



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

„Indium-unterstützte Synthese höherer Ketosen“

verfasst von

Manuel Gintner BSc

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 066 862

Studienrichtung lt. Studienblatt: Masterstudium Chemie

Betreut von: Univ.- Prof. Mag. Dr. Walther Schmid

“Nothing shocks me. I’m a scientist.”

– Indiana Jones

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Masterarbeit unterstützt und motiviert haben.

Allen voran möchte ich mich bei Prof. Walther Schmid für die Bereitstellung des interessanten Arbeitsthemas und der fachlichen sowie moralischen Unterstützung in Zuckerfragen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Laborkollegen und Freund Christoph Schmölzer, der mein chemisches Interesse bereits während meines Studiums stets gefördert hat und mir sowohl bei unzähligen Problemen chemischer Natur als auch außeruniversitär zur Seite stand. Vielen Dank für deine Geduld und Mühen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Julia Schörghuber, Tina Nowikow, Christopher Albler, Roman Lichtenecker, Gerlinde Benesch und Hanspeter Kählig (ZB/FB) für die vielen wertvollen Ratschläge, anregenden Diskussionen und Inspirationen bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei Denise Wolrab, die Person meines Vertrauens in Trenntechnikfragen, und Peter Frühauf für ihre Unterstützung bei unüberwindbar geglaubten analytischen Problemstellungen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Thomas Kalina für den gemeinsamen Weg, den wir im Laufe unseres Studiums beschritten haben.

Ein großes Dankeschön gilt Alexander Windisch und Caterina Purini, treue Freunde, die mich stets mit Lachkrämpfen versorgten, vor allem zu Zeiten als sie besonders vonnöten waren.

Unendlicher Dank gebührt meiner Mutter, Renate Gintner, und meinem Vater, August Köberl, die zu jeder Zeit an mich geglaubt haben und mich unermüdlich emotional sowie finanziell unterstützt haben. Danke!

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Kohlenhydrate als Energiespeicher	1
1.2. Kohlenhydrate als Gerüstelemente.....	2
1.3. Kohlenhydrate in Erkennungsprozessen.....	4
1.4. Sialinsäuren	5
1.5. Methoden zur Kettenverlängerung von Kohlenhydraten	9
1.6. Barbier-Reaktionen mit Indium	17
1.6.1. Indium-unterstützte Allylierung.....	18
1.6.1.1. Reaktive Organoindiumspezies	18
1.6.1.2. Regioselektivität.....	19
1.6.1.3. Diastereoselektivität.....	20
1.7. Ziele dieser Arbeit.....	21
2. Ergebnisse und Diskussion	24
2.1. 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren	24
2.1.1. Syntheschema.....	24
2.1.2. Nitroaldol-Reaktion	29
2.1.3. Mitsunobu-Reaktion.....	30
2.1.4. Stereoinversion mittels S_N2 -Substitution	33
2.1.5. Ausblick	35
2.1.6. Zusammenfassung.....	36
2.2. 3-Desoxy-2-ulosen	37
2.2.1. Syntheschema.....	37
2.2.2. Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	49
2.2.3. Appel-Reaktion.....	51
2.2.4. Ausblick	53
2.2.5. Zusammenfassung.....	56
3. Abstract.....	57
4. Experimentalteil	58
4.1. Allgemeines	58
4.2. Synthese von 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-ethylester.....	59

4.3.	Synthese von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat	60
4.4.	Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-acrylsäure-ethylester	61
4.5.	Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-2-propenol	63
4.6.	Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-allylbromid	64
4.7.	Synthese von 4,5,6,7,8-Penta- <i>O</i> -acetyl-1-benzyl-2,3-didesoxy- 2- <i>C</i> -methyliden-D- <i>gluco</i> -octitol (major), 4,5,6,7,8-Penta- <i>O</i> -acetyl-1-benzyl- 2,3-didesoxy-2- <i>C</i> -methyliden-D- <i>manno</i> -octitol (minor)	65
4.8.	Synthese von 1-Benzyl-2,3-didesoxy-2- <i>C</i> -methyliden-D- <i>gluco</i> -octitol	68
4.9.	Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D- <i>gluco</i> -2-octulose	70
4.10.	Synthese von 3-Desoxy-D- <i>gluco</i> -2-octulose	73
4.11.	Synthese von 1-Benzyl-2,3-didesoxy-2- <i>C</i> -methyliden-D- <i>manno</i> -octitol	74
4.12.	Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D- <i>manno</i> -2-octulose	76
4.13.	Synthese von 3-Desoxy-D- <i>manno</i> -2-octulose	78
4.14.	Synthese von 4,5,6,7,8,9-Hexa- <i>O</i> -acetyl-1-benzyl-2,3-didesoxy- 2- <i>C</i> -methyliden-D- <i>glycero</i> -D- <i>galacto</i> -octitol (major), 4,5,6,7,8,9-Hexa- <i>O</i> -acetyl- 1-benzyl-2,3-didesoxy-2- <i>C</i> -methyliden-D- <i>glycero</i> -D- <i>talo</i> -octitol (minor)	79
5.	Literaturzitate	81
6.	NMR-Spektren	84
7.	Lebenslauf	98

1. Einleitung

Kohlenhydrate gehören zu den essenziellen Bausteinen des Lebens. Sie fungieren u.a. als Energieträger, als mechanisch stabile Stütz- und Gerüstelemente und sind ein grundlegender Bestandteil aller Zellwände. In Form von Glykokonjugaten oder der Glykocalix spielen Kohlenhydrate eine entscheidende Schlüsselrolle in Zell-Zell-Erkennungs-, Adhäsion- und Kommunikationsprozessen.¹ Bezeichnend für den hohen Stellenwert von Kohlenhydraten ist u.a. die Tatsache, dass die in der Natur am häufigsten vorkommende organische Verbindung ein Zucker ist, nämlich das Polysaccharid Zellulose, welches wiederum aus $\beta(1\rightarrow4)$ -verknüpften D-Glukose-Monosaccharid-Einheiten besteht.²

1.1. Kohlenhydrate als Energiespeicher

Der Stoffwechsel aller Lebewesen beruht im Wesentlichen auf der Umsetzung von D-Glukose. Diese wird, unter Entstehung von ATP, dem wichtigsten Energieträger der Zelle, oxidativ zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut.

Alle Organismen legen, sobald die Nahrungszufuhr den laufenden Bedarf übersteigt, Nahrungsreserven an, um zu einem späteren Zeitpunkt bei Mangel darauf zurückgreifen zu können. Allerdings erfolgt die Speicherung nicht in Form von niedermolekularen, wasserlöslichen Monosacchariden, sondern als weitgehend wasserunlösliche, polymere Kondensationsprodukte. Grund hierfür ist, dass große Mengen an Monosacchariden den osmotischen Druck innerhalb der Zellen stark erhöhen und zu einer gefährlich hohen Wasseraufnahme führen würde.¹ Bei fast allen Pflanzen wird Glukose in Form von Stärke gespeichert, während Menschen, Tiere und Pilze Nährstoffreserven in Form von Glykogen aufbauen.^{1,3}

Stärke liegt in Form unlöslicher Granula im Cytosol der Pflanzenzelle vor und besteht aus zwei Komponenten, Amylose und Amylopektin.⁴ Amylose, ein linear aufgebautes $\alpha(1\rightarrow4)$ -D-Glukopyranan, liegt in einer unregelmäßigen, helikal geknäulten Konformation vor und ist mit einem Gehalt von 10 bis 25% der geringere Anteil der Stärke.^{1,4} Amylopektin macht den Hauptbestandteil der Stärke aus und ist ein hochverzweigtes D-Glukan mit $\alpha(1\rightarrow4)$ -verknüpften Sequenzen und $\alpha(1\rightarrow6)$ -verknüpften Verzweigungen an jeder 24. bis 30. Glukose-Einheit (siehe Abbildung 1).⁴

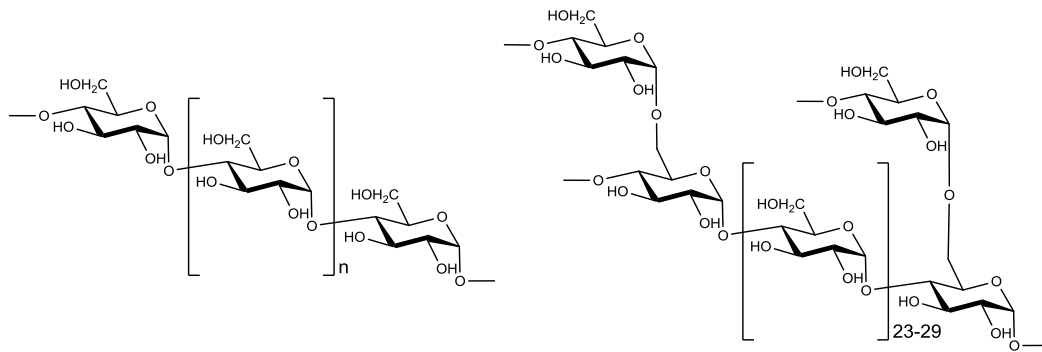


Abbildung 1: Schematische Abbildung von Amylose (links) und Amylopektin (rechts).

Glykogen hat strukturell große Ähnlichkeit mit dem Amylopektin der Pflanzen, ist allerdings deutlich dichter verzweigt. Es besteht aus $\alpha(1\rightarrow4)$ -verknüpften D-Glukopyranosyleinheiten, wobei jede 8. bis 12. Monosaccharideinheit über eine $\alpha(1\rightarrow6)$ -glykosidische Bindung mit einem weiteren Glukopyranosyl-Strang verknüpft ist (siehe Abbildung 2).^{3,5}

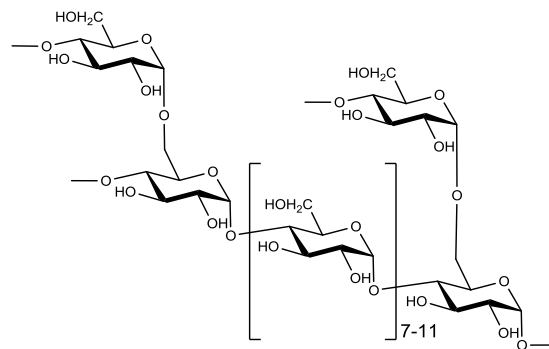


Abbildung 2: Schematische Darstellung von Glykogen.

1.2. Kohlenhydrate als Gerüstelemente

Sowohl Zellen höherer Organismen als auch von Mikroorganismen sind von polymeren Verbindungen umgeben, die ihnen mechanische Stabilität und damit auch Schutz verleihen.¹

Ein eindrucksvolles Beispiel eines Struktur-Polysaccharids ist die Zellulose. Sie ist das Hauptstrukturelement der besonders stabilen Pflanzenzellwand, welche nicht nur die einzelne Zelle schützt, sondern auch den gesamten Organismus trägt. Pro Jahr werden in der Natur ca. 10^{15} kg synthetisiert. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte des Kohlenstoffs der Biosphäre in Form von Zellulose gebunden ist.⁴ Dabei handelt es sich um ein $\beta(1\rightarrow4)$ -verknüpftes Glukopyranan, welches aus bis zu 15000 Glukoseeinheiten aufgebaut sein kann.⁴ Die glykosidische β -Verknüpfung führt dazu,

dass das Polymer in seiner gestreckten Form eine Faltblatt-artige Sekundärstruktur annimmt. Parallellaufende, intermolekular über Wasserstoffbrückenbindungen verknüpfte Zelluloseketten ergeben dreidimensionale Mikrofaser, welche sich durch außergewöhnliche Zugfestigkeit und wasserunlöslichem Verhalten auszeichnen (siehe Abbildung 3).⁵ Innerhalb der Zellwand sind die Zellulosefasern in einer amorphen Matrix eingebettet und mit Matrix-Polysacchariden vernetzt.⁴

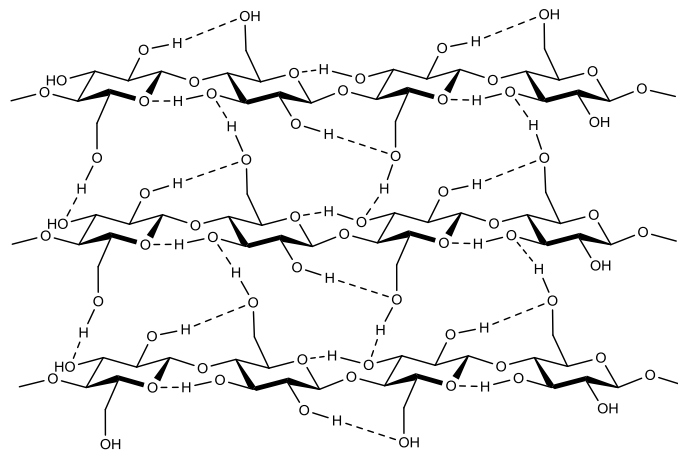


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Zellulosefaser-Ausschnitts.

Ein weiteres Paradebeispiel eines Struktur-Polysaccharids ist Chitin. Es ist nahezu genauso häufig in der Natur zu finden wie Zellulose und ist das essentielle Strukturelement im Außenskelett von Invertebraten, wie zum Beispiel Krebstieren, Insekten und Spinnen. Es ist aber ebenfalls in der Zellwand vieler Pilze und Algen anzutreffen. Bei Chitin handelt es sich um das $\beta(1\rightarrow4)$ -verknüpfte Homopolymer von *N*-Acetyl-D-glukosamin (siehe Abbildung 4).⁵

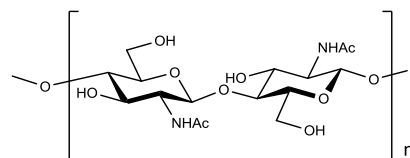


Abbildung 4: Schematische Darstellung von Chitin.

Im Chitinpanzer besteht die Matrix, in der das Polymer eingebettet ist, nicht aus Polysacchariden, wie im Fall der Zellulose. Stattdessen ist Chitin in lamellaren Schichten zwischen Proteinen eingelagert, wobei sich die Faserrichtung bei jeder

neuen Lamelle ändert. Dies führt zu hoher Zug- und Druckfestigkeit in allen Richtungen. Zur zusätzlichen Härtung sind in manchen Chitin-Panzern zusätzlich Mineralien eingelagert.¹

1.3. Kohlenhydrate in Erkennungsprozessen

Kohlenhydrate sind neben ihrer Funktion als Energiespeicher und Gerüstsubstanzen auch in biologischen Erkennungs-, Zell-Adhäsions- und Zell-Kommunikationsprozessen, in Form von Glykokonjugaten oder der Glykocalix, involviert.¹ Die Glykocalix ist eine nano-dimensionierte Schicht verschiedenartiger Kohlenhydratstrukturen, welche die Außenseite einer jeden Zellmembran bedeckt. Die nach außen gerichteten Oligosaccharide sind dabei endständig-kovalent an Glykoproteine und Glycolipide gebunden. Die Zusammensetzung dieser komplexen Kohlenhydratschicht sowie ihr Glykosylierungsmuster ist von Organismus zu Organismus verschieden. Charakteristische Merkmale sind außerdem stark vom jeweiligen Entwicklungsstadium der Zelle, dem Zelltyp im Allgemeinen sowie vom Krankheitsverlauf der jeweiligen Zelle abhängig.⁵ Die Glykocalix ist Bestandteil dynamischer Prozesse, welche die Zelloberfläche nachhaltig verändern, wie z.B. Zell-Differenzierungsprozesse, Zellabbau und andere pathologische Modifikationen.⁵ Die Zelle interagiert mit anderen Zellen, Molekülen und Pathogenen über ihre Oberfläche. Beispielsweise wechselwirken bei Adhäsions-Prozessen Oligosaccharideinheiten der Glykocalix als multivalente Liganden mit Kohlenhydrat-spezifischen Proteinen, sogenannten Lektinen.⁵ Obwohl die biochemischen und biophysikalischen Wechselwirkungen der Zelloberfläche mit ihrer Umwelt bis heute nicht völlig aufgeklärt sind, so ist sich die Wissenschaft einig, dass die Anordnung multivalenter Liganden, die Stereochemie Kohlenhydrat-inhärenter funktioneller Gruppen sowie ihre supramolekulare Umgebung entscheidend für Erkennungsprozesse und Rezeptorbindungen sind.⁵

Das wohl bekannteste Beispiel für individuelle Glykosylierungen in der Natur ist das AB0-Blutgruppensystem, welches auf einer geringen strukturellen Variation der terminalen Kohlenhydrateinheit von Glykokonjugaten auf der Oberfläche von Erythrozyten beruht. Die AB0-Klassifizierung basiert auf der Anwesenheit oder Abwesenheit zweier Antigene, A und B, und deren Antikörper, Anti-A und Anti-B, welche im Blutplasma präsent sind, sofern das entsprechende Antigen fehlt. Jene

Oligosaccharide, die keine Typ-A- oder Typ-B-Modifikation tragen, sind unter dem Phenotyp 0 oder H bekannt und zeichnen sich durch einen α -1,2-fucosylierten terminalen Galaktoserest aus.⁵ Bei den Blutgruppen A, B und AB ist jene terminale Galaktoseeinheit zusätzlich mit *N*-Acetyl-galactosamin bzw. D-Galaktose glykosyliert. Die Strukturmerkmale bzw. Glykosylierungen der unterschiedlichen Blutgruppen sind in

Abbildung 5 dargestellt. Die Erkenntnis dieser serologischen Zusammenhänge machte die sichere Bluttransfusion erst möglich.⁵

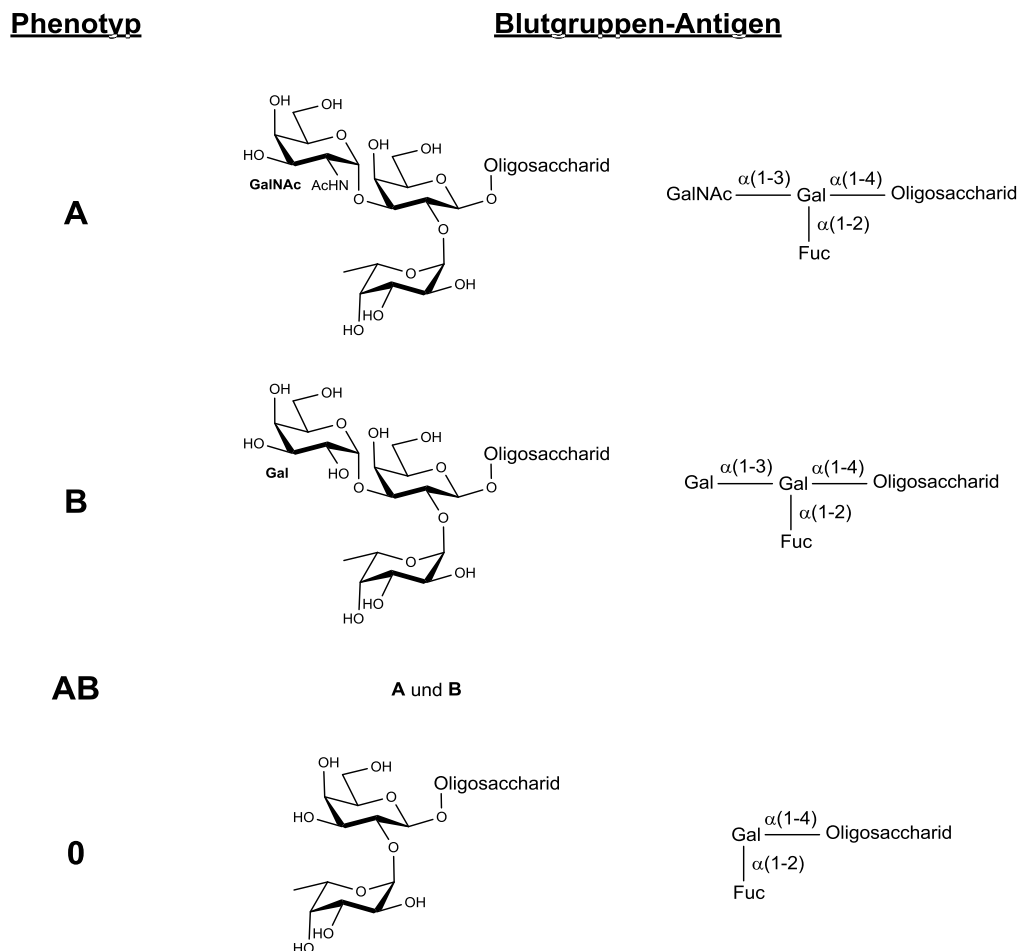


Abbildung 5: AB0-Blutgruppensystem.

1.4. Sialinsäuren

Vor ungefähr 75 Jahren wurde die erste Sialinsäure u.a. von Gunnar Blix und Ernst Klenk als Hauptprodukt bei saurer Hydrolyse von Glycopeptiden des Gehirns und Mucin der Speicheldrüse entdeckt.⁶ Es handelte sich dabei um die *N*-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac), deren Struktur, Chemie und Biosynthese in den

darauffolgenden 1950er- und 60er-Jahren von mehreren Arbeitsgruppen weitestgehend aufgeklärt wurde.⁶

Sialinsäuren (Sias) befinden sich u.a. an der terminalen Position der Oligosaccharidverzweigungen von *N*-Glykanen, *O*-Glykanen und Glykosphingolipiden, können aber auch Positionen innerhalb dieser Zuckerketten innehaben.⁶ Außerdem können sie als Wiederholungseinheit in bakteriellen Polysacchariden sowie in Oligosacchariden von Stachelhäutern vorkommen.⁷

Die hohe Expression von Sialinsäuren in der äußeren Zellmembran (mehr als 10 Millionen Moleküle in einem menschlichen Erythrozyt), im Inneren lysosomaler Membranen sowie in diversen Glykoproteinen, wie Plasmaproteinen und Mucinen, lässt vermuten, dass sie sowohl eine stabilisierende Rolle für Moleküle und Membranen tragen, als auch Interaktionen mit der Umgebung regulieren.⁶ Einige ihrer Funktionen, wie das Binden und Transportieren von Ionen und Pharmazeutika, das Stabilisieren von Protein- bzw. Enzym-Konformationen, das Verhindern von Zellaggregation sowie das Erhöhen der Viskosität von Mucinen, beruhen auf ihrer, unter physiologischen Bedingungen, deprotonierten und somit negativ geladenen Form.⁶ Sialinsäuren sind außerdem in der Lage Moleküle und Zellen vor Angriffen von Proteasen oder Glykosidasen zu schützen und Rezeptoraffinitäten sowie transmembrane Signale zu regulieren.⁶ Darüber hinaus sind sie in Befruchtungs-, Wachstums- und zellulären Differenzierungsprozessen involviert.⁶ Kürzlich wurden Sialinsäuren sogar antioxidative Eigenschaften zugesprochen, welche in Endothelzellen von Blutgefäßen maßgeblich von Bedeutung sein könnten.⁶

Eine weitere bedeutende Rolle spielen Sialinsäuren in Form von Maskierungen. Dabei tarnen sie antigene Strukturen, Rezeptoren und speziell D-Galaktosereste an vorletzter Stelle terminaler Oligosaccharidverzweigungen von Glykokonjugaten.⁶ Nach dem Verlust der Sialinsäure können Moleküle und Zellen von Makrophagen und Hepatozyten über D-Galaktose-erkennende Rezeptoren gebunden bzw. abgebaut werden. Dieses Verhalten wurde ausgiebig anhand von Serum-Glykoproteinen und Hämozyten untersucht.⁶

Des Weiteren können Sialinsäuren als Liganden für eine Vielzahl an mikrobiellen und tierischen Lektinen fungieren. Die wahrscheinlich erste Funktion, die den Sialinsäuren zugesprochen wurde, ist ihre Rolle als Erkennungsdeterminante für Pathogene, wie dem Influenza A oder B Virus.^{8,9} Dies geht u.a. auf die Arbeit von

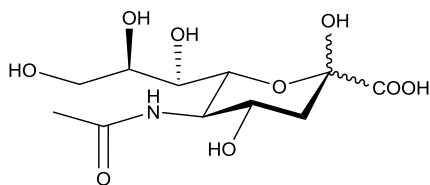
George Hirst und Frank Macfarlane Burnet in den 1940er Jahren zurück.⁶ Welche Spezies durch einen Influenzavirus infiziert wird, hängt dabei vom vireneigenen Hämagglutinin ab, welches spezifisch an Sialinsäuren bindet. Dabei ist jedoch nicht nur die Art bzw. Modifikation der Sialinsäure, sondern auch die Art ihrer Verknüpfung zum Oligosaccharid des Glykokonjugats entscheidend. Die meisten Influenzaviren, die Vögel infizieren, erkennen bevorzugt $\alpha(2-3)$ -verknüpfte Sialinsäuren.⁶ Menschen sind gegenüber diesen Viren größtenteils resistent, da deren Sialinsäuren am Epithelgewebe der oberen Atemwege $\alpha(2-6)$ -verknüpft vorliegen und daher nicht vom vireneigenen Hämagglutinin gebunden werden. Ein solcher Virus kann erst dann pathogen auf einen Menschen wirken, wenn es vorher zur spezifischen Mutation der Bindungstasche des Hämagglutinins kommt.¹⁰ Hierzu bedarf es eines Übergangswirts, beispielsweise des Schweins, welches sowohl $\alpha(2-3)$ - als auch $\alpha(2-6)$ - verknüpfte Sias in den Atemwegen vorliegen hat.⁸ Eine solche Mutation hat es bereits mindestens einmal in der Geschichte gegeben und führte 1918 zu einer Pandemie, die auch unter dem Namen „Spanische Grippe“ bekannt wurde.^{11,12}

Vor nicht allzu langer Zeit war man in dem Glauben, dass die Entstehung der Sialinsäuren den von Neumündern-abstammenden Tieren, welche sich während der kambrischen Explosion vor ungefähr 530 Millionen Jahren etabliert haben, zuzuschreiben ist und dass pathogene Bakterien sich dieser über Gentransfer bemächtigten.⁷ Neuere Untersuchungen ergaben jedoch, dass die relevanten Gene pathogener Bakterien nur entfernt homolog mit denen der entsprechenden Wirte sind.⁷ Darüber hinaus wurde gezeigt, dass das ungewöhnliche Neun-Kohlenstoff-Gerüst der Sialinsäuren in der Natur weitaus häufiger vertreten ist, als zuerst angenommen. Sialinsäuren sind daher, aufgrund bemerkenswerter Gemeinsamkeiten in der Biosynthese, der größeren Familie der Nonulosonsäuren zugehörig.⁷

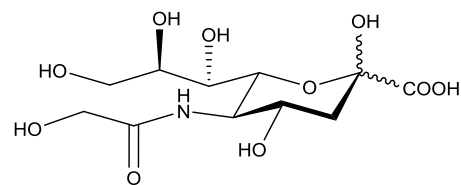
In der Literatur wird oft zwischen „klassischen“ und „bakteriellen“ Sialinsäuren aufgrund ihres Vorkommen unterschieden.⁷ „Klassische“ Sialinsäuren leiten sich von der Neuraminsäure oder der 3-Desoxy-D-*glycero*-D-*galacto*-nonulosonsäure (KDN) ab und können in von Neumündern-stammenden Tieren und bestimmten Bakterien gefunden werden. Das Vorkommen „bakterieller“ Sialinsäuren mit Vertretern wie der Legionaminsäure (Leg5Ac7Ac), welche im Lipopolysaccharid von *Legionella pneumophila* zu finden ist, und der Pseudaminsäure (Pse5Ac7Ac), welche im Lipopolysaccharid von *Pseudomonas speciesals* vorhanden ist, beschränkt sich, getreu

dem Namen, auf Bakterien (siehe Abbildung 6).⁷ Unabhängig davon besagt die derzeit gültige IUPAC Nomenklatur für Kohlenhydrate, dass nur Nonulosonsäuren mit *D-glycero-D-galacto*-Konfiguration als Sialinsäuren bezeichnet werden sollen. Folglich ist die Legionaminsäure trotz ihres ausschließlich bakteriellen Vorkommens dieser Klasse zugehörig, während die ebenfalls nur in Bakterien vorkommende Pseudaminsäure mit *L-glycero-L-manno*-Konfiguration per Definition nicht zu den Sialinsäuren zählt, sondern lediglich als strukturverwandt gilt.⁶ Ebenfalls als strukturverwandt gelten 3-Desoxy-octulosonsäuren sowie 3-Desoxy-heptulosonsäuren. Ein bekannter Vertreter erstgenannter ist die 3-Desoxy-*D-manno*-octulosonsäure (KDO), ein Kernoligosaccharid des Lipopolysaccharids Gram-negativer Bakterien, dessen Biosyntheseweg stark dem von KDN ähnelt.⁶

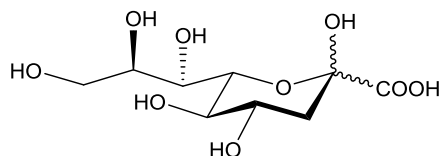
Vertreter "klassischer" Sialinsäuren



N-Acetylneuramsäure (Neu5Ac)

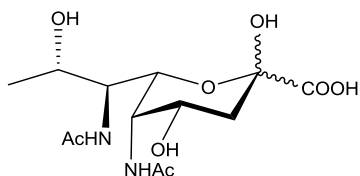


N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc)

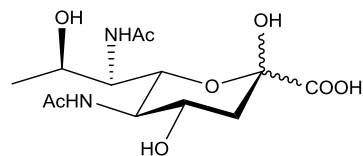


2-Keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonsäure (KDN)

Vertreter "bakterieller" Sialinsäuren



Pseudaminsäure (Pse5Ac7Ac)



Legionaminsäure (Leg5Ac7Ac)

Abbildung 6: Vertreter „klassischer“ und „bakterieller“ Sialinsäuren.

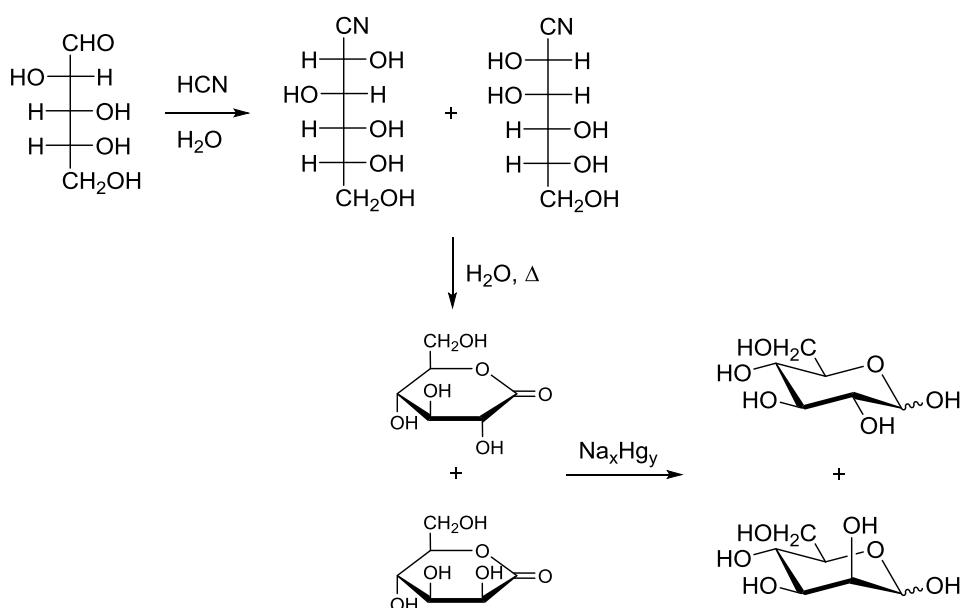
Die vielen verschiedenen Vertreter der „klassischen“ Sialinsäuren leiten sich von der Neuraminsäure ab und unterscheiden sich in ihrer Struktur nur geringfügig. Derzeit sind in etwa 50 verschiedene Neuraminsäurederivate bekannt. Dabei sind Modifikationen an nahezu jeder Stelle des Kohlenhydrats gefunden worden.⁵ Ist die Aminofunktion acetyliert, so handelt es sich um die im Menschen vorliegende *N*-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac), während die Aminogruppe in Säugetieren glycolyliert ist. Außerdem können diverse Hydroxyfunktionen, mit Ausnahme der laktolischen OH, acetyliert vorliegen. Üblicherweise findet man Sialinsäuren jedoch monoacetyliert vor, bevorzugt an der 9-Hydroxygruppe. Des Weiteren wurden Lactyl- oder Phosphorylgruppen an der 9-Hydroxygruppe sowie Methylierung oder Sulfatierung der 8-OH beobachtet.⁵

Der Grund für eine solche Vielfalt ist bis heute nicht vollständig geklärt. Eine verbreitete Hypothese besagt, dass diese Mannigfaltigkeit an Sialinsäuren eine bis heute anhaltende evolutionäre Selektion durch Wirt-Pathogen-Interaktion widerspiegelt.⁷ Eine Erkenntnis, die das Konzept dieser Hypothese unterstützt, ist die Tatsache, dass der Mensch am Anfang seiner Entwicklung die Fähigkeit zur Biosynthese von *N*-Glycolylneuraminsäure verlor, um ausschließlich *N*-Acetylneuraminsäure zu produzieren.⁷

1.5. Methoden zur Kettenverlängerung von Kohlenhydraten

Eine der ältesten und wohl bekanntesten Methoden zur Verlängerung der Kohlenstoffkette eines Zuckers ist die **Kiliani-Fischer-Synthese**, welche auch unter dem Namen Cyanhydrin-Synthese geläufig ist.¹³ In ihrer klassischen Form reagiert Cyanwasserstoff in wässriger Lösung mit einer Aldose zum Cyanhydrin. Das Cyanid kann dabei sowohl „re“- als auch „si“-seitig am Aldehyd angreifen, wobei ein Gemisch aus zwei epimeren Formen, in einem Verhältnis von 1:1 bis 3:1, generiert wird. Durch anschließendes Erhitzen hydrolysieren die Cyanhydrine zu den entsprechenden Carbonsäuren, welche spontan in ihre Lacton-Form übergehen und auf dieser Stufe beispielsweise chromatographisch getrennt werden können. Nach der Isolierung des gewünschten Epimers wird dieses mit Natriumamalgam zum Aldehyd bzw. zur verlängerten Aldose reduziert (siehe Schema 1). Eine mehrfache Wiederholung der Reaktionssequenz ermöglicht zwar den Aufbau höherer Kohlenhydrate, jedoch ist die

Effizienz dieser Methode aufgrund geringer Diastereoselektivität und Ausbeute beschränkt.¹⁴

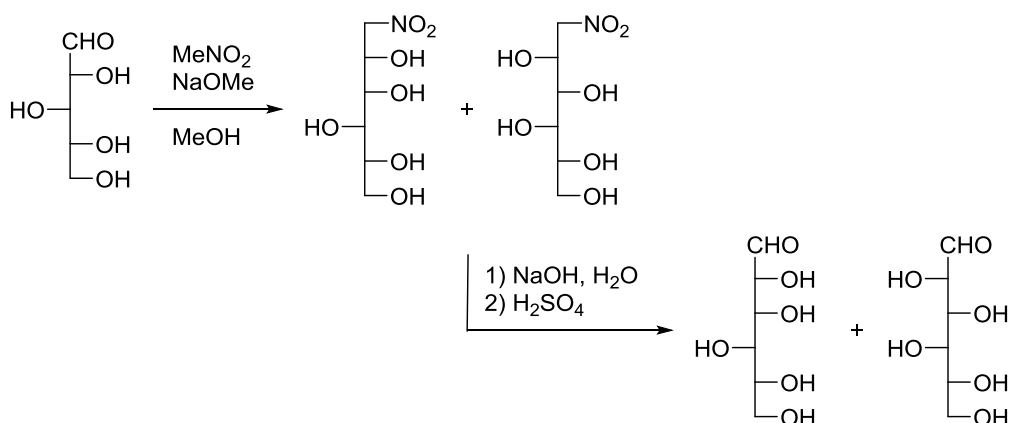


Schema 1: „Klassische“ Kiliani-Fischer-Synthese.

In einer moderneren Variante¹⁵ verwendet man eine wässrige Natriumcyanid-Lösung und reduziert das gebildete Cyanhydrin mit Wasserstoff unter Verwendung eines vergifteten Palladium/Bariumsulfat-Katalysators zum Imin, welches in wässriger Lösung wiederum schnell zum entsprechenden Aldehyd hydrolysiert. Die Reaktionssequenz wird somit auf 2 Stufen verkürzt und führt im Vergleich zur „klassischen“ Methode zu einer höheren Gesamtausbeute. Essentiell ist hierbei die Verwendung eines vergifteten Palladium/Bariumsulfat-Katalysators, der eine zweistufige Reduktion des Nitrils zum Amin verhindert.¹⁶ Die Trennung der Epimere erfolgt hierbei am Ende einer jeden Sequenz durch Auskristallisieren entsprechender Derivate.¹⁵

Eine weitere klassische Methode um Aldosen um einen Kohlenstoff zu erweitern ist die sogenannte **Fischer-Sowden-Reaktion**.¹⁴ Hierbei werden Aldosen mit Nitromethan und Natriummethanolat in Methanol zur Reaktion gebracht. Das Methanolat deprotoniert das Nitromethan, welches nun als Carbanion vorliegt und nukleophil am Carbonylkohlenstoff der offenkettigen Aldose angreift. Nach anschließender Aufarbeitung unter Verwendung eines sauren Ionenaustauschers erhält man zwei epimere 1-Desoxy-1-nitroalditole, welche durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Das gewünschte Epimer wird nun mit

wässriger Natronlauge, gefolgt von Schwefelsäure, behandelt (Nef-Reaktion) und unter Abspaltung von hyposalpetriger Säure, welche in N_2O und H_2O zerfällt, erhält man die verlängerte Aldose (siehe Schema 2). Das Ausmaß der Diastereoselektivität und Ausbeute ist vergleichbar mit jener der Kiliani-Fischer-Synthese, wobei die bevorzugt gebildeten Epimere Unterschiedliche sein können.¹⁴



Schema 2: Fischer-Sowden-Reaktion.

Eine weitere Methode zur Verlängerung von Kohlenhydraten ist die sogenannte **Baylis-Hillman-Reaktion**, deren Anwendung innerhalb der Kohlenhydratchemie erst kürzlich das Interesse vieler Fachexperten auf sich zog.¹⁴ Die Reaktion benötigt, neben der zu verlängernden Aldose, eine elektronenarme Vinylkomponente und katalytische Mengen eines nicht nukleophilenamins, welches als Base fungiert. Für gewöhnlich zieht man für Letzteres 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) heran (siehe Abbildung 7).

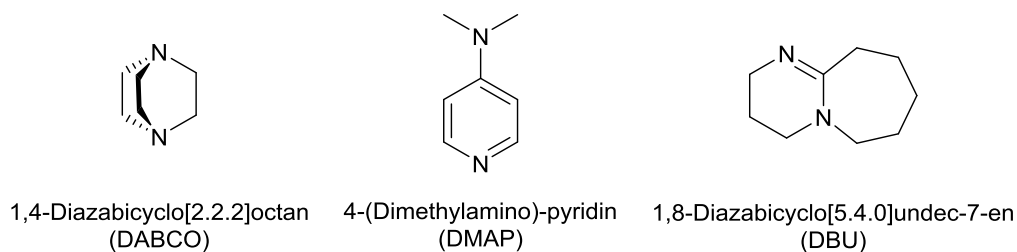
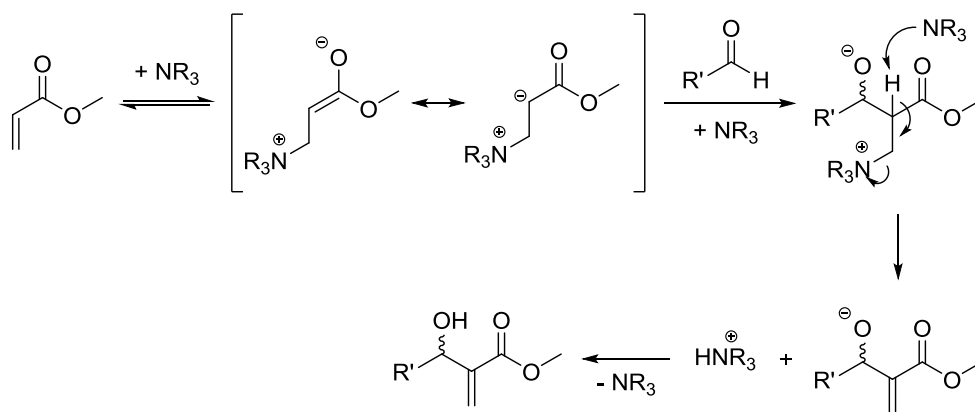


Abbildung 7: Geläufige Basen bei der Baylis-Hillman-Reaktion.

Im ersten Schritt der Reaktion bildet das Amin mit der Vinylkomponente reversibel ein Nukleophil aus, welches nun am Carbonylkohlenstoff der offenkettigen Aldose bindet. Nach anschließender Deprotonierung des Intermediats durch die Base wird

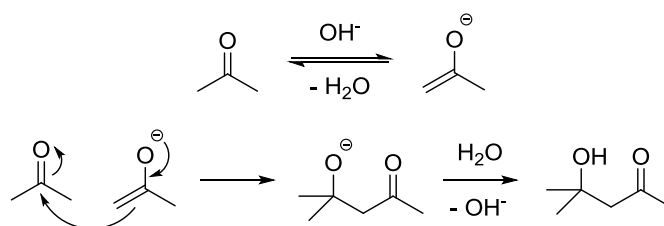
die terminale Doppelbindung erneut ausgebildet, das Amin abgespalten und nach anschließendem Protonentransfer erhält man das elongierte Produkt (siehe Schema 3). Die diastereofaciale Selektivität dieser Reaktion beruht dabei hauptsächlich auf sterischen Effekten.¹⁷



Schema 3: Beispiel einer Baylis-Hillman-Reaktion.

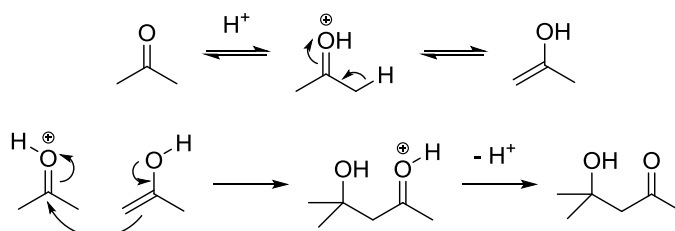
Kombiniert man die Baylis-Hillman-Reaktion mit anschließender Reduktion des Esters und Ozonolyse der Methyliden-Funktion, so können durch Wiederholung der Reaktionssequenzen höhere Kohlenhydrate gewonnen werden.

Die Natur synthetisiert Monosaccharide über **Aldol-Reaktionen** unter Verwendung von Aldolasen, aber nicht nur die Natur macht sich diese Reaktion zunutze. 1872 entdeckten Charles-Adolphe Wurtz¹⁸ und Alexander Borodin unabhängig voneinander, dass zwei Aldehydkomponenten unter basischen bzw. sauren Bedingungen zu β -Hydroxy-Carbonyl-Verbindungen reagieren. Wie sich später herausstellte reagieren Ketone auf analoge Weise. Die basenkatalysierte Aldolreaktion beginnt mit der Deprotonierung einer Carbonylkomponente in α -Position unter Ausbildung eines Enolats. Das Enolat-Ion greift nukleophil am Carbonylkohlenstoff an und generiert ein Alkoxid-Ion, welches durch protische Lösungsmittel protoniert wird und eine β -Hydroxy-Carbonyl-Spezies ausbildet (siehe Schema 4).



Schema 4: Beispiel einer basenkatalysierten Aldolreaktion.

Die säurekatalysierte Aldolreaktion verläuft über die Ausbildung eines Enols. Da Enole allerdings weniger nukleophil als Enolate sind, muss zum Ablauf der Reaktion die Carbonylkomponente durch Protonierung aktiviert werden. Erst dann bindet das Enol am Carbonylkohlenstoff und nach Abspaltung des katalytischen Protons erhält man die β -Hydroxy-Carbonyl-Spezies (siehe Schema 5).

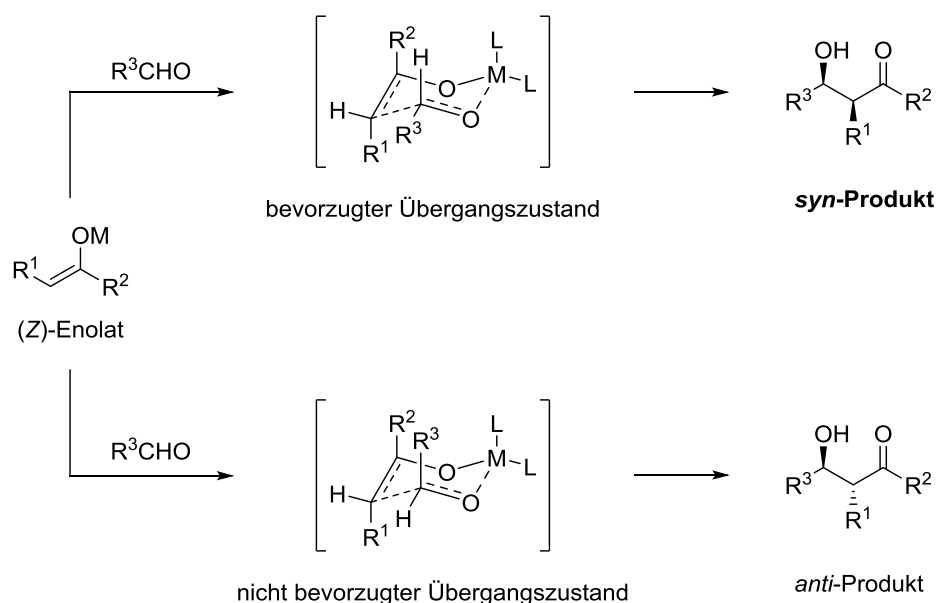


Schema 5: Beispiel einer säurekatalysierten Aldolreaktion.

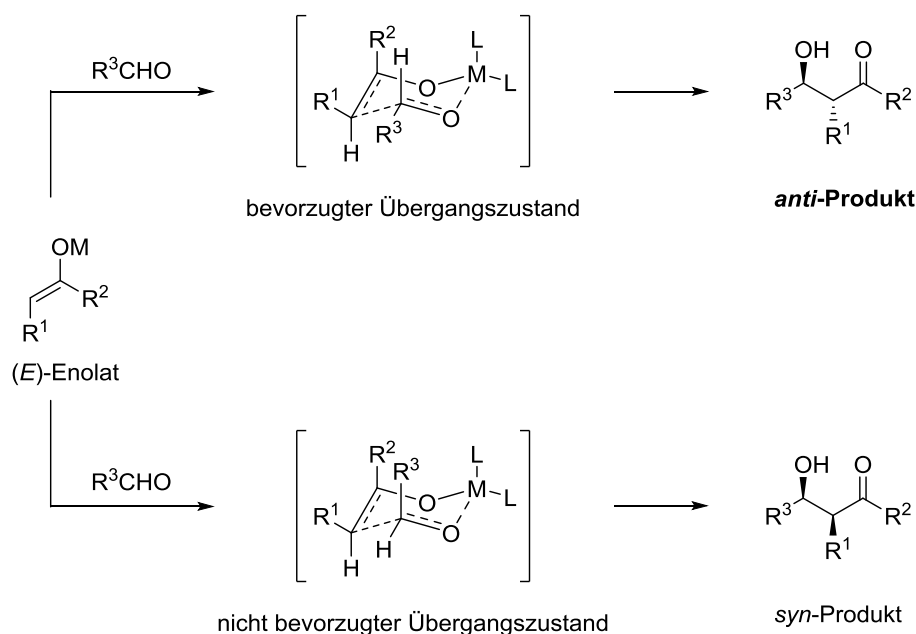
Die klassische Aldolreaktion ist durch mehrere Faktoren in ihrer Effizienz limitiert. Bei einer Aldolreaktion zweier unterschiedlicher Carbonylverbindungen kommt es, aufgrund der geringen Umwandlung der Carbonylkomponente durch katalytische Mengen Base bzw. Säure in das entsprechende Enolat bzw. Enol, u.a. zur Reaktion des Enolats bzw. Enols mit seiner eigenen Carbonylform und führt somit zur Ausbildung eines komplexen Produktgemisches. Dies kann unter Verwendung vorgeformter Enolate bzw. Enole (Lithiumenolate bzw. Silyl-Enolether) weitestgehend unterdrückt werden.¹⁹ Die Produktpalette erweitert sich ebenfalls, sollten die Carbonylverbindungen in der Lage sein verschiedene reaktive Enolat- bzw. Enol-Spezies auszubilden, weshalb die Abstimmung der Reaktanten besonderer Priorität zukommt. Abgesehen davon kann es zusätzlich zur Ausbildung von konjugierten, ungesättigten Kondensationsprodukten kommen, wenn dem Reaktionsgemisch mehr Base bzw. Säure zugeführt oder die Reaktionsdauer zu lang gehalten wird. Auch hier ist die Folge die Ausbildung eines Produktgemisches auf Kosten der Ausbeute.¹⁹

Aldolreaktionen mit vorgeformten Enolaten bzw. Enolen laufen üblicherweise mit hoher Diastereoselektivität ab. (Z)-Enolate führen bevorzugt zu *syn*-Produkten, während (E)-Enolate die Ausbildung von *anti*-Produkten vorziehen. Der stereochemische Ausgang der Reaktion kann über das Zimmerman-Traxler-Modell erklärt werden. Demzufolge wird ein sechsgliedriger, sesselförmiger Übergangszustand durchlaufen. Dabei ist jener Übergangszustand mit dem geringeren Ausmaß an 1,3-diaxialen Wechselwirkungen bevorzugt (siehe Schema 7).²⁰

Die Aldolreaktion wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv weiterentwickelt, sodass man heute auf verschiedene Varianten zurückgreifen kann, die den stereochemischen Ausgang der Reaktion maßgeblich beeinflussen. Dieses Repertoire an Methoden bereichert die Chemie ungemein und findet u.a. in der Elongation der Kohlenstoffkette von Kohlenhydraten Anwendung.



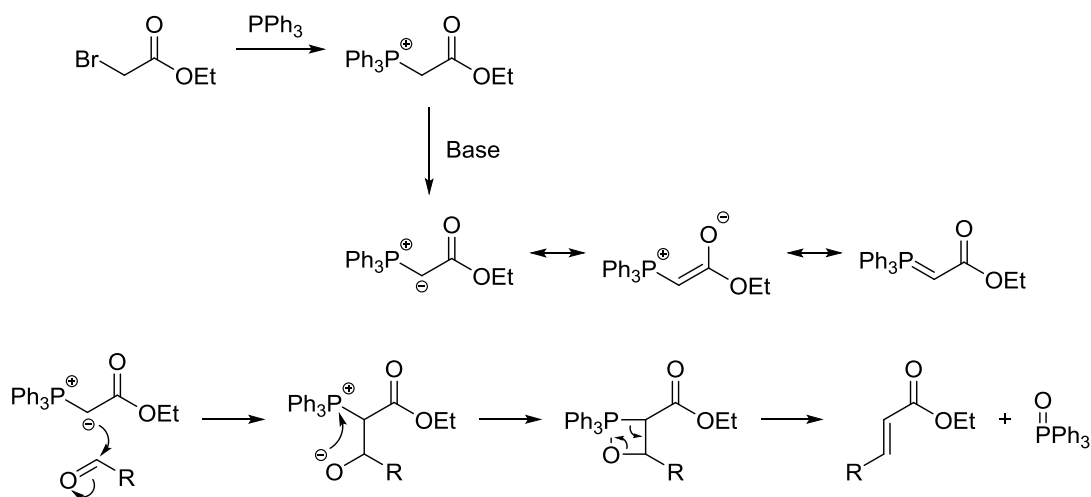
Schema 6: Zimmerman-Traxler-Modell für (Z)-Enolate in der Aldolreaktion.



R¹ = Alkyl, Aryl, -OR; R² = Alkyl, Aryl, -NR₂, -OR, -SR; R³ = H, Alkyl, Aryl;
M = Li, Na, B, Al, Si, Zr, Ti, Rh, Ce, W, Mo, Re, Co, Fe, Zn

Schema 7: Zimmerman-Traxler-Modell für (E)-Enolate in der Aldolreaktion.

Eine weitere Möglichkeit die Kohlenstoffkette eines Kohlenhydrats zu verlängern bieten **Ylide**.¹ Zugang zu Besagten erhält man indem α -halogenierte Carbonylverbindungen mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumsalz umgesetzt und anschließend mittels Base deprotoniert werden. Das generierte Ylid kann nun am Elektrophil, beispielsweise einem Aldehyd, angreifen. Dabei kommt es zur Ausbildung eines viergliedrigen Übergangszustands, der nach Eliminierung von Triphenylphosphinoxid die entsprechende α , β -ungesättigte Carbonylverbindung ergibt (siehe Schema 8).



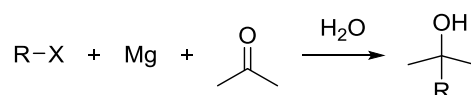
Schema 8: Generierung eines Ylids und dessen Umsetzung mit einem Aldehyd.

Das elongierte, ungesättigte Produkt kann nun beispielsweise über eine Sharpless-Dihydroxylierung oder Epoxidierung mit anschließender Öffnung durch ein geeignetes Nukleophil stereoselektiv funktionalisiert werden.

Eine weitere Methode Kohlenhydrate über ihre Carbonylfunktion zu verlängern bieten **metallorganische Reagenzien**. Das wesentliche Merkmal dieser Verbindungsklasse ist der am Metallatom gebundene nukleophile Kohlenstoff. Dieser verfügt, aufgrund der höheren Elektronegativität gegenüber dem Metallatom, über eine erhöhte Elektronendichte und neigt daher dazu an elektrophile Spezies, beispielsweise Carbonylverbindungen, zu binden. Ein Paradebeispiel solcher metallorganischer Reagenzien sind die sogenannten Grignard-Verbindungen.²¹ Diese werden durch oxidative Insertion von Magnesium in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung des entsprechenden Alkylhalogenids generiert. Dabei ändert sich die Oxidationsstufe des Magnesiums von $\text{Mg}(0)$ auf $\text{Mg}(\text{II})$. Ein weiteres bekanntes Beispiel sind Organolithiumverbindungen, welche ebenfalls, ausgehend von dem entsprechenden Alkylhalogenid, durch oxidative Insertion unter Verwendung von zwei Äquivalenten Lithium hergestellt werden können.^{19,22} Die Anwendung dieser Reagenzien ist allerdings beschränkt, da diese aufgrund ihres stark basischen Charakters oft zu Nebenreaktionen führen. Außerdem sind die genannten organometallischen Verbindungen stark hydrolyseempfindlich und zerfallen bereits bei Spuren von Wasser exotherm in die entsprechenden Alkane und Salze.²²

1.6. Barbier-Reaktionen mit Indium

Bei der Barbier-Reaktion handelt es sich um eine durch ein Metall mediierte Addition eines Alkylhalogenides an eine Carbonylspezies.²³ Im Gegensatz zu Grignards Methode,²⁴ bei der die reaktive Organometallspezies in einem eigenen Reaktionsschritt vorgefertigt wird, generiert man die organometallische Komponente bei der Barbier-Reaktion *in situ* (siehe Schema 9 und Schema 10). Dabei können verschiedenste vermittelnde Metalle eingesetzt werden. In der Literatur sind u.a. Reaktionen unter Verwendung von Mg, Al, Zn, Sn, Pb und Indium zu finden.²⁵



Schema 9: Anordnung einer Barbier-Reaktion.



Schema 10: Anordnung einer Grignard-Reaktion.

Indium ist ein Element der dritten Hauptgruppe und kommt in der Natur selten und meist mit Zink vergesellschaftet vor. Es handelt sich dabei um ein silberweißes, duktiles Metall, welches an der Luft passiviert.²⁶ Die Neigung zur Ausbildung einer umhüllenden Oxidschicht an der Luft ist allerdings weit weniger ausgeprägt als bei Aluminium.²⁷ Indium zeichnet sich neben seiner geringen Toxizität vor allem durch seine sehr niedrige erste Ionisierungsenergie von 5,79 eV aus, welche im Bereich von Alkalimetallen liegt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Erste Ionisierungsenergie relevanter Metalle.

Metall	In	Mg	Zn	Sn	Li	Na
Erste Ionisierungsenergie [eV]	5,79	7,65	9,39	7,43	5,39	5,12

Außerdem ist das besagte Metall gegenüber Basen und Wasser stabil. Dadurch erschließt sich Wasser als potentiell Lösungsmittel, welches im Vergleich zu konventionellen organischen Lösungsmitteln ungiftig, umweltschonend und günstiger ist. Im Gegensatz zu vergleichbaren Metallen, wie Mg, Zn oder Sn, bedarf es bei Barbier-Reaktionen mit Indium oftmals keiner sauren Katalyse oder erhöhter Temperatur. Darüber hinaus weisen die beteiligten Organoindiumspezies eine hohe Toleranz bezüglich einer Vielzahl an funktionellen Gruppen auf. Aufgrund genannter Eigenschaften ist Indium besonders attraktiv für Barbier-Typ-Reaktionen und eröffnet besonders milde und Substrat-schonende Methoden zur Elongation von Kohlenhydraten.²⁸

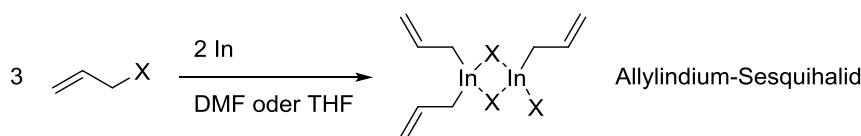
1.6.1. Indium-unterstützte Allylierung

Allylindiumreagenzien wurden erstmals 1988 von Arki, Ito und Butsugan zur Allylierung einer Carbonylverbindung in DMF verwendet.²⁹ Drei Jahre später beobachteten Li und Chan, dass Indium-medierte Allylierungsreaktionen in Wasser durchgeführt werden können und diese in vielen Fällen sogar effizienter verlaufen als in organischen Lösungsmitteln.²⁹ Dies veranlasste verschiedenste Arbeitsgruppen in den letzten zwei Jahrzehnten sich der Untersuchung und Aufklärung verschiedenster Aspekte dieser Reaktion zu widmen, sodass man heute über eine vielseitig einsetzbare, stereoselektive Methode zum Aufbau synthetisch wertvoller Intermediate verfügt.²⁹ Speziell im Aufbau höherer Kohlenhydrate findet diese erfolgreich Anwendung.

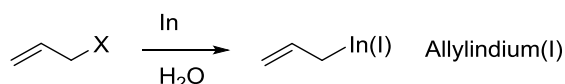
1.6.1.1. Reaktive Organoindiumspezies

Der Mechanismus der Indium-unterstützten Allylierung ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt und speziell Struktur und Oxidationszustand der reaktiven Organoindiumspezies sorgen bis heute für Uneinigkeit in Fachkreisen.³⁰ Bekannt ist, dass die Organoindiumspezies u.a. durch direkte Insertion von Indium(0) in ein Allylhalogenid generiert werden kann. Eine lang anerkannte These besagt, dass Struktur und Oxidationszustand der reaktiven Spezies stark vom Lösungsmittel abhängig sind. Demzufolge soll die Reaktion in organischen Lösungsmitteln über ein

Allylindium-Sesquihalogenid von statten gehen, während sich in wässriger Lösung bevorzugt eine Allylindium(I)-Spezies ausbildet (siehe Schema 11 und Schema 12).²⁹



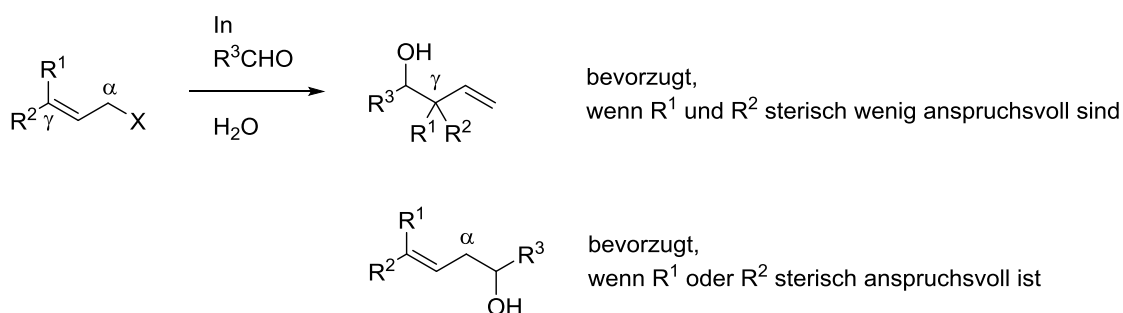
Schema 11: Ausbildung eines Allylindium-Sesquihalogenids in organischen Lösungsmitteln.



Schema 12: Ausbildung einer Allylindium(I)-Spezies in wässriger Lösung.

1.6.1.2. Regioselektivität

Bei Indium-unterstützten Allylierungen in Wasser spielen bezüglich der Regioselektivität sowohl elektronische als auch sterische Effekte eine Rolle.³¹ Grundsätzlich bildet sich bevorzugt jenes Regioisomer aus, welches über den γ -Kohlenstoff der Allylspezies gebunden ist. Ist der γ -Kohlenstoff der Allylspezies jedoch an sterisch sehr anspruchsvollen Resten, beispielsweise *tert*-Butyl- oder *tert*-Silyl-Gruppen, gebunden und somit räumlich abgeschirmt, so bildet sich vorzugsweise jenes Regioisomer, welches über den α -Kohlenstoff gebunden ist (siehe-Schema 13). Dabei ist die räumliche Größe der Reste und nicht der Substitutionsgrad am γ -Kohlenstoff entscheidend.³¹ Darüber hinaus hat weder das Vorhandensein eines konjugierten Systems zur Doppelbindung noch die Geometrie der Doppelbindung (*E/Z*-Isomerie) einen Einfluss auf die Regioselektivität.³¹

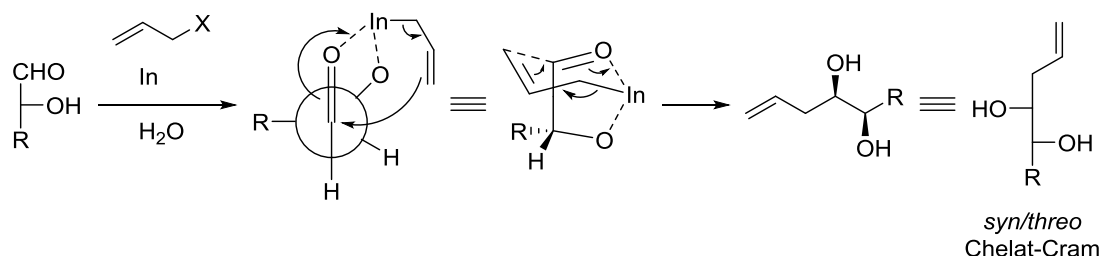


Schema 13: Regioselektivität bei Indium-unterstützter Allylierung im wässrigen Medium.

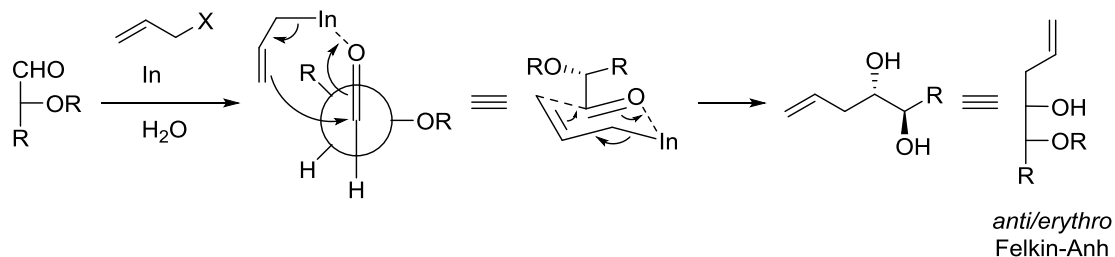
1.6.1.3. Diastereoselektivität

Bei der Indium-unterstützten Allylierung von Carbonylverbindungen wird ein neues chirales Zentrum generiert. Dabei entsteht je nach Art des α -Substituenten der Carbonylfunktion bevorzugt das *syn*- oder *anti*-Produkt bzw. resultiert in *threo*- oder *erythro*-Konfiguration, bezogen auf den benachbarten Substituenten.³¹ In Anwesenheit einer stark chelatisierenden Gruppe in α -Position, beispielsweise einer Hydroxygruppe, kommt es nach dem Mechanismus des Chelat-Cram-Modells bevorzugt zur Ausbildung des *syn*-Produkts.³¹ Dieser Fall tritt u.a. bei der Allylierung ungeschützter Kohlenhydrate ein. Der Carbonylsauerstoff und die α -ständige Hydroxygruppe werden vom Indium komplexiert, sodass der nukleophile Angriff der Allylspezies in der *threo*-Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums resultiert (siehe Schema 14).

In Anwesenheit einer nicht chelatisierenden Gruppe, beispielsweise einer Alkylgruppe oder eines elektronenziehenden Substituenten, wie einer Acetoxygruppe, in α -Position zur Carbonylfunktion, wird, entsprechend dem Felkin-Anh-Modell, bevorzugt das *anti*-Produkt ausgebildet.³¹ Dabei greift das Nukleophil an der sterisch weniger gehinderten Seite des Moleküls bzw. *anti* zur elektronenziehenden Gruppe an und liefert ein neues Chiralitätszentrum in *erythro*-Konfiguration (siehe Schema 15). Dies ist u.a. bei der Allylierung geschützter Kohlenhydrate der Fall. Folglich lässt sich die Diastereoselektivität der Allylierungsreaktion gezielt durch Manipulation der α -ständigen Funktionalität, beispielsweise durch Anbringen geeigneter Schutzgruppen, steuern. Der stereochemische Ausgang der Reaktion kann zudem über das Zimmerman-Traxler-Modell veranschaulicht werden.



Schema 14: Ausbildung des *syn*-Produkts nach Chelat-Cram.



Schema 15: Ausbildung des anti-Produkts nach Felkin-Anh.

1.7. Ziele dieser Arbeit

Die Masterarbeit lässt sich in zwei Teile gliedern. Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem synthetischen Zugang verschiedener 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren (siehe Abbildung 8).

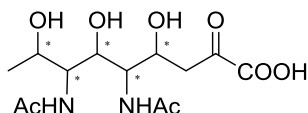
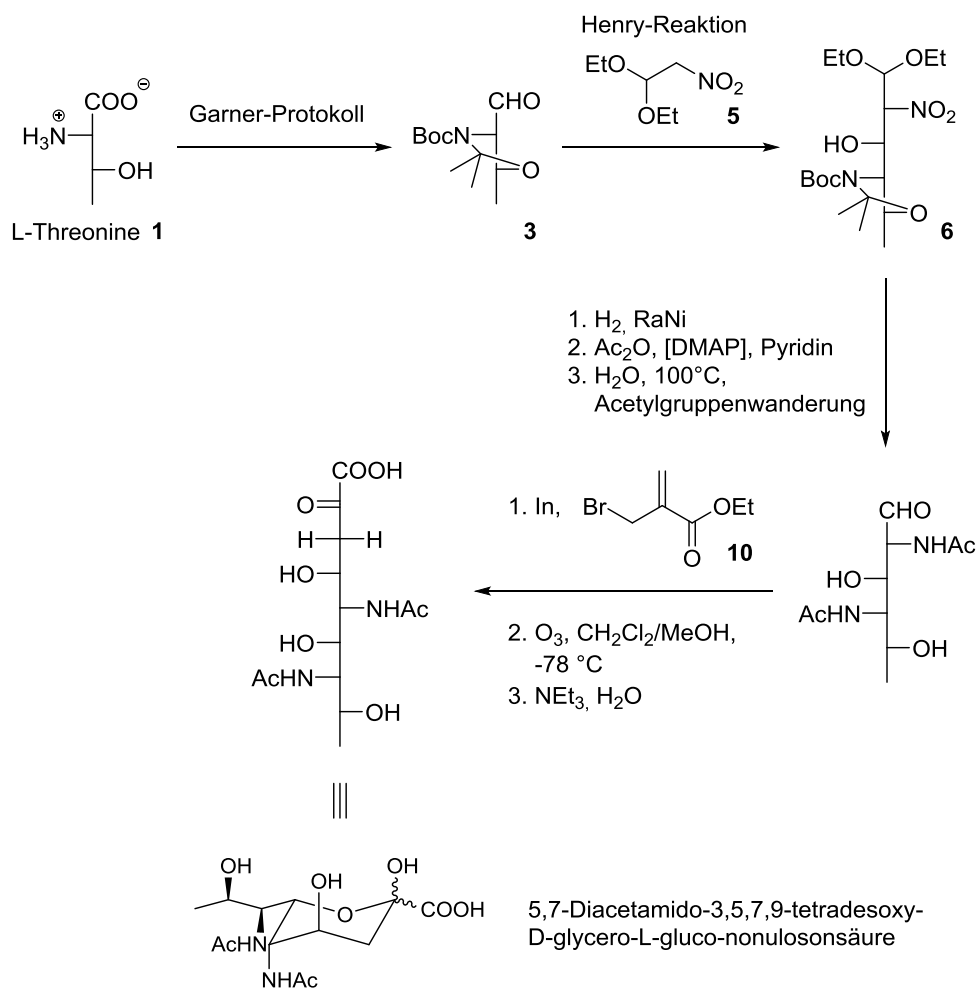


Abbildung 8: Allgemeine Struktur von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren.

Dabei orientiert man sich stark an der Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-nonulosonsäure, welche von Christoph Schmölder im Rahmen seiner Dissertation^{12,32} erarbeitet wurde.

Beim Aufbau des Kohlenhydratgrundgerüsts geht man von L-Threonin aus. Nach Durchführung des Garner-Protokolls³³ wird das Kohlenstoffgerüst unter Einführung einer Nitrofunktion über eine Nitroaldol-Reaktion verlängert. Die Nitrofunktion wird reduziert und zusammen mit der freien Hydroxygruppe über Acetylgruppen geschützt. Beim anschließenden Entschützungsprozess kommt es zu einer Acetylgruppenwanderung, sodass nur mehr die beiden Amine Acetyl-geschützt vorliegen. Im weiteren Verlauf wird das Kohlenstoffgerüst über eine Indium-unterstützte Allylierung weiter verlängert und nach Ozonolyse der Methylidenfunktion und anschließender Verseifung erhält man 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-nonulosonsäure (siehe Schema 16).

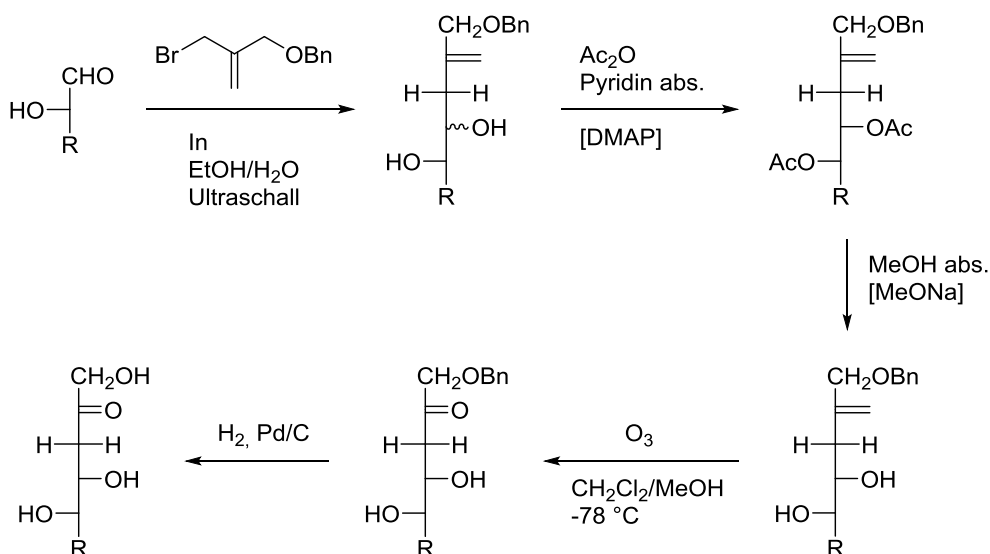


Schema 16: Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-glycero-L-gluco-nonulosonsäure.

Im Rahmen des ersten Teils dieser Masterarbeit wurde versucht durch Inversion bestimmter Stereozentren ausgewählter Intermediate der dargestellten Syntheseroute, 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren verschiedener stereochemischer Muster bzw. Konfigurationen zugänglich zu machen. Zu den untersuchten Inversionsmethoden zählt die Mitsunobu-Reaktion sowie das Einführen einer geeigneten Abgangsgruppe, gefolgt von einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion durch ein ausgewähltes Nukleophil.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von 3-Desoxy-2-ulosen. Ausgehend von D-Arabinose oder D-Mannose als Ausgangsmaterial wird das Kohlenhydratgrundgerüst über eine Indium-unterstützte Allylierung verlängert. Die freien Hydroxygruppen werden anschließend peracetyliert um die nachfolgende Trennung der generierten Epimere zu erleichtern. In der Vergangenheit gewann man die Erkenntnis, dass im Fall der D-Mannose, nach Allylierung mit 2-(Brommethyl)-2-propenol, trotz darauffolgender Peracetylierung

keine effiziente Isolierung der Diastereomere mittels Kieselgelchromatographie möglich war. Ein Teil dieser Arbeit beschäftigt sich daher mit der Modifizierung der Derivate um eine effektive Separation zu ermöglichen. Nach erfolgreicher Trennung der generierten Epimere wird die Methylidenfunktion ozonolysiert und die Benzylgruppe, welche über die modifizierte Vorstufe eingeführt wurde, abgespalten (siehe Schema 17).



Schema 17: Methode zur Synthese von 3-Desoxy-2-ulosen.

Mit dieser Methode sollen die in Abbildung 9 dargestellten Verbindungen zugänglich gemacht werden.

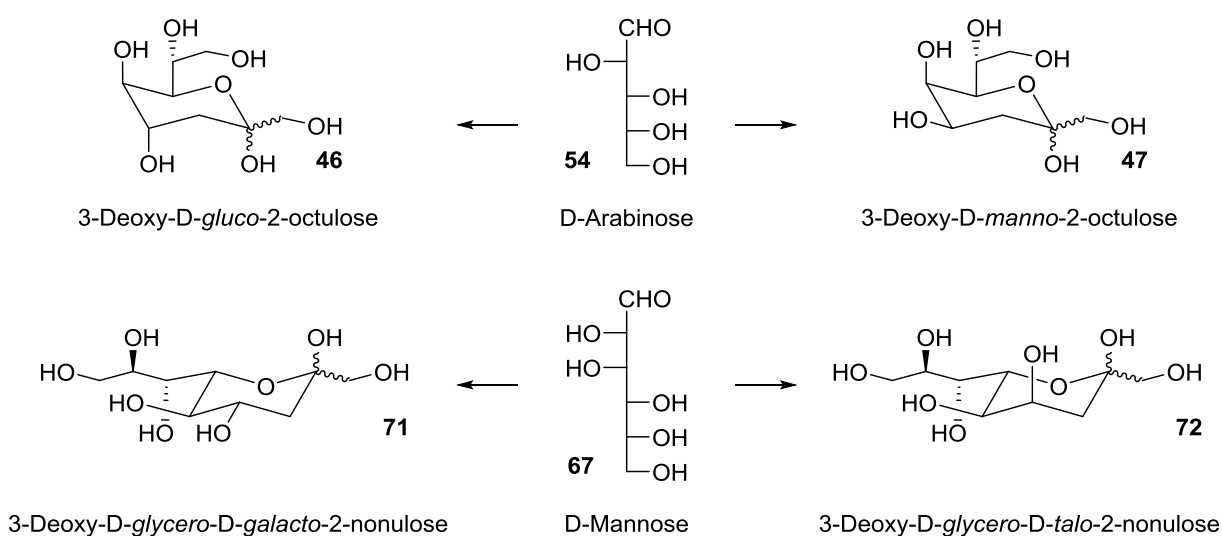
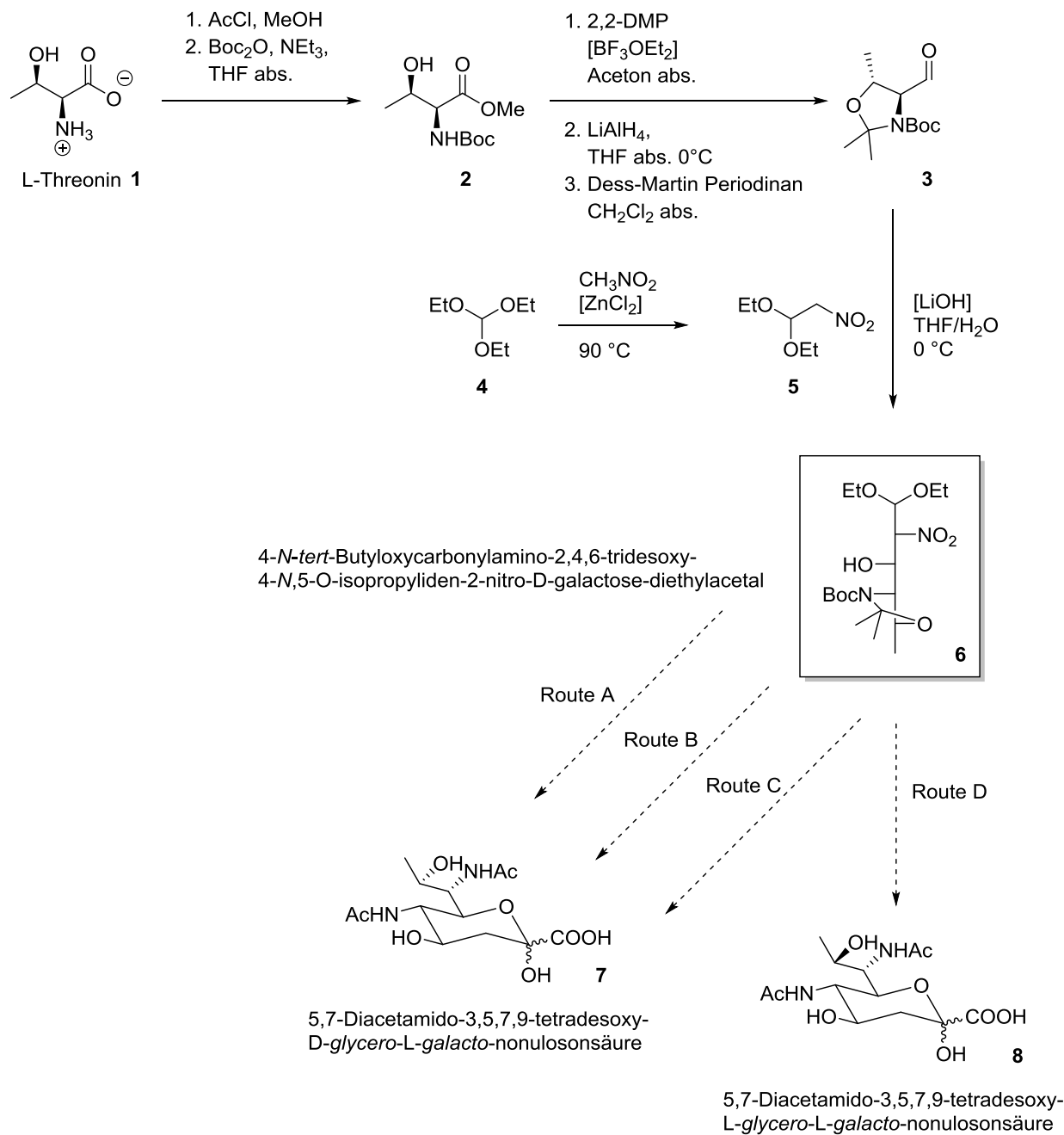


Abbildung 9: Angestrebte 3-Desoxy-2-ulosen.

2. Ergebnisse und Diskussion

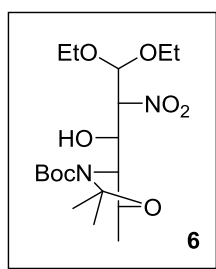
2.1. 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren

2.1.1. Syntheschema

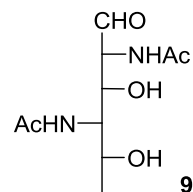


Schema 18: Syntheschema von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren.

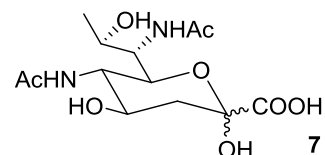
Route A:



1. Stereochemische Inversion am C3, u.U. Regeneration der C3-OH (abhängig vom verwendeten Nu)
2. H₂, RaNi
3. Ac₂O, [DMAP], Pyridin abs.
4. H₂O, 100 °C, Acetylgruppenwanderung

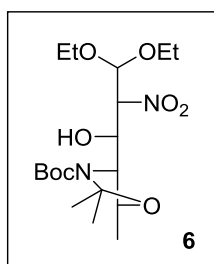


1. In, H₂O/EtOH, Br-CH₂-C(=O)OEt (10)
2. O₃, CH₂Cl₂/MeOH, -78 °C
3. NEt₃, H₂O

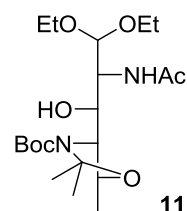


Schema 19: Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-glycero-L-galacto-nonulosonsäure gemäß Route A.

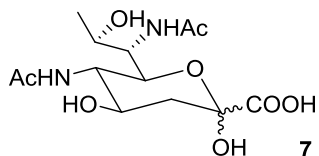
Route B:



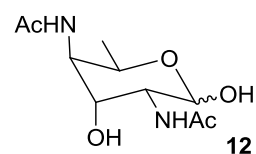
1. H₂, RaNi
2. N-Acetoxy-Phthalimid, NEt₃, MeOH



1. Stereochemische Inversion am C3, u.U. Regeneration der C3-OH (abhängig vom verwendeten Nu)
2. Ac₂O, [DMAP], Pyridin abs.
3. H₂O, 100 °C, Acetylgruppenwanderung

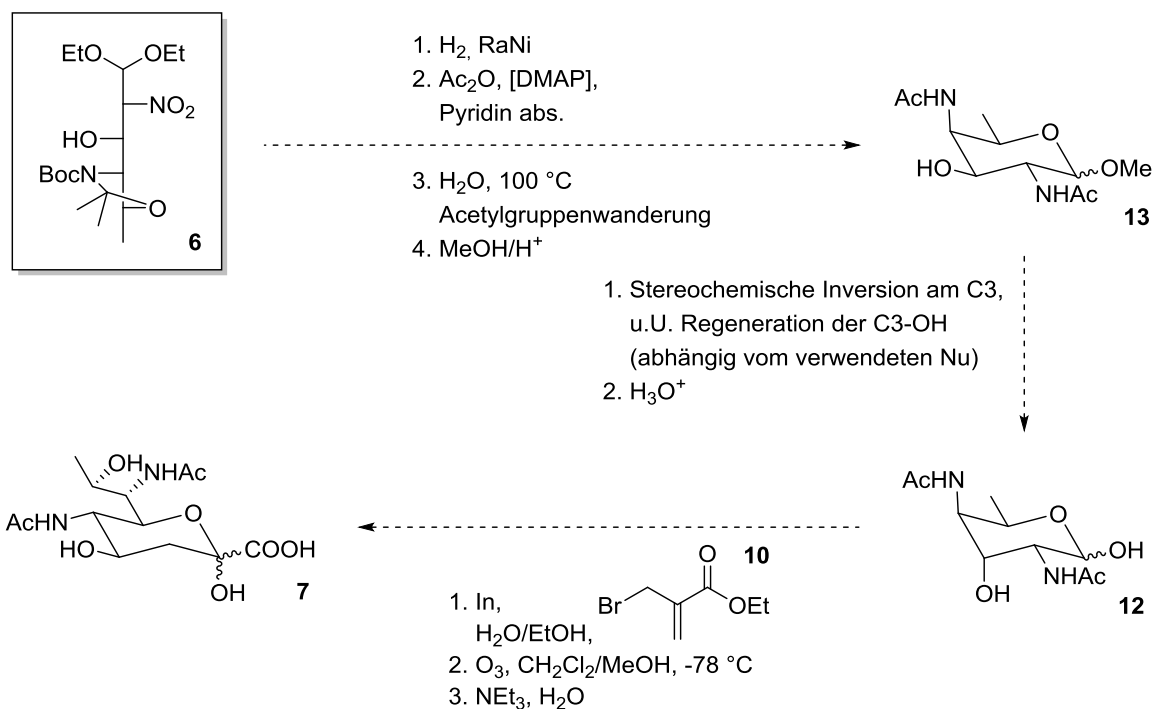


1. In, H₂O/EtOH, Br-CH₂-C(=O)OEt (10)
2. O₃, CH₂Cl₂/MeOH, -78 °C
3. NEt₃, H₂O



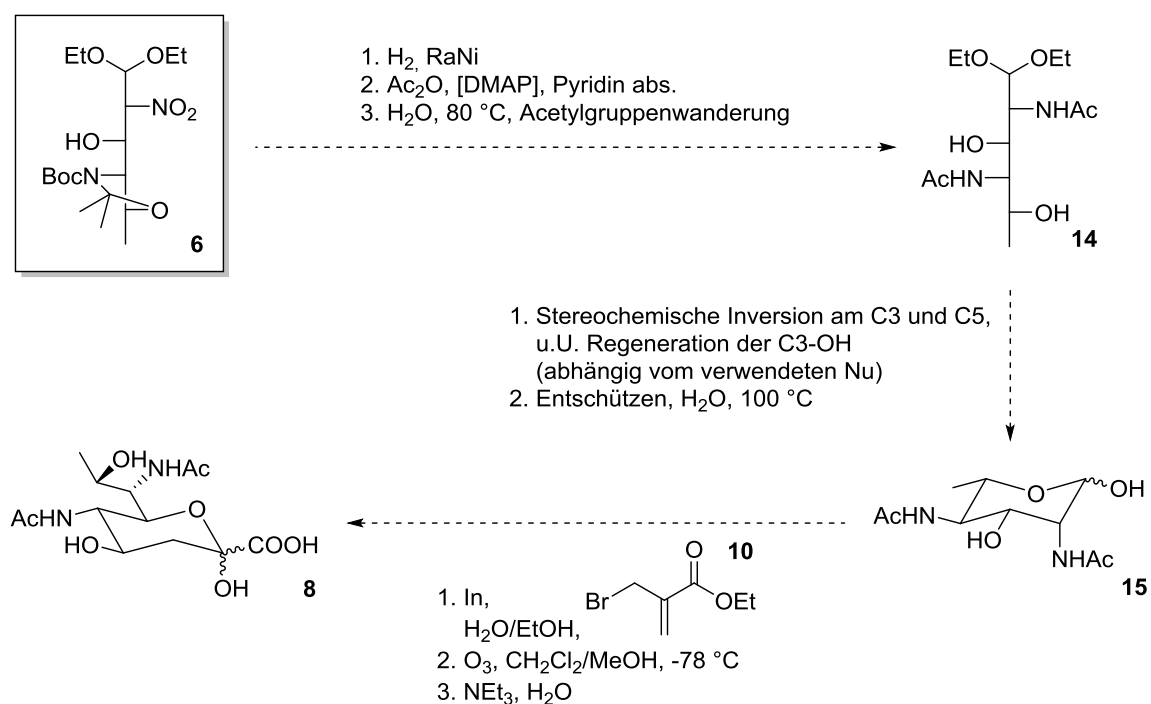
Schema 20: Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-glycero-L-galacto-nonulosonsäure gemäß Route B.

Route C:



Schema 21: Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-glycero-L-galacto-nonulosonsäure gemäß Route C.

Route D:



Schema 22: Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-L-glycero-L-galacto-nonulosonsäure gemäß Route D.

Ausgehend von L-Threonin wird der entsprechende Aldehyd (**3**) gemäß literaturbekannter Protokolle³³ synthetisiert. Hierbei wird die Carbonsäurefunktion mit Acetylchlorid in Methanol in Form eines Methylesters geschützt, während das Amin im zweiten Schritt über Di-*tert*-butyldicarbonat mit einer *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe versehen wird. Die freie Hydroxyfunktion und das einfach geschützte Amin werden anschließend durch Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan in absolutem Aceton unter Zugabe katalytischer Mengen Bortrifluoriddiethyletherat an eine Isopropylidengruppe gebunden. Die Esterfunktion wird darauf mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol reduziert und anschließend unter Verwendung des Dess-Martin-Periodinans einstufig zum Aldehyd oxidiert. Um das Kohlenstoffgrundgerüst unter Einführung einer potentiellen Aminogruppe zu erweitern führt, man eine Nitroaldol- bzw. Henry-Reaktion durch. Hierfür verwendet man 1,1-Diethoxy-2-nitroethan, welches durch Reaktion von Orthoameisensäuretriethylester mit Nitromethan unter Verwendung von Zinkchlorid als Katalysator gewonnen wird. Die Henry-Reaktion wird in einem THF/H₂O-Lösungsmittelgemisch bei 0 °C unter Zugabe katalytischer Mengen Lithiumhydroxyd durchgeführt und das gewünschte *D-galacto*-konfigurierte Epimer **6** isoliert. Ausgehend von Komponente **6** wurden vier Syntheserouten ausgearbeitet um verschiedene 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren durch Inversion bestimmter Stereozentren ausgewählter Intermediate zugänglich zu machen.

Innerhalb der Syntheseroute A wird die stereochemische Inversion am C3 direkt nach der Nitroaldol-Reaktion angestrebt. Je nachdem über welche Methode die Inversion erzielt bzw. welches Nukleophil eingesetzt wird, ist unter Umständen ein Umwandlungsschritt notwendig um die Hydroxyfunktion am C3 zu regenerieren. Im nächsten Schritt wird die Nitrofunktion reduziert und das Molekül mittels Essigsäureanhydrid in Pyridin unter Katalyse mit DMAP peracetyliert. Sollte das bei der Inversion verwendete Nukleophil direkt zu einer Acetoxygruppe am C3 führen, muss ausschließlich das freie Amin acetyliert werden. Im nächsten Schritt wird die Verbindung bei 100 °C in Wasser von der Isopropyliden-, der Boc-Schutzgruppe sowie vom Diethylacetal befreit. Während dieses Prozesses wandert die Acetylgruppe an der Hydroxyfunktion zum soeben entschützten Amin. Verbindung **9** wird anschließend über eine Indium-unterstützte Allylierung unter Verwendung von

2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (**10**) kettenverlängert. Die Oxidation der Methylidenfunktion durch Ozonolyse gefolgt von der Verseifung des Esters liefert schlussendlich Verbindung **7**.

Bei der Syntheseroute B zieht man es vor die Nitrofunktion der Verbindung **6** erst zu reduzieren und das resultierende Amin mit einer Acetylschutzgruppe zu versehen, bevor die Inversion am C3 vollzogen wird. Ähnlich der Route A muss unter Umständen, abhängig vom bei der Inversion verwendeten Nukleophil, ein Reaktionsschritt eingeführt werden um die C3-Hydroxyfunktion zu regenerieren, welche im Anschluss acetyliert wird. Das invertierte und acetylierte Intermediat wird bei 100 °C entschützt, wobei es zur Acetylgruppenwanderung zum ehemals Boc-geschützten Amin kommt. Verbindung **12** wird danach über eine Indium-unterstützte Allylierung kettenverlängert, die Methylidenfunktion mittels Ozonolyse oxidiert und der Ester verseift, um Endprodukt **7** zu generieren.

In Route C zielt man die Inversion am C3 bei der Pyranoseform des Zuckers an. Hierbei wird die Nitrofunktion der Verbindung **6** zuerst hydriert, bevor das resultierende freie Amin sowie die freie Hydroxygruppe acetyliert werden. Anschließend werden die Isopropyliden-, die Boc-Schutzgruppe sowie das Acetal bei 100 °C in Wasser entfernt und die Acetylgruppe der Hydroxyfunktion am C3 wandert zum freien Amin. Ehe man das C3-Stereozentrum invertiert, wird die Lactolgruppe über eine Fischer-Glykosidierung in Methanol in Form eines Methylglykosids geschützt. Nach erfolgreicher Inversion ist, abhängig vom verwendeten Nukleophil, ein Reaktionsschritt notwendig um die Hydroxyfunktion am C3 zu regenerieren. Das Glykosid wird darauf durch saure Hydrolyse gespalten, Verbindung **12** über eine Indium-medierte Allylierung verlängert, die Methylidenfunktion oxidiert und der Ethylester verseift, sodass man am Ende der Synthese Verbindung **7** erhält.

In Route D soll sowohl das C3- sowie das C5-Stereozentrum invertiert werden um eine *L-glycero-L-galacto*-Konfiguration im Endprodukt **8** zu erzielen. Ausgehend von Verbindung **6** wird die Nitrofunktion zum Amin reduziert und das Molekül peracetyliert. Bei anschließender Entschätzung in 80 °C heißem Wasser kommt es zur Abspaltung der Isopropyliden- und der Boc-Schutzgruppe, während das Acetal erhalten bleibt. Darüber hinaus kommt es zu einer Acetylgruppenwanderung. An Verbindung **14** sollen nun die Inversionen der Stereozentren C3 und C5 durchgeführt werden, bevor das Acetal in Wasser bei 100 °C abgespalten wird. Um die

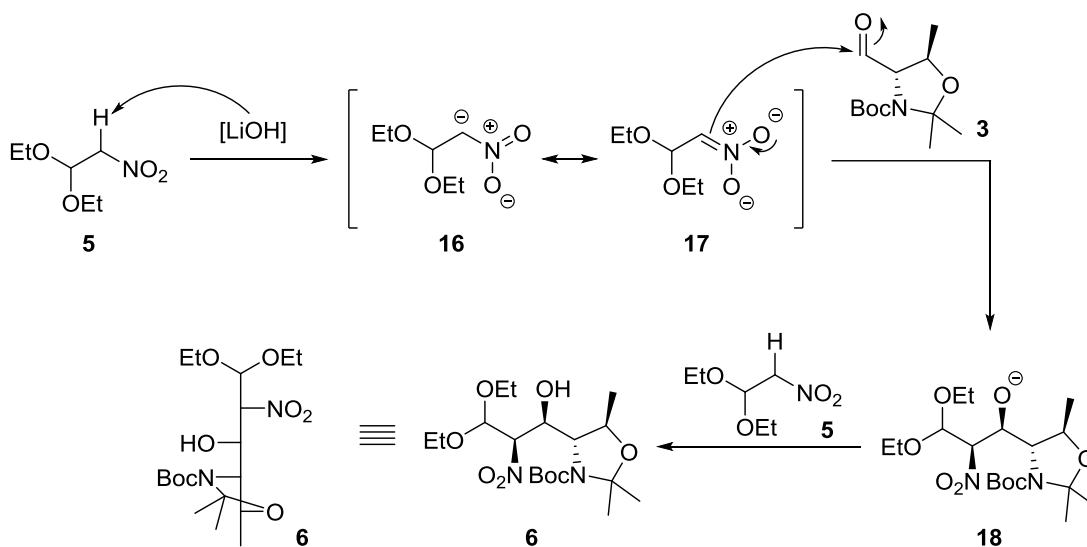
Hydroxyfunktion am C3 zu regenerieren bedarf es, je nach verwendetem Nukleophil, eines zusätzlichen Reaktionsschritts. Anschließend führt man eine Elongation der Kohlenstoffkette anhand einer Indium-unterstützte Allylierung durch, gefolgt von einer Ozonolyse um die Methylidenfunktion zu oxidieren sowie eine Verseifung des Esters, welche zum Abschluss der Reaktionssequenz Verbindung **8** liefert.

Bezüglich der Stereo inversion wurden zwei Methoden in Augenschein genommen. Einerseits die Veresterung über eine Mitsunobu-Reaktion, andererseits das Transformieren der Hydroxygruppe am zu invertierenden Stereozentrum zu einer geeigneten Abgangsgruppe mit anschließender nukleophiler Substitution gemäß dem S_N2-Mechanismus. Diese werden im Abschnit 2.1.3. und 2.1.4. genauer behandelt.

2.1.2. Nitroaldol-Reaktion

Bei der Nitroaldol-Reaktion, auch Henry-Reaktion genannt, handelt es sich um eine basenkatalysierte Reaktion zur Kohlenstoffkettenverlängerung einer Carbonylverbindung durch ein Nitroalkan und ist somit eine wertvolle Methode um Kohlenhydrate unter Einführung einer potentiellen Aminogruppe zu verlängern.

Die acide α-Position der Nitroalkane wird unter basischer Katalyse leicht deprotoniert. Das resonanzstabilisierte Anion ist nun in der Lage nukleophil am Carbonylkohlenstoff anzugreifen. Das gebildete β-Nitroalkoholat (**18**) fungiert nun als Base und deprotoniert ein weiteres Nitroalkan, welches darauf als reaktive Spezies die Reaktion weiter vorantreibt. In Schema 23 ist der Mechanismus der durchgeführten Nitroaldol-Reaktion dargestellt.



Schema 23: Mechanismus der durchgeführten Nitroaldol-Reaktion.

Die zugegebene Base kann sowohl die Aldoladdition, eine Cannizzarro-Reaktion bei Aldehyden, als auch die Kondensationsreaktion des Nitroalkans katalysieren. Durch Letztere entstehende Nitroalkene neigen zudem zur Polymerisation. Aus diesem Grund ist die Wahl der Base ein entscheidender Faktor für den erfolgreichen Verlauf dieser Reaktion. Ein akribisches Anpassen der Reaktionsbedingungen an das Edukt ist oft unvermeidlich.

Die Reaktion weist, besonders in Anwesenheit sterisch anspruchsvoller Substituenten am Substrat, sehr gute Stereoselektivitäten auf. Dabei entstehen bis zu zwei neue Chiralitätszentren. Das bevorzugt gebildete Diastereomer zeichnet sich durch eine *syn*-Beziehung zwischen der Nitrogruppe und der generierten Hydroxyfunktion aus sowie durch eine *anti*-Beziehung der Hydroxygruppe zur benachbarten Funktionalität.³²

Bei der im Rahmen dieser Masterarbeit durchgeführten Nitroaldol-Reaktion, handelt es sich um die Reaktion von 1,1-Diethoxy-2-nitroethan (**5**) mit dem aus L-Threonin generierten Aldehyd (**3**). Entscheidend ist dabei, dass die Reaktion in einem THF/H₂O-Lösungsmittelgemisch von 2:1 bei 0 °C unter Verwendung katalytischer Mengen Lithiumhydroxid durchgeführt wird. Bereits geringe Änderungen im Lösungsmittelverhältnis können die Ausbildung eines Zweiphasensystems bewirken und ebenso wie Abweichungen in der Reaktionstemperatur zu beträchtlichen Ausbeuteeinbußen und schlechteren Selektivitäten führen. Die optimierten Reaktionsbedingungen für Substrat **3** sind literaturbekannt³⁴ und führen zu Ausbeuten bis zu 49% für das gewünschte Isomer.

2.1.3. Mitsunobu-Reaktion

Die Mitsunobu-Reaktion ist eine jener Methoden, welche zur Inversion bestimmter Stereozentren ausgewählter Intermediate der in Abschnitt 2.1.1. dargestellten Syntheserouten, untersucht wurden.

Es handelt sich dabei um eine bewährte Methode primäre und sekundäre Alkohole in die entsprechenden Ester, Phenylether, Thioether oder andere Verbindungen, gemäß dem verwendeten Nukleophil, zu überführen.¹⁹ Bei sekundären Alkoholen findet dies unter Inversion der Konfiguration statt. Für die Durchführung der Mitsunobu-Reaktion benötigt man den Alkohol, welcher u.a. invertiert werden soll, Triphenylphosphin, eine Azodicarboxylat-Spezies, beispielsweise

Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) (siehe Abbildung 10) und ein geeignetes Nukleophil.³⁵

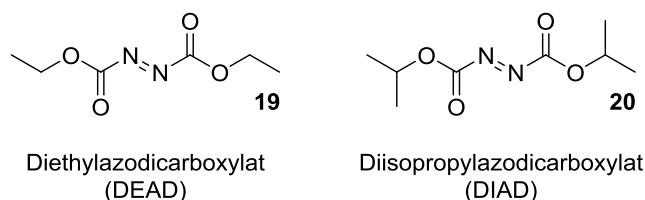
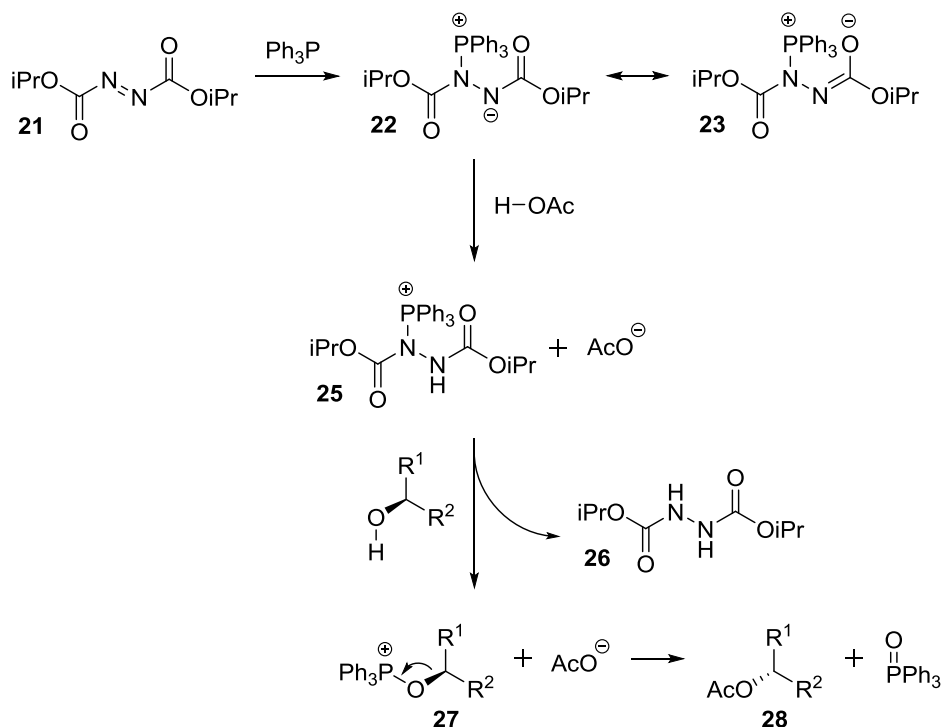


Abbildung 10: Häufig verwendete Azodicarboxylate in Mitsunobu-Reaktionen.

Im ersten Schritt der Reaktion bindet das Phosphin an einem Azo-Stickstoff der Azodicarboxylat-Spezies. Die resultierende negative Ladung ist dabei durch die benachbarte Esterfunktion stabilisiert. Im darauffolgenden Schritt wird das Nukleophil, in diesem Fall Essigsäure, durch Verbindung **22** deprotoniert und somit aktiviert. Der zu invertierende Alkohol bindet nun, unter Abspaltung des Hydrazinderivats (**26**), am positiv geladenen Phosphor der Verbindung **25**. Das negativ geladene Nukleophil greift darauf, ebenfalls über eine S_N2 -Reaktion, am α -Kohlenstoff von Verbindung **27** an, wobei sich konzertiert Triphenylphosphinoxid abspaltet.³⁶



Schema 24: Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion mit Essigsäure als Nukleophil.

Die Inversion unter Mitsunobu-Bedingungen wurde an Verbindung **11** unter Verwendung zweier unterschiedlicher Nukleophile getestet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen der durchgeführten Mitsunobu-Reaktionen.

Äq. DIAD	Äq. PPh ₃	Lsg.-mittel	Nukleophil	T [°C]	Reaktionszeit	Ausbeute
1,1	1,1	CH ₂ Cl ₂ abs.	AcOH	0 - 25	17 h	-
1,5	1,5	CH ₂ Cl ₂ abs.	AcOH	0 - 40	17 h	-
1,5	1,5	CH ₂ Cl ₂ abs.	PhCOOH	0 - 40	17 h	-

Die erste Wahl bezüglich des einzusetzenden Nukleophils fiel dabei auf Essigsäure. Ist nämlich eine Acetoxygruppe am invertierten C3-Stereozentrum gebunden, kann man direkt zur Abspaltung der Isopropyliden-, Boc-Schutzgruppe und des Acetals übergehen, welche mit der geplanten Acetylgruppenwanderung einhergeht. Somit wird die Synthese um zwei Stufen, die Regeneration der Hydroxyfunktion am C3 und dessen Acetylierung, verkürzt. Da unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine Umsetzung beobachtet wurde, ging man dazu über die leicht acidere Benzoesäure als Nukleophil einzusetzen. Auch in diesem Fall führte die Versuchsanordnung nicht zum erhofften Ergebnis. Eine mögliche Begründung für das Fehlschlagen der Reaktionen ist neben der sterisch anspruchsvollen Beschaffenheit des Substrats, die Säurestärke des Nukleophils. Hughes und Reamer haben herausgefunden, dass die Stabilität des Intermediats **25** stark vom in Lösung vorliegenden Gegenion und somit vom eingesetzten Nukleophil abhängig ist.³⁷ Die Beständigkeit von Verbindung **25** ist von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Reaktion, da auf dieser Stufe zwei konkurrierende Reaktionen von statten gehen, wovon nur eine zum angestrebten Endprodukt führt. Der erwünschte Fall ist jener, indem der zu invertierende Alkohol mit dem positiv geladenen Phosphor der Verbindung **25** reagiert. Das deprotonierte Nukleophil, beispielsweise ein Acetat-Ion, neigt allerdings ebenfalls dazu am positiv geladenen Phosphin zu binden und leitet damit eine Vielzahl an unerwünschten Nebenreaktionen ein. Folglich sollte das gewählte Nukleophil sauer genug sein um Verbindung **22** zu protonieren und in seiner aktivierten Form weniger nukleophil sein als das zu invertierende Substrat.³⁷

2.1.4. Stereoinversion mittels S_N2-Substitution

Eine weitere Möglichkeit zur Stereoinversion bietet das Transformieren der Hydroxyfunktion in eine geeignete Abgangsgruppe, gefolgt von dessen Abspaltung aufgrund einer S_N2-Reaktion durch ein geeignetes Nukleophil.

Eine gute Abgangsgruppe zeichnet sich vor allem durch ihre Fähigkeit aus über einen nukleophilen Angriff an der benachbarten α-Position abgespalten werden zu können. Diese Eigenschaft ist umso ausgeprägter, je stabiler die abgetragene Form dieser Gruppe ist. Resonanzstabilisierende Effekte spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Verallgemeinernd kann man sagen, dass die Qualität einer Abgangsgruppe mit abnehmender Basizität dieser korreliert. Darüber hinaus soll die abzuspaltene Funktionalität leicht und effizient in die jeweilige Abgangsgruppe überführt werden können. Eine bewährte Methode Hydroxyfunktionen in Besagte umzuwandeln ist die Ausbildung von Sulfonsäureester. Dabei zählen *p*-Toluolsulfonsäureester (Tosylate), Methansulfonsäureester (Mesylate) und Trifluormethansulfonsäureester (Triflate) in der organischen Synthesechemie zu den gängigsten und am häufigsten verwendeten Abgangsgruppen ihrer Art (siehe Abbildung 11).³⁸

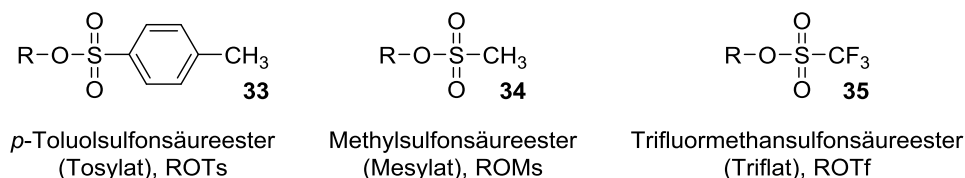


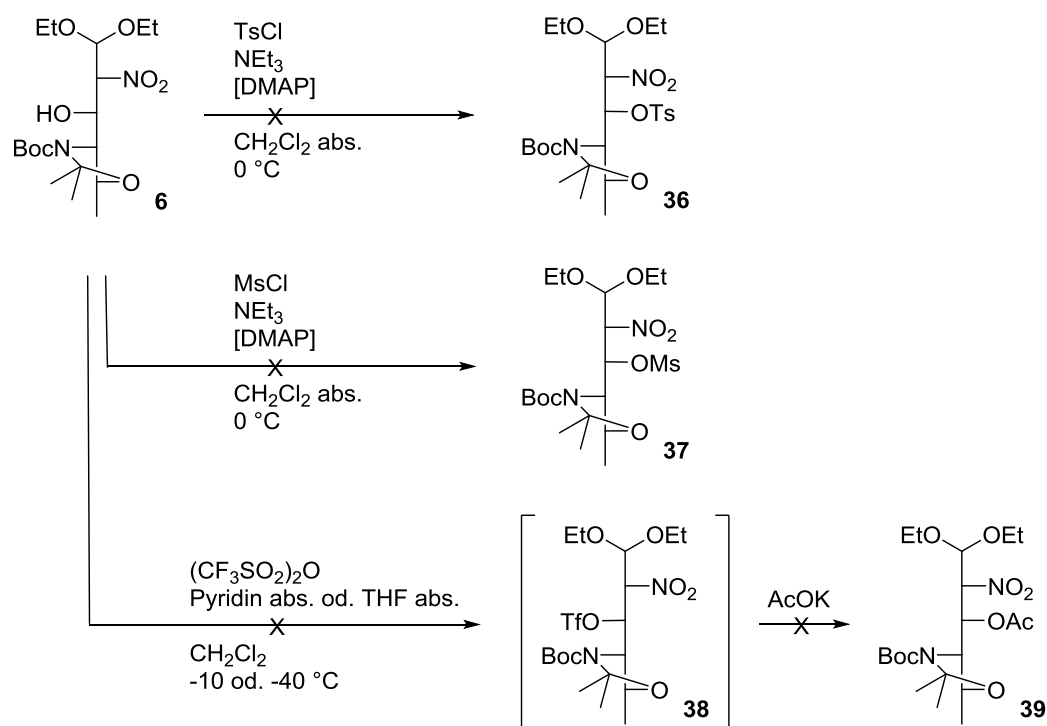
Abbildung 11: Gängige Sulfonsäureester-Abgangsgruppen

Die freie Hydroxyfunktion der Verbindung **6** wurde versucht jeweils in die drei angeführten Sulfonsäureester zu überführen, um im darauffolgenden Schritt, unter Verwendung von Kaliumacetat als Nukleophil, eine S_N2-Reaktion mit einhergehender Inversion des C3-Stereozentrums durchzuführen. Die Wahl des Nukleophils hatte auch hier eine praktischer Begründung. Ähnlich der bereits diskutierten Mitsunobu-Reaktion wurde ein Nukleophil gewählt, welches zu einer Acetoxygruppe am invertierten C3-Stereozentrum führen soll. Dadurch hätte man die Synthese um zwei Stufen, die Regeneration der Hydroxyfunktion am C3 und dessen Acetylierung, verkürzt und hätte anschließend direkt zum Entschützungsprozess mit einhergehender Acetylgruppenwanderung übergehen können. Da Triflate (**35**) weitaus reaktiver sind als die beiden anderen vorgestellten Sulfonsäureester (**33**, **34**)

wurde in diesem Fall nicht versucht das Intermediat **38** zu isolieren. Stattdessen führte man das Nukleophil noch im selben Reaktionsschritt zu. Die Reaktionsbedingungen der durchgeführten Versuche zur Überführung in den jeweiligen Sulfonsäureester bzw. zur Stereo inversion sind in Tabelle 3 sowie in Schema 25 dargestellt.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen zur Überführung in Sulfonsäureester bzw. zur Stereo inversion.

Sulfonsäurederivat	Nukleophil	Lsg.-mittel	T [°C]	Reaktionszeit	Ausbeute
TsCl	-	CH ₂ Cl ₂ abs.	0	0,5 h	-
MsCl	-	CH ₂ Cl ₂ abs.	0	1 h	-
TfO ₂	AcOK	Pyridin abs.	-10	1 h	-
TfO ₂	AcOK	Pyridin abs.	-40	1 h	-
TfO ₂	AcOK	THF abs.	-40	1 h	-



Schema 25: Durchgeführte Versuche zur Überführungen in Sulfonsäureester.

Es hat sich jedoch herausgestellt, dass es unter den gewählten Bedingungen zu keiner Ausbildung der gewünschten Abgangsgruppen kam. Stattdessen bildeten sich überwiegend Eliminationsprodukte aus deren Entstehung möglicherweise auf die sauren Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist. Dieses Verhalten lässt sich mitunter dadurch begründen, dass innerhalb des Moleküls eine Vielzahl

elektronenziehender Substituenten auf kleinstem Raum angeordnet sind. Dieser Umstand erhöht u.a. die Acidität der Kohlenstoffgerüstwasserstoffe und macht aus Verbindung **6** ein Säure-empfindliches und elektronisch äußerst komplexes Substrat. Darüber hinaus ist die sterische Komponente nicht zu vernachlässigen. In weiterer Folge bleibt es fraglich, ob eine Inversion des C3-Stereozentrums der Intermediate **36**, **37** und **38** über eine S_N2 -Reaktion umgesetzt werden kann oder ob die räumliche Abschirmung durch benachbarte Substituenten ein zu großes Hindernis darstellt.

2.1.5. Ausblick

Das Fehlschlagen der Inversion unter Mitsunobu-Bedingungen ist auf die Wahl des Nukleophils zurückzuführen. Das Verwenden von Essigsäure sollte direkt zu einer am invertierten C3 gebundenen Acetoxygruppe führen und somit die Anzahl an Syntheseschritten reduzieren. Das in der Reaktion involvierte Acetat-Ion ist jedoch reaktiver als der zu invertierende Alkohol und leitet eine Vielzahl an Nebenreaktionen ein. Tatsächlich sind in der Literatur vergleichsweise wenig Fälle bekannt, in denen Essigsäure zu einer effizienten Veresterung eines sterisch anspruchsvollen Alkohols führt. Auch der Einsatz von Benzoesäure als Nukleophil ändert in diesem Fall nichts am Ausgang der Reaktion. In der Literatur wird häufiger von der erfolgreichen Verwendung stärkerer Säuren, wie Chloressigsäure oder *p*-Nitrobenzoesäure berichtet.³⁷ Die Verwendung einer solchen Säure als Nukleophil ist vielversprechend, bedarf allerdings, analog der Benzoesäure, eines zusätzlichen „Regenerationsschritts“, gefolgt von der Acetylierung der Hydroxyfunktion. Darüber hinaus wurden drei weitere Intermediate (**6**, **13**, **15**) für potentielle Stereoinversionen ausgearbeitet, deren Untersuchung unter Mitsunobu-Bedingungen noch ausständig ist.

Das Konzept der Stereoinversion durch vorangehende Transformation der Hydroxyfunktion in eine Abgangsgruppe führte in den durchgeführten Versuchen ebenfalls nicht zum Erfolg. Dies ist möglicherweise durch die elektronische sowie sterische Beschaffenheit des Substrats **6** zu begründen. Andere zu invertierende Intermediate (**11**, **12**, **15**) der ausgearbeiteten Syntheserouten B, C und D sind diesbezüglich noch nicht untersucht worden.

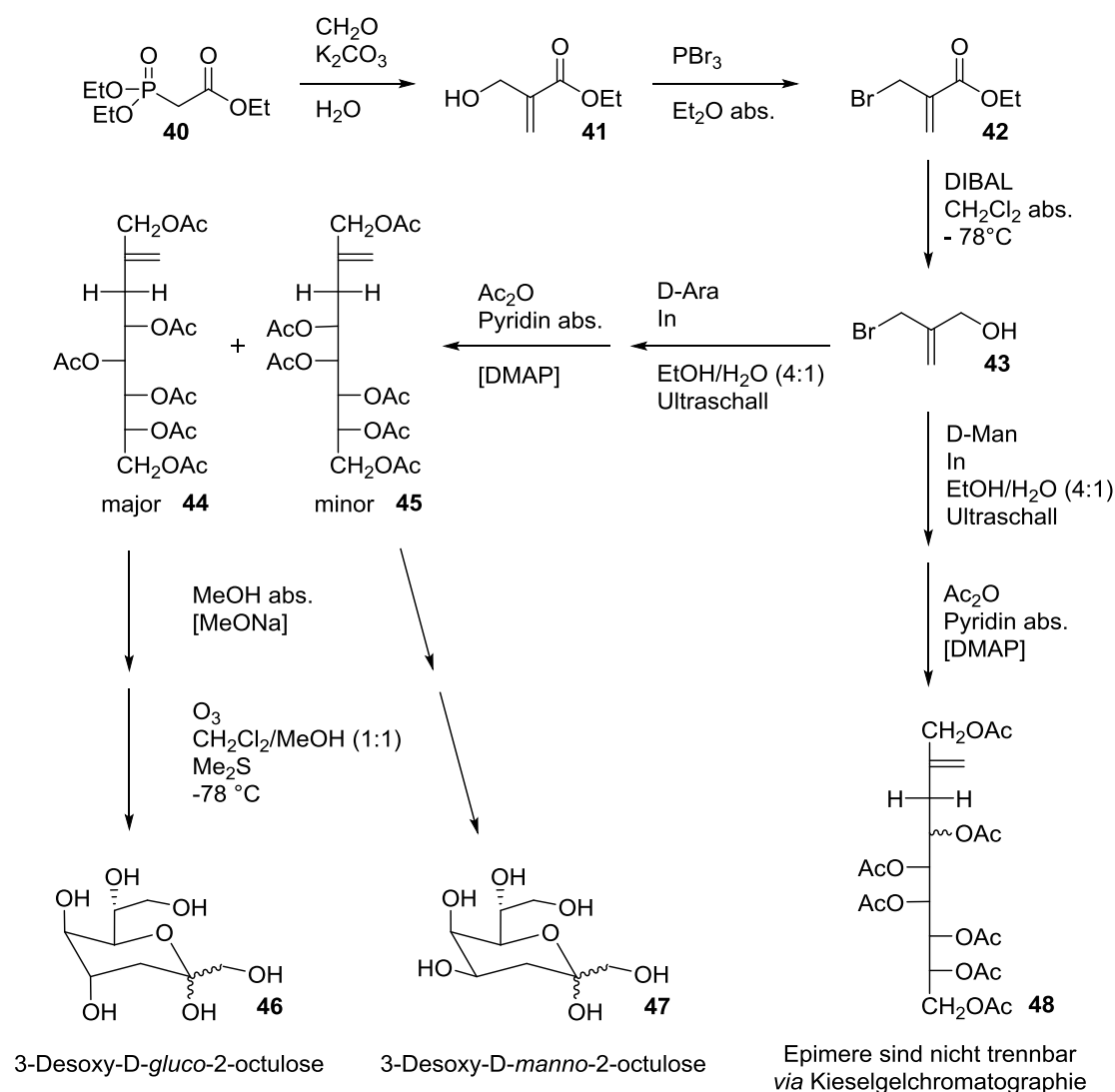
2.1.6. Zusammenfassung

Ziel des ersten Teils dieser Masterarbeit ist es 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-nonulosonsäuren unterschiedlicher stereochemische Muster bzw. Konfigurationen zugänglich zu machen. Dabei orientieren sich die ausgearbeiteten Syntheserouten an der literaturbekannten Synthese von 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-nonulosonsäure.³³ Hierbei überführt man an L-Threonin in den Aldehyd (**3**) und verlängert das Kohlenstoffgerüst über eine Nitroaldol-Reaktion. Die Nitrofunktion wird anschließend zum Amin reduziert und durch Schutzgruppenmanipulation wird eine Acetylgruppenwanderung eingeleitet. Im weiteren Verlauf wird das Kohlenstoffgerüst über eine Indium-unterstützte Allylierung verlängert und nach Ozonolyse der Methylidenfunktion und anschließender Verseifung erhält man 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetradesoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-nonulosonsäure. Der Schlüsselschritt der im Rahmen dieser Masterarbeit ausgearbeiteten Syntheserouten ist die Inversion bestimmter Stereozentren ausgewählter Intermediate des eben beschriebenen Syntheseplans. Zur Stereoinversion wurden zwei Methoden in Augenschein genommen. Einerseits die Veresterung durch eine Mitsunobu-Reaktion, andererseits das Transformieren der Hydroxygruppe am zu invertierenden Stereozentrum zu einer geeigneten Abgangsgruppe mit anschließender nukleophiler Substitution gemäß einer S_N2-Reaktion. Unter den gewählten Bedingungen konnte allerdings keine Stereoinversion an Verbindung **11** über eine Mitsunobu-Reaktion verwirklicht werden. Ausschlaggebend hierfür dürfte die zu geringe Säurestärke der gewählten Nukleophile bzw. der zu nukleophile Charakter ihrer aktivierten Formen sein. Die Verwendung anderer Nukleophile als Essigsäure gehen mit einer Verlängerung der Synthese um zwei Schritte einher, der Regenerierung der C3-Hydroxygruppe sowie dessen Acetylierung.

Eine Stereoinversion durch Umwandlung der Hydroxyfunktion der Verbindung **6** in einen Sulfonsäureester mit anschließender S_N2-Reaktion durch ein entsprechendes Nukleophil schlug ebenfalls fehl. Dabei scheitert die Überführung von Verbindung **6** in den entsprechenden Sulfonsäureester voraussichtlich aufgrund der elektronischen sowie sterischen Beschaffenheit des Substrats. Untersuchungen an weiteren ausgearbeiteten, zu invertierenden Intermediaten bezüglich deren Stereoinversion anhand der beiden diskutierten Methoden, sind noch ausständig.

2.2. 3-Desoxy-2-ulosen

2.2.1. Syntheschema

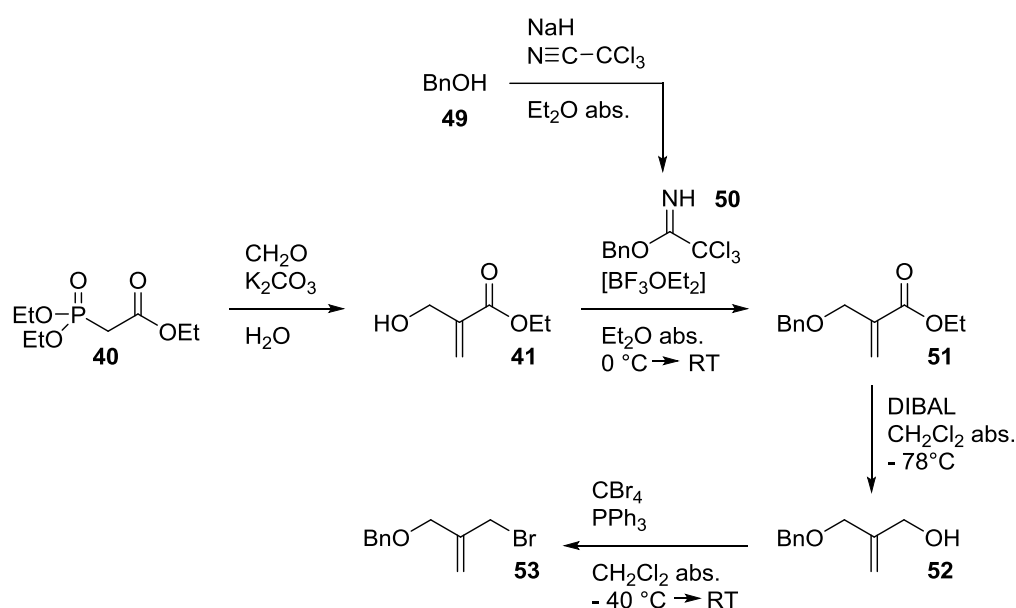


Schema 26: Ursprünglicher Synthesepfad von 3-Desoxy-2-octulose.

Der ursprüngliche Synthesepfad zur Herstellung von 3-Desoxy-2-octulose beinhaltet die Verwendung von 2-(Brommethyl)-2-propenol (**43**) als Synthesebaustein und wurde von Schmid *et al.* entwickelt und im Rahmen meiner Bachelorarbeit untersucht. Der erste Schritt zur Darstellung des Bausteins besteht aus einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. Hierbei reagiert Diethylphosphonoessigsäureethylester (**40**) mit zwei Äquivalenten Formaldehyd zu 2-(Hydroxymethyl)acrylsäureethylester (**41**). Auf diese Reaktion wird im Punkt 2.2.2. genauer eingegangen. Anschließend wird Verbindung (**41**) unter Verwendung von Phosphortribromid halogeniert bevor die Esterfunktion im nächsten Schritt mittels Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) zum primären Alkohol reduziert wird. Die

Aufarbeitung des Alkohol geht dabei aufgrund der relativ hohen Flüchtigkeit des Moleküls mit erheblichen Ausbeuteverlust einher. 2-(Brommethyl)-2-propenol (**43**) wird nun zur Indium-unterstützten Allylierung von D-Arabinose oder D-Mannose verwendet. Die generierten Epimere werden peracetyliert um eine Trennung mittels konventioneller Säulenchromatographie zu ermöglichen. Die Diastereomere der allylierten D-Arabinose (**44**) und (**45**) können auf diese Weise isoliert werden. Anschließend werden die Acetylschutzgruppen über eine Zemplén-Verseifung abgespalten und die Methylidenfunktion durch eine Ozonolyse oxidiert, um schließlich 3-Desoxy-D-*gluco*-2-octulose (**46**) bzw. 3-Desoxy-D-*manno*-2-ocutolose (**47**) zu erhalten. Die peracetylierten Epimere der allylierten D-Mannose (**48**) sind hingegen unter Anwendung konventioneller Säulenchromatographie über Kieselgel nicht zu trennen (siehe Schema 26). Daher wurde versucht die acetylierten Isomere (**48**) unter Verwendung eines Normalphase-HPLC-Systems bzw. anhand eines Umkehrphase-HPLC-Systems zu trennen. Aufgrund der geringen Reproduzierbarkeit bzw. schwierigen Handhabung des verwendeten Brechungsindexdetektors war es allerdings nicht möglich effiziente Trennbedingungen zu ermitteln.

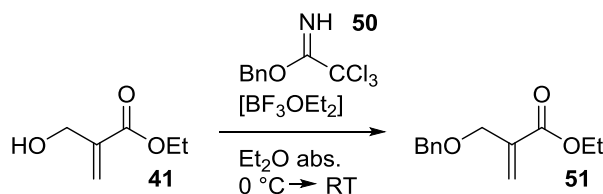
Teil dieser Masterarbeit ist die Modifikation der Vorstufe (**43**) mit einer Benzylgruppe. Dies soll eine Detektion unter Verwendung eines zuverlässigeren UV/VIS-Detektors und somit die Ermittlung optimaler Trennbedingungen ermöglichen.



Schema 27: Syntheschema des benzylierten Präkursors.

Die Synthese des benzylierten Präkursors (**53**) beginnt, analog der Synthese des ursprünglichen Präkursors (**43**), mit einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, in welcher Diethylphosphonoessigsäure-ethylester (**40**) mit zwei Äquivalenten Formaldehyd zu 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-ethylester (**41**) reagieren. Dabei werden Ausbeuten bis zu 61% erreicht. Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wird im Punkt 2.2.2. im Detail behandelt.

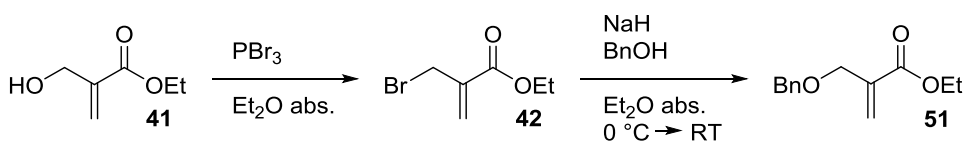
Im nächsten Schritt wird die Hydroxyfunktion mit Hilfe von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat benzyliert. Das hierfür verwendete Reagenz **50** ist quantitativ durch die Reaktion von Benzylalkoholat mit Trichloracetonitril herzustellen. Eine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *p*-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat diente hierbei als Vorlage.³⁹ Für die Benzylierung mittels Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (Methode A) wurden diverse Reaktionsbedingungen untersucht, welche in Tabelle 4 zusammengefasst sind. Außerdem wurde die Benzylierung durch Reaktion von Benzylalkoholat mit 2-Brommethyl-acrylsäure-ethylester (Methode B) bezüglich ihrer Ausbeute analysiert (siehe Tabelle 5). Der hierfür notwendige 2-Brommethyl-acrylsäure-ethylester wird über die Bromierung von 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-ethylester (**41**) mittels Phosphortribromid generiert (siehe Schema 29). Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen stellte sich heraus, dass die besten Ausbeuten unter Verwendung von 2 Äquivalenten Komponente **50** und Bortrifluorethyletherat als Lewissäure in absolutem Diethylether bei 0 °C erzielt werden.



Schema 28: Benzylierung nach Methode A.

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen für die Benzylierung nach Methode A.

Äq. Komp. (50)	Lewisäure	Lösungsmittel	T [°C]	Rkt.-zeit	Ausbeute
1,10	CF ₃ SO ₂ OH	CH ₂ Cl ₂ abs.	RT	14 h	-
1,10	CF ₃ SO ₂ OH	CH ₂ Cl ₂ abs.	RT	3 h	5%
5,00	CF ₃ SO ₂ OH	Cyclohexan/CH ₂ Cl ₂ abs. 2:1	RT	3 h	4%
5,00	CF ₃ COOH	Cyclohexan/CH ₂ Cl ₂ abs. 2:1	RT	14 h	12%
4,00	BF ₃ OEt ₂	Cyclohexan/CH ₂ Cl ₂ abs. 2:1	0	2 d	17%
2,00	BF₃OEt₂	Et₂O abs.	0	2 d	69%
4,00	TMSOTf	Et ₂ O abs.	0	2 d	42%
4,00	BF ₃ OEt ₂	Cyclohexan/CH ₂ Cl ₂ abs. 2:1	0	2 d	51%
4,00	BF ₃ OEt ₂	Cyclohexan/CH ₂ Cl ₂ abs. 2:2	0	3 d	25%
4,00	BF ₃ OEt ₂	Et ₂ O abs.	0	3 d	47%



Schema 29: Benzylierung nach Methode B.

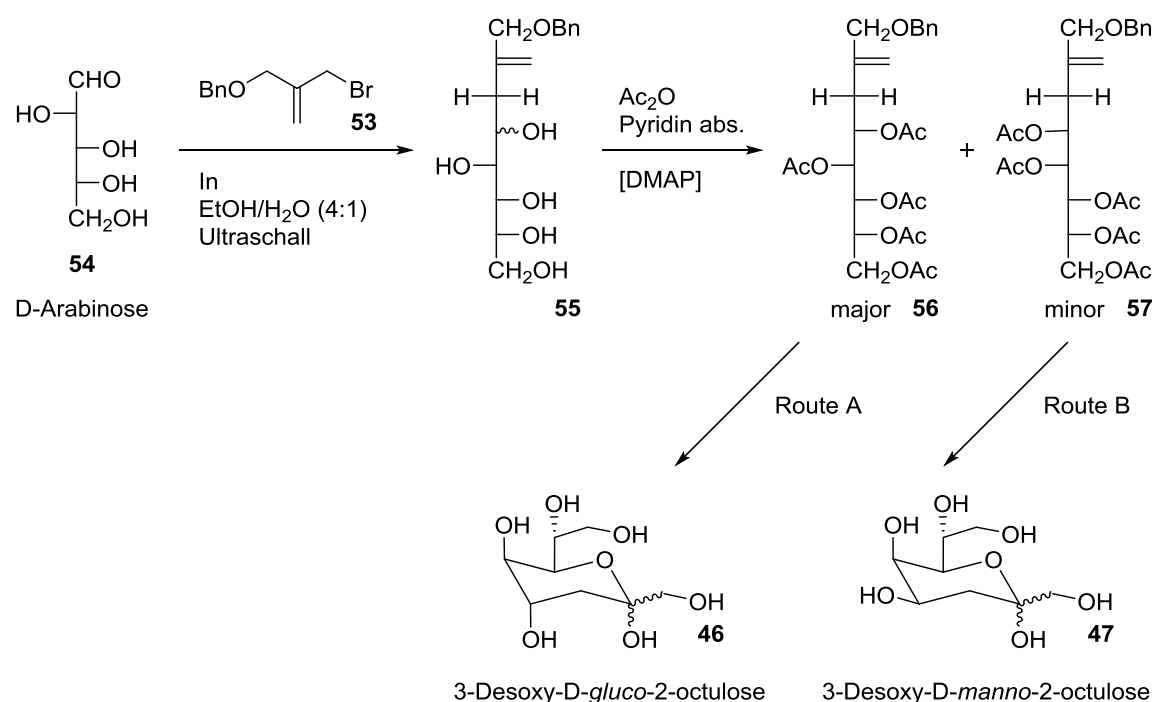
Tabelle 5: Reaktionsbedingungen für die Benzylierung nach Methode B.

Äq. Benzylalkohol	Lösungsmittel	T [°C]	Reaktionsdauer	Ausbeute
1,05	Et ₂ O abs.	RT	14 h	22%
1,05	Et ₂ O abs.	RT	3 h	18%

Im nächsten Schritt wird die Esterfunktion der Verbindung (**51**) mit 2,5 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) zum primären Alkohol reduziert. Die Wahl des Reduktionsmittels fiel auf DIBAL, da es, im Gegensatz zu Lithiumaluminiumhydrid, dafür bekannt ist, bei der Reduktion α,β -ungesättigter Ester die Doppelbindung intakt zu lassen.⁴⁰ Das Produkt **52** braucht nach Aufarbeitung nicht weiter aufgereinigt werden und wird direkt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt. Bei der Reaktion werden Ausbeuten bis zu 95% erzielt.

Bei der darauffolgenden Reaktion handelt es sich um eine Appel-Reaktion, in der Verbindung **52** unter Verwendung von Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin bei -40 °C in Dichlormethan bromiert wird. Dabei werden Ausbeuten bis zu 71% erreicht. Die Appel-Reaktion sowie die Reaktionsbedingungen der durchgeführten Versuche sind im Punkt 2.2.3. genauer behandelt.

Der benzylierte Präkursor (**53**) kann anhand dieser Methode mit einer Gesamtausbeute von bis zu 29% über 4 Stufen synthetisiert werden.



Schema 30: Syntheschema der 3-Desoxy-2-octulosen.

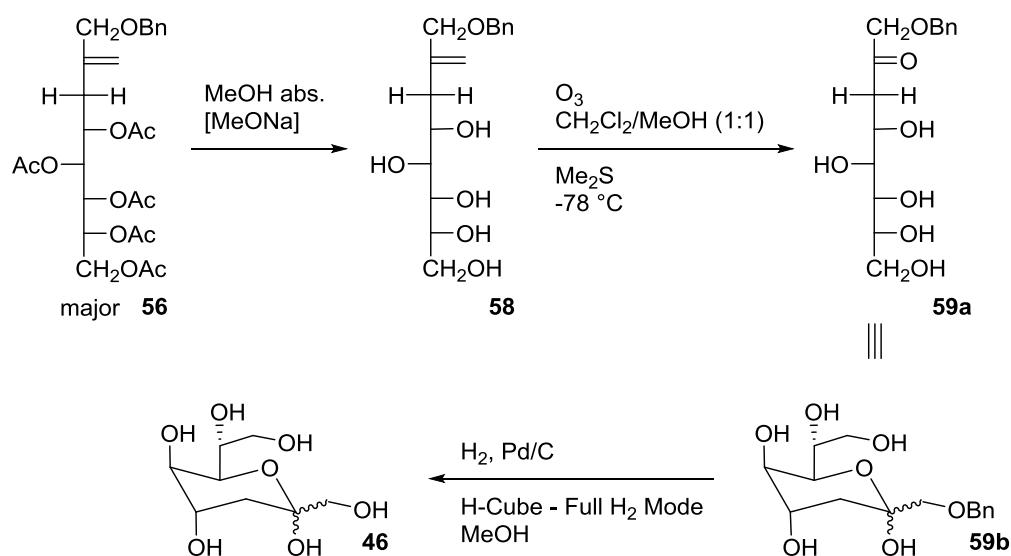
Der benzylierte Synthesebaustein (**53**) wird nun in der Indium-unterstützten Allylierung von D-Arabinose eingesetzt um das kettenverlängerte Intermediat **55** zu gewinnen. Die Zusammensetzung des Lösungsmittels sowie die Reaktionstemperatur haben einen entscheidenden Einfluss bezüglich des Ausgangs dieser Reaktion. Um diese mit möglichst hohen Ausbeuten und hoher Diastereoselektivität durchzuführen, wurden mehrere Reaktionsbedingungen getestet (siehe Tabelle 6). Dabei stellte sich heraus, dass unter Verwendung von 2 Äquivalenten Vorstufe (**53**) und 3 Äquivalenten Indium bei einer Lösungsmittelzusammensetzung von Ethanol-Wasser im Verhältnis 4:1 sehr gute Ausbeuten von bis zu 78% erzielt werden können. Allerdings ist die beobachtete Diastereoselektivität gering ausgeprägt. Bei einem Lösungsmittelverhältnis von 3:1 (Ethanol-Wasser) und Erhöhung der Reaktionstemperatur werden zwar leicht geringere Ausbeuten bis zu 63% erreicht, aber dafür hohe Diastereoselektivitäten bis zu 68% *de* beobachtet.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen für die Indium-unterstützte Allylierung der D-Arabinose.

Äq. Präkursor (53)	Äq. In	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute	de
1,30	2,00	-	EtOH/H ₂ O 1:1	> RT	7%	33%
1,30	2,00	-	EtOH/H ₂ O 2:1	> 60 °C	5%	73%
1,30	2,00	-	EtOH/H ₂ O 4:1	> 60 °C	45%	43%
1,30	2,00	-	EtOH/0,1 M HCl 4:1	> 60 °C	7%	9%
2,00	3,00	-	EtOH/H₂O 4:1	> RT	78%	38%
2,00	3,00	-	EtOH/H ₂ O 4:1	> 60 °C	57%	61%
2,00	3,00	LiI	EtOH/H ₂ O 4:1	> 60 °C	12%	29%
2,00	3,00	-	EtOH/H₂O 3:1	> 60 °C	63%	68%

Die Polarität der ungeschützten Epimere ist zu hoch um diese anschließend ohne Verwendung hochpolarer Säulenmaterial-lösender Laufmittelgemische ausreichend aufgelöst mittels Säulenchromatographie zu trennen. Daher werden die Isomere vorher peracetyliert, wodurch sich ihr polarer Charakter dahingehend vermindert, dass eine effiziente Trennung bereits mittels konventioneller Kieselgelchromatographie ermöglicht wird und man nicht auf HPLC-Trennsysteme zurückgreifen muss. Die beiden peracetylierten Epimere werden nun getrennt voneinander über dieselbe Verfahrensweise zur jeweiligen 3-Desoxy-2-octulose überführt (siehe Schema 30). Für das D-*gluco*-konfigurierte Isomer **56** wird dies in Schema 31 und für das Isomer mit D-*manno*-Konfiguration **57** wird dies anhand von Schema 32 dargestellt.

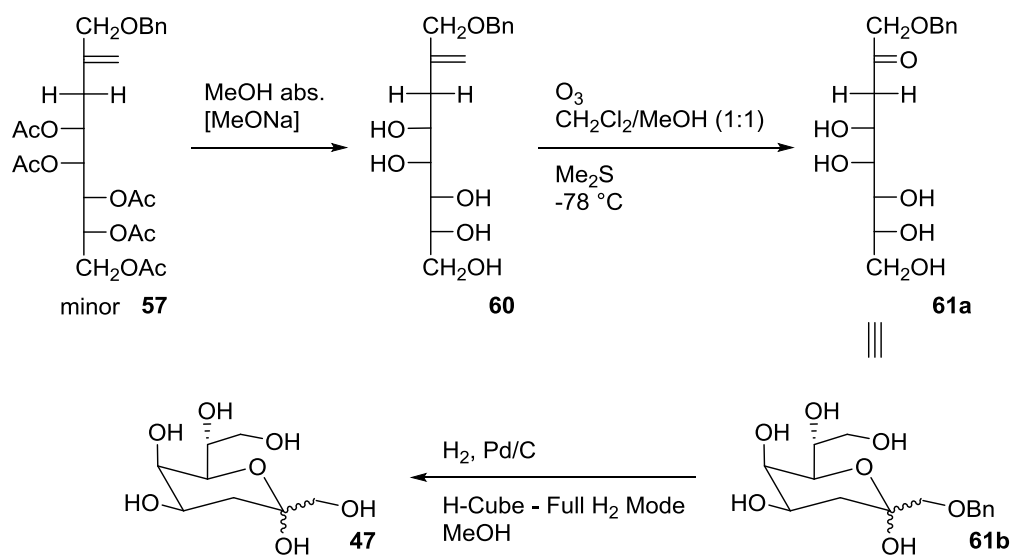
Route A:



3-Desoxy-D-gluco-2-octulose

Schema 31: Syntheschema von 3-Desoxy-D-gluco-2-octulose.

Route B:



3-Desoxy-D-manno-2-octulose

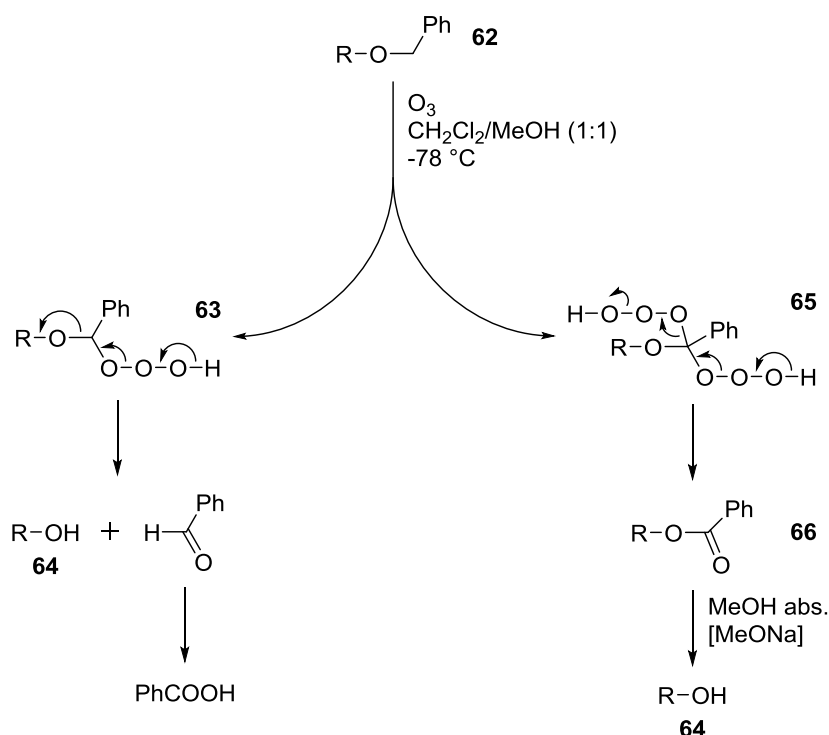
Schema 32: Syntheschema von 3-Desoxy-D-manno-2-octulose.

Hierbei wird das jeweilige Epimer **56** bzw. **57** über eine Zemplén-Verseifung, unter Verwendung von Natriummethanolat in Methanol, quantitativ von den Acetylschutzgruppen befreit.

Im darauffolgenden Schritt wird die Methylidenfunktion über eine Ozonolyse oxidiert. Ein Nachteil der Reaktion ist, dass die Anwesenheit einer Benzylgruppe zu

Nebenreaktionen führt. Dabei kann es zur Insertion von Ozon in die Methylen-C-H-Bindung des Benzylethers kommen. Die Insertion eines Ozonmoleküls leitet eine erwünschte Nebenreaktion ein, bei der es zur Abspaltung von Benzaldehyd und somit zur „Befreiung“ der Hydroxyfunktion kommt. Ausgeprägter ist jedoch die Insertion von zwei Ozonmolekülen, welche zur Entstehung der Benzyloxy-Spezies führt (siehe Schema 33). Die Benzoylgruppe kann nun nicht, gemäß des Synthesepfades, mittels Palladium-Kohlenstoff-katalysierter Hydrierung entfernt werden, sondern muss einen eigenen Abspaltungsschritt durchlaufen, beispielsweise eine Zemplén-Verseifung.⁴¹ Obwohl jene Nebenprodukte ebenfalls in die gewünschten Endprodukte (**46**, **47**) überführt werden können, wurde versucht deren Bildung zu minimieren bzw. kontrollieren, um die Syntheseroute möglichst simpel und geradlinig zu halten. Im Laufe der Reaktion kommt es zu einer Absenkung des pH-Wertes. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Insertion von Ozon in die C-H-Bindung des bei der Reaktion entstehenden Formaldehyds, welcher in weiterer Folge zu Ameisensäure reagiert. Der niedere pH-Wert der Reaktionslösung kann aufgrund der aciden Desoxyposition des Benzyl-geschützten Zuckers (**59**, **61**) zu dessen Elimination führen und somit zu Ausbeuteeinbußen. Vereinzelt wurden exzellente Ausbeuten von bis zu 89% erzielt, welche sich allerdings als schwer reproduzierbar herausstellten. Ein gering gewählter Ozongehalt von 20% sowie eine niedrig gehaltene Flussgeschwindigkeit von 25 NL/h^a des eingeleiteten Gasflusses führt noch am verlässlichsten zu höheren Ausbeuten mit geringem Ausmaß an Nebenreaktionen.

^a NL steht für Normalliter und entspricht einem Liter bei 1013 mbar bei 0 °C.

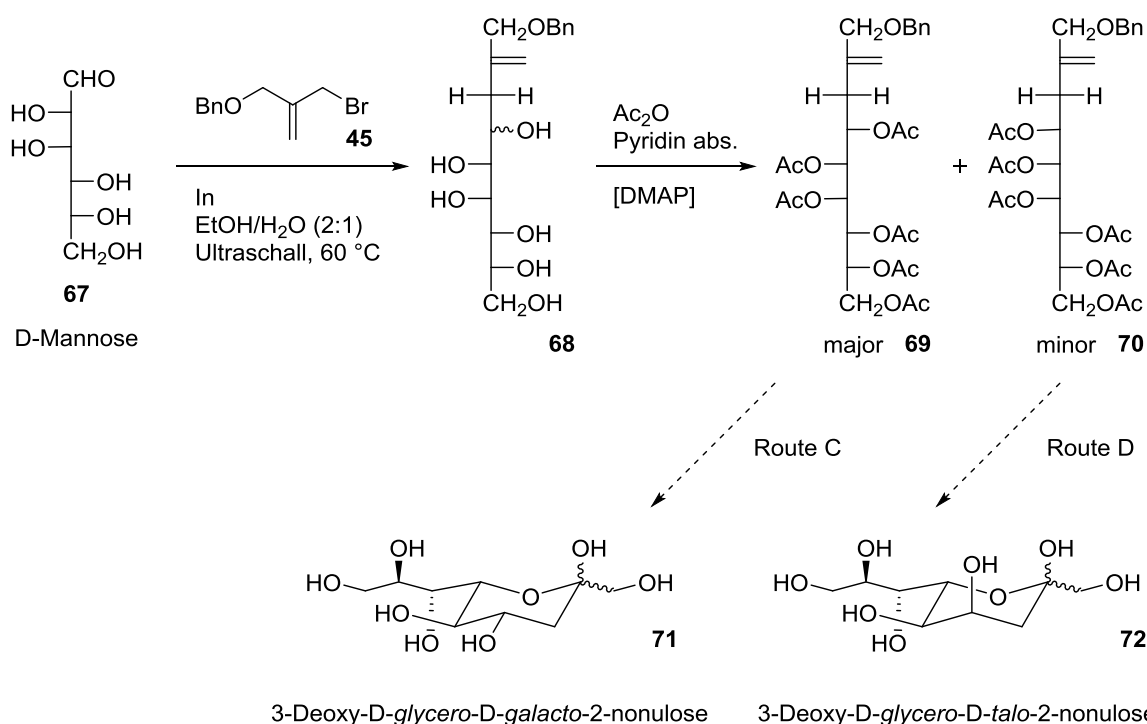


Schema 33: Nebenreaktionen bei der Ozonolyse in Anwesenheit einer Benzylgruppe.

Die letzte Stufe der Routen A und B besteht aus der Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch eine Palladium-Kohlenstoff-katalysierten Hydrierung. Die Reaktionslösung kann je nach Methode unterschiedlichen Drücken ausgesetzt werden. Eine Hydrierung bei annäherndem Atmosphärendruck wurde durch Aufsetzen eines Wasserstoffballoons getestet. Hierfür wurde das Substrat **59** bzw. **61** in Ethanol gelöst und mit 10 mol-% einer 10%-igen Palladium-Kohlenstoff-Dispersion versehen. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage lang unter Rühren bei Raumtemperatur beobachtet. Eine Umsetzung war jedoch zu keinem Zeitpunkt festzustellen. Der Versuch wurde in analoger Weise mit einem Raney-Nickel-Katalysator durchgeführt. Dabei kam es allerdings ebenfalls zu keiner Reaktion. Mit Hilfe der Hydrierungsapparatur „Parr 3911 Shaker Hydrogenation Apparatus“ können Hydrierungsreaktionen bei höheren Drücken durchgeführt werden. Das vorbereitete Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe genannter Apparatur unter einen Druck von 3 bar gesetzt und geschwenkt. Auch in diesem Fall war keine Abspaltung der Benzylschutzgruppe zu detektieren.

Erst unter Verwendung des ThalesNano H-Cube® mit ThalesNano Pd/C-CatCart®-Kartuschen ist das Entfernen der Benzylschutzgruppe gelungen. Hierfür stellt man eine 1 mg/mL -konzentrierte Substratlösung in Methanol her und lässt diese das

Gerät mit einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 mL/min im „Full-H₂“-Modus durchlaufen. Unter Verwendung ungebrauchter Katalysator-Kartuschen ist eine nahezu quantitative Umsetzung zu beobachten. Nutzt man einmalig oder öfter verwendete Kartuschen, so muss die Reaktionslösung mitunter mehrere Reaktionszyklen durchlaufen, um eine nahezu vollständige Umsetzung zu erreichen. Auf diese Weise lässt sich 3-Desoxy-D-*gluco*-2-octlose über 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 45% synthetisieren. Bei 3-Desoxy-D-*manno*-2-octlose muss man sich bei analoger Syntheseroute mit einer Gesamtausbeute von 15% begnügen. Die relativ geringe Ausbeute letzterer ist in der Diastereoselektivität der Allylierungsreaktion begründet, welche unter gewählten Bedingungen die Generierung des *syn*-Epimers bevorzugt. Durch entsprechendes Schützen der D-Arabinose kann die Diastereoselektivität der Allylierungsreaktion allerdings zu Gunsten des *anti*-Epimers umgelenkt werden.⁴²



Schema 34: Syntheschema der 3-Desoxy-2-nonulosen.

Analog der D-Arabinose wird D-Mannose einer Indium-unterstützten Allylierung mit der benzylierten Vorstufe (53) unterzogen. Auch bei dieser Reaktion wurden mehrere Reaktionsbedingungen untersucht um optimale Konditionen auszumachen. Während bei vielen getesteten Bedingungen gute Diastereoselektivitäten mit Diastereomerenüberschüssen bis 66% zu beobachten sind, so sind die erzielten

Ausbeuten mit bis zu 28% deutlich geringer als bei der D-Arabinose. Die Ergebnisse der untersuchten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 7 aufgelistet. Daraus ist zu entnehmen, dass die höchste erzielte Ausbeute von 28% mit einer Diastereoselektivität von 60% *de* unter Verwendung von 2 Äquivalenten Vorstufe (**53**) und 3 Äquivalenten Indium in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol-Wasser in einem Verhältnis von 2:1 unter Erwärmen im Ultraschallbad erreicht wurde.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen für die Indium-unterstützte Allylierung der D-Mannose.

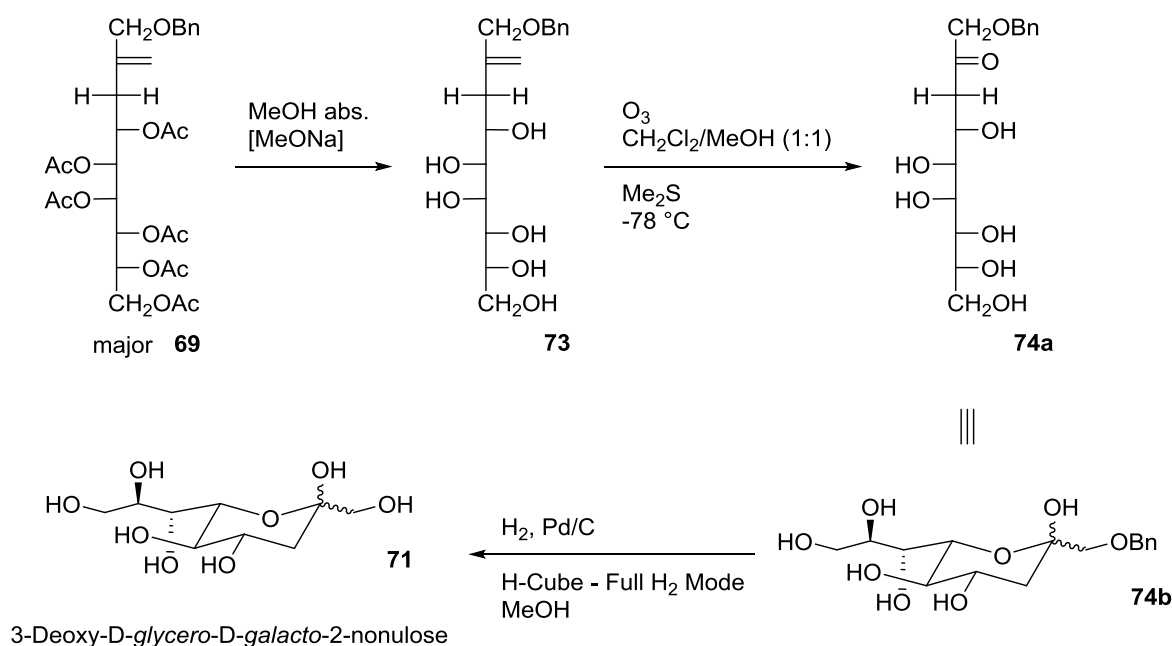
Äq. Präkursor (53)	Äq. In	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute	<i>de</i>
2,00	3,00	-	EtOH/H ₂ O 4:1	> RT	23%	20%
2,00	3,00	LiI	EtOH/H ₂ O 4:1	> 60 °C	7%	63%
2,00	3,00	-	EtOH/0,1 M HCl 4:1	> 60 °C	10%	63%
2,00	3,00	-	EtOH/H ₂ O 3:1	> 60 °C	18%	64%
2,00	3,00	-	EtOH/H ₂ O 3:2	> 60 °C	16%	60%
2,00	3,00	-	EtOH/H₂O 2:1	> 60 °C	28%	60%
2,00	3,00	LiI	EtOH/H ₂ O 2:1	> 60 °C	22%	63%
2,00	3,00	-	EtOH/H ₂ O 1:1	> 60 °C	7%	44%
2,00	3,00	-	EtOH/H ₂ O 1:2	> 60 °C	14%	53%
2,00	3,00	-	EtOH/0,1 M HCl 9:1	> RT	4%	66%
2,00	3,00	-	THF/H ₂ O 2:1	> 60 °C	-	-
2,00	3,00	-	THF/H ₂ O 4:1	> 60 °C	-	-

Um die generierten Epimere **68** mit Hilfe eines Normalphase- bzw. Umkehrphase-HPLC-Systems zu trennen, muss die Polarität der Moleküle erst herabgesetzt werden. Bei Kieselgel-Normalphase-Systemen ist die Wechselwirkung zwischen den hochpolaren, ungeschützten Epimeren **68** und der Säulenoberfläche zu groß, sodass die Trennzone ohne Verwendung hochpolarer Säulenmaterial-lösender Laufmittelgemische nicht ausreichend aufgelöst werden kann. Im Fall von Umkehrphase-Systemen sind die ungeschützten Epimere **68** zu polar, als dass eine ausreichende Retention beobachtet werden kann. Darum setzt man vorher die Polarität der Epimere **68** durch Peracetylierung mit Essigsäureanhydrid, bevor man sie über ein HPLC-Trennsystem unter Verwendung eines UV/VIS-Detektors voneinander isoliert. Wie sich herausstellt ist es nicht möglich die Epimere den entsprechenden Peaks im Chromatogramm mittels UV/VIS-Detektion eindeutig

zuzuordnen. Anstatt wie erwartet ein bis zwei ausgeprägte Peaks bei einer Wellenlänge von 254 nm zu detektieren, weist das resultierende Chromatogramm eine Reihe an Signalen auf, deren Identifikation eine informativere Detektionsmethode benötigt. Eine mögliche Begründung ist, dass im Laufe der Aufarbeitung der vorangegangenen Peracetylierungsreaktion eine Vielzahl UV-aktiver Kondensationsprodukte entsteht. Das ^1H -NMR-Spektrum der vorgereinigten Epimermischung ist bezüglich vermuteter Verunreinigungen unauffällig, weshalb man bezüglich ihrer Quantität maximal auf Spuren schließen kann. Diese dürften allerdings bei 254 nm einen vergleichsweise hohen Extinktionskoeffizienten aufweisen.

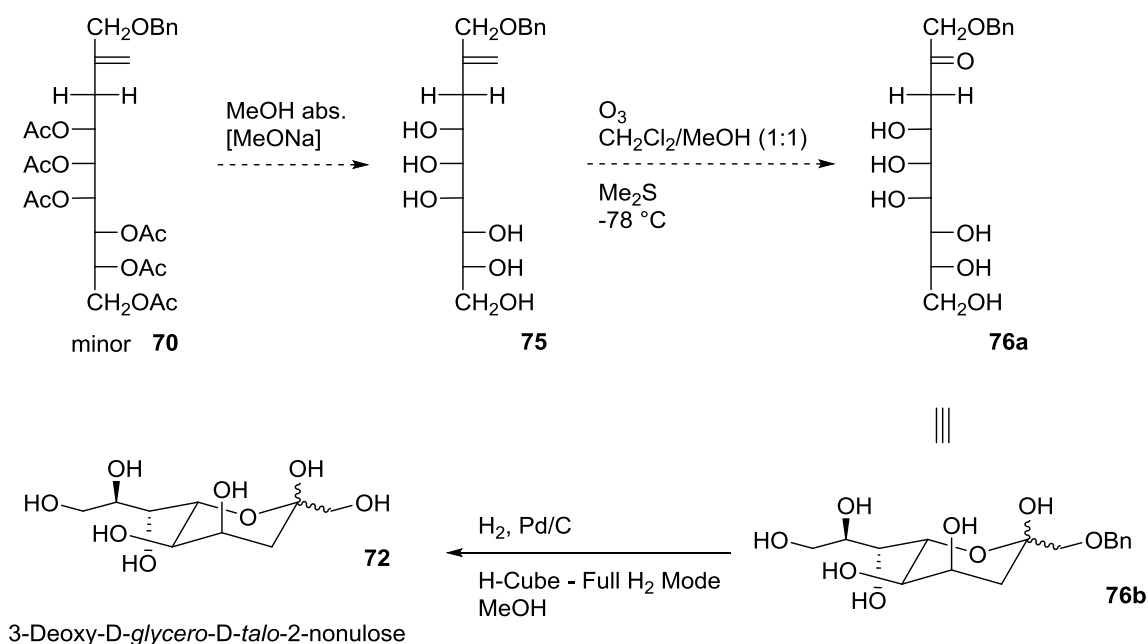
Da die Epimere anhand der durchgeführten Trennoperation nicht isoliert werden können, war es nicht möglich die ausgearbeiteten Syntheserouten C und D weiter zu verfolgen (siehe Schema 35 und Schema 36).

Route C:



Schema 35: Syntheschema von 3-Desoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulose.

Route D:

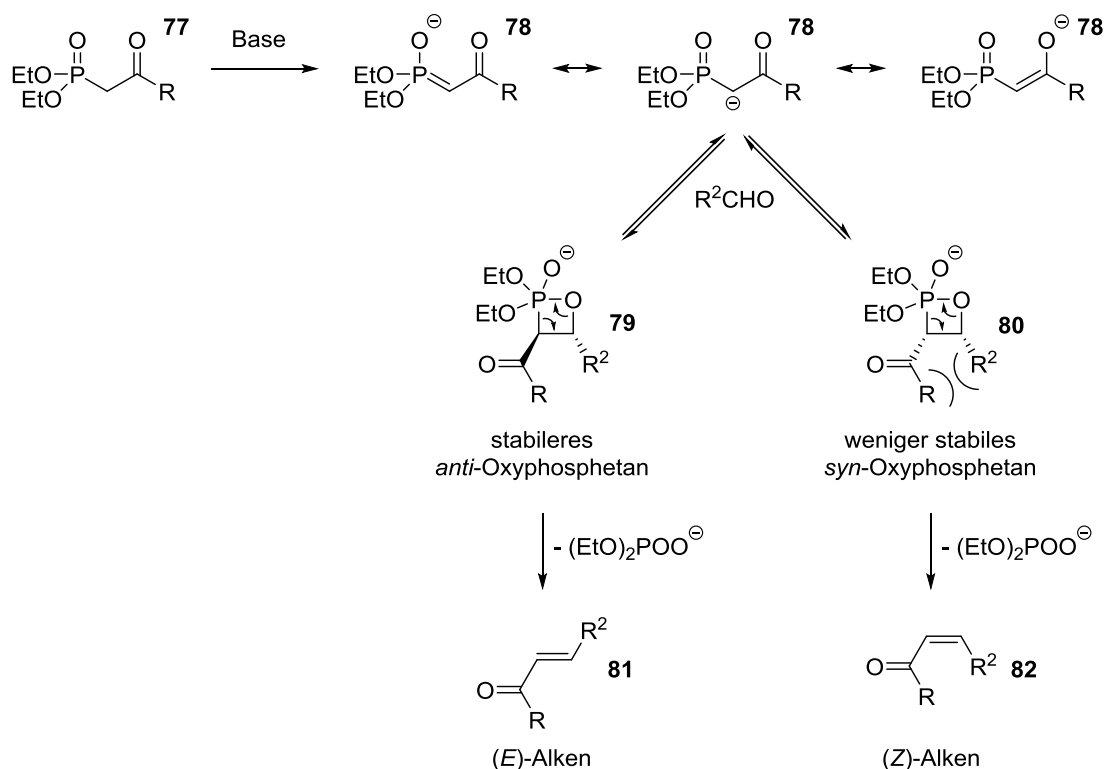


Schema 36: Syntheschema von 3-Desoxy-D-glycero-D-talo-2-nonulose.

2.2.2. Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

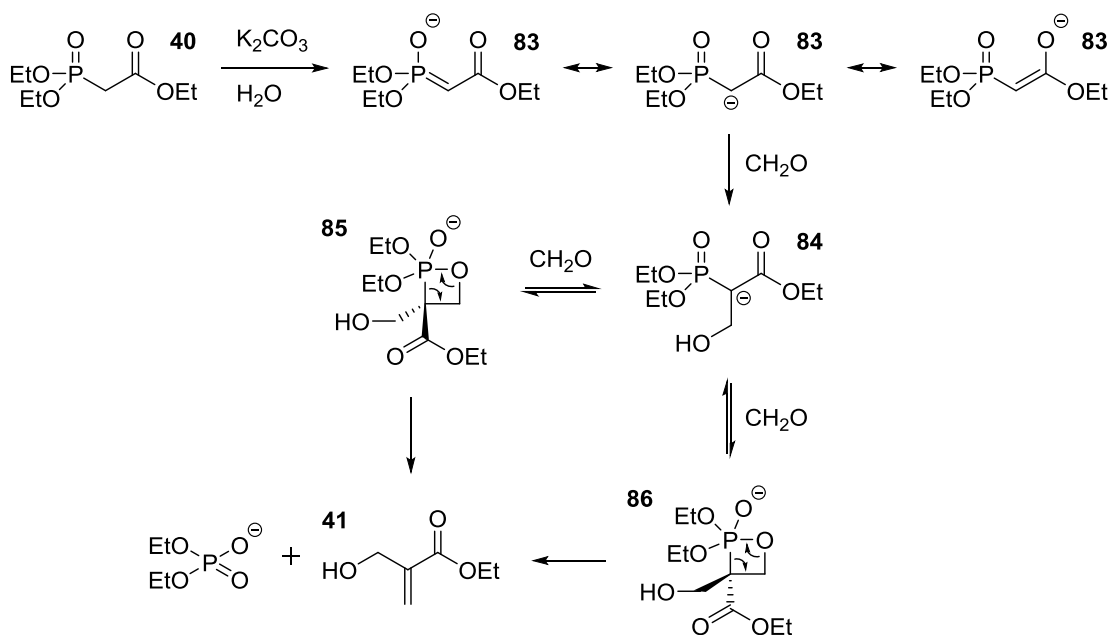
Bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion handelt es sich um eine (*E*)-selektive Wittig-Reaktion unter Verwendung einer Phosphonatspezies. Die Phosphonatspezies wird dabei zunächst durch eine Base am α -Kohlenstoffs deprotoniert. Die resultierende negative Ladung ist, im Gegensatz zu den Yliden der Phosphorane in der klassischen (*Z*)-selektiven Wittig-Reaktion, aufgrund der Phosphonatfunktion resonanzstabilisiert, weshalb diese Spezies auch als stabilisiertes Ylid bezeichnet wird. Bei Phosphonatester ist dieser stabilisierende Effekt noch ausgeprägter. Die nukleophile Spezies greift nun, unter Ausbildung eines viergliedrigen Oxaphosphetan-Intermediats, an der Carbonylkomponente an. Die instabile Oxaphosphetan-Zwischenstufe zerfällt anschließend in das entsprechende (*E*)-Alken und Triphenylphosphinoxid. Im Gegensatz zur klassischen Wittig-Reaktion, welche über nicht-stabilisierte Ylide abläuft, handelt es sich bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion um keine kinetisch-, sondern um eine thermodynamisch-kontrollierte Reaktion, was wiederum Auswirkungen auf den stereoselektiven Ausgang der Reaktion hat. Thermodynamisch kontrolliert bedeutet, dass es sich bei der Ausbildung des viergliedrigen Oxaphosphetan-Intermediats um einen reversiblen Prozess handelt, welcher durch die hohe Stabilität des Ylids begründet ist. Der aus

sterischen Gründen thermodynamisch stabilere Übergangszustand, die *anti*-Oxaphosphetanspezies, ist zudem jener, welcher schneller in das entsprechende Alken zerfällt als die konkurrierende *syn*-Oxaphosphetanspezies, wodurch die hohe (*E*)-Selektivität begründet wird (siehe Schema 37).¹⁹



Schema 37: Mechanismus der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

Bei der im Rahmen dieser Masterarbeit durchgeführten Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ist die (*E*)-Selektivität dieses Reaktionstyps nicht von Bedeutung, da es sich bei dem reagierenden Aldehyd um Formaldehyd handelt. Hierbei wird der α -Kohlenstoff des Phosphonatesters (40) durch Kaliumcarbonat deprotoniert und das entsprechende stabilisierte Ylid generiert. Aufgrund der hohen Acidität der α -Position werden zwei Formaldehydmoleküle an diese addiert, bevor es zur Ausbildung zweier enantiomerer Oxyphosphetan-Spezies kommt, welche allerdings beide in das gleiche Produkt 41 zerfallen (siehe Schema 38). Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation unter Verwendung einer Kugelrohrdestillationsapparatur aufgereinigt. Acrylsäureester neigen unter Vakuum und erhöhter Temperatur zur Polymerisation. Das Ausmaß dieser Nebenreaktion im Zuge der Destillation lässt sich durch Zugabe katalytischer Mengen Hydrochinon, als Radikalfänger, minimieren. Auf diese Weise können Ausbeuten bis zu 63% erreicht werden.

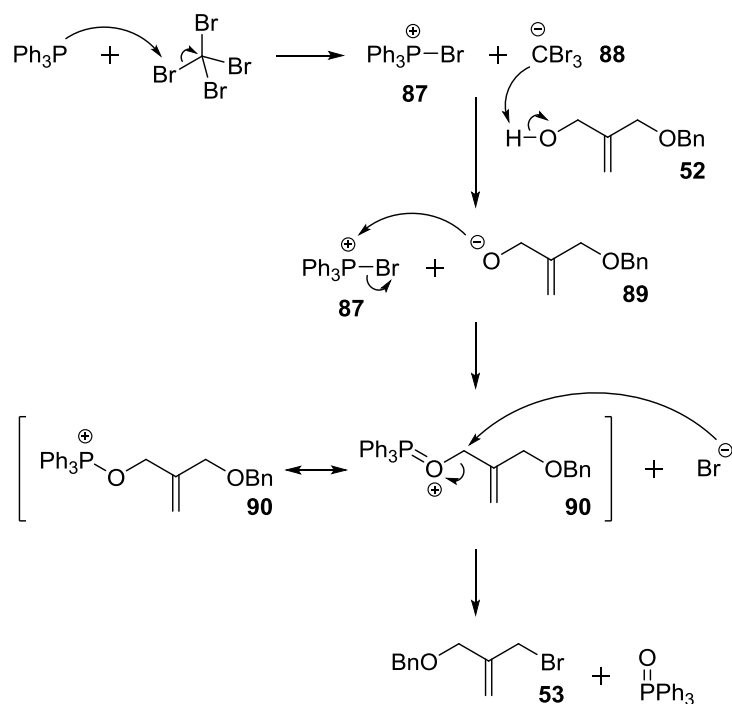


Schema 38: Mechanismus der durchgeführten Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

2.2.3. Appel-Reaktion

Bei der Appel-Reaktion wird ein Alkohol in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff bzw. Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in das entsprechende Halogenid umgesetzt. Die Halogenierungsreaktion führt dabei, gemäß einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus, zur Inversion der Konfiguration des α -Kohlenstoffs. Diese Eigenschaft spielt bei der im Rahmen dieser Masterarbeit durchgeführten Reaktion eine untergeordnete Rolle, da der betreffende α -Kohlenstoff der Verbindung **52** achiral ist.

Im ersten Schritt der Reaktion kommt es zur Ausbildung eines Phosphonium-Kations (**87**), gefolgt von der Deprotonierung des Alkohols (**52**) durch das zuvor entstandene Carbanion (**88**). Der deprotonierte Alkohol (**89**) greift nun nukleophil, unter Abspaltung eines Bromid-Ions, am Phosphonium-Kation an. Dabei bildet sich eine starke Phosphor-Sauerstoffbindung aus, die Triebkraft der Reaktion. Das resonanzstabilisierte Intermediat **90** wird anschließend über eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion vom Bromid-Ion am α -Kohlenstoff angegriffen, wobei konzertiert Triphenylphosphinoxid abgespalten wird (siehe Schema 39).



Schema 39: Mechanismus der durchgeführten Appel-Reaktion.

Es wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen untersucht, um bestmögliche Ausbeuten zu erzielen. Dabei wurden die Mengen der zuzugebenen Reaktanten, Reaktionstemperaturen sowie das Lösungsmittel variiert. Die Ergebnisse der untersuchten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 8 dargestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass unter Verwendung von 1,4 Äquivalenten Tetrabromkohlenstoff und 1,4 Äquivalenten Triphenylphosphin in absolutem Dichlormethan bei einer Temperatur von -40 °C die höchste erzielte Ausbeute von 73% erreicht wurde.

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen der durchgeführten Appel-Reaktionen.

Äq. CBr ₄	Äq. PPh ₃	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute
1,2	3	CH ₂ Cl ₂ abs.	0	5%
1,2	1,5	CH ₂ Cl ₂ abs.	0	6%
1,3	1,3	CH ₂ Cl ₂ abs.	-15	55%
1,3	1,3	CHCl ₃ abs.	-15	49%
1,4	1,4	CH₂Cl₂ abs.	-40	73%
1,4	1,4	CHCl ₃ abs.	-40	69%
1,4	1,4	CH ₂ Cl ₂ abs.	-78	64%

2.2.4. Ausblick

Das Ermitteln optimaler Trennbedingungen für die peracetylierten Epimere der allylierten D-Mannose (**48**) bei Verwendung eines Normalphase- bzw. Umkehrphase-HPLC-Systems ist aufgrund der Komplexität des zuvor isolierten Epimergemisches mittels UV/VIS-Detektion nicht möglich. Grund hierfür ist die Anwesenheit einer Vielzahl UV-aktiver Komponenten, welche stark bei den für die Epimere charakteristischen Wellenlängen absorbieren und somit keine eindeutige Identifikation der zu trennenden Peaks erlaubt.

Mit der Unterstützung von Mag. Denise Wolrab und Peter Frühauf war es möglich die im Laufe einer Umkehrphase-HPLC-aufgefangenen Fraktionen mit Hilfe eines Massenspektrometers zu vermessen und somit die Epimere den jeweiligen Chromatogramm-Signalen eindeutig zuzuordnen. Hierbei wurde ein Agilent 1100 HPLC-System zusammen mit einer ACE 3 C18 (150 x 3 mm) Umkehrphase-HPLC-Säule verwendet. Die retardierten Bestandteile des Epimer-Gemischs wurden zuerst über einen UV/VIS-Detektor bei 309 nm erkannt und den Chromatogramm-Signalen entsprechende Fraktionen aufgefangen. Diese sind anschließend unter Zuhilfenahme eines Agilent 6490 ESI-QqQ-Massenspektrometers anhand von „Product Ion Scans“ im positivem Modus analysiert worden ($m/z = [M(48) + H]^+ = 595,2385$ u). Eine Trennung der Epimere wurde unter Verwendung eines Laufmittels, bestehend aus 54,95% Wasser, 44,95% Methanol und 0,1% Ameisensäure, bei einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 mL/min, erzielt. Sowohl in Fraktion 1 als auch in Fraktion 3 ist die gesuchte Masse von $m/z = 595,3$ enthalten. In Fraktion 2 ist diese nicht zu detektieren. Zusätzlich lässt das Fragmentierungsmuster auf eine charakteristische Serie von Acetylgruppeneliminierungen schließen. Verunreinigungen, welche ebenfalls bei einer Wellenlänge von 309 nm absorbieren, überlagern die Signale der Analyte und lassen unter den gewählten Bedingungen keine Basislinientrennung zu. Untersuchungen bezüglich effizienterer Trennbedingungen sind derzeit noch ausständig. Nach erfolgreicher Isolierung der Epimere (**48**) im semi-präparativem Maßstab wird wie ursprünglich geplant mit Syntheseroute C bzw. D fortgefahren. Das entsprechende Chromatogramm sowie die Massenspektren, mit welchen die Epimere in Fraktion 1 und 3 nachgewiesen wurden, sind in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14) dargestellt.

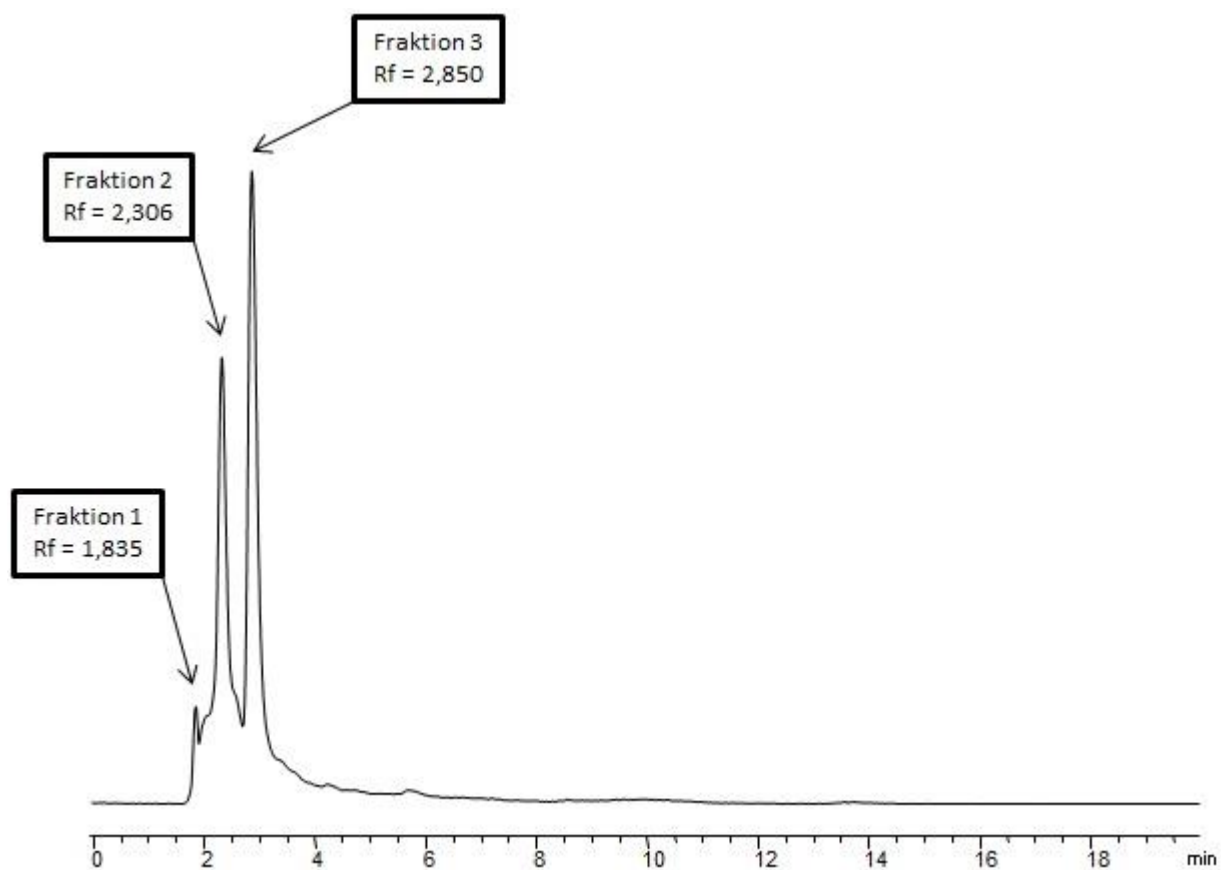


Abbildung 12: Umkehrphase-Chromatogramm des isolierten Empimerengemisches (**48**).

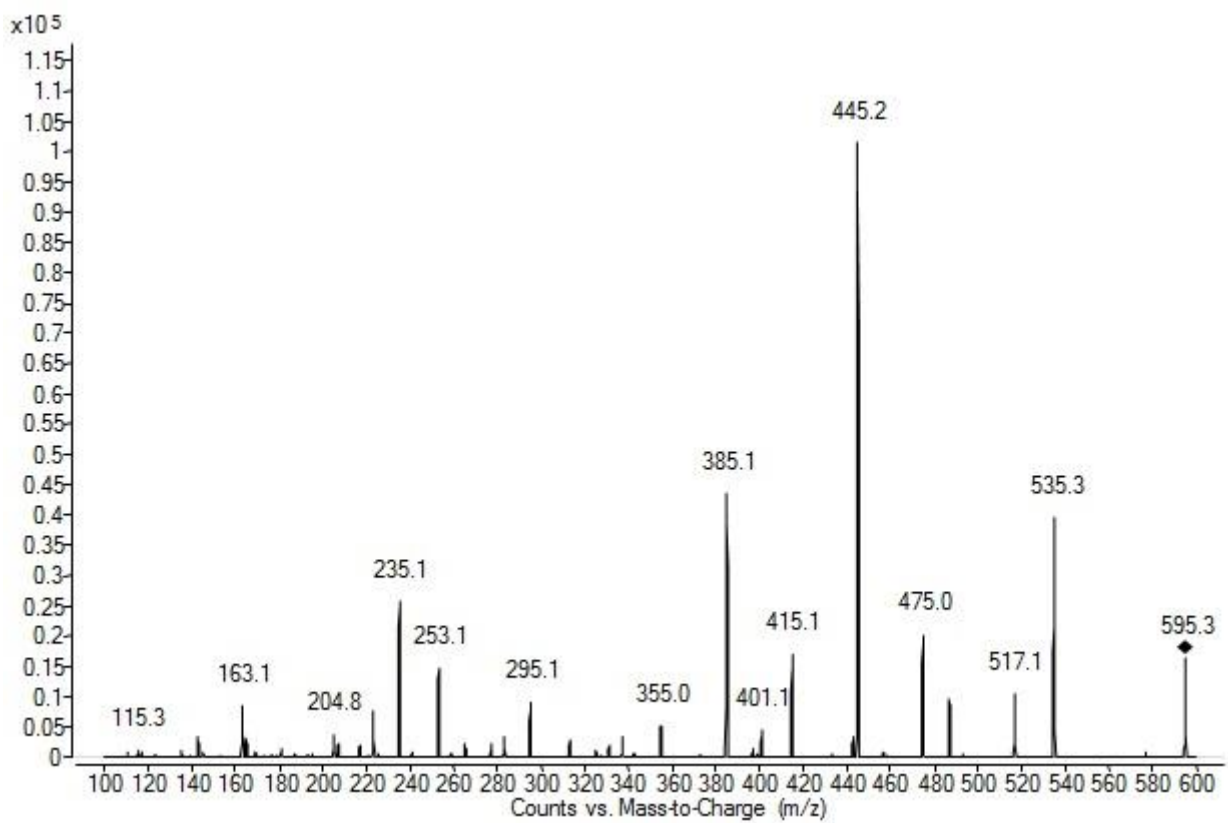


Abbildung 13: "Product Ion Scan" der Fraktion 1 für einen m/z-Wert von 595,2385.

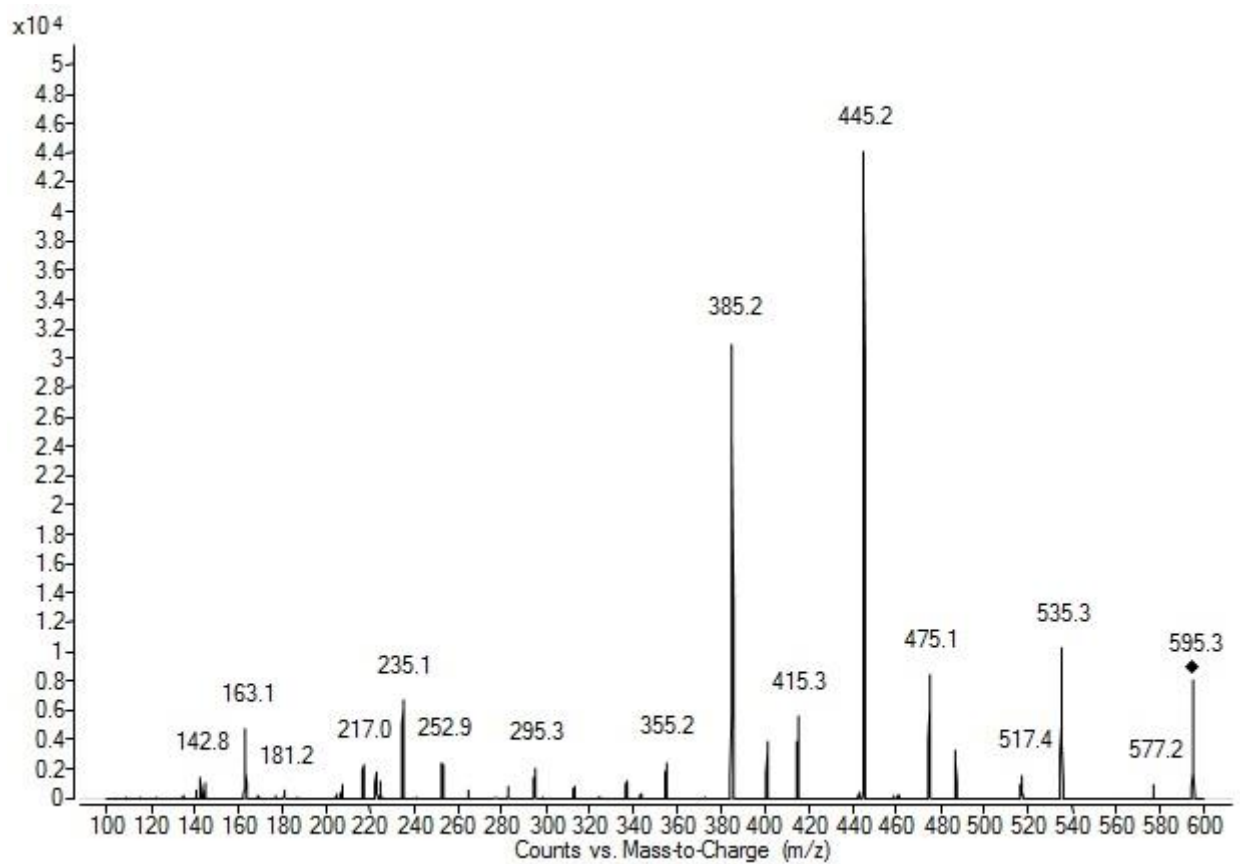


Abbildung 14: "Product Ion Scan" der Fraktion 3 für einen m/z-Wert von 595,2385.

2.2.5. Zusammenfassung

Der zweite Teil dieser Arbeit setzt sich mit der Synthese von 3-Desoxy-2-ulosen auseinander. Hierbei wird das Kohlenstoffgerüst von D-Arabinose bzw. D-Mannose unter Durchführung einer Indium-unterstützten Allylierung verlängert. Der dabei verwendete Präkursor (**53**) ist mit einer Benzylgruppe ausgestattet, um eine Trennung unter Anwendung von Hochleistungsflüssigchromatographietechniken unter Verwendung eines UV/VIS-Detektors durchführen zu können, sofern eine Isolierung der entstehenden Epimere mittels konventioneller Kieselgelchromatographie nicht möglich ist. Im Gegensatz zu den allylierten Epimeren der D-Mannose (**68**), lassen sich die Epimere nach Allylierung der D-Arabinose (**55**) durch anschließende Peracetylierung mittels konventioneller Säulenchromatographie isolieren. Anschließendes Entschützen durch eine Zemplén-Verseifung, gefolgt von einer Ozonolyse, um die Methylidenfunktion zu oxidieren, und hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe, erschließen sich die Produkte 3-Desoxy-D-*gluco*-2-octulose (**46**) und 3-Desoxy-D-*manno*-2-octulose (**47**). Die allylierten Epimere der D-Mannose (**68**) wurden versucht über HPLC-Techniken zu trennen, allerdings war ein Ermitteln optimaler Trennbedingungen unter Verwendung eines UV/VIS-Detektors nicht möglich, da die Anwesenheit zahlreicher UV-aktiver Verunreinigungen eine eindeutige Zuordnung der Chromatogramm-Signale verhindert. Erst durch die Verwendung eines Massenspektrometers als zusätzliches Detektionsinstrument konnte man Trennbedingungen ermitteln und eine Separation der Analyte (**69, 70**) erzielen. Da es sich dabei allerdings um keine Basislinientrennung handelt, sind weitere Untersuchungen bezüglich effizienterer Trennkonditionen notwendig. Sobald ein erfolgreiches Isolieren der Epimere (**69, 70**) geglückt ist, wird analog der Synthese der 3-Desoxy-2-octulosen verfahren um 3-Desoxy-D-glycero-D-*galacto*-2-nonulose (**71**) sowie 3-Desoxy-D-glycero-D-*talo*-2-nonulose (**72**) zugänglich zu machen.

3. Abstract

A recently developed synthesis of 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetra-deoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-nonulosonic acid by Schmid et al inspired the first part of this master's thesis. Thereby, it deals with a synthetic approach in order to gain access to 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetra-deoxy-nonulosonic acids with different stereochemical patterns. Therefore, a stereochemical inversion of particular chiral centers is required and has been attempted on various intermediates along the reaction sequence of 5,7-Diacetamido-3,5,7,9-tetra-deoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-nonulosonic acid. Applied methods used for the stereochemical inversion include the Mitsunobu esterification reaction as well as the introduction of an appropriate leaving group followed by a S_N2-reaction.

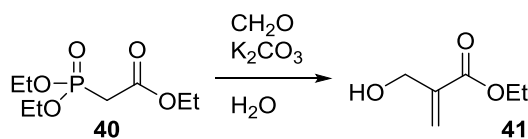
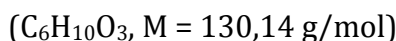
Moreover, this work addresses the synthesis of 3-Deoxy-2-uloses, using D-Arabinose or D-Mannose as starting compounds. The key step of the reaction sequence is an indium-mediated allylation in order to elongate the carbohydrate backbone and to introduce an UV active benzyl group into the molecule. In doing so, separation of the formed epimers can be achieved using HPLC-techniques coupled with an UV/Vis detector, if necessary. After successful isolation, the epimers can be converted into the corresponding 3-Deoxy-2-uloses by performing protective group manipulations followed by an ozonolysis in order to oxidise the methylen group and hydrogenolytic cleavage of the benzyl group.

4. Experimentalteil

4.1. Allgemeines

Die NMR-Spektren wurden unter Verwendung eines Bruker Avance DRX 400 oder Bruker Avance III -Spektrometers aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) wird in parts per million (ppm) angegeben und auf das entsprechende Lösungsmittelsignal kalibriert. Multiplizitäten sind als s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) verzeichnet und die entsprechenden Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz) beziffert. Zur Bestimmung der molekularen Masse und Strukturaufklärung durch MS-Experimente wurde ein Finnigan MAT 900 -Spektrometer verwendet. Für Flüssigchromatographien kam Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm), für Dünnschichtchromatographien Merck Kieselgelplatten (Kieselgel 60 F254) und zum Abfiltrieren Celite® S der Marke Sigma-Aldrich zum Einsatz. Zur Detektion wurden verschiedene Färbereagenzien eingesetzt, darunter eine Ninhydrin-Lösung (3 g in 100 mL Butanol und 3 mL Essigsäure) und eine Lösung bestehend aus $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (48 g) und $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (2 g) in 10% H_2SO_4 (1 L). Darüber hinaus wurde eine, bei 254 nm bzw. 366 nm emittierende, UV-Lampe sowie eine Iodkammer genutzt. Deionisiertes Wasser wurde unter Verwendung eines Milli-Q* Reference A+ Systems generiert. Bei Ozonolysereaktionen wurde ein SEP 100 -Sauerstoffgenerator sowie ein COM-AD-04 -Ozongenerator der Firma Anseros verwendet. Bei Hydrierungsreaktionen kamen der ThalesNano H-Cube® und ThalesNano CatCart®-Kartuschen zum Einsatz. Bei Reaktionen unter Ultraschallbedingungen wurde ein Ultraschallbad des Typs RM 16 UH der Firma Bandelin electronic verwendet. Die optische Rotation wurde anhand eines Perkin Elmer Polarimeters 341 vermessen. Absolutierte Lösungsmittel wurden über einem Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Aceton ist durch Destillieren über Phosphorpentoxid getrocknet worden.

4.2. Synthese von 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-ethylester



Schema 40: Synthese von 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-ethylester.

Durchführung:

Paraformaldehyd (4 Äq., 400 mmol, 12,00 g) wird in einem Dreihalskolben in 100 mL destilliertem Wasser aufgenommen und mit einer katalytischen Menge konzentrierter Phosphorsäure versehen. Das Reaktionsgemisch wird darauf zwei Stunden lang bei 90 °C unter Rückfluss erhitzt bis die Trübung der Lösung verschwindet. Nach Abkühlen der klaren Lösung wird Diethylphosphonoessigsäure-ethylester (1 Äq., 100 mmol, 21,20 g, 19,8 mL), gefolgt von einer wässrigen K₂CO₃-Lösung (1,5 Äq., 150 mmol, 20,70 g in 25 mL destilliertem Wasser), langsam zugetropft. Nach 3,5-stündigem Rühren wird der weiße Niederschlag abgesaugt und die wässrige Phase 4-mal in Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt anhand einer Kugelrohrdestillation (120 °C bei 11 Torr) gereinigt. Um der Polymerisation der Destillationsmischung entgegenzuwirken, wird vor der Destillation eine katalytische Menge Hydrochinon zugegeben.

Ausbeute: m = 8,48 g (63 mmol, 63% der Theorie).

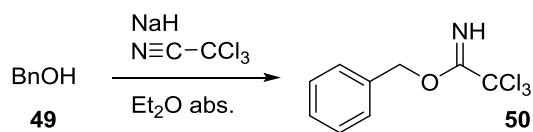
Produktcharakterisierung:

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.³²

¹H-NMR (CDCl₃, 400.27 MHz) δ (ppm) 1.32 (t, *J* = 7.10 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 2.25 (t, *J* = 6.42 Hz, 1H, -OH), 4.25 (q, ³*J* = 7.10 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 4.33 (d, *J* = 6.42 Hz, 2H, -CH₂-OH), 5.82 (m, 1H, -C_q=CH^{**Ha**}), 6.26 (m, 1H, -C_q=CH^{**Hb**}).

4.3. Synthese von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat

(C₉H₈Cl₃O, M = 252,52 g/mol)



Schema 41: Synthese von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird Natriumhydrid (0,1 Äq., 14 mmol, 560 mg einer 60%-igen Dispersion) unter Argonatmosphäre in 75 mL absolutem Diethylether vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Benzylalkohol (1 Äq., 140 mmol, 15,140 g, 14,5 mL) vorsichtig zugetropft und 30 Minuten lang gerührt, bevor Trichloracetonitril (1,5 Äq., 210 mmol, 30,320 g, 21,1 mL) ebenfalls vorsichtig zugegeben wird. Nach 5-minütigem Rühren wird das Eisbad entfernt und man lässt die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Nach Reaktionsende kühlt man die Reaktionsmischung erneut auf 0 °C ab und gibt langsam 50 mL einer gesättigten Na₂CO₃-Lösung zu. Die Reaktionslösung wird anschließend 4-mal in Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit destilliertem Wasser, gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung, bevor man über MgSO₄ trocknet, den Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält reines Produkt, welches keine weitere Aufreinigung benötigt.

Ausbeute: m = 35,121 g (139 mmol, >99% der Theorie).

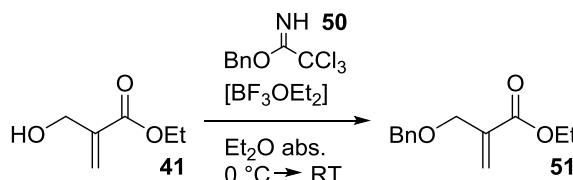
Produktcharakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 400.27 MHz) δ (ppm) 5.35 (s, 2H, PhCH₂-), 7.32-7.45 (m, 5H, -CH_{Aromat}-), 8.40 (s, 1H, -C=NH).

4.4. Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-acrylsäure-ethylester

(C₁₃H₁₆O₃, M = 220,27 g/mol)

Methode A:



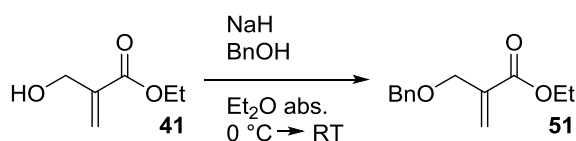
Schema 42: Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-acrylsäure-ethylester (Methode A).

Durchführung:

2-Hydroxymethyl-acrylsäure-ethylester (1 Äq., 17,22 mmol, 2,241 g) wird zusammen mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (2 Äq., 34,44 mmol, 8,697 g) unter Argonatmosphäre in 50 mL absolutem Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach vorsichtiger Zugabe katalytischer Mengen BF₃OEt₂ (0,1 Äq., 1,72 mmol, 244 mg, 212 µl) lässt man die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 48 Stunden lang rühren. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet (R_f (51) = 0,71, Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 4:1). Nach Reaktionsende kühlt man die Lösung erneut auf 0 °C ab, gibt 1 M HCl (35 mL) zu und lässt eine Stunde lang bei Raumtemperatur rühren, um das überschüssige Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat zum Amid abreagieren zu lassen. Der weiße Niederschlag wird über Celite abfiltriert und das Eluat 4-mal in Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2%-iger NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Im Anschluss wird das Rohprodukt mittels Kieselgelchromatographie aufgereinigt (Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 25:1).

Ausbeute: 2,622 g (11,90 mmol, 69% der Theorie).

Methode B:



Schema 43: Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-acrylsäure-ethylester (Methode B).

Durchführung:

In einem Rundkolben werden 2 mL absoluter Diethylether vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und unter Argonatmosphäre gibt man vorsichtig Natriumhydrid (1,05 Äq., 2,08 mmol, 50 mg) zu. Anschließend tropft man vorsichtig Benzylalkohol (1,05 Äq. 2,08 mmol, 225 mg, 218 µl) zu, lässt die Reaktionslösung 30 min rühren, bevor man langsam 2-Brommethyl-acrylsäure-ethylester (1 Äq., 2,00 mmol, 258 mg, gelöst in 0,5 mL Et₂O abs.) zugibt und die Reaktionslösung 3 Stunden bei Raumtemperatur rührt. Der Fortschritt der Reaktion wird mittel Dünnschichtchromatographie beobachtet ($R_f(51) = 0,71$, Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 4:1). Nach Reaktionsende, kühlt man die Lösung auf 0 °C, tropft vorsichtig 36 mL destilliertes Wasser zu und extrahiert das Reaktionsgemisch anschließend 4-mal in Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit destilliertem Wasser, gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, bevor das Produkt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt wird (Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: m = 97 mg (0,44 mmol, 22% der Theorie).

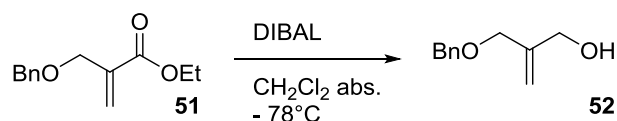
Produktcharakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 400.27 MHz) δ (ppm) 1.30 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 4.23 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 4.25 (m, 2H, -CH₂-(C_q=CH₂)-), 4.59 (s, 2H, PhCH₂-), 5.93 (m, 1H, -C_q=CH^{H_a}), 6.32 (m, 1H, -C_q=CH^{H_b}), 7.27-7.33 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100,66 MHz) δ (ppm) 14.2 (-CH₂-CH₃), 60.7 (-CH₂-CH₃), 68.4 (-O-CH₂-(C_q=CH₂)-), 72.8 (Ph-CH₂-), 125.6 (-C_q=CH₂), 127.6-128.4 (-CH_{Aromat}-), 137.5 (-C_q Aromat-), 138.2 (-C_q=CH₂), 165.9 (-C_q=O).

4.5. Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-2-propenol

(C₁₁H₁₄O₂, M = 178,23 g/mol)



Schema 44: Synthese von 2-Benzyloxymethyl-2-propenol.

Durchführung:

In einem Dreihalskolben wird 2-(Benzyloxymethyl)-acrylsäure-ethylester (1 Äq., 1,82 mmol, 401 mg) unter Argonatmosphäre in 15 mL absolutem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend werden langsam 4,6 mL einer 1 M DIBAL-Toluol-Lösung (2,5 Äq., 4,55 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird danach eine Stunde lang bei -78 °C gerührt, bevor man die Lösung 30 min bei Raumtemperatur weiterrühren lässt. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet ($R_{f(52)} = 0,13$, Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 4:1). Nach Reaktionsende wird die Lösung auf 0° C gekühlt und langsam mit 5 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung versehen. Nach weiteren 30 min Rühren wird der Niederschlag über Celite abfiltriert und das Eluat 4-mal in Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit destilliertem Wasser, gefolgt von einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ungereinigt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: m = 309 mg (1,73 mmol, 95% der Theorie).

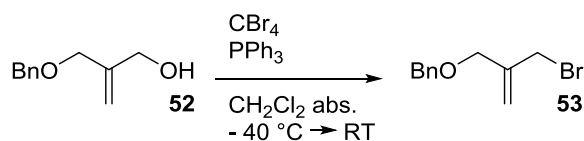
Produktcharakterisierung:

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.³²

¹H-NMR (CDCl₃, 400.27 MHz) δ (ppm) 1.84 (s, 1H, -OH), 4.11 (s, 2H, BnO-CH₂-), 4.21 (s, 2H, -CH₂-OH), 4.53 (s, 2H, Ph-CH₂-), 5.16 (s, 1H, -C_q=CH**Ha**), 5.21 (s, 1H, -C_q=CH**Hb**), 7.33-7.38 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

4.6. Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-allylbromid

(C₁₁H₁₃BrO, M = 241,13 g/mol)



Schema 45: Synthese von 2-(Benzyloxymethyl)-allylbromid.

Durchführung:

In einem Rundkolben werden 2-(Benzyloxymethyl)-2-propenol (1 Äq., 15,92 mmol, 3,840 g) und Tetrabromkohlenstoff (1,4 Äq., 22,29 mmol, 7,393 g) unter Argonatmosphäre in 100 mL absolutem Dichlormethan gelöst und auf – 40 °C gekühlt. Anschließend gibt man langsam Triphenylphosphin (1,4 Äq., 22,29 mmol, 5,847 g) zu, bevor die Reaktionslösung 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wird. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet ($R_f(53) = 0,82$, Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 4:1). Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel abgezogen und dem Konzentrat werden 50 mL Hexan zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird im Anschluss über Celite abfiltriert. Das Eluat wird mit destilliertem Wasser, gefolgt von einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, bevor das Produkt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt wird (Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 15:1).

Ausbeute: 2,718 g (11,27 mmol, 71% der Theorie).

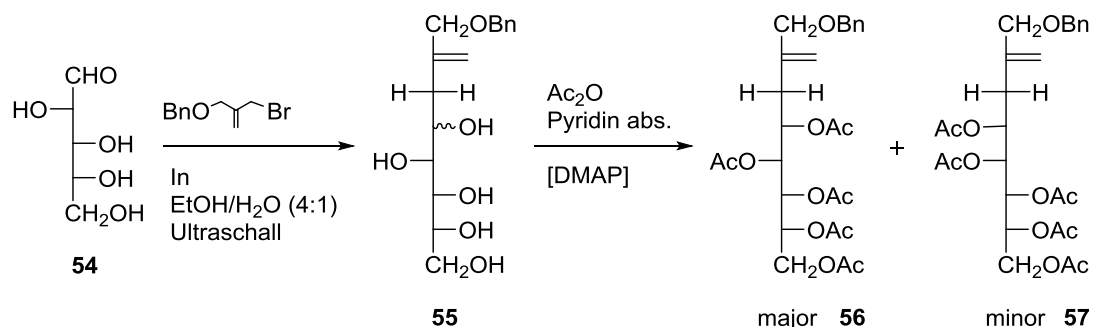
Produktcharakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 400.27 MHz) δ (ppm) 4.05 (s, 2H, -CH₂Br), 4.16 (s, 2H, -O-CH₂-(C_q=CH₂-)), 4.54 (s, 2H, PhCH₂-), 5.27 (m, 1H, -C_q=CH_Ha), 5.36 (m, 1H, -C_q=CH_Hb), 7.28-7.36 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.66 MHz) δ (ppm) 33.1 (-CH₂Br), 70.5 (PhCH₂-), 72.6 (-O-CH₂-(C_q=CH₂-)), 117.4 (-C_q=CH₂), 127.9-128.6 (-CH_{Aromat}-), 138.2 (-C_q Aromat-), 142.5 (-C_q=CH₂).

4.7. Synthese von 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-1-benzyl-2,3-didesoxy-2-C-methyliden-D-gluco-octitol (major), 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-1-benzyl-2,3-didesoxy-2-C-methyliden-D-manno-octitol (minor)

(C₂₆H₃₄O₁₁, M = 522,55 g/mol)



Schema 46: Synthese von 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-glucitol (major), 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-mannitol (minor).

Durchführung:

In einen 25 mL -Erlenmeyerkolben wird 2-(Benzyloxymethyl)-allylbromid (2 Äq., 0,452 mmol, 109 mg) in 5 mL eines 4:1-Ethanol/Wasser-Gemischs gelöst. Anschließend gibt man Indium (2 Äq., 0,452 mmol, 52 mg) zu und behandelt die Reaktionslösung 45 Minuten lang im Ultraschallbad. Danach fügt man dem Reaktionsgemisch D-Arabinose (1Äq., 0,226 mmol, 34 mg) hinzu und lässt es über Nacht reagieren. Nach Reaktionsende wird der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7 eingestellt, der Niederschlag über Celite abfiltriert und das Eluat zur Trockenen eingeeengt. Das Konzentrat wird anschließend in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre in 5 mL absolutem Pyridin und 5 mL Essigsäureanhydrid gelöst und nach Zugabe katalytischer Mengen 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) über Nacht gerührt. Nach Reaktionsende werden das Pyridin und die entstandene Essigsäure abgezogen und das Konzentrat in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit destilliertem Wasser, gefolgt von einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, bevor man die Epimere mittels

Kieselgelchromatographie isoliert (Laufmittel: Hexan:Ethylacetat = 2:1, R_f (57) = 0,27, R_f (56) = 0,25).

Ausbeute: 64 mg (major) (0,122 mmol), 29 mg (minor) (0,055 mmol) (0,177 mmol, 78% der Theorie, 38% *de*, über zwei Stufen).

Produktcharakterisierung:

HRMS_{major} (ESI⁺) m/z = 545.1987 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₆H₃₄O₁₁Na: 545.1999

HRMS_{minor} (ESI⁺) m/z = 545.1995 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₆H₃₄O₁₁Na: 545.1999

$[\alpha]_D^{20}$ _{major} = - 14.0 (c 65.3, Dichlormethan)

$[\alpha]_D^{20}$ _{minor} = + 20.1 (c 14.7, Dichlormethan)

¹H-NMR_{major} (CDCl₃, 400.13 MHz) δ (ppm) 2.01-2.07 (5s, 15H, 5CH₃), 2.27-2.36 (m, 1H, H3a), 2.48 (dd, J_{3b-4} = 3.35 Hz, J_{3b-3a} = 14.36 Hz, H3b), 3.90 (d, J_{1a-1b} = 12.62 Hz, 1H, H1a), 4.03 (d, J_{1b-1a} = 12.62 Hz, 1H, H1b), 4.09 (dd, J_{8a-7} = 5.50, J_{8a-8b} = 12.40 Hz, 1H, H8a), 4.23 (dd, J_{8b-7} = 3.30, J_{8b-8a} = 12.40 Hz, 1H, H8b), 4.44 (d, $J_{PhCHa-PhCHb}$ = 11.98 Hz, 1H, PhCHHa-), 4.49 (d, $J_{PhCHb-PhCHa}$ = 11.98 Hz, 1H, PhCHHb-), 5.00 (s, 1H, -C_q=CHHa), 5.07 (ddd, J_{7-8b} = 3.30 Hz, J_{7-8a} = 5.50 Hz, J_{7-6} = 7.12 Hz, 1H, H7), 5.13 (s, 1H, -C_q=CHHb), 5.24 (ddd, J_{4-3b} = 3.35 Hz, J_{4-5} = 6.53 Hz, J_{4-3a} = 8.86 Hz, 1H, H4), 5.30 (dd, J_{5-6} = 4.09 Hz, J_{5-4} = 6.53 Hz, 1H, H5), 5.44 (dd, J_{6-5} = 4.09 Hz, J_{6-7} = 7.12 Hz, 1H, H6), 7.27-7.33 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR_{major} (CDCl₃, 100.61 MHz) δ (ppm) 20.7-20.9 (5CH₃), 34.7 (C3), 61.7 (C8), 68.8 (C6), 69.0 (C7), 69.7 (C4), 71.0 (C5), 72.0 (PhCH₂-), 72.6 (C1), 116.17 (-C_q=CH₂), 127.7-128.5 (-CH_{Aromat}-), 138.4 (-C_q Aromat-), 140.9 (C2), 169.9-170.6 (5C=O).

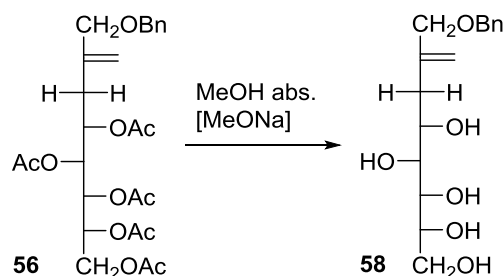
¹H-NMR_{minor} (CDCl₃, 400.13 MHz) δ (ppm) 1.97-2.06 (5s, 15H, 5CH₃), 2.27 (dd, J_{3a-3b} = 14.37 Hz, J_{3a-4} = 9.79 Hz, 1H, H3a), 2.43 (dd, J_{3b-3a} = 14.37 Hz, J_{3b-4} = 3.36 Hz, 1H, H3b), 3.90 (d, J_{1a-1b} = 12.52 Hz, 1H, H1a), 4.06 (dd, J_{8a-8b} = 12.45 Hz, J_{8a-7} = 5.44 Hz, 1H, H8a), 4.07 (d, J_{1b-1a} = 12.52 Hz, 1H, H1b), 4.21 (dd, J_{8b-8a} = 12.45 Hz, J_{8b-7} = 2.80 Hz, 1H, H8b), 4.44 (d, $J_{PhCHa-PhCHb}$ = 11.99 Hz, 1H, PhCHHa-), 4.50 (d, $J_{PhCHb-PhCHa}$ = 11.99 Hz, 1H, PhCHHb-), 4.97 (s, 1H, -C_q=CHHa), 5.06-5.10 (m, 1H, H7), 5.09 (s, 1H, -C_q=CHHb), 5.16 (ddd, J_{4-3a} = 9.79 Hz, J_{4-3b} = 3.36 Hz, J_{4-5} = 7.58 Hz, 1H, H4), 5.29 (dd, J_{5-4} = 7.58 Hz,

$J_{5-6} = 2.54$ Hz, 1H, H5), 5.45 (dd, $J_{6-5} = 2.54$ Hz, $J_{6-7} = 8.87$ Hz, 1H, H6), 7.27-7.34 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR_{major} (CDCl₃, 100.61 MHz) δ (ppm) 20.8-21.0 (5CH₃), 35.2 (C3), 62.1 (C8), 67.7 (C6), 68.2 (C7), 68.3 (C4), 70.8 (C5), 72.1 (PhCH₂-), 72.4 (C1), 116.0 (-C_q=CH₂), 127.7-128.5 (-CH_{Aromat}-), 138.4 (-C_q Aromat-), 141.3 (C2), 169.2-170.7 (5C=O).

4.8. Synthese von 1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-gluc-octitol

(C₁₆H₂₄O₆, M = 312,36 g/mol)



Schema 47: Synthese von 1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-gluc-octitol.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird 4,5,6,7,8-Penta-*O*-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-*C*-methyliden-D-gluc-octitol (1,223 mmol, 639 mg) unter Argonatmosphäre in 25 mL absolutem Methanol gelöst. Nach Zugabe katalytischer Mengen Natriummethanolat (0,122 mmol, 7 mg) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wird dabei mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet (R_f (58) = 0,65, Laufmittel: Dichlormethan:Methanol = 4:1). Nach Reaktionsende gibt man Trockeneis im Überschuss zu und lässt das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan:Methanol = 4:1, R_f (58) = 0,65).

Ausbeute: 376 mg (1,204 mmol, 98% der Theorie).

Produktcharakterisierung:

HRMS (ESI⁺) m/z = 335.1463 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₆H₂₄O₆Na: 335.1471

$[\alpha]_D^{20}$ = - 5.8 (c 30.2, Methanol)

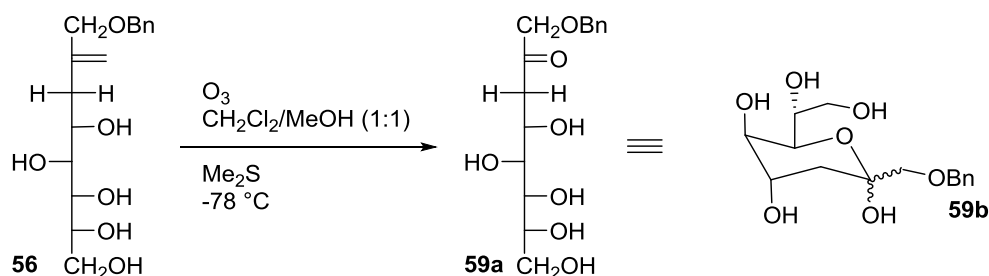
¹H-NMR (CD₃OD, 400.13 MHz) δ (ppm) 2.29 (dd, J_{3a-3b} = 14.34 Hz, J_{3a-4} = 8.72 Hz, 1H, H3a), 2.45 (dd, J_{3b-3a} = 14.34 Hz, J_{3a-4} = 4.55 Hz, H3b), 3.59-3.64 (m, 2H, H6, H8a), 3.68-3.72 (m, 2H, H5, H7), 3.77 (dd, J_{8b-8a} = 10.99 Hz, J_{8b-7} = 3.41 Hz, 1H, H8b), 3.91-3.95 (m, 1H, H4), 4.02 (d, J_{1a-1b} = 12.63 Hz, 1H, H1a), 4.07 (d, J_{1b-1a} = 12.63 Hz, 1H, H1b), 4.51 (s, 2H, PhCH₂-), 5.08 (s, 1H, -C_q=CH**Ha**), 5.16 (s, 1H, -C_q=CH**Hb**), 7.25-7.36 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.61 MHz) δ (ppm) 38.6 (C3), 64.8 (C8), 72.7 (C5), 73.1 (C4, C7), 73.2 (PhCH₂-), 74.2 (C6), 74.3 (C1), 115.2 (-C_q=CH₂), 128.7-129.4 (-CH_{Aromat}-), 139.6 (-C_q Aromat-), 144.4 (C2).

4.9. Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D-gluco-2-octulose

(C₁₅H₂₂O₇, M = 314,33 g/mol)

Methode A:



Schema 48: Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D-gluco-2-octulose – Methode A.

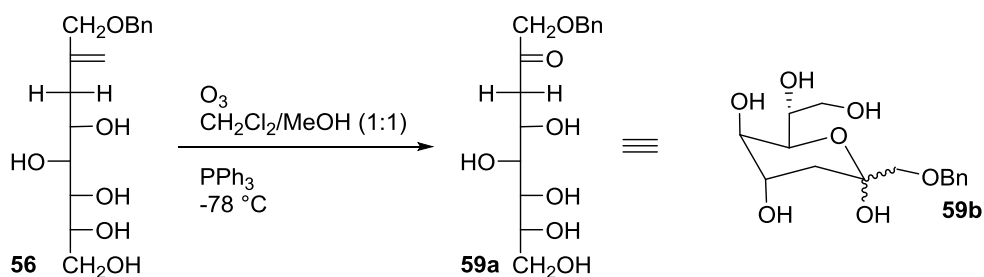
Durchführung:

In einem Rundkolben wird 1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-gluco-octitol (0,176 mmol, 55 mg) in 25 mL eines 1:1-Dichlormethan/Methanol-Gemischs aufgenommen und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Nun leitet man unter Rühren so lange Ozon in das Reaktionsgemisch bis diese gesättigt ist und eine blaue Färbung aufweist (Gasfluß: 25 NL/h^a, Ozongehalt: 20%). Anschließend wird die Lösung so lange mit Luft gespült bis das gelöste Ozon vollständig verdrängt ist und sich das Gemisch wieder vollständig entfärbt hat. Durch Zugabe von Dimethylsulfid (1,5 Äq., 0,264 mmol, 19 µl) wird das Sekundärozonoid zur Reaktion gebracht und man erwärmt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur. Nach Reaktionsende gibt man 15 mL destilliertes Wasser zu und zieht überschüssiges Dimethylsulfid sowie organische Lösungsmittel über eine Kühlfalle ab. Anschließend stellt man den pH-Wert der wässrigen Lösung mittels Natronlauge auf einen Wert von 7 ein und engt diese ein, wobei der pH-Wert mehrmals überprüft und neutral gehalten wird. Das Rohprodukt wird ungereinigt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 49 mg (0,156 mmol, 89% der Theorie).

^a NL steht für Normalliter und entspricht einem Liter bei 1013 mbar bei 0 °C.

Methode B:



Schema 49: Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D-gluco-2-octulose – Methode B.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird 1-Benzyl-2,3-didesoxy-2-*C*-methyliden-D-*gluco*-octitol (0,138 mmol, 43 mg) in 20 mL eines 1:1-Dichlormethan/Methanol-Gemischs aufgenommen und die Lösung auf -78°C gekühlt. Nun leitet man unter Rühren so lange Ozon in das Reaktionsgemisch ein, bis dieses gesättigt ist und eine blaue Färbung aufweist (Gasfluß: 25 NL/h^a, Ozongehalt: 20%). Anschließend wird die Lösung so lange mit Luft gespült, bis das gelöste Ozon vollständig verdrängt ist und sich das Gemisch wieder vollständig entfärbt hat. Durch Zugabe von Triphenylphosphin (1,5 Äq., 0,207 mmol, 54 mg) wird das Sekundärozonoid zur Reaktion gebracht und man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Nach Reaktionsende gibt man 15 mL destilliertes Wasser zu und zieht die organischen Lösungsmittel ab. Nun stellt man den pH-Wert der wässrigen Lösung mittels Natronlauge auf einen Wert von 7 ein und engt diese ein, wobei der pH-Wert mehrmals überprüft und neutral gehalten wird. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan:Methanol = 8:1, R_f (59 α/β) = 0,26 bzw. 0,44).

Ausbeute: 31 mg (0,100 mmol, 72% der Theorie).

^a NL steht für Normalliter und entspricht einem Liter bei 1013 mbar bei 0°C .

Produktcharakterisierung:

HRMS (ESI⁺) m/z = 337.1255 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₅H₂₂O₇Na: 337.1263

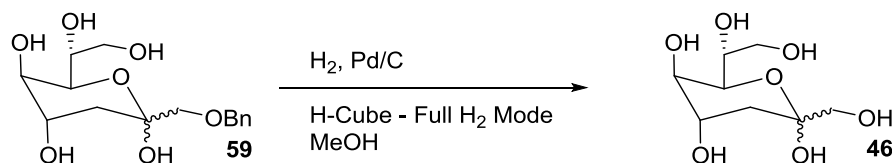
$[\alpha]_D^{20}$ = +23.0 (c 10.0 Methanol)

¹H-NMR (D₂O, Pyranose, 400.13 MHz) δ (ppm) 1.82 (dd, J_{3a-3b} = 14.97 Hz, J_{3a-4} = 2.27 Hz, 1H, H3a), 2.08 (dd, J_{3b-3a} = 14.97 Hz, J_{3b-4} = 3.66 Hz, 1H, H3b), 3.50 (s, 2H, H1a, H1b), 3.66-3.70 (m, 1H, H8a), 3.84-3.90 (m, 3H, H5, H8b, H7), 4.10-4.13 (m, 1H, H4), 4.15-4.17 (m, 1H, H6), 4.67-4.70 (m, 2H, PhCH₂-), 7.44-7.51 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR (D₂O, 100.61 MHz) δ (ppm) 31.0 (C3), 63.4 (C8), 66.0 (C5), 67.0 (C6), 67.8 (C4), 69.7 (C7), 73.9 (PhCH₂-), 75.5 (C1), 96.8 (C2), 128.7-129.1 (-CH_{Aromat}-), 137.6 (-C_q Aromat-).

4.10. Synthese von 3-Desoxy-D-*gluco*-2-octulose

(C₈H₁₆O₇, M = 224,21 g/mol)



Schema 50: Synthese von 3-Desoxy-D-*gluco*-2-octulose.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird 1-Benzyl-3-desoxy-D-*gluco*-2-octulose (25 mg, 0,080 mmol) in 25 mL Methanol gelöst und mittels H-Cube® unter Verwendung eines Palladium-Aktivkohle-Katalysators bei einer Durchflussrate von 0,5 mL/min im „Full H₂ Mode“ hydriert. Im Anschluss wird das Produkt vom Methanol befreit und bedarf keiner weiteren Aufreinigung.

Ausbeute: 17 mg (0,076 mmol, 95% der Theorie).

Produktcharakterisierung:

HRMS (ESI⁺) m/z = 247.0792 [M+Na]⁺, berechnet für C₈H₁₆O₇Na: 247.0794

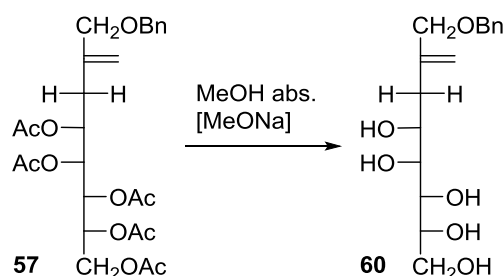
$[\alpha]_D^{20}$ = +17.9 (c 7.5 Methanol)

¹H-NMR (D₂O, Pyranose, 400.13 MHz) δ (ppm) 1.81 (dd, J_{3a-3b} = 14.91 Hz, J_{3a-4} = 2.27 Hz, 1H, H3a), 2.05 (dd, J_{3b-3a} = 14.91 Hz, J_{3b-4} = 3.54 Hz, 1H, H3b), 3.48 (s, 2H, H1a, H1b), 3.66-3.71 (m, 1H, H8a), 3.84-3.90 (m, 3H, H8b, H7, H5), 4.12-4.15 (m, 1H, H4), 4.16 (m, 1H, H6).

¹³C-NMR (D₂O, 100.61 MHz) δ (ppm) 31.5 (C3), 64.4 (C8), 67.1 (C5), 68.0 (C6), 68.8 (C4), 68.9 (C1), 70.8 (C7), 98.0 (C2).

4.11. Synthese von 1-Benzyl-2,3-didesoxy-2-C-methyliden-D-manno-octitol

(C₁₆H₂₄O₆, M = 312,36 g/mol)



Schema 51: Synthese von 1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-manno-octitol.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird 4,5,6,7,8-Penta-*O*-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-*C*-methyliden-D-manno-octitol (0,279 mmol, 146 mg) unter Argonatmosphäre in 10 mL absolutem Methanol gelöst und nach Zugabe katalytischer Mengen Natriummethanolat (0,028 mmol, 2 mg) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet (R_f (60) = 0,65, Laufmittel: Dichlormethan:Methanol = 4:1). Nach Reaktionsende gibt man Trockeneis im Überschuss zu und lässt das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan:Methanol = 4:1, R_f (60) = 0,65).

Ausbeute: 86 mg (0,275 mmol, 99% der Theorie).

Produktcharakterisierung:

HRMS (ESI⁺) m/z = 335.1462 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₆H₂₄O₆Na: 335.1471

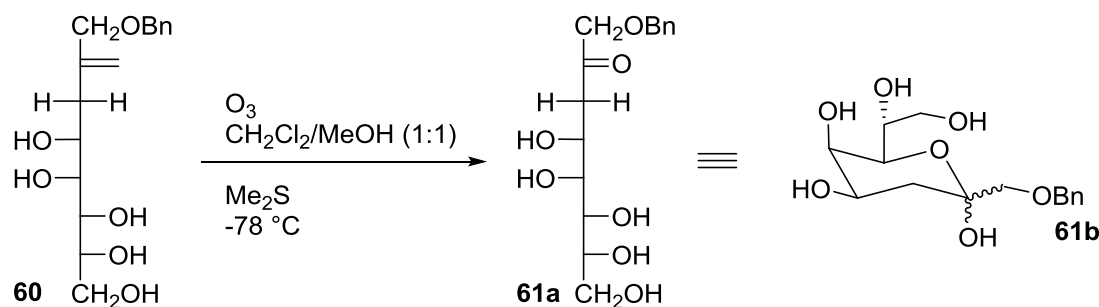
$[\alpha]_D^{20}$ = + 5.3 (c 5.0, Methanol)

¹H-NMR (D₂O, 400.13 MHz) δ (ppm) 2.15 (dd, J_{3a-3b} = 14.40 Hz, J_{3a-4} = 9.60 Hz, 2H, H3a), 2.69 (dd, J_{3b-3a} = 14.40 Hz, J_{3b-4} = 2.02 Hz, 2H, H3b), 3.59-3.65 (m, 2H, H6, H8a), 3.67-3.71 (m, 1H, H7), 3.79-3.85 (m, 3H, H4, H5, H8b), 4.03 (d, J_{1a-1b} = 12.51 Hz, 1H, H1a), 4.09 (d, J_{1b-1a} = 12.51 Hz, 1H, H1b), 4.50 (d, $J_{PhCHa-PhCHb}$ = 11.75 Hz, 1H, PhCH**Ha**-), 4.54 (d, $J_{PhCHb-PhCHa}$ = 11.75 Hz, 1H, PhCH**Hb**-), 5.09 (s, 1H, -C_q=CH**Ha**), 5.16 (s, 1H, -C_q=CH**Hb**), 7.25-7.37 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.61 MHz) δ (ppm) 39.1 (C3), 65.1 (C8), 71.3 (C5), 71.5 (C4), 73.1 (C7), 73.2 (PhCH₂-), 73.8 (C6), 74.5 (C1), 114.9 (-C_q=CH₂), 128.7-129.4 (-CH_{Aromat}-), 139.6 (-C_q Aromat-), 144.9 (C2).

4.12. Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D-manno-2-octulose

(C₁₅H₂₂O₇, M = 314,33 g/mol)



Schema 52: Synthese von 1-Benzyl-3-desoxy-D-manno-2-octulose.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird 1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-manno-octitol (0,125 mmol, 39 mg) in 20 mL eines 1:1-Dichlormethan/Methanol-Gemischs aufgenommen und die Lösung auf –78 °C gekühlt. Nun leitet man unter Rühren so lange Ozon in das Reaktionsgemisch bis diese gesättigt ist und eine blaue Färbung aufweist (Gasfluß: 25 NL/h^a, Ozongehalt: 20%). Anschließend wird die Lösung so lange mit Luft gespült bis das überschüssige Ozon vollständig verdrängt ist und sich das Gemisch entfärbt hat. Durch Zugabe von Dimethylsulfid (1,5 Äq., 0,187 mmol, 17 µl) wird das Sekundärozonoid zur Reaktion gebracht und man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Nach Reaktionsende gibt man 15 mL destilliertes Wasser zu und zieht überschüssiges Dimethylsulfid sowie organische Lösungsmittel über eine Kühlfalle ab. Anschließend stellt man den pH-Wert der wässrigen Lösung mittels Natronlauge auf einen Wert von 7 ein und engt diese ein, wobei der pH-Wert mehrmals überprüft und neutral gehalten wird. Das Rohprodukt wird ungereinigt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 30 mg (0,095 mmol, 76% der Theorie).

^a NL steht für Normalliter und entspricht einem Liter bei 1013 mbar bei 0 °C.

Produktcharakterisierung:

HRMS (ESI⁺) m/z = 337.1255 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₅H₂₂O₇Na: 337.1263

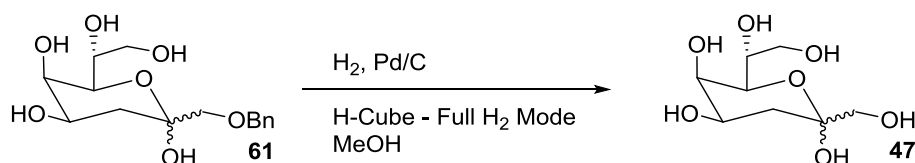
$[\alpha]_D^{20}$ = +16.1 (c 9.0 Methanol)

¹H-NMR (D₂O, 400.13 MHz) δ (ppm) 1.99 (d, J_{3a-3b} = 14.92 Hz, 1H, H3a), 2.59 (dd, J_{3b-3a} = 14.92 Hz, J_{3b-4} = 7.32 Hz, 1H, H3b), 3.52-3.55 (m, 1H, H7), 3.70-3.74 (m, 1H, H8a), 3.75-3.86 (m, 4H, H1a, H1b, H5, H8b), 4.35 (d, J = 4.56 Hz, 1H, H6), 4.65-4.67 (m, 1H, H4), 4.70 (s, 2H, PhCH₂-), 7.47-7.49 (m, 5H, -CH_{Aromat}-).

¹³C-NMR (D₂O, 100.61 MHz) δ (ppm) 41.9 (C3), 61.4 (C8), 62.6 (C5), 69.2 (C4), 71.7 (C1), 74.2 (PhCH₂-), 75.7 (C7), 85.8 (C6), 107.4 (C2), 129.1-129.4 (-CH_{Aromat}-), 137.5 (-C_q Aromat-).

4.13. Synthese von 3-Desoxy-D-manno-2-octulose

(C₈H₁₆O₇, M = 224,21 g/mol)



Schema 53: Synthese von 3-Desoxy-D-manno-2-octulose.

Durchführung:

In einem Rundkolben wird 1-Benzyl-3-desoxy-D-manno-2-octulose (10 mg, 0,032 mmol) in 10 mL Methanol gelöst und mittels H-Cube® unter Verwendung eines Palladium-Aktivkohle-Katalysators bei einer Durchflussrate von 0,5 mL/min im „Full H₂ Mode“ hydriert. Im Anschluss wird das Produkt vom Methanol befreit und bedarf keiner weiteren Aufreinigung.

Ausbeute: 6 mg (0,027 mmol, 84% der Theorie).

Produktcharakterisierung:

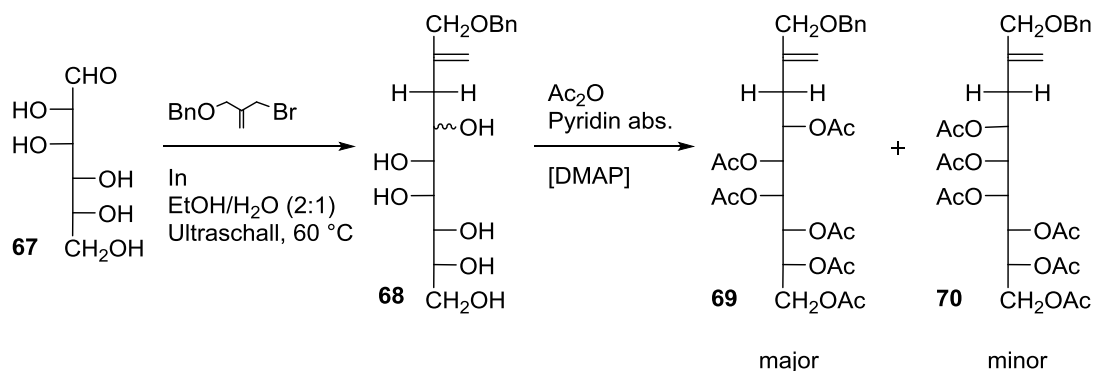
HRMS (ESI⁺) m/z = 247.0789 [M+Na]⁺, berechnet für C₈H₁₆O₇Na: 247.0794

¹H-NMR (D₂O, Pyranose, 600.13 MHz) δ (ppm) 1.87 (dd, J_{3a-3b} = 14.40 Hz, J_{3a-4} = 2.16 Hz, 1H, H3a), 2.33 (dd, J_{3b-3a} = 14.40 Hz, J_{3b-4} = 7.29 Hz, 1H, H3b), 3.28-3.31 (m, 1H, H7), 3.52-3.55 (m, 2H, H8a, H5), 3.57 (d, J_{1a-1b} = 11.67 Hz, 1H, H1a), 3.61 (d, J_{1b-1a} = 11.67 Hz, 1H, H1b), 3.67 (dd, J_{8b-8a} = 11.94 Hz, J_{8b-7} = 2.28 Hz, 1H, H8b), 4.07 (d, J = 4.74 Hz, 1H, H6), 4.50 (dd, J_{4-3a} = 2.16 Hz, J_{4-3b} = 7.29 Hz, 1H, H4), 4.51 (s, 3H, OH).

¹³C-NMR (D₂O, Pyranose, 150.90 MHz) δ (ppm) 42.7 (C3), 62.9 (C8), 63.9 (C5), 65.4 (C1), 70.2 (C4), 77.0 (C7), 87.2 (C6), 108.5 (C2).

4.14. Synthese von 4,5,6,7,8,9-Hexa-O-acetyl-1-benzyl-2,3-didesoxy-2-C-methyliden-D-glycero-D-galacto-octitol (major), 4,5,6,7,8,9-Hexa-O-acetyl-1-benzyl-2,3-didesoxy-2-C-methyliden-D-glycero-D-talo-octitol (minor)

(C₂₉H₃₈O₁₃, M = 594,61 g/mol)



Schema 54: Synthese von 4,5,6,7,8,9-Hexa-O-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-glycero-D-galacto-octitol (major), 4,5,6,7,8,9-Hexa-O-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-glycero-D-talo-octitol (minor).

Durchführung:

In einen Erlenmeyerkolben wird 2-(Benzyloxymethyl)-allylbromid (2 Äq., 0,410 mmol, 98 mg) in 5 mL eines 2:1-Ethanol/Wasser-Gemischs gelöst. Anschließend gibt man Indium (2 Äq., 0,410 mmol, 47 mg) zu und behandelt die Reaktionslösung 45 Minuten lang im Ultraschallbad. Danach fügt man dem Reaktionsgemisch D-Mannose (1Äq., 0,205 mmol, 37 mg) hinzu und lässt es über Nacht reagieren. Nach Reaktionsende wird der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7 eingestellt, der Niederschlag über Celite abfiltriert und das Eluat zur Trockenen eingengt. Das Konzentrat wird anschließend in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre in 5 mL absolutem Pyridin und 5 mL Essigsäureanhydrid gelöst und nach Zugabe katalytischer Mengen 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) über Nacht gerührt. Nach Reaktionsende werden das Pyridin und die Essigsäure abgezogen und das Konzentrat in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit destilliertem Wasser, gefolgt von einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird daraufhin abfiltriert und das Lösungsmittel

entfernt. Die Epimere können auf dieser Stufe mittels Kieselgelchromatographie nicht ausreichend getrennt werden.

Ausbeute: 32 mg (0,054 mmol, 26% der Theorie, 60% *de*, über zwei Stufen).

Produktcharakterisierung:

HRMS (ESI⁺) $m/z = 617.2206$ [M+Na]⁺, berechnet für C₂₉H₃₈O₁₃Na: 617.2210

5. Literaturzitate

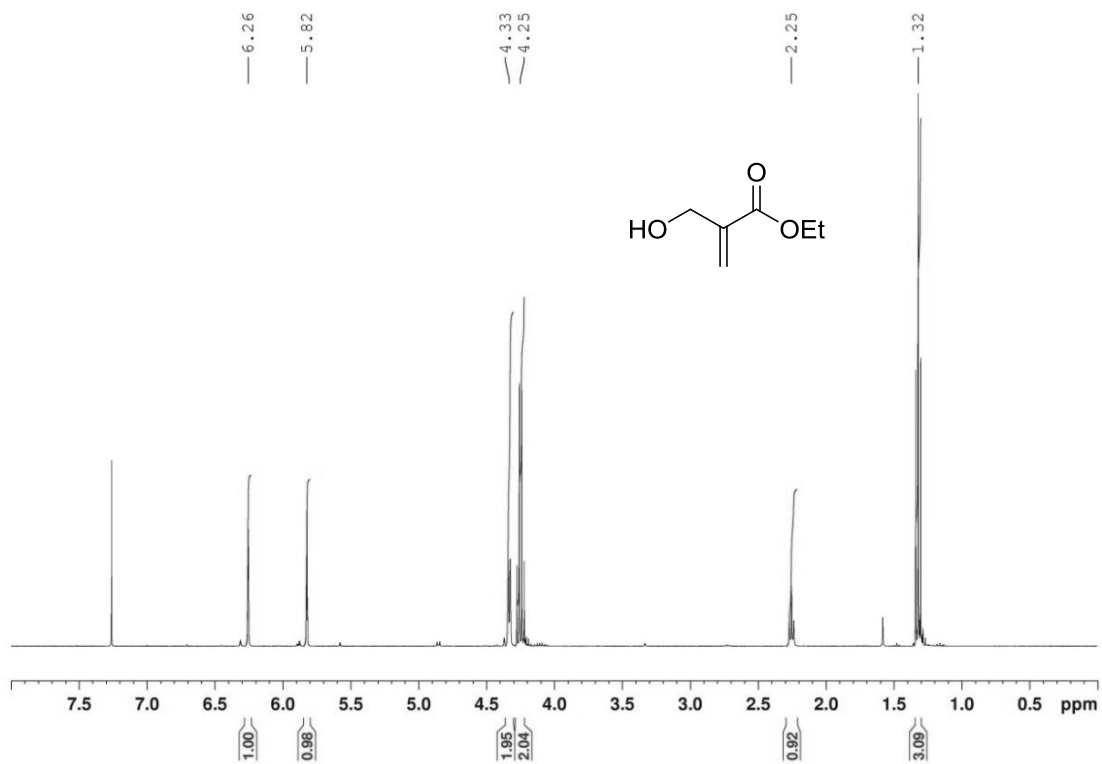
- (1) Lehmann, J. *Kohlenhydrate - Chemie und Biologie*; Thieme: Stuttgart ; New York, 1996.
- (2) Delmer, D. P.; Haigler, C. H. *Metabolic engineering* **2002**, 4, 22.
- (3) Elliott, E. H. E., D. C. *Biochemistry and Molecular Biology*; Oxford University Press: New York, 2001.
- (4) Voet, D. V., J. G. *Biochemie*; 1. korrigierter Nachdruck ed.; VCH: New York ; Basel ; Cambridge ; Tokyo, 1994.
- (5) Lindhorst, T. K. *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- (6) Varki, A. C., R.D.; Esko, J.D.; 2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, 2009.
- (7) Chen, X. V., A. *ACS Chemical Biology* **2009**, 5.
- (8) Suzuki, Y.; Ito, T.; Suzuki, T.; Holland, R. E., Jr.; Chambers, T. M.; Kiso, M.; Ishida, H.; Kawaoka, Y. *Journal of virology* **2000**, 74, 11825.
- (9) Shinya, K.; Ebina, M.; Yamada, S.; Ono, M.; Kasai, N.; Kawaoka, Y. *Nature* **2006**, 440, 435.
- (10) Varki, N. M.; Varki, A. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* **2007**, 87, 851.
- (11) Russell, C. J.; Webster, R. G. *Cell* **2005**, 123, 368.
- (12) Stevens, J.; Blixt, O.; Glaser, L.; Taubenberger, J. K.; Palese, P.; Paulson, J. C.; Wilson, I. A. *Journal of molecular biology* **2006**, 355, 1143.
- (13) Kiliani, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 767.
- (14) Monrad, R. N.; Madsen, R. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8825.
- (15) Ritson, D.; Sutherland, J. D. *Nature chemistry* **2012**, 4, 895.
- (16) Vollhardt, K. P. C. S., N. E. *Organische Chemie*; 3rd ed.; Wiley-VHC Verlag GmbH: Weinheim, 2010.
- (17) Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Kannan, V. *Tetrahedron-Asymmetr* **2005**, 16, 2691.
- (18) Wurtz, C. A. *Journal für Praktische Chemie* **1872**, 5, 457.
- (19) Clayden, J. G., N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, 2001.

- (20) Kürti, L. C., B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press: London, 2005.
- (21) Overend, W. G.; White, A. C.; Williams, N. R. *Carbohydrate research* **1970**, *15*, 185.
- (22) Paulsen, H.; Sinnwell, V.; Stadler, P. *Chem Ber-Recl* **1972**, *105*, 1978.
- (23) Barbier, P. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1899**, *128*, 110.
- (24) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1900**, *130*, 1322.
- (25) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis-Stuttgart* **1977**, 18.
- (26) Holleman, A. F. W., N. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*; de Gruyter: Berlin, 1995.
- (27) Auge, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis-Stuttgart* **2007**, 1739.
- (28) Smith, M. B. M., J; *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley&Sons: New York, 2001.
- (29) Shen, Z. L.; Wang, S. Y.; Chok, Y. K.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Chemical reviews* **2013**, *113*, 271.
- (30) Bowyer, W. J.; Singaram, B.; Sessler, A. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7449.
- (31) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149.
- (32) Schmölzer, C., Dissertation, Universität Wien, 2013.
- (33) Liang, Y. F.; Andersch, J.; Bols, M. *J Chem Soc Perk T 1* **2001**, 2136.
- (34) Schmolzer, C.; Nowikow, C.; Kahlig, H.; Schmid, W. *Carbohydrate research* **2013**, *367*, 1.
- (35) Mitsunobu, O. *Synthesis-Stuttgart* **1981**, 1.
- (36) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chemical reviews* **2009**, *109*, 2551.
- (37) Hughes, D. L.; Reamer, R. A. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 2967.
- (38) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; Fourth Edition ed.; John Wiley & Sons: New York, 1992.
- (39) Chegondi, R.; Tan, M. M.; Hanson, P. R. *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 3909.
- (40) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*; Spektrum, Akad. Verl.: Heidelberg; Berlin, 2003.

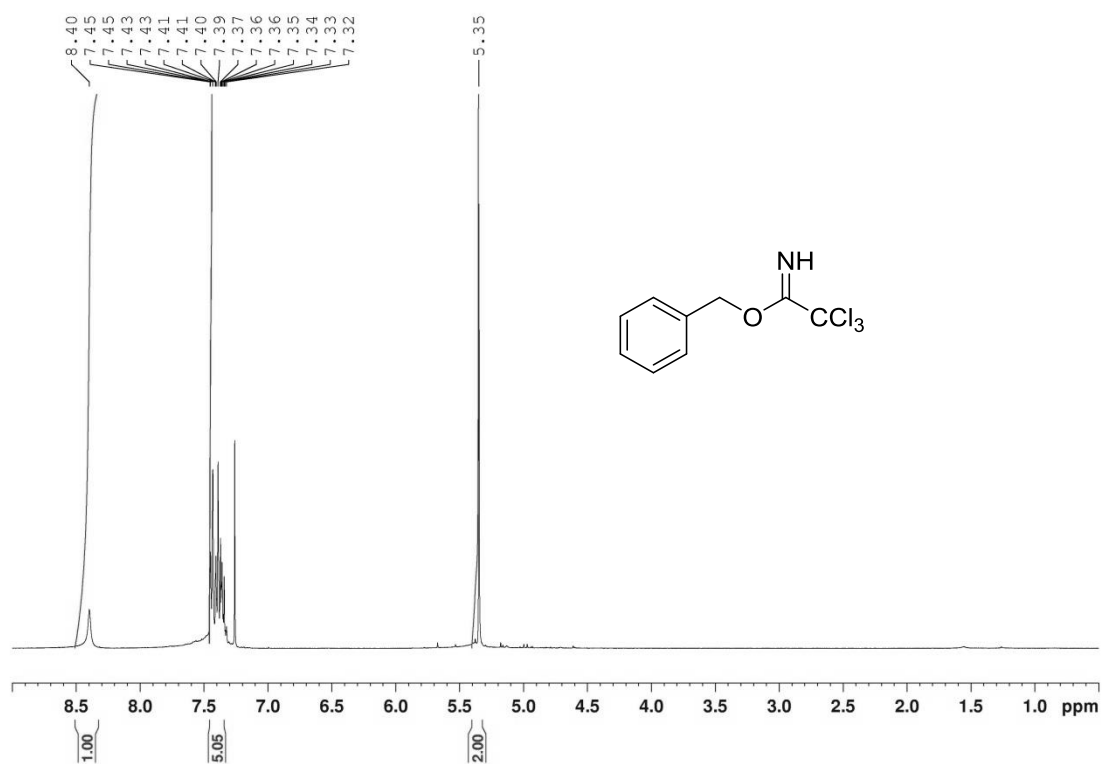
- (41) Angibeaud, P.; Defaye, J.; Gadelle, A.; Utille, J. P. *Synthesis-Stuttgart* **1985**, 1123.
- (42) Gao, J. M.; Harter, R.; Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 3714.

6. NMR-Spektren

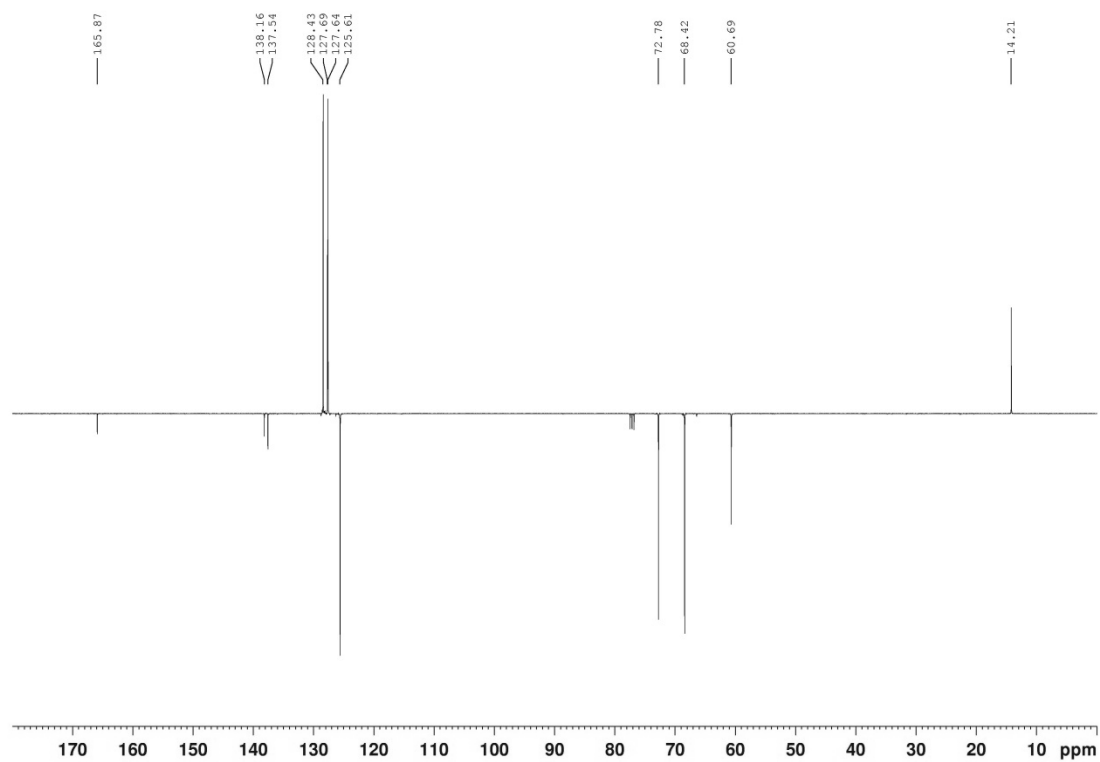
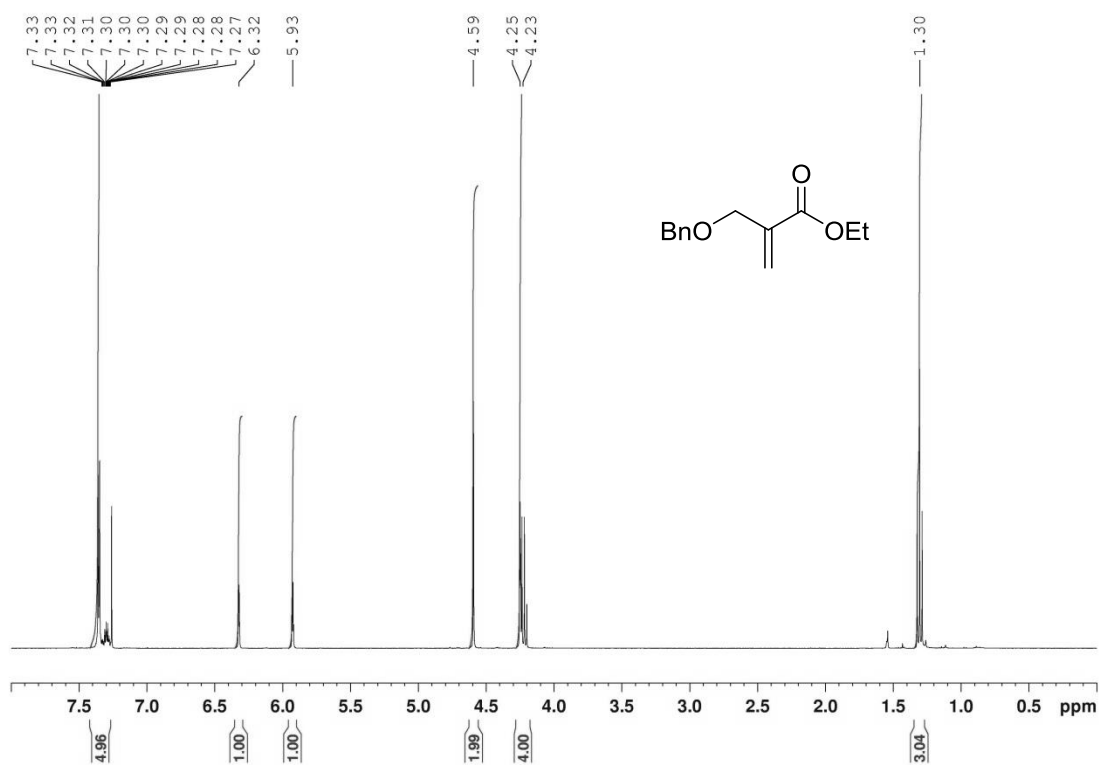
2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-ethylester



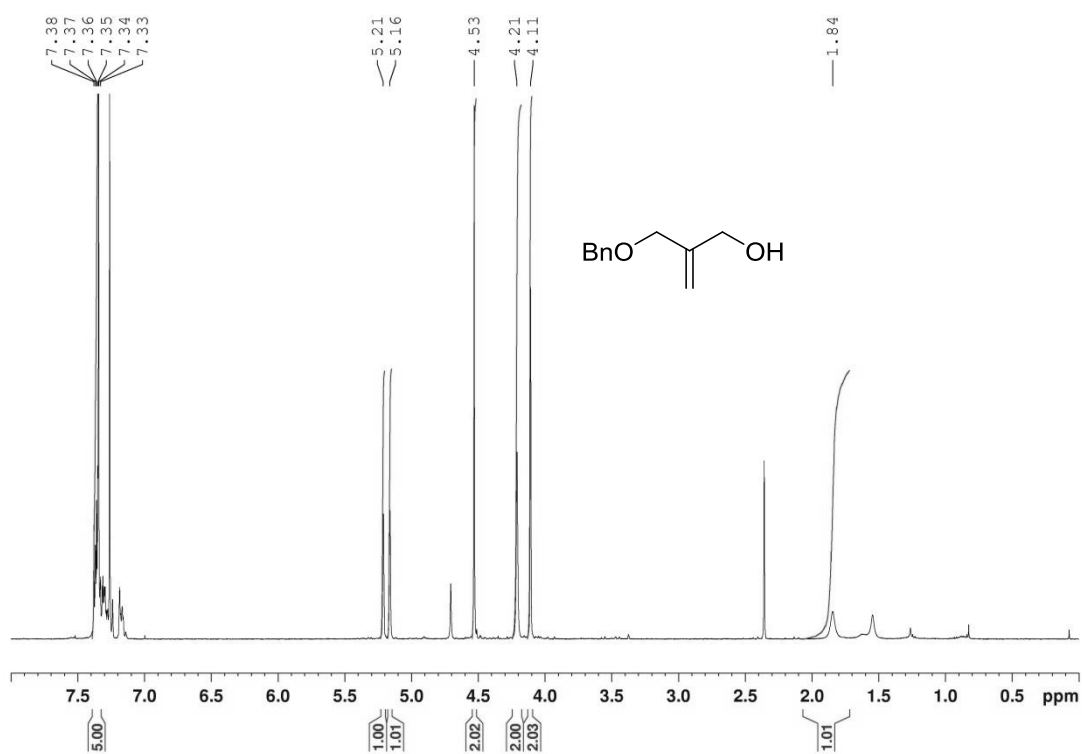
Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat



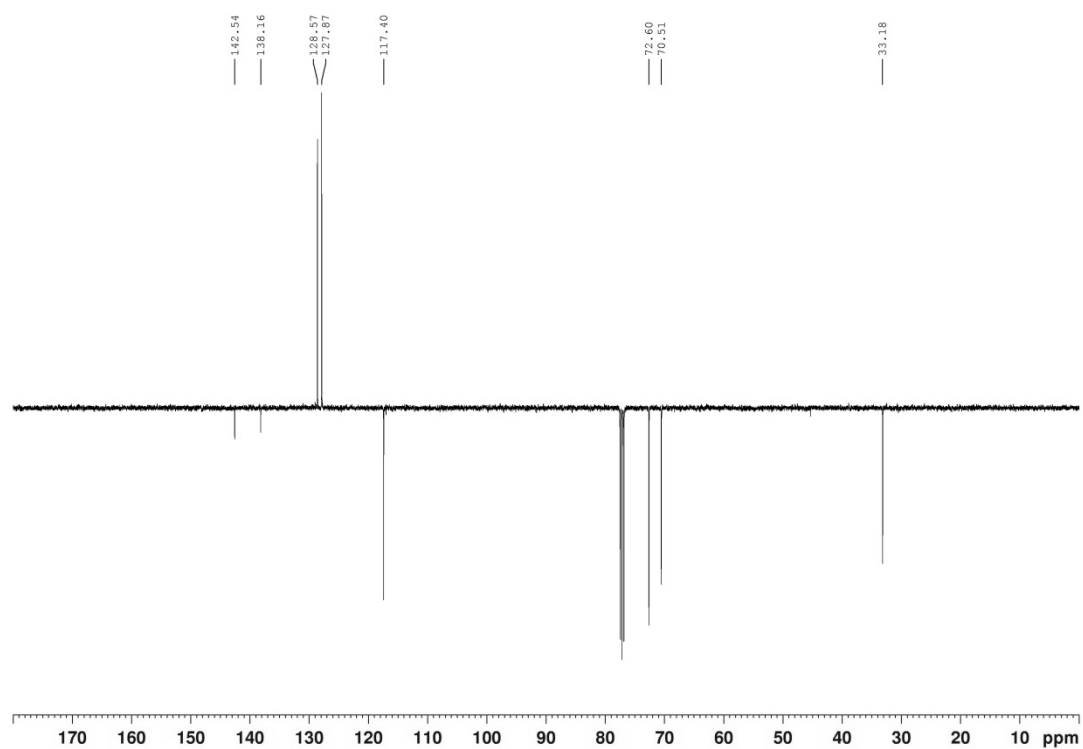
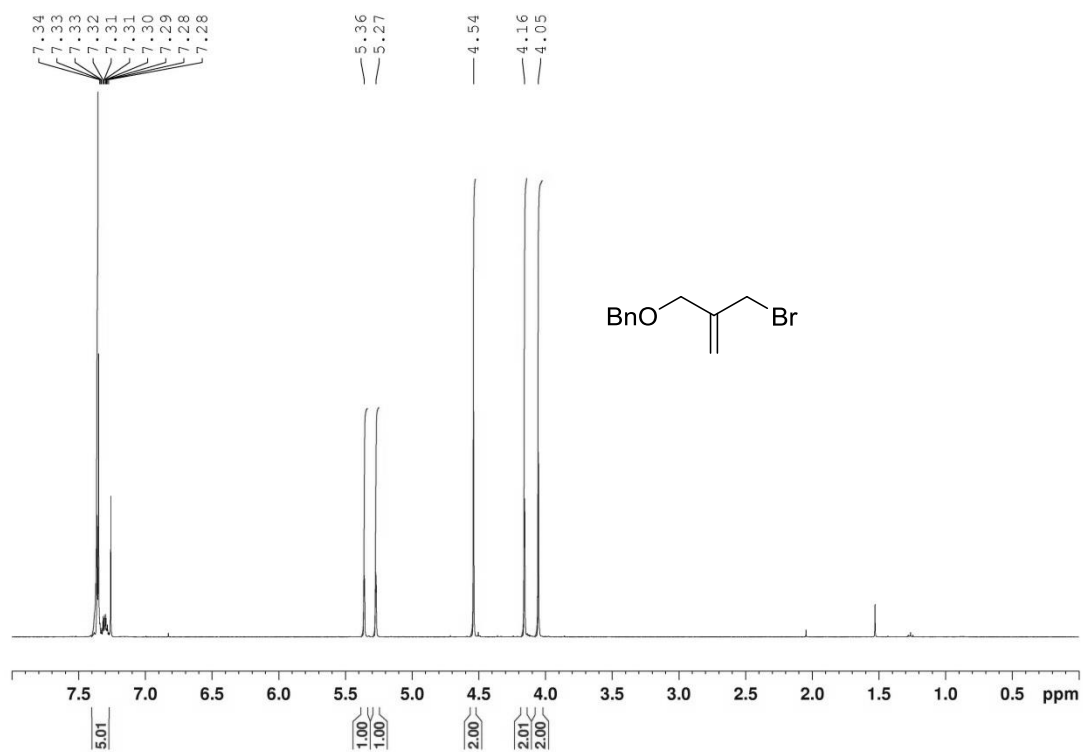
2-(Benzyloxymethyl)-acrylsäure-ethylester



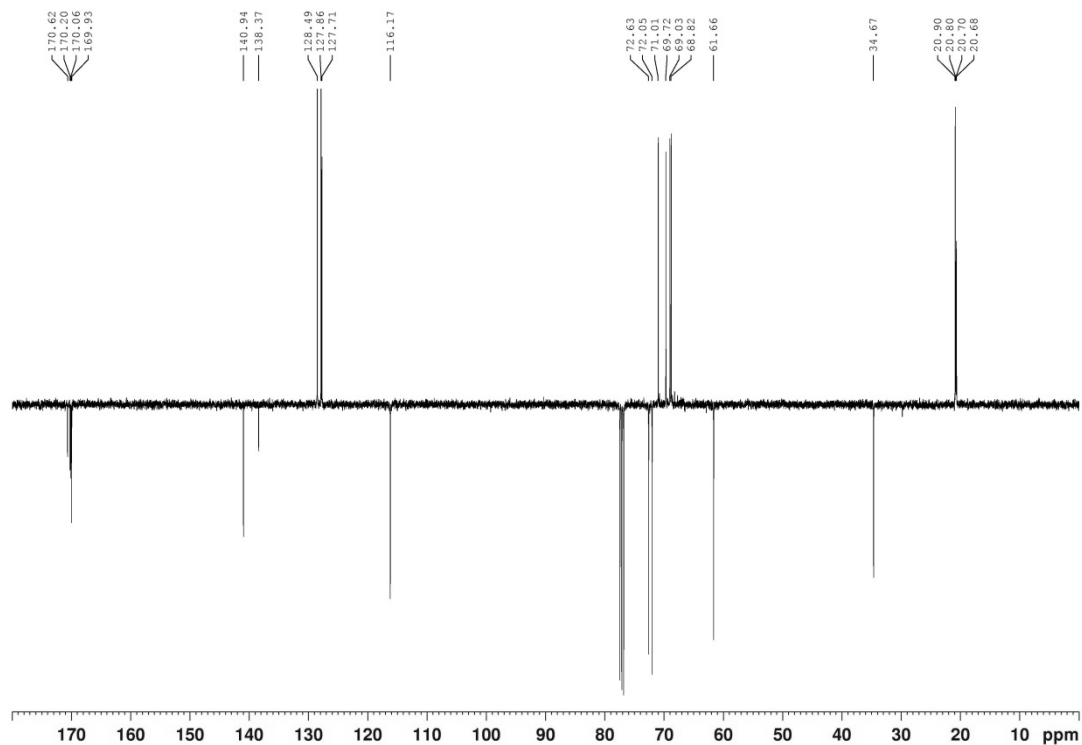
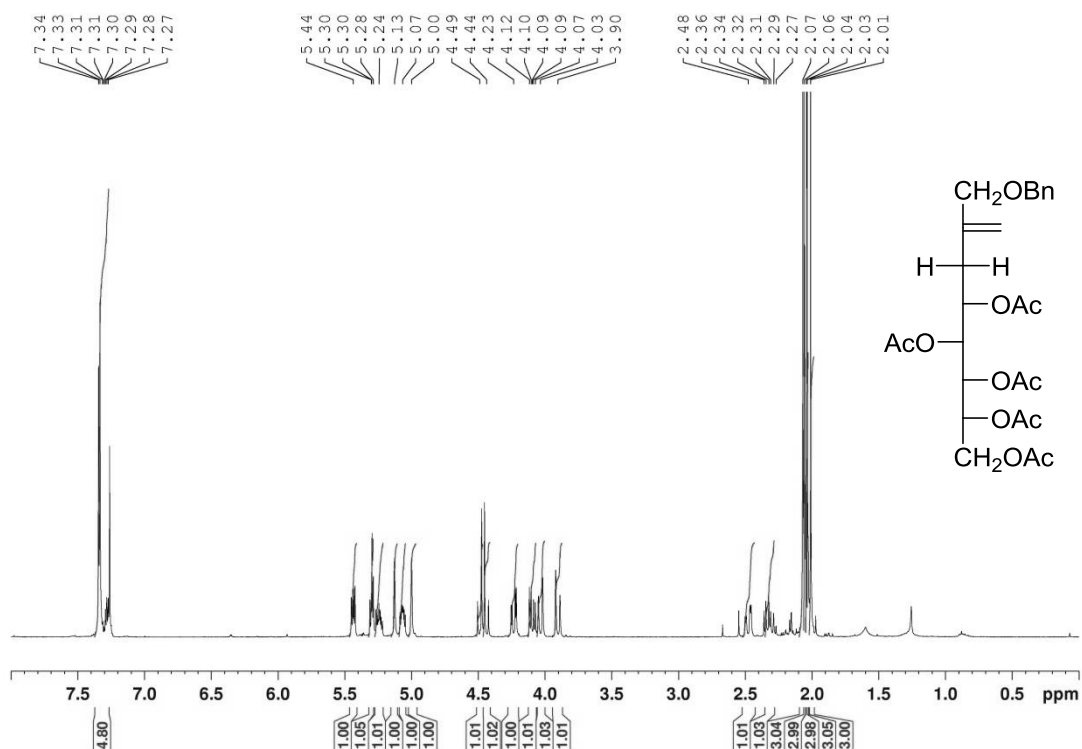
2-(Benzyloxymethyl)-2-propenol



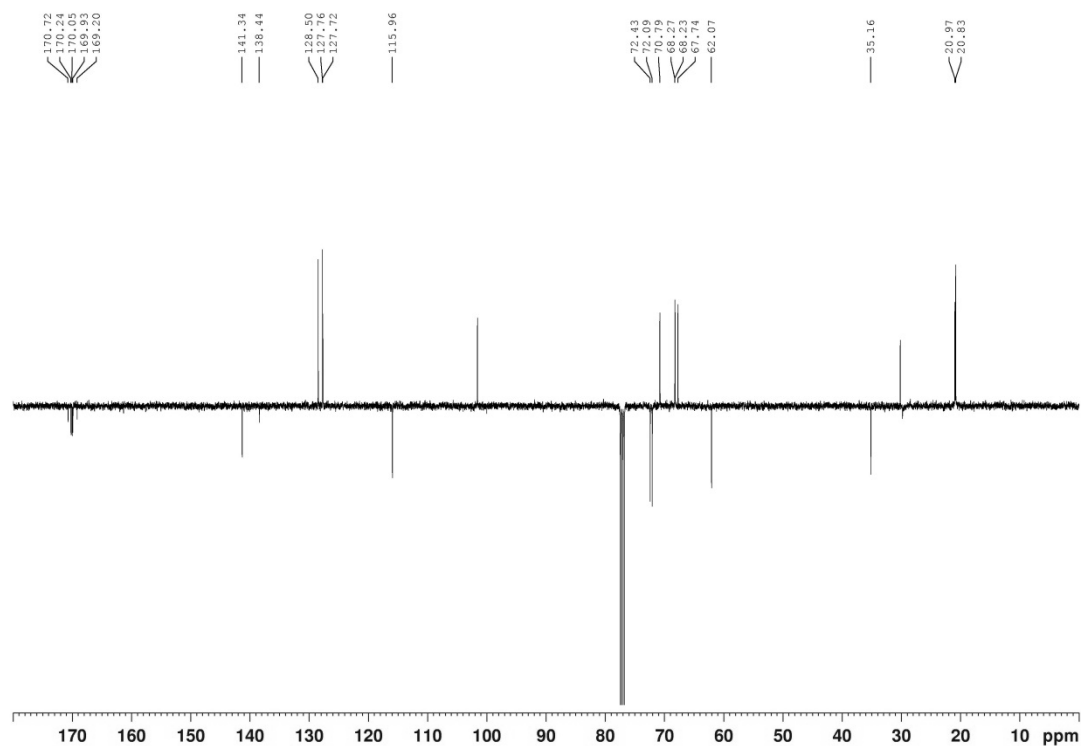
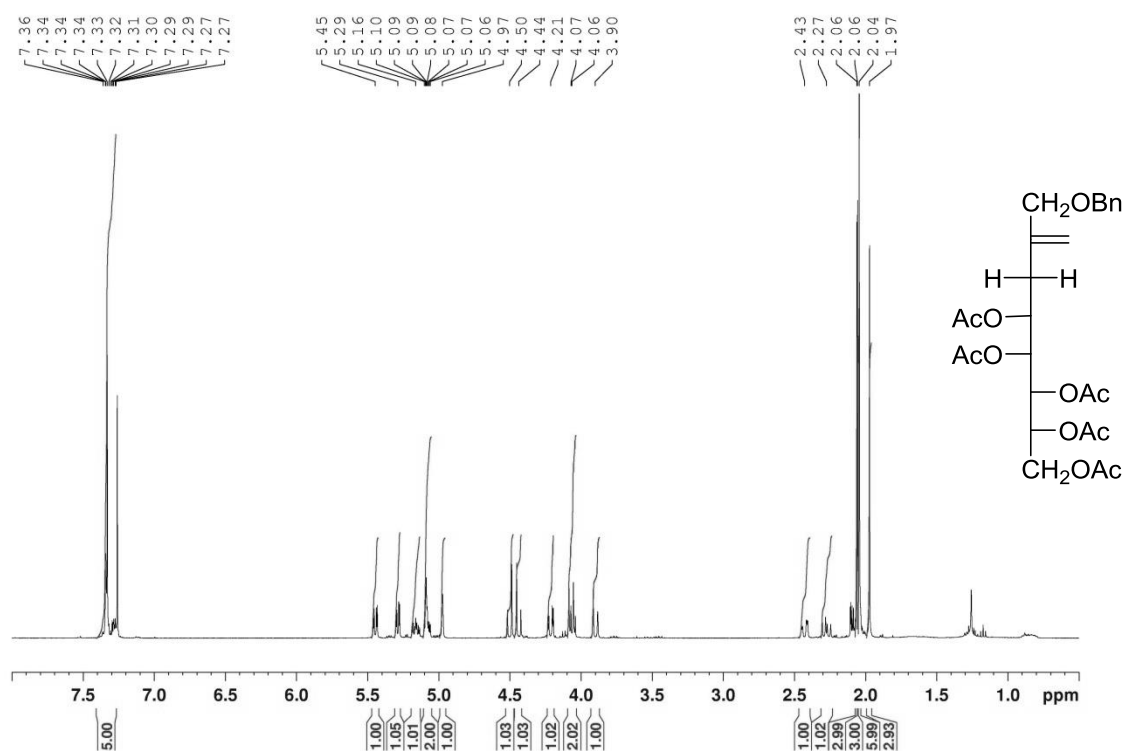
2-(Benzyloxymethyl)-allylbromid



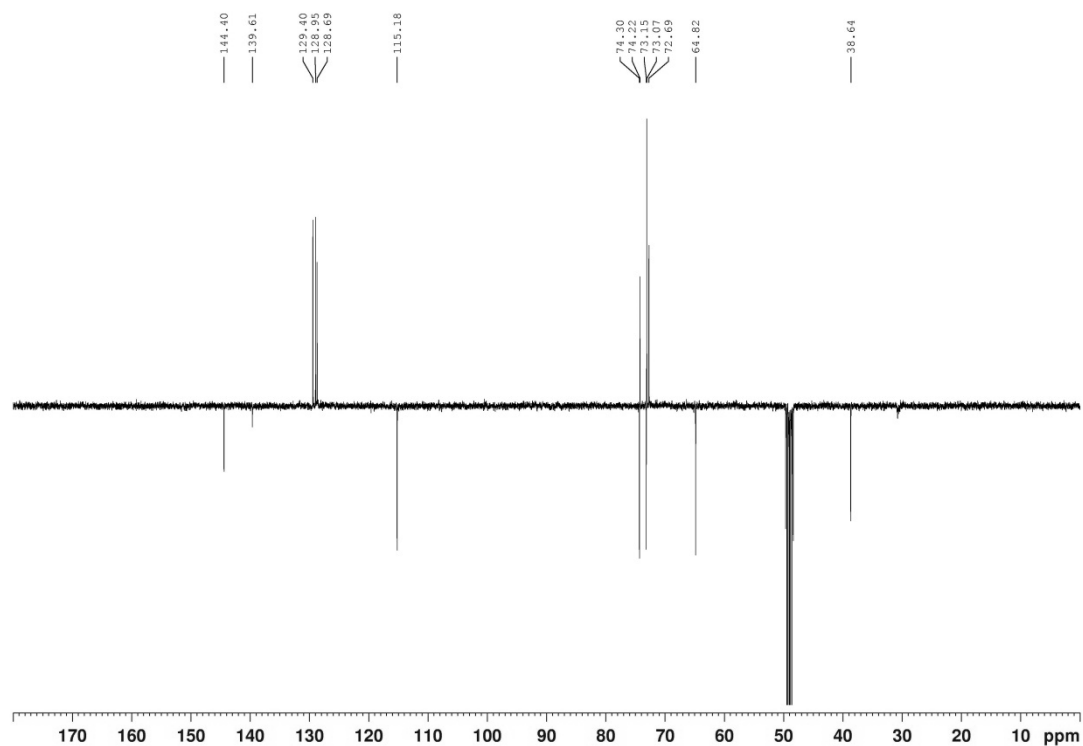
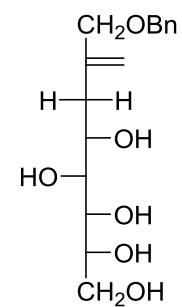
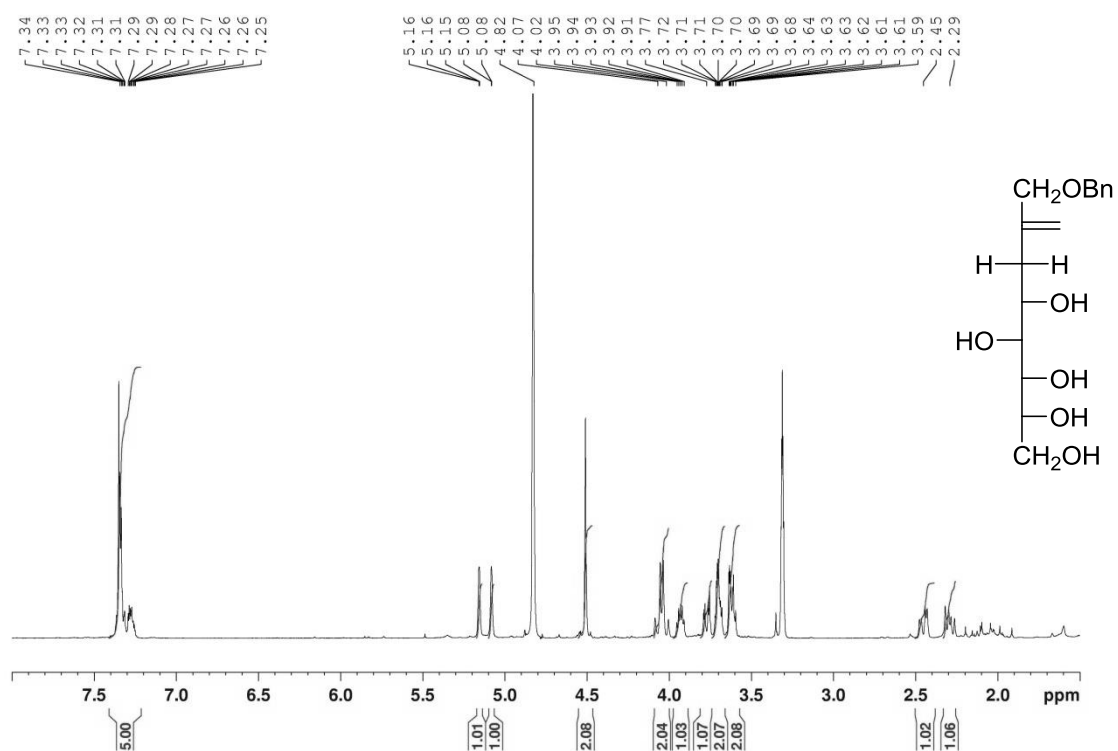
4,5,6,7,8-Penta-*O*-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-*C*-methyliden-D-*gluco*-octitol



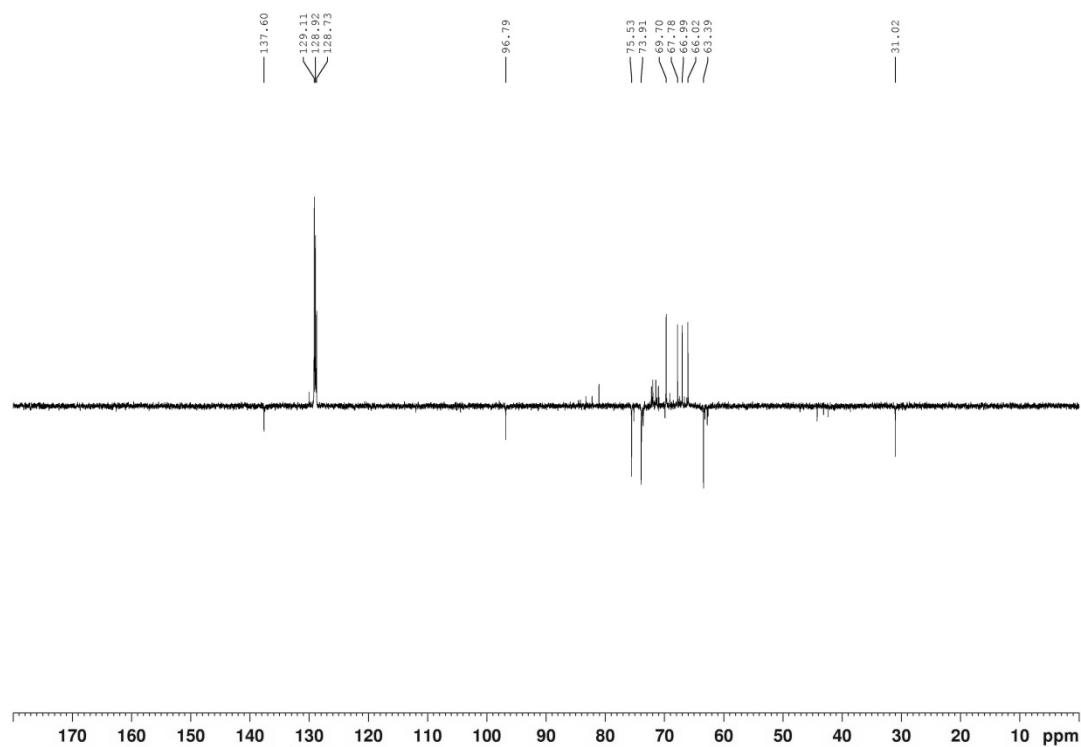
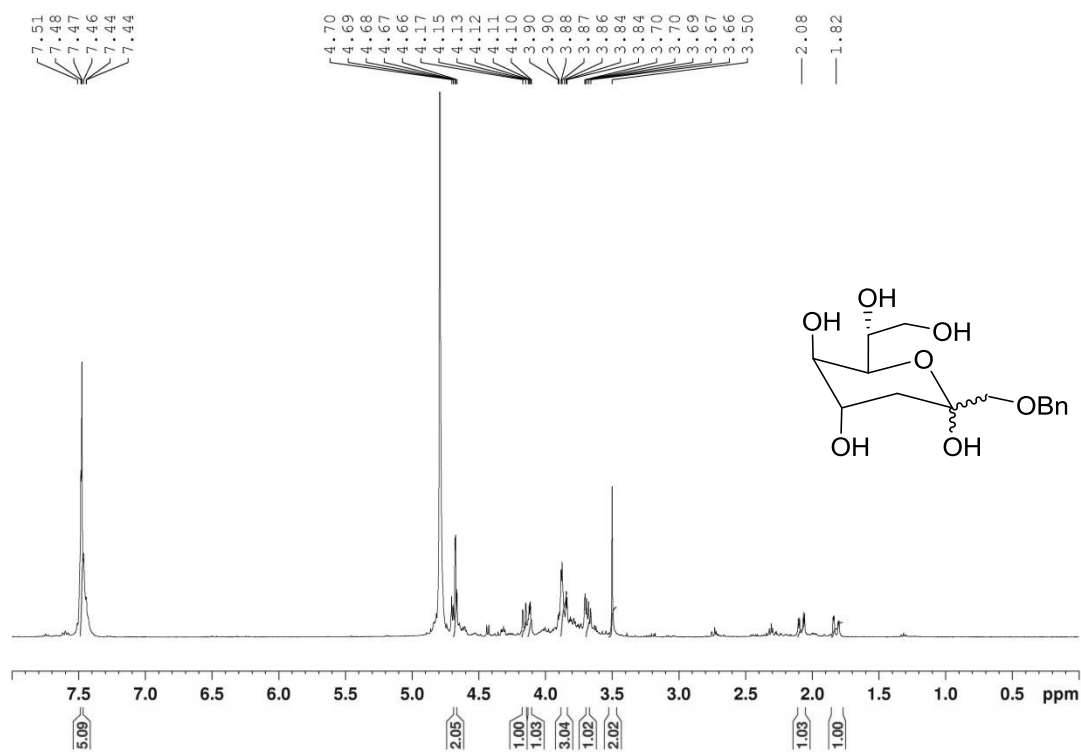
4,5,6,7,8-Penta-*O*-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-*C*-methyliden-*D*-manno-octitol



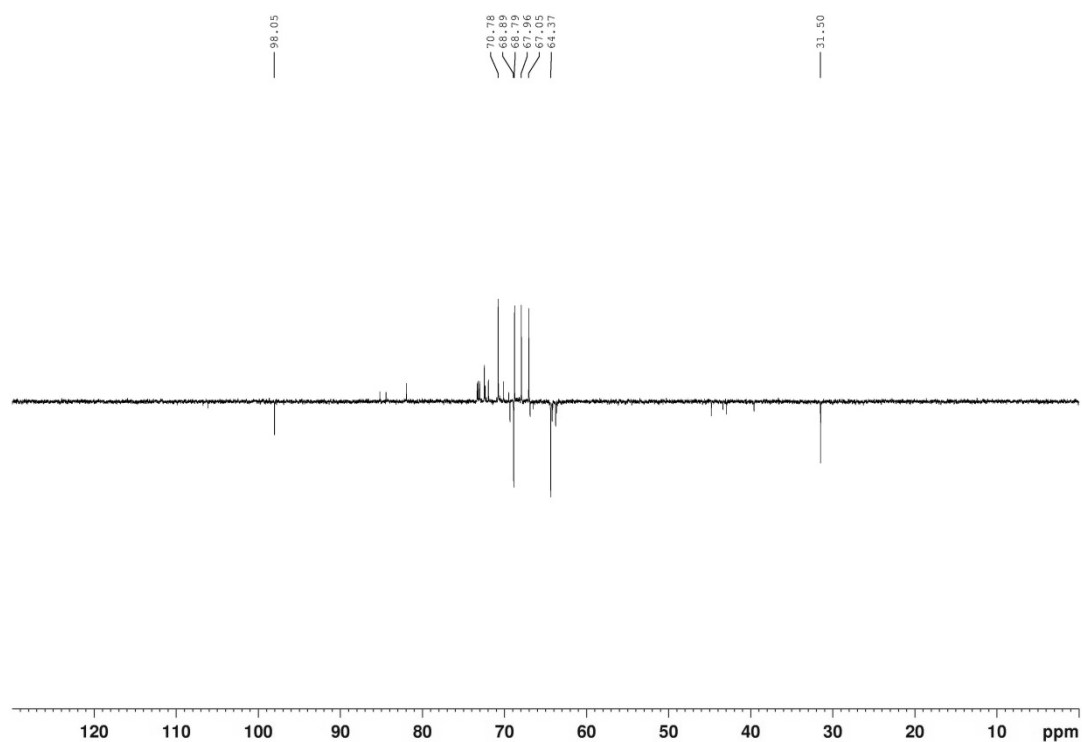
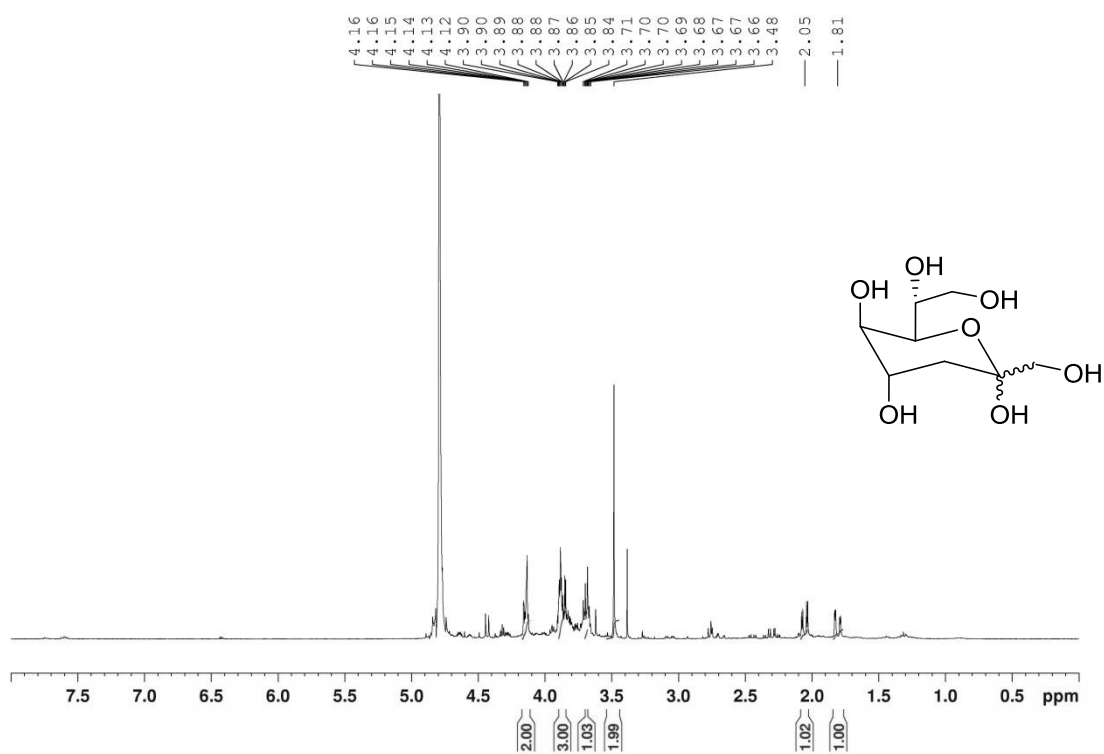
1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-*gluco*-octitol



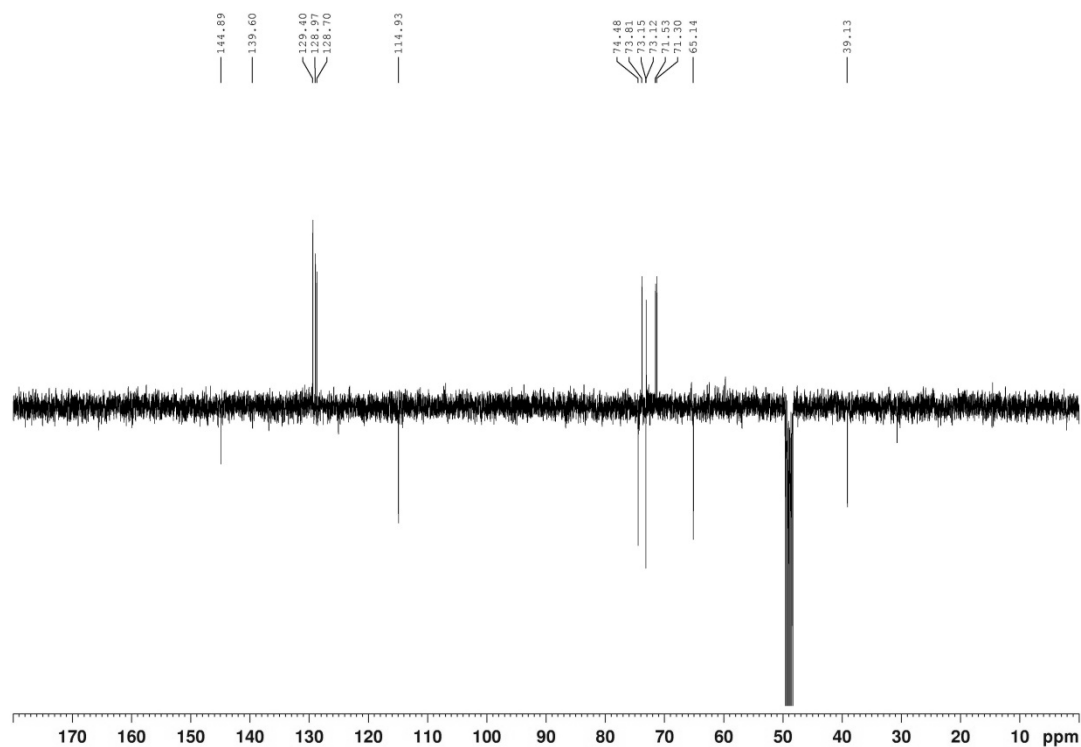
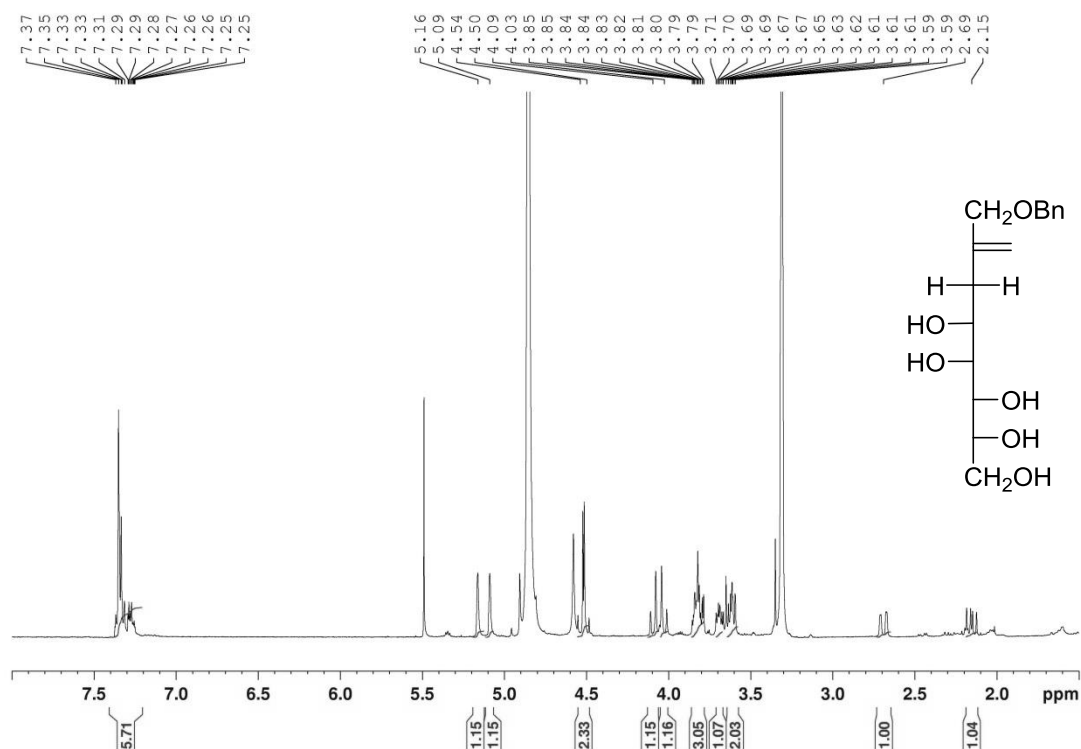
1-Benzyl-3-desoxy-D-gluco-2-octulose



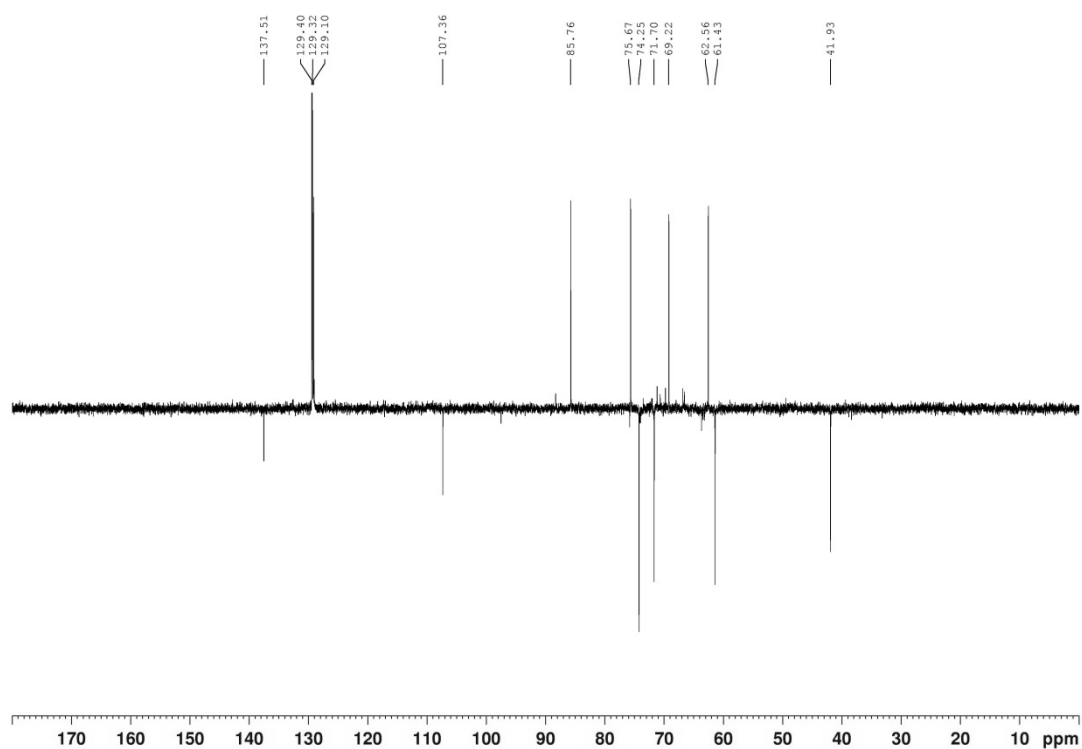
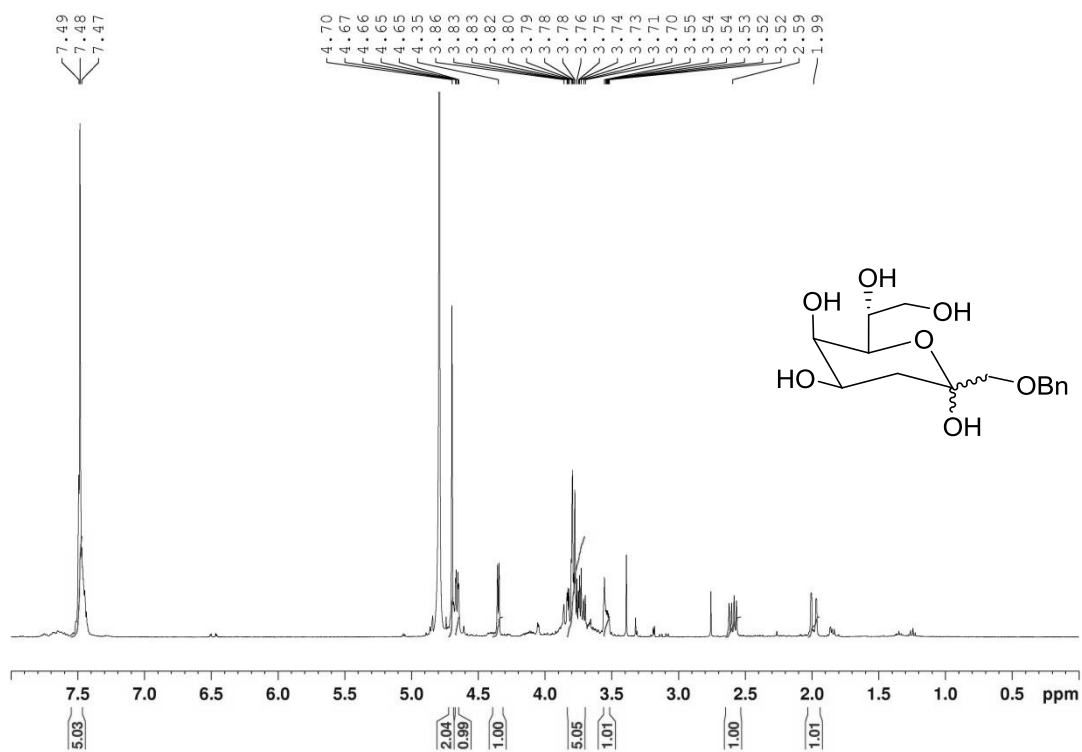
3-Desoxy-D-gluco-2-octulose



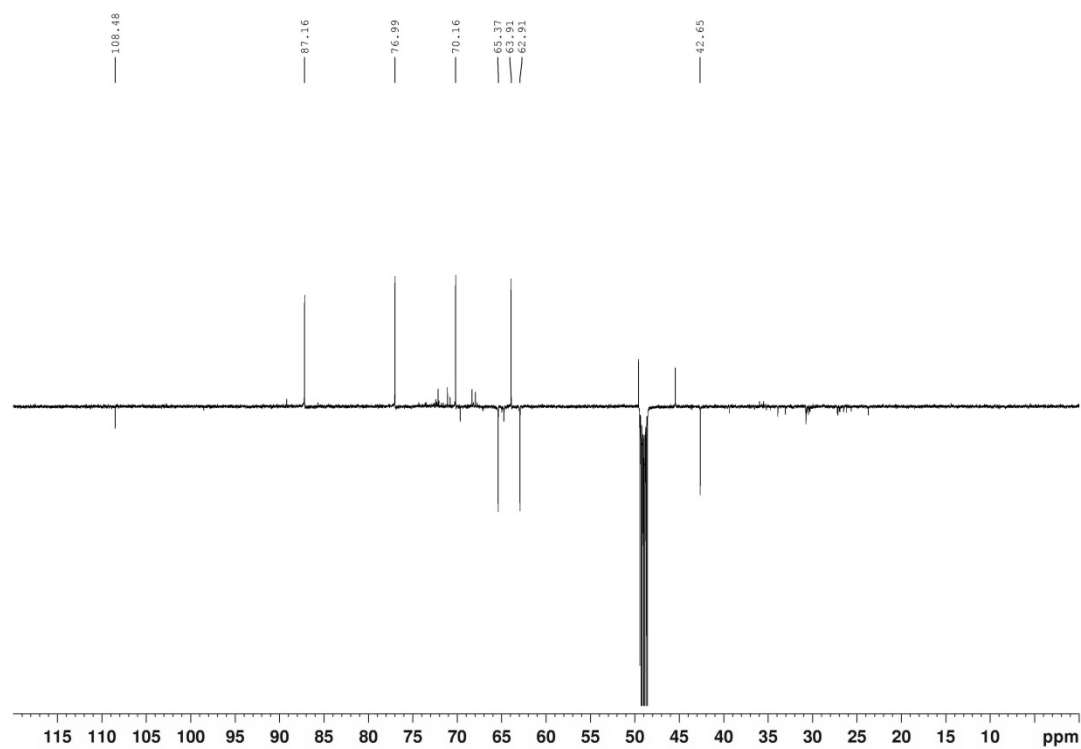
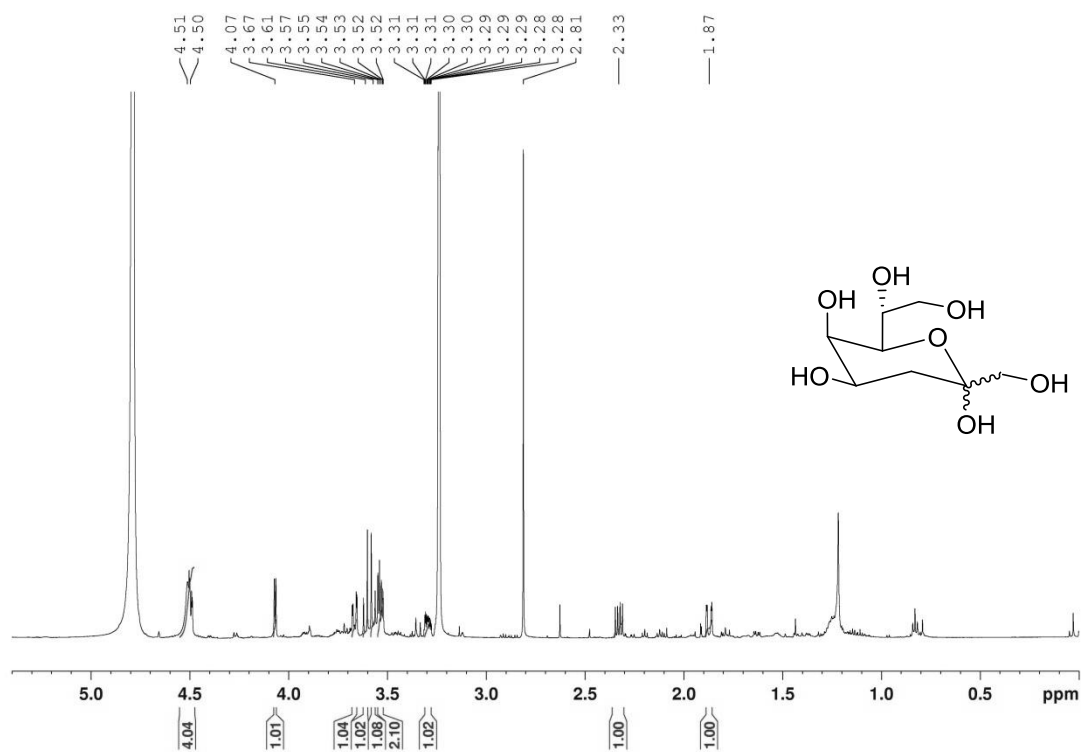
1-Benzyl-2,3-dideoxy-2-C-methyliden-D-manno-octitol



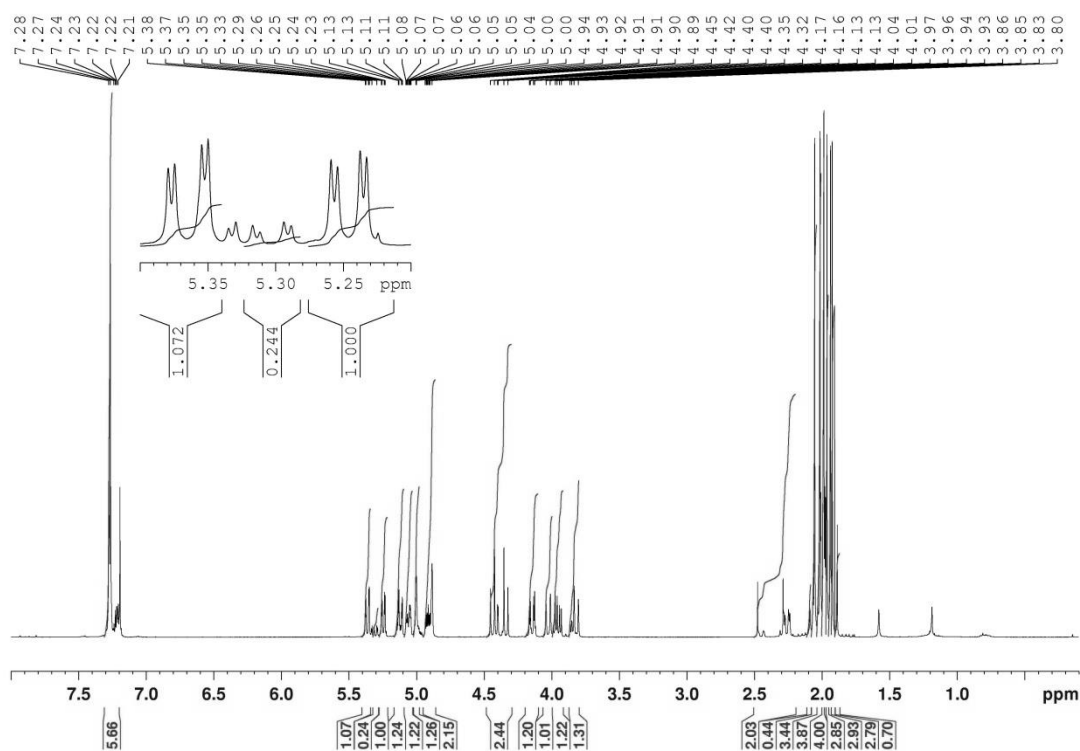
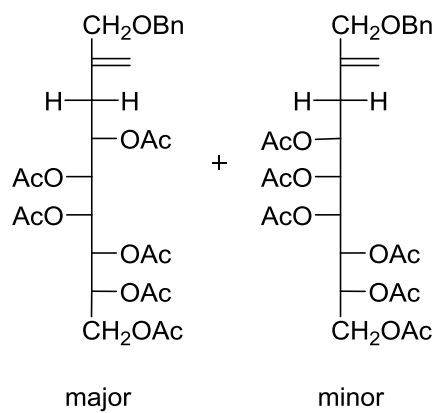
1-Benzyl-3-desoxy-D-manno-2-octulose



3-Desoxy-D-manno-2-octulose



4,5,6,7,8,9-Hexa-*O*-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-*C*-methyliden-*D*-glycero-*D*-galacto-octitol (major), 4,5,6,7,8,9-Hexa-*O*-acetyl-1-benzyl-2,3-dideoxy-2-*C*-methyliden-*D*-glycero-*D*-talo-octitol (minor)



7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Manuel Gintner
Titel:	Bachelor of Science
Adresse:	Schottenfeldgasse 56/64, 1070 Wien
Telefon:	+43699/11300861
Email:	manuel.gintner@hotmail.com
Geburtsdatum:	03.12.1986
Geburtsort:	Wien
Nationalität:	Österreich

Schulbildung

1992 – 1993	Vorschule, Notre Dame de Sion, 1070 Wien
1993 - 1997	Volksschule, Notre Dame de Sion, 1070 Wien
1997 - 2005	Bundesrealgymnasium 7, 1070 Wien

Hochschulausbildung

2006 - 2011	Bachelorstudium Chemie, Universität Wien, 1090 Wien
2010	Bachelorarbeit am Institut für Organische Chemie, Universität Wien, 1090 Wien <i>„Die Anwendung von Indium in der Synthese von 3- Desoxyzuckern“</i>
2011 - 2014	Masterstudium Chemie, mit Schwerpunkt Organische Chemie und Analytische Chemie, Universität Wien, 1090 Wien
2013 - 2014	Masterarbeit am Institut für Organische Chemie, Universität Wien, 1090 Wien <i>„Indium-unterstützte Synthese höherer Ketosen“</i>

Universitäres

SS 2011 - SS 2014	Tutor in den Chemischen Übungen für Ernährungswissenschaftler und Biologen, Universität Wien, 1090 Wien
2014	Leistungsstipendium der Universität Wien

Berufserfahrung

Sommer 2003	Praktikum, KFZ-Werkstätte, 1210 Wien
Sommer 2004	Ferialaushilfe – WGKK, 1090 Wien
2005 - 2006	Zivildienst als Abteilungshelfer beim Kuratorium Wiener Pensionisten-Wohnhäuser, Pflegestation - Haus Mariahilf, 1060 Wien
Winter 2013	Aushilfe Verkauf, Silvesterstand

Tagungsbeiträge

Vortrag im Rahmen des „18. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop“ 2014 in Wien
„Straightforward indium-mediated synthesis of 3-deoxy-2-uloses“

Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen

Muttersprache:	Deutsch
Fremdsprachenkenntnisse:	Englisch (fließend)
Führerschein:	Klasse A+B
Computerkenntnisse:	Microsoft Office, ChemBioOffice, ISIS/Draw, Topspin, EndNote, EZChrom, Adobe Photoshop
Persönliche Interessen:	Motorrad Musik (Gitarre) Sport (Laufen)