml) und Triethylamin (0.08 ml) gelöst ist, zugegeben. Der Reaktionsansatz wird noch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 1 N NaOH Lösung (1 ml) versetzt. Das Tetrahydrofuran wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand 3 × mit Ether (10 ml) extrahiert. Die wässrige

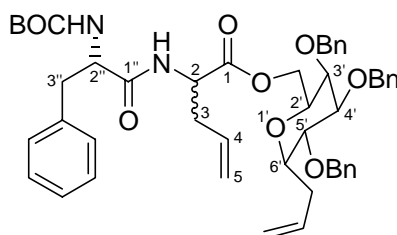
Phase wird mit einer gesättigten Citronensäure Lösung auf pH 4 angesäuert und erneut 3 x mit Ether (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die Produkte **210/211** werden als Gemisch in einer Gesamtausbeute von 87 % als farblose Öle (120 mg, 0.33 mmol) erhalten.

R_f (EE/AcOH = 98/2) = 0.52

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.25 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 2.47–2.58 (m, 2H, CH_2), 2.85–3.15 (m, 2H, CH_2), 4.45–4.76 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 4.93–5.21 (m, 2H, CH_2), 5.57–5.74 (m, 1H, CH), 7.08–7.35 (m, 5H, $5\times\text{CH}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.63 ($3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 36.47 (CH_2), 38.47 (CH_2), 52.21 (CH, C-2), 55.97 (CH, C-2'), 80.81 ($\text{C}_{(\text{BOC})}$), 119.75 ($\text{CH}_2=$), 127.28 ($\text{CH}_{(\text{Phe})}$), 128.96 ($2\times\text{CH}_{(\text{Phe})}$), 129.75 ($2\times\text{CH}_{(\text{Phe})}$), 132.43 ($\text{CH}=$), 136.91 ($\text{C}_{(\text{BOC})}$), 156.32 (C=O), 172.45 (C=O), 174.28 (C=O).–

(2'R,2''S,3'R,4'S,5'R,6'R)-[6'-Allyl-3',4',5'-tris(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2'-yl]methyl-2-({2''-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3''-phenylpropanoyl}amino)-4-pentenoat (212/213)



Eingesetzte Mengen: **210/211** (80 mg, 0.22 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), **139** (104 mg, 0.22 mmol), DCC (92 mg, 0.44 mmol), DMAP (27 mg, 0.22 mmol)

Ausbeute: 62 % (112 mg, 0.14 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.56

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$ (BOC)), 2.16–2.58 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2 3''-H), 3.54–3.67 (m, 1H, CH), 3.78–3.91 (m, 1H, CH), 4.03 (dd, J = 2.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, CH), 4.22–4.79 (m, 10H, CH_2 -Ester, $2\times\text{CH}_2$ (Bn), $2\times\text{CH}$, $2\times\text{CH}$ 2-H u.

2''-H), 4.88–5.22 (m, 6H, 2×CH₂=, CH₂(Bn)), 5.45–5.83 (m, 2H, 2×CH=), 6.47 (d, *J* = 7.8 Hz, NH), 7.23–7.49 (m, 20H, 20×CH_(Bn,Phe)).–

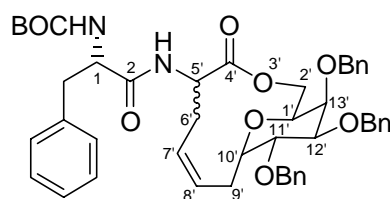
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.67 (3×CH₃(BOC)), 34.36 (CH₂), 37.30 (CH₂), 38.70 (CH₂, C-3''), 52.17 (CH, C-2), 56.22 (CH, C-2''), 62.26 (CH₂), 68.71 (CH), 71.93 (CH₂(Bn)), 72.36 (CH), 72.73 (CH₂(Bn)), 73.00 (CH₂(Bn)), 73.86 (CH), 76.57 (CH), 80.56 (C(BOC)), 117.42 (CH₂=), 119.59 (CH₂=), 127.33–129.82 (20×CH_(Bn,Phe)), 132.41 (CH=), 135.19 (CH=), 137.10 (C(Phe)), 138.33 (C(Bn)), 138.41 (C(Bn)), 138.46 (C(Bn)), 155.69 (C=O), 171.23 (C=O), 171.57 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064.3 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2931.2 u. 2859.9 (CH₂, CH v), 1737.5 (C=O_{Ester} v), 1716.3 (C=O_{Carbamat} v), 1662.3 (C=O_{Amid} v), 1519.6 u. 1496.4 (CH_{aromat} Rings.), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1267.0 u. 1259.2 (C-O v), 1099.2 (C-O-C_{Ether} v), 1049.0 (CH=CH, C-H v), 1027.8 (C-N v).–

MS (DCI (–), NH₃, 8 mA/s); *m/z* (%): 817 (19) [M⁺-1], 727 (84) [M⁺-1-Bn], 653 (96), 564 (13), 636 (18) [M⁺-2Bn], 424 (76), 361 (100) [C₁₉H₂₅N₂O₅⁺], 264 (21) [C₁₄H₁₉N₂O₃⁺], 121 (100).–

C ₄₈ H ₅₈ N ₂ O ₉ (818.41)	ber.: C 71.86	H 7.14	N 3.42
	gef.: C 71.68	H 7.32	N 3.54

(1*S*,1'*S*,10'*S*,11'*S*,12'*R*,13'*S*,7'*Z*)-tert-Butyl-1-benzyl-2-oxo-2-{[11',12',13'-tris(benzyloxy)-4'-oxo-3',14'-dioxabicyclo[8.3.1]tetradec-7'-en-5'-yl]amino}ethylcarbamate (214/215)



Hergestellt nach **AAV 6**

Eingesetzte Mengen: **212/213** (60 mg, 0.073 mmol), CH₂Cl₂ (8 ml), 2 × Grubbs-Kat. **156** (3 mg, 3.6·10⁻³ mmol)

Ausbeute: 82 % (48 mg, 0.060 mmol)

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.34

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.45 (s, 9H, 3×CH₃(BOC)), 2.20–2.75 (m, 4H, 2×CH₂), 2.96–3.18 (m, 2H, CH₂-Phe), 3.46–3.72 (m, 2H, 2×CH), 3.88–4.01 (m, 3H, CH, CH₂), 4.34–4.38 (m, 1H, CH), 4.48–5.13 (m, 9H, 3×CH₂(Bn), 2×CH=, CH), 5.32–5.53 (m, 2H, 2×CH=), 6.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 7.20–7.52 (m, 20H, 20×CH_(Bn,Phe)).–

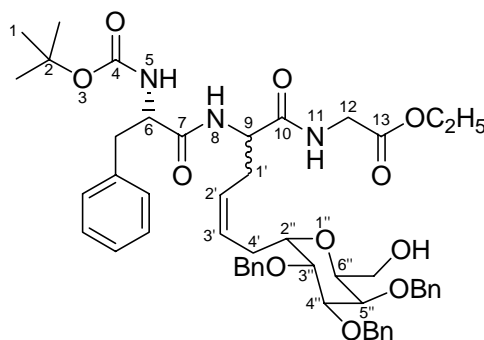
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.04 (CH₂), 28.66 (3×CH₃(BOC)), 30.41 (CH₂), 37.17 (CH₂), 39.36 (CH₂), 53.00 (CH, C-1), 56.04 (CH, C-5'), 65.39 (CH₂, C-2'), 70.47 (CH), 72.01 (CH), 74.13 (3×CH₂(Bn)), 74.40 (CH), 77.41 (CH), 77.52 (CH), 80.69 (C_(BOC)), 122.77 (CH=), 128.07–129.79 (20×CH_(Bn,Phe)), 133.85 (CH=), 137.10 (C_(Phe)), 138.43 (C_(Bn)), 138.65 (C_(Bn)), 138.73 (C_(Bn)), 155.69 (C=O), 171.11 (C=O), 171.60 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062.4 u. 3029.6 (CH_{aromat} v), 2927.4 u. 2867.6 (CH₂, CH v), 1741.4 (C=O_{Ester} v), 1712.4 (C=O_{Carbamate} v), 1675.8 (C=O_{Amid} v), 1496.4 (CH_{aromat} Rings.), 1454.0 (CH₂, C-H δ), 1367.2 (C-N_{Amid} v), 1251.5 (C-O_{Ester} v), 1091.5 (C-O-C_{Ether} v), 1027.8 (C-N v).–

MS (DCI (+), NH₃, 8 mA/s); *m/z* (%): 791 (91) [M⁺+1], 691 (93) [M⁺+2-BOC], 599 (14) [M⁺+1-BOC-Bn], 575 (5) [M⁺-1-2OBn], 391 (5) [(BOC-Phe-C₆H₈NO₂)-1+NH₄⁺], 265 (25) [BOC-Phe-NH⁺], 237 (33), 121 (90), 91 (100) [Bn].–

C ₄₇ H ₅₄ N ₂ O ₉ (790.38)	ber.: C 71.37	H 6.88	N 3.54
	gef.: C 70.96	H 6.90	N 3.51

(2''S,2'Z,3''S,4''R,5''S,6S,6''S,2'Z)-Ethyl-6-benzyl-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-9-{4'-[3'',4'',5''-tris(benzyloxy)-6''-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2''-yl]-2'-butenyl}-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-olate (216/217)



Die Verbindungen **214/215** (50 mg, 0.063 mmol) werden in 0.1 M NaOH (1 ml) und Tetrahydrofuran (1 ml) gelöst. Die Reaktionslösung wird ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt und nach vollständiger Lactonöffnung mit 0.1 % iger HCl-Lösung neutralisiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ether (10 ml) aufgenommen. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser wird über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt.

Die erhaltene freien Säuren werden in *N,N*-Dimethylformamid (1 ml) aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Zu der Reaktionsmischung wird Glycinmethylester Hydrochlorid (11 mg, 0.076 mmol), Cyanodiethylphosphonat (0.02 ml, 0.076 mmol) und Triethylamin (0.03 ml, 0.152 mmol) zugesetzt. Der Reaktionsansatz wird nun auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ether (10 ml) verdünnt und mit 1 M KHSO_4 Lösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet, eingengt und säulenchromatographisch (PE/EE = 1/1) gereinigt. Man erhält die Verbindungen **216/217** in 82 % Ausbeute (46 mg, 0.052 mmol) als leicht gelbes Öl.

$$R_f(\text{EE}) = 0.57$$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{BOC})$), 2.07–2.67 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.96–3.20 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{Phe})$), 3.45–3.63 (m, 1H, CH), 3.78–3.91 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2$, CH), 4.07–4.21 (m, 6H, CH_2 , $4 \times \text{CH}$), 4.28–4.37 (m, 1H, CH), 4.52–4.91 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2(\text{Bn})$), 5.36–5.51 (m, 2H, $2 \times \text{CH=}$), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.24–7.36 (m, 20H, $2 \times \text{CH}_{(\text{Bn,Phe})}$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.54 (CH_3), 28.66 ($3 \times \text{CH}_3(\text{BOC})$), 29.94 (CH_2), 34.77 (CH_2), 39.24 ($\text{CH}_2(\text{Phe})$), 41.60 (CH_2 , C-12), 52.41 (CH, C-9), 56.70 (CH, C-6), 61.71 (CH_2), 62.00 (CH_2), 70.42 (CH), 73.31 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.59 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 73.72 ($\text{CH}_2(\text{Bn})$), 74.46 (CH), 75.08 (CH), 77.16 (CH), 77.30 (CH), 80.72 ($\text{C}(\text{BOC})$), 126.35 (CH=), 127.25–129.78 ($20 \times \text{CH}_{(\text{Bn,Phe})}$), 132.11 (CH=), 138.58 ($\text{C}_{(\text{Phe})}$), 138.66 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.79 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 138.91 ($\text{C}_{(\text{Bn})}$), 156.26 (C=O), 170.38 (C=O), 171.63 (C=O), 171.88 (C=O).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062.4 u. 3029.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ v), 2927.4 u. 2854.1 (CH_2 , CH v), 1749.1 ($\text{C=O}_{\text{Ester}}$ v), 1716.3 ($\text{C=O}_{\text{Carbamat}}$ v), 1683.5 (C=O_{Amid} v), 1652.7 (C=O_{Amid} v), 1538.9 (N-H δ), 1496.4 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$ Rings), 1454.0 (CH_2 , C-H δ), 1367.2 (C-N_{Amid} v), 1259.2 ($\text{C-O}_{\text{Ester}}$ v), 1097.3 ($\text{C-O-C}_{\text{Ether}}$ v), 1031.6 (C-N v).–

MS (DCI (+), NH_3 , 8 mA/s); m/z (%): 894 (30) [$\text{M}^+ + 1$], 794 (15) [$\text{M}^+ + 2 - \text{BOC}$], 611 (4) [$\text{M}^+ + 1 - \text{BOC} - 2\text{Bn}$], 448 (13), 391 (11) [$(\text{BOC-Phe-C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}) + \text{NH}_4^+$], 265 (22) [BOC-Phe-NH^+], 208 (60), 104 (100), 71 (35).–

6 Literatur

- [1] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 851–867.
- [2] S. Waffenschmidt, L. Jaenicke, *Chemie in unserer Zeit* **1991**, *25*, 29–43.
- [3] D. Voet, J. Voet, *Biochemistry*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [4] J. C. Paulson, *Interaction of animal viruses with cell surface receptors*, Academic Press, New York, **1984**, Bd. 2, S. 131.
- [5] T. Feizi, *Nature* **1985**, *314*, 53–57.
- [6] N. Sharon, H. Lis, *Spektrum der Wissenschaft* **1993**, *3*, 60–74.
- [7] N. Sharon, H. Lis, *Signale und Kommunikation*, Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg, **1993**, S. 32–40.
- [8] L. A. Marcaurelle, C. R. Bertozzi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1384–1390.
- [9] O. Seitz, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 214–246.
- [10] H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297–311.
- [11] D. A. Cumming, *Glycobiol.* **1991**, *1*, 115–128.
- [12] T. Bar, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 185–187.
- [13] T.-C. Wu, P. G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4819–4823.
- [14] T. Haneda, P. G. Goekjian, S. H. Kim, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 490–498.
- [15] M. Gerz, H. Matter, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 311–313.
- [16] L. Käsbeck, H. Kessler, *Liebigs Ann.* **1997**, 165–167.
- [17] P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446–2471.
- [18] C. R. Bertozzi, D. G. Cook, W. R., Gonzalez-Scarano, F. Kobertz, M. D. Bednarski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10639–10641.
- [19] C. R. Bertozzi, P. D. Hoeprich, M. D. Bednarski, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6092–6094.
- [20] L.-X. Wang, M. Tang, T. Suzuki, K. Kitajima, S. Inoue, J.-Q. Lee, Y. C. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11137–11146.
- [21] E. Weller, T. Gustafsson, J. Bäcklund, Holmdahl R., J. Kihlberg, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 272–280.
- [22] J. Broddefalk, M. Forsgren, I. Sethson, J. Kihlberg, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8948–8953.
- [23] J. Broddefalk, T., J. Bäcklund, F. Almqvist, M. Johansson, Holmdahl R., J. Kihlberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7676–7683.
- [24] G. D. Davis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3215–3237.
- [25] R. R. Koganty, M. A. Reddish, B. M. Longenecker, *Glycopeptides in the Immunotherapy of Cancer* in D. G. Large, C. D. Warren, *Glycopeptides and Related Compounds*, Marcel Dekker, Inc., New York, **1997**, Kap. 15, S. 707–743.

- [26] B. Liebe, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 629–631.
- [27] L. A. Marcaurelle, L. S. Mizoue, J. Wilken, L. Oldham, S. B. H. Kent, T. M. Handel, C. R. Bertozzi, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1129–1132.
- [28] H. Herzner, T. Reipen, M. Schultz, H. Kunz, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4495–4537.
- [29] S. Patton, S. J. Gendler, A. P. Spicer, *Biochim Biophys Acta* **1995**, 507–424.
- [30] C. Grandjean, H. Grass-Masse, O. Melnyk, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 230–239.
- [31] P. Arya, K. M. K. Kutterer, H. Qin, J. Roby, M. L. Barnes, *Bioorg. Med. Lett.* **1998**, *8*, 1127–1132.
- [32] R. Roy, M.-B. Baek, K. Rittenhouse-Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1809–1816.
- [33] J. R. Allen, C. R. Harris, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1890–1897.
- [34] S. D. Kuduk, J. B. Schwarz, X.-T. Chen, P. W. Glunz, D. Sames, G. Ragupathi, P. O. Liverstone, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12474–12485.
- [35] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482–1522.
- [36] T. K. Lindhorst, *Spektrum der Wissenschaft* **2000**, 16–18.
- [37] R. Roy, *Curr. Opin. Struc. Bio.* **1996**, *6*, 692–702.
- [38] L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Curr. Opin. Chem. Bio.* **2000**, *4*, 696–703.
- [39] Y. Du, R. J. Linhardt, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913–9959.
- [40] A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395–4421.
- [41] A. D. Campbell, D. E. Paterson, T. M. Raynham, J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 1599–1600.
- [42] P. S. Belica, R. W. Franck, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8225–8228.
- [43] D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1998**, 955–956.
- [44] D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2507–2516.
- [45] A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2827–2832.
- [46] A. Dondoni, G. Mariotti, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3483–3487.
- [47] P. LeSimple, J. M. Beau, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 289–300.
- [48] M. Hoffmann, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6067–6070.
- [49] F. Burkhart, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1240–1241.
- [50] M. Hoffmann, H. Kessler, *Tetrahedron* **1997**, *38*, 1903–1906.
- [51] B. Westermann, A. Walter, N. Diedrichs, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3554–3556.
- [52] U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bardenhagen, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5293–5305.
- [53] R. M. Williams, *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 11–23.
- [54] R. M. Williams, M. N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276–9286.

- [55] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390–5398.
- [56] D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277–5292.
- [57] M. Brinkmann, *Dissertation*, Paderborn, **1992**.
- [58] K. B. G. Torrsell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1988**.
- [59] S. W. Baldwin, B. G. Young, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6819–6822.
- [60] O. Tamura, T. Kuroki, Y. Sakai, J.-i. Takizawa, J. Yoshino, Y. Morita, N. Mita, K. Gotanda, M. Sakamota, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 895–898.
- [61] N. Katagiri, M. Okada, Y. Morishita, C. Kaneko, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5725–5746.
- [62] A. Grundler, *Dissertation*, Wuppertal, **1997**.
- [63] M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545–8599.
- [64] M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.
- [65] G. A. Kraus, M. T. Molina, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 752–753.
- [66] A. P. Kozikowski, K. L. Sorgi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1563–1566.
- [67] A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383–2386.
- [68] A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223–232.
- [69] A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482.
- [70] J. D. Rainier, J. M. Cox, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2707–2709.
- [71] K. Toshima, G. Matsuo, T. Ishizuka, Y. Ushiki, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307–2313.
- [72] M. Takhi, A. A.-H. Abdel-Rahman, R. R. Schmidt, *Synlett* **2001**, 427–429.
- [73] E. Ayadi, S. Czernecki, J. Xie, *Chem. Commun.* **1996**, 347–348.
- [74] T. Fuchss, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1998**, 753–758.
- [75] D. Horten in *General Carbohydrate Methodes* (Hrsg.: R. L. Whistler, J. N. B. Miller), Academic Press, New York, London, **1972**, Bd. 6, S. 282–285.
- [76] B. A. Roe, C. G. Boojamra, J. L. Griggs, C. R. Bertozzi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6442–6445.
- [77] J. Cui, D. Horten, *Carbohydr. Res.* **1998**, *309*, 319–330.
- [78] A. Vogt, H.-J. Altenbach, M. M. Kirschbaum, G. Hahn, M. S. P. Matthäus, A. R. Herrmann, EP976721, **2000**.
- [79] R. D. Little in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon Press, New York, **1991**, Bd. 5.
- [80] F. Degioris, M. Lombardo, C. Trombini, *Synthesis* **1997**, 1243–1245.

- [81] F. Cardona, S. Valenza, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319–1323.
- [82] P. DeShong, J. M. Leginus, S. W. Lander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 574–576.
- [83] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 571–592.
- [84] M. Jung, G. Offenbächer, J. Retey, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1915–1921.
- [85] R. N. Natale, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5009–5012.
- [86] G. E. Keck, T. T. Wagner, S. F. McHardy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755–11772.
- [87] L. E. Overmann, B. N. Rogers, J. E. Tellew, W. C. Trenkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159–7160.
- [88] G. E. Keck, S. F. McHardy, T. T. Wager, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7419–7422.
- [89] E. M. Khalil, A. Pradhan, W. H. Ojala, W. B. Gleason, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2977–2987.
- [90] Y. Yamamoto, W. Ito, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5415–5423.
- [91] D. J. Hallett, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 657–658.
- [92] M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nouguier, L. Stella, *Synlett* **1998**, 780–782.
- [93] C. N. Meltz, R. A. Volkmann, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4503–4506.
- [94] T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3889–3890.
- [95] D. M. Piatak, E. Caspi, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3935–3938.
- [96] M. Hoffmann, *Dissertation*, München, **1996**.
- [97] R. F. Ferrier, R. H. Furneaux, *Methods in Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 251–253.
- [98] E. Marcantoni, M. Petrini, O. Polimanti, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561–3562.
- [99] R. W. Murray, K. Iyanar, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099–8102.
- [100] R. C. Bernotas, J. S. Sabol, L. Sing, D. Friederich, *Synlett* **1999**, 653–655.
- [101] G. Descotes, J. Ramaza, J.-M. Basset, S. Pagano, E. Gentil, J. Banoub, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10903–10920.
- [102] Y.-J. Hu, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3305–3308.
- [103] M. Jorgensen, P. Hardwiger, R. Madsen, A. E. Stütz, T. M. Wrodnigg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 565–588.
- [104] R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519–529.
- [105] A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803.
- [106] S.-C. Hung, C.-C. Lin, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5419–5422.
- [107] W. R. Kobertz, C. R. Bertozzi, M. D. Bednarski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1894–1997.
- [108] I. Gedrath, *Dissertation*, Paderborn, **1996**.
- [109] I. Kortmann, B. Westermann, *Synthesis* **1995**, 931–933.

- [110] N. Diedrichs, *Dissertation*, Paderborn, **1999**.
- [111] H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137–4140.
- [112] H. Kunz, J. Zimmer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2907–2910.
- [113] R. Dominique, B. Liu, S. K. Das, R. Roy, *Synthesis* **2000**, 862–868.
- [114] J. S. Bajwa, J. Slade, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6025–6028.
- [115] L. Cipolla, B. L. Ferla, L. Lay, F. Peri, F. Nicotra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 295–303.
- [116] M. A. Nashed, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 43–61.
- [117] M. A. Nashed, R. El-Sokkary, L. Rateb, *Carbohydr. Res.* **1984**, *131*, 47–52.
- [118] D. Chaplin, D. H. G. Crout, S. Bornemann, D. W. Hutchinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 235–237.
- [119] S. S. R. Rana, J. J. Barlow, K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* **1981**, *91*, 149–157.
- [120] V. Pozsgay, J.-R. Brisson, H. J. Jennings, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3377–3385.
- [121] N. K. Christensen, M. Petersen, P. Nielsen, J. P. Jacobsen, C. E. Olsen, J. Wengel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5458–5463.
- [122] H.-P. Wessel, T. Iversen, Bundale D. R., *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 5–21.
- [123] L. Tarantini, D. Monti, L. Panza, D. Prosperi, S. Riva, *J. Mol. Catal. B-Enzym* **2001**, *11*, 343–348.
- [124] S. Riva, B. Sennino, F. Zambianchi, B. Danieli, L. Panza, *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 525–531.
- [125] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Ross, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343–1357.
- [126] R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3353–3356.
- [127] R. R. Schmidt, M. Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1249–1256.
- [128] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091–2157.
- [129] D. Stones, D. J. Miller, M. W. Beaton, T. J. Rutherford, D. Gani, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4875–4878.
- [130] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333–9336.
- [131] D. R. Williams, D. L. Brown, J. W. Benbow, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923–1925.
- [132] J. M. Schlatter, R. H. Mazur, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2851–2852.
- [133] O. Kanie, G. Grotenbreg, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4719–4721.
- [134] S. W. King, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4780–4782.
- [135] A. D. Abell, M. D. Oldham, J. M. Taylor, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1214–1220.
- [136] T. Shioiri, Y. Terao, N. Irako, T. Aoyama, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15701–15710.

- [137] Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**.
- [138] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [139] D. Friedel, *Dissertation*, Paderborn, **1989**.
- [140] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.

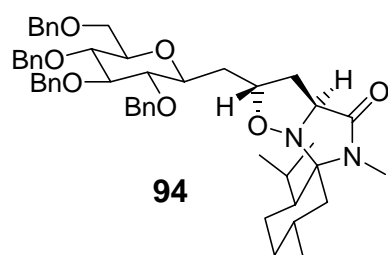
7 Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcCl	Acetylchlorid
AIBN	Azoisobuttersäurenitril
Ala	Alanin
AllylTMS	Allyltrimethylsilan
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOC ₂ O	<i>tert</i> -Butoxycarbonylanhydrid
bs	breites Singulett
c	Konzentration
d	Dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	doppeltes Dublett
DDQ	Dichlordicyanoquinon
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
GalNAc	<i>N</i> -Acetyl-galactosamin
GlcNAc	<i>N</i> -Acetyl-glucosamin
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
His	Histidin
HPLC	High-Pressure Liquid Chromatographie
Hyp	Hydroxyprolin
Hz	Herz
Ile	Isoleucin
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid

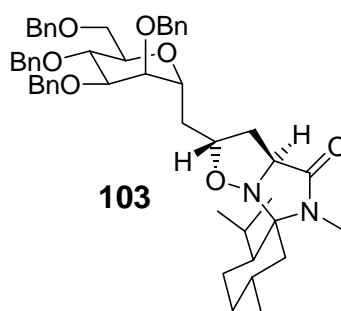
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Lys	Lysin
m	Multipllett
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MSCl	Methylsulfonylchloris
NMR	Nuclear Magnetig Resonance
PE	Petrol-Ether (50–70)
Phe	Phenylalanin
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	part per million
Pro	Prolin
R _f	Relative Wandergeschwindigkeit
s	Singulett
Ser	Serin
t	Triplett
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat
ÜZ	Übergangszustand
Val	Valin
$[\alpha]_D^{20}$	Drehwert bei 20°C
ν	Streckschwingung
δ	Deformationsschwingung

8 Strukturverzeichnis

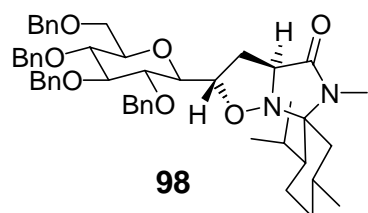
In diesem Kapitel sind lediglich die wichtigsten Strukturen der Dissertation aufgeführt.



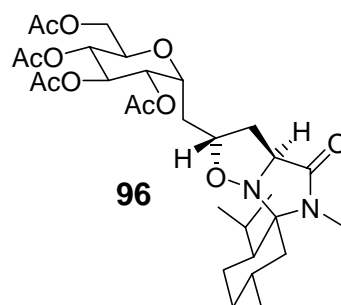
Seite
28, 63,
72 (Syn.)



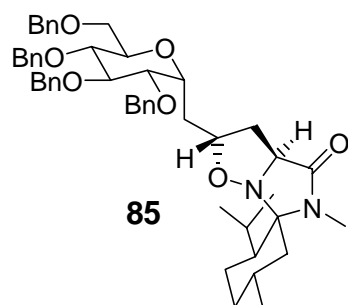
Seite
28, 29, 63,
78 (Syn.)



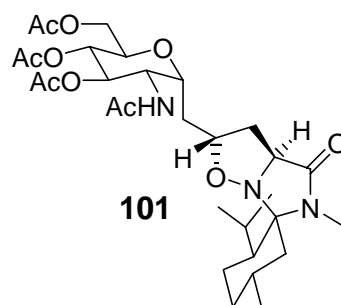
28, 29, 63,
73 (Syn.)



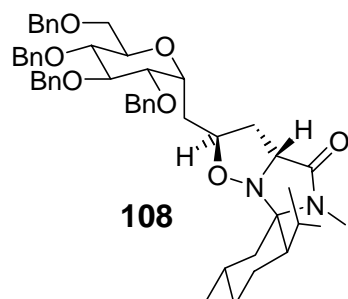
28, 63,
79 (Syn.)



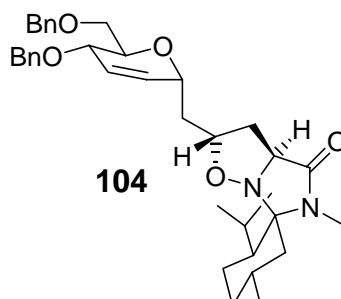
22, 25, 29,
30, 31, 32,
63,
75 (Syn.)



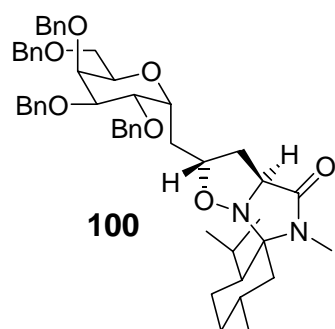
28, 63,
81 (Syn.)



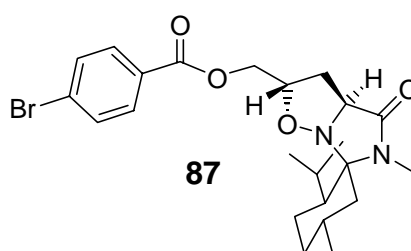
30, 63,
76 (Syn.)



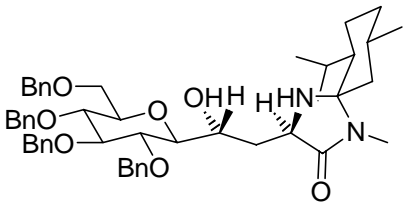
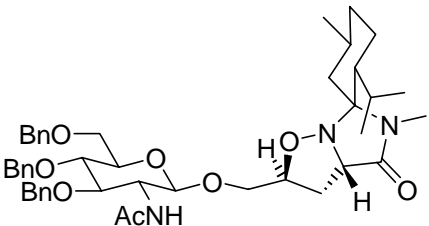
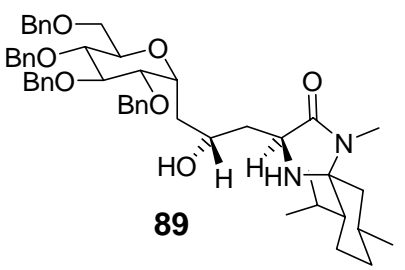
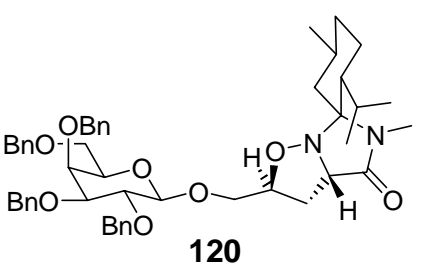
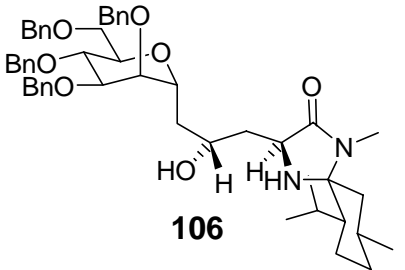
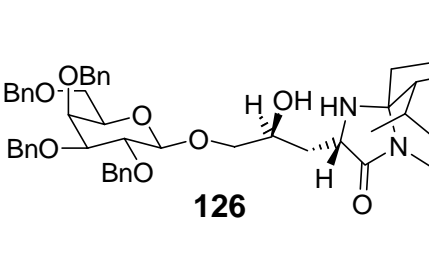
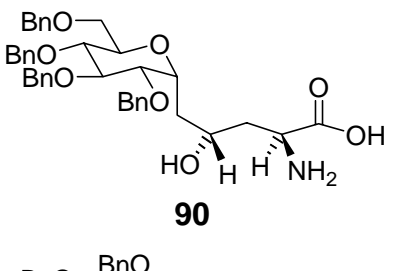
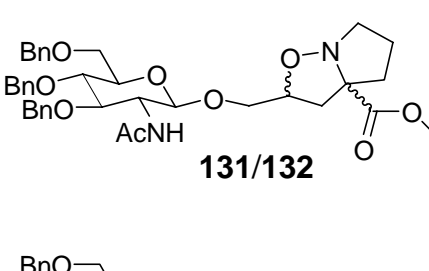
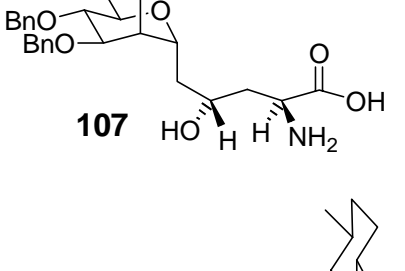
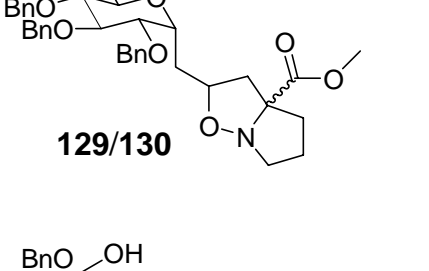
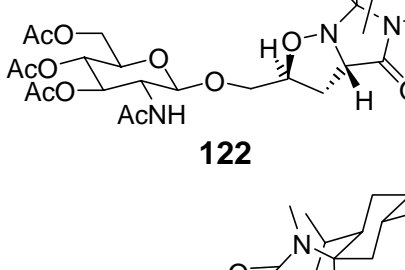
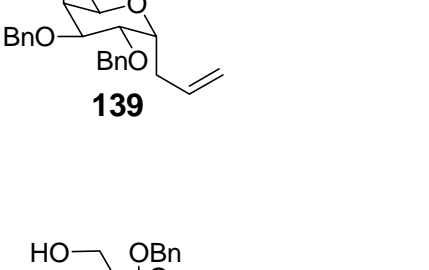
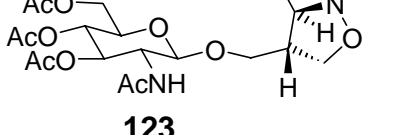
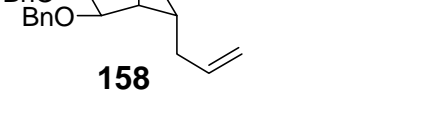
63,
82 (Syn.)

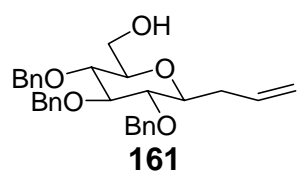


28, 63,
77 (Syn.)

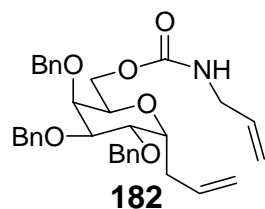
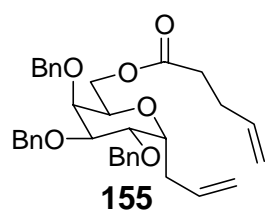
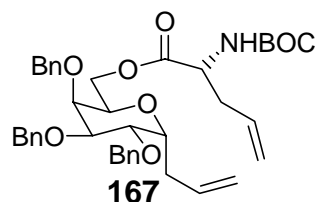
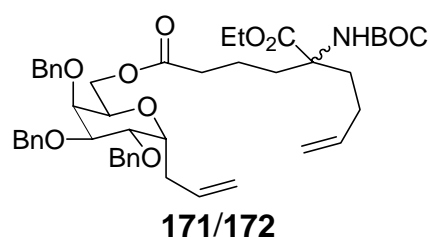
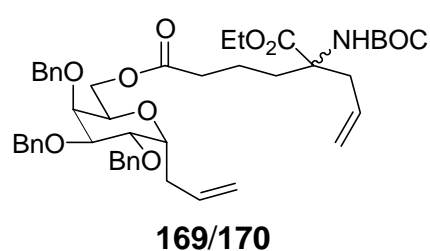
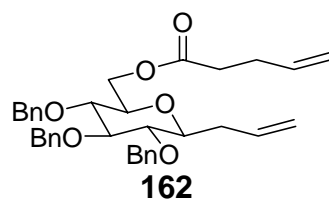
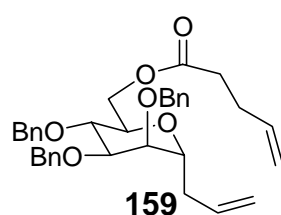
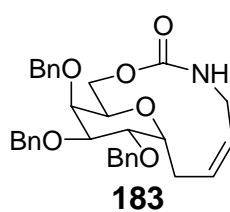


23, 24,
83 (Syn.)

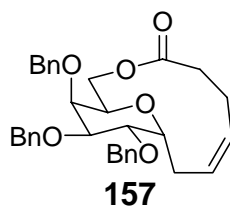
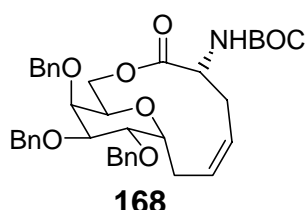
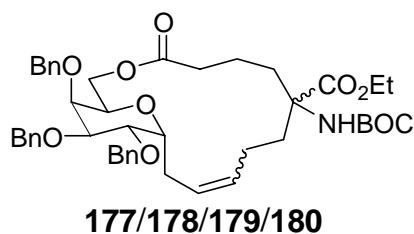
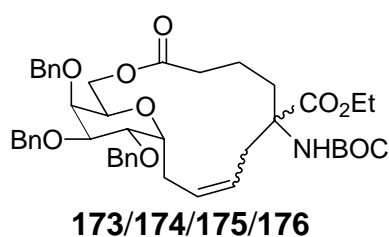
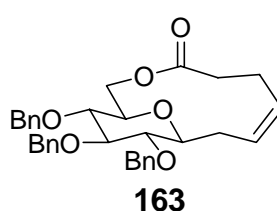
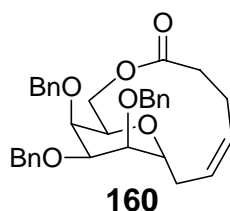
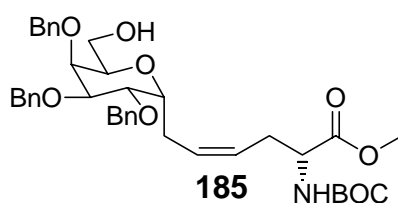
	Seite 29, 63, 85 (Syn.)		Seite 37, 63, 93 (Syn.)
	25, 27, 34, 63, 86 (Syn.)		35, 37, 63, 94 (Syn.)
	29, 63, 87 (Syn.)		37, 63, 95 (Syn.)
	25, 27, 29, 63, 89 (Syn.)		39, 96 (Syn.)
	29, 63, 90 (Syn.)		39, 65, 97 (Syn.)
	36, 63, 91 (Syn.)		42, 44, 45, 46, 47, 98 (Syn.)
	36, 63, 91 (Syn.)		45, 99 (Syn.)

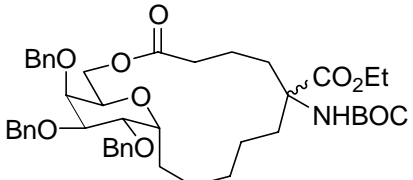
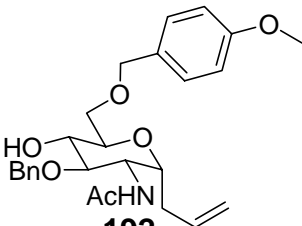
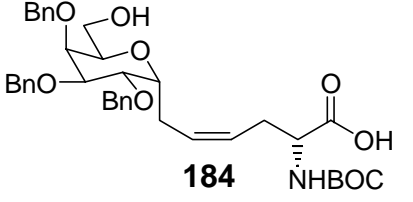
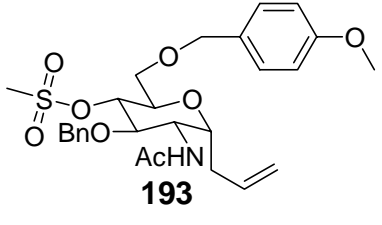
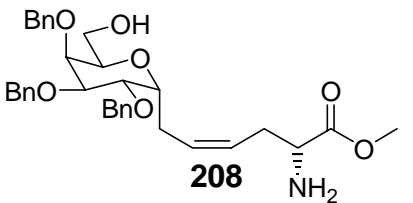
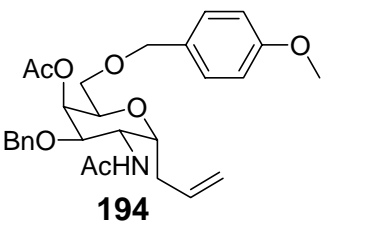
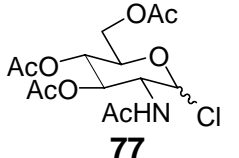
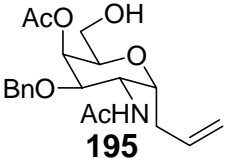
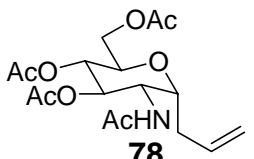
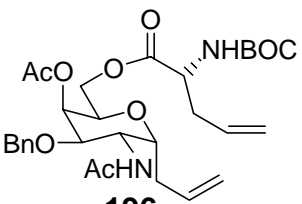
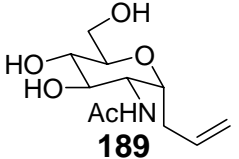
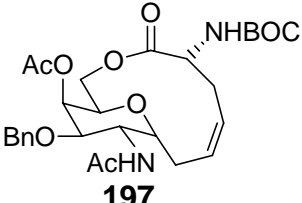
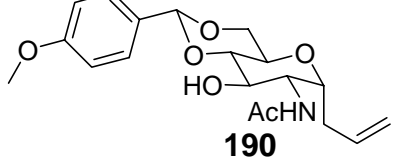
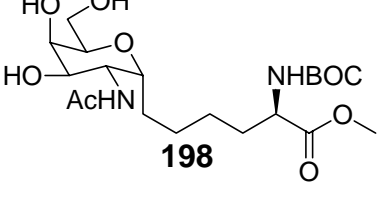
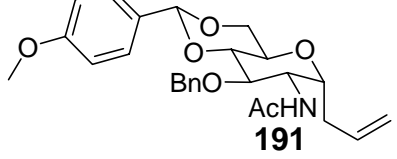
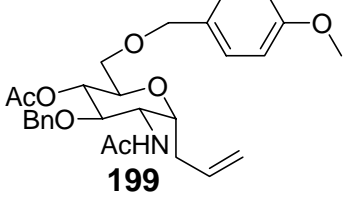


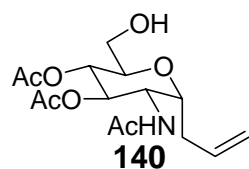
Seite

45,
101 (Syn.)48,
100 (Syn.)44,
102 (Syn.)46,
103 (Syn.)47,
104 (Syn.)47,
105 (Syn.)45,
106 (Syn.)45,
107 (Syn.)

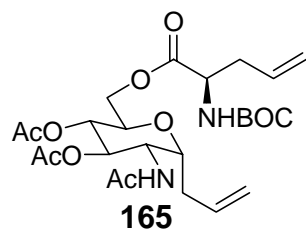
Seite

48,
108 (Syn.)44,
109 (Syn.)46, 49,
110 (Syn.)47, 50,
111 (Syn.)47,
112 (Syn.)45,
113 (Syn.)45,
114 (Syn.)49, 56, 57,
58, 60,
115 (Syn.)

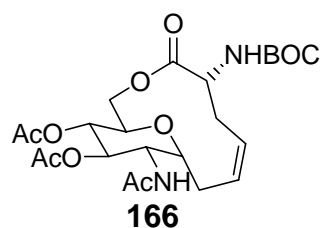
 186/187	Seite 50, 116 (Syn.)	 192	Seite 53, 124 (Syn.)
 184	49, 60, 117 (Syn.)	 193	53, 125 (Syn.)
 208	60, 118 (Syn.)	 194	53, 126 (Syn.)
 77	20, 119 (Syn.)	 195	53, 128 (Syn.)
 78	53, 120 (Syn.)	 196	53, 129 (Syn.)
 189	52, 53, 121 (Syn.)	 197	53, 130 (Syn.)
 190	53, 122 (Syn.)	 198	53, 131 (Syn.)
 191	53, 123 (Syn.)	 199	55, 132 (Syn.)



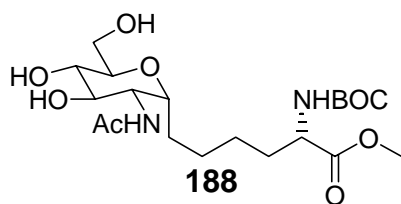
Seite
42, 45,
133 (Syn.)



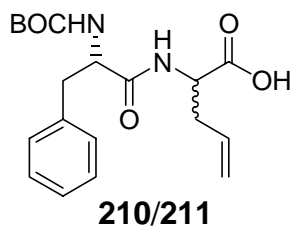
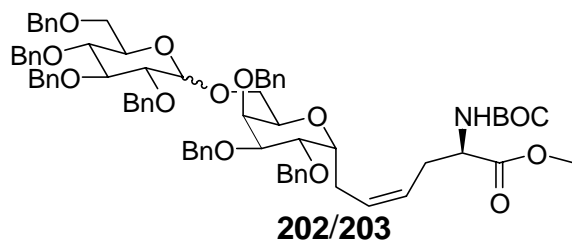
45,
134 (Syn.)



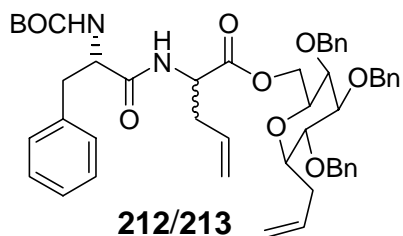
45, 51,
135 (Syn.)



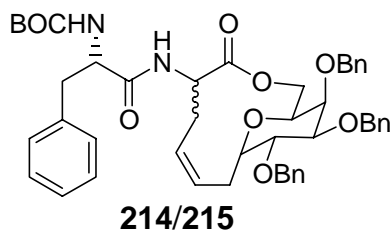
51,
137 (Syn.)



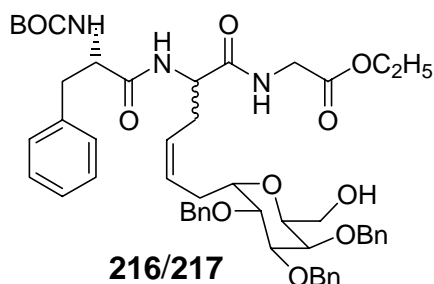
Seite
61, 68,
140 (Syn.)



61, 68,
141 (Syn.)



61, 68,
142 (Syn.)



61, 68,
143 (Syn.)

57, 138 (Syn.)

Aus der vorliegenden Dissertation sind folgende Veröffentlichungen hervorgegangen:

- [1] B. Westermann, A. Walter, N. Diedrichs, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3554–3556.
- [2] *α,α' -Disubstituted Amino Acids and Bicyclic Lactams–Potential Building Blocks for the Synthesis of Peptide Mimics*, B. Westermann, N. Diedrichs, I. Gedrath, A. Walter, Perspectives in Bioorganic Chemistry (U. Diederichsen, T. Lindhorst, L. Wessjohann, B. Westermann), Wiley VCH **1999**, 185–189.
- [3] A. Walter, B. Westermann, *Synlett* **2000**, *11*, 1682–1684.
- [4] B. Westermann, A. Walter, U. Flörke, H.-J. Altenbach, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375–1378.
- [5] A. Walter, B. Westermann, *J. Org. Chem.*, eingereicht.