



**Synthese und
biologische Evaluierung fluorierter Iminozucker zur potentiellen
Therapie von Diabetes mellitus**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät II – Chemie und Physik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Herrn Diplom-Chemiker Erik Prell

geboren am 09.07.1980 in Merseburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. René Csuk, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2. Prof. Dr. Rainer Beckert, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Halle (Saale), den 07.07.2009



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Organischen Chemie des Institutes für Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die stets gewährte Unterstützung und Zusammenarbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater Herrn Prof. Dr. René Csuk für die Möglichkeit der Promotion sowie die stetige Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren möchte ich mich an dieser Stelle bei den Mitarbeitern des Arbeitskreises um Herrn Professor Dr. Csuk für die freundliche Arbeitsatmosphäre bedanken.

Insbesondere möchte ich Frau Dr. R. Schäfer für ihre Offenheit und Kompetenz allen fachlichen Fragen gegenüber, sowie Frau Dr. C. Korb für die Durchführung der Enzymtests danken.

Mein weiterer Dank gilt den von mir direkt betreuten fünf Diplomanden, Stephanie Graetz, Jan Oehme, Dorota Globek, Susanne Laumann und Martin Kühnast, sowie den unzähligen Praktikanten, die mich aufgrund ihrer Arbeiten weitab des Gebietes der Kohlenhydrat-Chemie für diverse Probleme und deren Bearbeitung sensibilisierten.

Dem Team um Herrn Dr. D. Ströhl danke ich für die Aufnahme sämtlicher NMR-Spektren und damit, nicht zuletzt bedingt durch ^{13}C -NMR-Langzeitmessungen, für etwa eine 1.5 Mio. Scans.

Herrn Dr. R. Kluge danke ich für die Durchführung der LC-MS-Messungen.

Für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren sowie die Messung der Drehwerte möchte ich mich bei Frau U. Lammel bedanken.

Frau Leißring danke ich für die Durchführung der GC-MS- bzw. MS-Messungen.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meines Studiums sowie für ihre stetige Hilfsbereitschaft in immateriellen und materiellen Angelegenheiten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	19
1.1	Alkaloide als Glycosidase-Inhibitoren.....	19
1.2	Vorkommen und biologische Aktivität alkaloider Zuckeranaloga.....	20
1.3	Medizinische Anwendungen von Iminozuckern.....	24
1.3.1	Inhibierung gastrointestinaler Glycosidasen.....	24
1.3.2	Antivirale Aktivitäten.....	26
1.3.3	Anticarcinogene Wirkung.....	27
1.3.4	Ansätze zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten.....	28
2	Glycosidderivate.....	31
2.1	Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung gem-difluorierter Glycoside.....	31
2.2	Darstellung und Umsetzung an C2 difluorierter Glycoside.....	33
2.2.1	Darstellung von Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (11).....	33
2.2.2	Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12).....	35
2.2.3	Darstellung von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (19) und Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (21).....	36
2.2.4	Versuch der Umsetzung von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (19) bzw. Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (21).....	37
2.2.5	Darstellung von (8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9-tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on (47) & Produkt 46	38
2.2.6	Neuorientierung der Synthese.....	41
2.2.7	Darstellung von Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (54).....	42
2.2.8	Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12) und Versuche zu deren Umsetzung zu 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (56)...	43
2.2.9	Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranose (60) und dessen Umsetzung.....	45
2.2.10	Darstellung von Allyl-6-azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (65) und dessen Umsetzung.....	45
2.3	Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside.....	47

2.3.1	Darstellung von Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (70).....	47
2.3.2	Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (91).....	48
2.3.3	Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (75).....	49
2.3.4	Versuch der Umsetzung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (75).....	50
2.3.5	Darstellung der Thiochinolizidin-Derivate.....	50
2.3.6	Darstellung von Allyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (89).....	52
2.3.7	Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (91) und Untersuchung dessen Reaktivität.....	53
2.3.8	Untersuchung der Reaktivität von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (91) und ihrer Folgeprodukte.....	54
2.3.9	Vierringe.....	58
2.3.10	Doppelt-reduktive Aminierung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-erythro-hexos-5-ulose (104) – Darstellung von 3,3-Difluor-1,3-didesoxynojirimycin (107) und 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (108).....	59
2.3.11	Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-Acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribonolacton (111).....	61
2.3.12	Darstellung von Allyl-6-azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (115) und Versuche zu dessen Umsetzung.....	62
2.4	Darstellung und Umsetzung an C4 difluorierter Glycoside.....	63
2.4.1	Darstellung eines an C4 gem-difluorierten xylo-Hexopyranosides....	63
2.4.2	Versuch der Darstellung von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-D-xylo-hexopyranose (140).....	66
2.4.3	Versuch der Darstellung der Thiochinolizidin-Derivate.....	67
2.5	Darstellung und Umsetzung an C6 difluorierter Glycoside.....	68
2.5.1	Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (149).....	68
2.5.2	Darstellung von 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α,β -D-glucopyranose (156) und Untersuchung dessen Reaktivität - Darstellung von 1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycine 162 und 165	69

2.6 Glycoside - vergleichende Betrachtungen.....	72
2.6.1 Difluorierung von Ulopyranosiden.....	72
2.6.2 Charakterisierung der gem-difluorierten Verbindungen.....	74
2.6.3 Glycosidspaltung an gem-difluorierten Hexopyranosiden.....	76
3 Miglitolderivate.....	79
3.1 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung monofluorierter Miglitol- Derivate.....	79
3.2 Darstellung und Umsetzung eines 2-Desoxy-2-fluor-2-epi- und eines 3-Desoxy-3-fluor-3-epi-Miglitolderivates.....	82
3.2.1 Darstellung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy- N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (170) und 2-O- Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-1,5-imino-N-(2- triphenylmethoxyethyl)-D-glucitol (169).....	82
3.2.2 Darstellung und Umsetzung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O- benzyliden-1,2,5-tridesoxy-2-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)- 1,5-imino-D-mannitol (171) und 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O- benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)- 1,5-imino-D-allitol (174).....	83
3.3 Darstellung und Umsetzung eines 4-Desoxy-4-fluor-4-epi- und eines 6-Desoxy-6-fluor-6-epi-Miglitolderivates.....	84
3.3.1 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2- acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (178).....	84
3.3.2 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,4,5-tridesoxy- 4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (179) und dessen Umsetzung.....	85
3.3.3 Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5-didesoxy-N-(2- acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (184).....	86
3.3.4 Darstellung und Umsetzung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6- tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (185)....	87
3.4 Darstellung und Umsetzung eines 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D- glucitols.....	88
3.4.1 Darstellung von 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5- didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (189).....	88
3.4.2 Darstellung von 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D- glucitol (190).....	88
3.5 Untersuchung der Oxidierbarkeit der selektiv geschützten Alkohole	

	(Miglitole) 169, 170, 178, 184 und 188	89
3.6	N-substituierte 1-Desoxynojirimycin-Derivate - vergleichende Betrachtungen... 91	
3.6.1	Difluorierung von Ulopyranosiden.....	91
3.6.2	Charakterisierung der gem-difluorierten Verbindungen.....	93
4	Biologische Evaluierung.....	95
4.1	Untersuchung der Glycosidaseinhibitor-Wirkung.....	95
4.1.1	Mikrotiterplattenassay.....	95
4.1.2	Hemmung von α -Glucosidasen aus <i>Bacillus stearothermophilus</i> und aus Bäckerhefe.....	96
4.1.3	Hemmung von β -Glucosidase aus Mandeln.....	99
4.1.4	Hemmung von α -Galactosidase aus grünen Kaffeebohnen.....	101
4.1.5	Hemmung von β -Galactosidase aus <i>Escherichia coli</i>	102
4.1.6	Hemmung von α -Glucosidase aus Reis.....	104
4.2	Untersuchung der Antitumor-Wirkung - Zelltests.....	106
4.2.1	Verfahrensbeschreibung.....	106
4.2.2	Testergebnisse.....	107
5	Zusammenfassung.....	111
6	Experimenteller Teil.....	113
6.1	Allgemeine Bemerkungen.....	113
6.1.1	Analytische Verfahren.....	113
6.1.2	Lösungsmittel.....	114
6.1.3	Verwendete Abkürzungen in der Analytik.....	114
6.1.4	Nomenklatur und Nummerierung der Verbindungen.....	115
6.2	Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden.....	115
6.2.1	Methyl- β -D-glucopyranosid (6).....	115
6.2.2	Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (11).....	119
6.2.3	Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy- 2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12).....	125
6.2.4	Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5- ulosonat (19) und Versuche zu dessen Umsetzung.....	129
6.2.5	Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D- xylo-hex-5-ulosonat (21) und Versuche zu dessen Umsetzung.....	133
6.2.6	Darstellung von (8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9- tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on (47) und (4E/Z)-N-	

	Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3,5-didesoxy-3,3-difluor-hex-4-en-D-glucoronamid (46).....	136
6.2.7	Allyl- β -D-glucopyranosid (48).....	146
6.2.8	Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (54).....	148
6.2.9	Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12).....	155
6.2.10	Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (61).....	160
6.2.11	Allyl-6-azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (65) und Versuch der Umsetzung.....	163
6.3	Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden.....	171
6.3.1	Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (70).....	171
6.3.2	Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (91).....	173
6.3.3	Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (75) und Versuche zu dessen Umsetzung.....	176
6.3.4	Darstellung von (7S,9R,9aS)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (85) und (7S,9R,9aR)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (86) und Versuch der Umsetzung.....	182
6.3.5	Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (88).....	191
6.3.6	Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (91) und Untersuchung dessen Reaktivität.....	195
6.3.7	Darstellung von 3,3-Difluor-1,3-didesoxynojirimycin (107) und 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (108).....	210
6.3.8	Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-Acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribonolacton (111).....	216
6.3.9	Darstellung von Allyl-6-azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (115) und dessen Umsetzung.....	218
6.4	Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden.....	226
6.4.1	Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylo-hexopyranosid (122).....	226
6.4.2	Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-	

	4,4-difluor- α -D-xylo-hexopyranosid (127).....	229
6.4.3	Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (132).....	235
6.4.4	Darstellung von Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (139).....	240
6.4.5	Versuch der Darstellung von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-D-xylo-hexopyranose (140).....	247
6.4.6	Versuch der Darstellung von Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor-L-threo-hex-5-ulosonat (143).....	247
6.5	Darstellung und Umsetzung von C6 difluorierten Glycosiden.....	250
6.5.1	Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (149).....	250
6.5.2	Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- β -D-glucopyranosid (155).....	256
6.5.3	Darstellung von 1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (162).....	257
6.5.4	Darstellung von N-Butyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (165).....	265
6.6	Darstellung und Umsetzung an C2-fluorierten Miglitolderivate.....	269
6.6.1	Darstellung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (170) und 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-1,5-imino-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-D-glucitol (169).....	269
6.6.2	Darstellung von 1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (173).....	273
6.7	Darstellung und Umsetzung an C3-fluorierten Miglitolderivate.....	278
6.7.1	Darstellung von 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-allitol (174) und Versuch der Darstellung von 2-O-Benzyl-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-allitol (175).....	278
6.8	Darstellung und Umsetzung an C4-fluorierten Miglitolderivate.....	280
6.8.1	Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (178).....	280
6.8.2	Darstellung von 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (181).....	282
6.8.3	Darstellung von 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (181) - alternativer Weg.....	285

6.9	Darstellung und Umsetzung an C6-fluorierter Miglitolderivate.....	288
6.9.1	Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (185).....	288
6.9.2	Darstellung von 1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (186).....	290
6.10	Darstellung und Umsetzung an Ethylen-C2-fluorierter Miglitolderivate.....	293
6.10.1	Darstellung von 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (189).....	293
6.10.2	Darstellung von 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (190).....	295
6.11	Untersuchung der Oxidierbarkeit der einfach entschützten Alkohole 169 , 170 , 178 , 184 und 188	298
7	Literaturverzeichnis.....	303
8	Verbindungen.....	315
9	Anhang.....	328

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ED ₅₀ - bzw. IC ₅₀ -Werte ausgesuchter Glycosidase-Inhibitoren.....	26
Tabelle 2:	Virale Erkrankungen, potentielle Inhibitoren.....	27
Tabelle 3:	Vergleichende Betrachtungen – Difluorierung.....	73
Tabelle 4:	Glycosidspaltung an gem-difluorierten Hexopyranosiden.....	77
Tabelle 5:	vergleichende Betrachtungen - selektive Entschützung und (Mono-)Fluorierung	92
Tabelle 6:	Meßbedingungen.....	96
Tabelle 7:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für <i>Bacillus</i> <i>stearothermophilus</i> - α -Glucosidase (96 U / mg) durch Hydrolyse von 4- Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid bei pH = 6.8.....	97
Tabelle 8:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für Bäckerhefe- α - Glucosidase (5.7 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- α -D- glucopyranosid bei pH = 6.8.....	98
Tabelle 9:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für Mandel- β -Glucosidase (8.92 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D- glucopyranosid bei pH = 5.....	99
Tabelle 10:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für Mandel- β -Glucosidase (8.92 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D- glucopyranosid bei pH = 4.....	100
Tabelle 11:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für Grüne Kaffeebohnen- α -Galactosidase (45.63 U / mg) durch Hydrolyse von 4- Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid bei pH = 6.5.....	102
Tabelle 12:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für <i>E.coli</i> - β -Galactosidase (165 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D-galactosid bei pH = 7.3.....	103
Tabelle 13:	Ermittelte IC ₅₀ -Werte der synthetisierten Verbindungen für α -Glucosidase aus Reis (84.99 U / mg) durch Hydrolyse von Maltose bei einer Inkubationszeit von 30 min. bzw. 60 min.....	106
Tabelle 14:	Eingesetzte Zelllinien.....	107
Tabelle 15:	Untersuchung der Antitumor-Wirkung.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zucker-Strukturanaloga.....	20
Abbildung 2: Piperidine.....	21
Abbildung 3: Bicyclische Alkaloide I.....	22
Abbildung 4: Bicyclische Alkaloide II.....	23
Abbildung 5: Pyrrolidine	23
Abbildung 6: Antihyperglycämische Verbindungen.....	25
Abbildung 7: N-Butyl-DNJ (OGT 918) (E25).....	27
Abbildung 8: Anticancerogene Verbindungen	28
Abbildung 9: 1-Desoxygalactonojirimycin (E32).....	30
Abbildung 10: D-Glucoypranoside I ; 1-Desoxynojirimycin II , Miglitol III	31
Abbildung 11: Retrosynthese von IV	32
Abbildung 12: Retrosynthese von IX	33
Abbildung 13: Retrosynthese von XV	33
Abbildung 14: Synthese des 2,2-Difluor- β -D-arabino- hexopyranosids 11	34
Abbildung 15: Versuch der Synthese der 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12).....	35
Abbildung 16: Synthese der Methyl-D-xylo-hex-5-ulosonate 19 und 21	37
Abbildung 17: Synthese von D-glucono-1,5-lactam 25	38
Abbildung 18: Versuch der Umsetzung der Ulosonate 19 und 21	38
Abbildung 19: Synthese des 6-Brom-Glucosids 29	39
Abbildung 20: Synthese der Lactame 34 und 35	39
Abbildung 21: Synthese des 6-Brom- β -D-hexopyranosids 40	40
Abbildung 22: Synthese der Lactame 47 und 46	41
Abbildung 23: Retrosynthese der Verbindung XVIII	42
Abbildung 24: Synthese des β -D-Arabino-hexopyranosides 54	43
Abbildung 25: Synthese der D-Arabino-hexopyranose 12	44
Abbildung 26: Versuch der doppelten Oxidation des D-Arabitols 57	44
Abbildung 27: Synthese und Versuch der Oxidation der D-Arabino-hexopyranose 60	45
Abbildung 28: Synthese des 6-Azido- β -D-arabino-hexopyranosids 65	46
Abbildung 29: Umsetzung des 6-Azido- β -D-arabino-hexopyranosids 65	47
Abbildung 30: Synthese des β -D-ribo-hexopyranosid 70	48
Abbildung 31: Versuch der Synthese der 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose 91	49
Abbildung 32: Synthese des Methyl-D-ribo-hex-5-ulosonats 75	50
Abbildung 33: Synthese des 6-Brom- β -D-hexopyranosids 83	51
Abbildung 34: Synthese der Lactame 85 und 86 und deren Umsetzung.....	52
Abbildung 35: Synthese des β -D-Ribo-hexopyranosides 89	53

Abbildung 36: Synthese der D-Ribo-hexopyranose 91	54
Abbildung 37: Umsetzung der D-Ribo-hexopyranose 91	55
Abbildung 38: Umsetzung des D-Ribo-hexono-1,5-lactons 93	56
Abbildung 39: Synthese des Vierringes 100	57
Abbildung 40: Versuch der Umsetzung von D-Ribo-hexitol 101	57
Abbildung 41: Postulierter Mechanismus der Bildung des Vierringes 100	58
Abbildung 42: Postulierter Mechanismus der Bildung des Vierringes 95	59
Abbildung 43: Synthese der 1,5-Dicarbonylverbindung 104	60
Abbildung 44: Mechanismus der Tandemreaktion I.....	60
Abbildung 45: Mechanismus der Tandemreaktion II.....	61
Abbildung 46: Synthese des 1,3-Didesoxynojirimycins 107 und des 1,3-Didesoxy-L- idonojirimycin 108	61
Abbildung 47: Synthese und Umsetzung des β -D-Ribo-hexopyranosids 109	62
Abbildung 48: Synthese des 6-Azido- β -D-ribo-hexopyranosids 112	62
Abbildung 49: Umsetzung des 6-Azido- β -D-ribo-hexopyranosids 115	63
Abbildung 50: Synthese und Versuch der geminalen Difluorierung des α -D-Xylo-hex-4- ulopyranosids 121	64
Abbildung 51: Synthese und Versuch der geminal Difluorierung des α -D-xylo-hex-4- ulopyranosids 126	65
Abbildung 52: Darstellung der 4-Desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranoside 132 und 139	66
Abbildung 53: Versuch der Umsetzung des 4-Desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo- hexopyranosids 139	67
Abbildung 54: Synthese des L-Threo-hex-5-ulosonats 143	67
Abbildung 55: Synthese der primären Alkohole 146 und 153	68
Abbildung 56: Synthese des 6-Desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosids 149	69
Abbildung 57: Synthese der 1,5-Dicarbonylverbindung 159	70
Abbildung 58: Synthese der 1,6-Didesoxynojirimycine 160 bzw. 161 und 162	71
Abbildung 59: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 11 (links) und 149 (rechts).....	75
Abbildung 60: Vergleich der ^{19}F -NMR-Spektren der Verbindungen 11 (links) und 149 (rechts).....	75
Abbildung 61: Vergleich der ^{13}C (APT)-NMR-Spektren der Verbindungen 11 (links) und 149 (rechts).....	76
Abbildung 62: Retrosynthese von XXIII	79
Abbildung 63: Retrosynthese von XXIV	80
Abbildung 64: Retrosynthese von XXXI und XXXIV	81
Abbildung 65: Retrosynthese von XXXVIII	81

Abbildung 66: Synthese der sekundären Alkohole 169 und 170	82
Abbildung 67: Synthese des 1,5-Imino-D-mannitols 171 und Umsetzung zu 2-Desoxy-2-fluor-2-epi-Miglitol 173	83
Abbildung 68: Synthese und Versuch der Umsetzung des 1,5-Imino-D-allitols 169	84
Abbildung 69: Synthese des sekundären Alkohols 178	85
Abbildung 70: Synthese des 1,5-Imino-D-galactitols 179 und Umsetzung zu 4-Desoxy-4-fluor-4-epi-Miglitol 181	86
Abbildung 71: Synthese des primären Alkohols 184	87
Abbildung 72: Synthese des 1,5-Imino-D-glucitols 185 und Umsetzung zu 6-Desoxy-6-fluor-Miglitol 186	88
Abbildung 73: Synthese des primären Alkohols 188	88
Abbildung 74: Synthese des 1,5-Imino-D-glucitols 189 und Umsetzung zu Monofluorverbindung 190	89
Abbildung 75: Versuch der oxidativen Umsetzung der Alkohole 169, 170, 178, 184 und 188	91
Abbildung 76: ¹ H- (links) und ¹⁹ F-NMR-Spektrum (rechts) der Verbindung 179	93
Abbildung 77: Enzymatische Hydrolyse von 4-Nitrophenyl-β-D-glucosid durch β-Glycosidase.....	95
Abbildung 78: Glucose-Oxidase-Methode (GOD-Methode) zur Bestimmung von Glucose.....	104
Abbildung 79: Glucose-Dehydrogenase-Methode (GDH-Methode) zur Bestimmung von Glucose.....	105
Abbildung 80: Hexokinase-Methode (HK-Methode) zur Bestimmung von Glucose.....	105
Abbildung 81: Synthetisierte Verbindungen.....	111
Abbildung 82: Beispielverbindungen.....	115

Abkürzungsverzeichnis

A1, A2, A3	Allyl-1, Allyl-2, Allyl-3
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AcCl	Acetylchlorid
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
All	Allyl
atm	Atmosphäre
BADMA	Benzaldehyddimethylacetal
BF ₃ -Etherat	Bortrifluorid-Etherat
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
BnNH ₂	Benzylamin
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
BzCl	Benzoylchlorid
CDCl ₃	deutertes Chloroform
CD ₃ OD	deutertes Methanol
D ₂ O	deutertes Wasser
DMSO-d ₆ / D ₃ CSOCD ₃	deutertes Dimethylsulfoxid
DAST	(N,N)-Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
E1, E2	Ethylen-1, Ethylen-2
Et	Ethyl
Et ₃ N	Triethylamin
Fp	Schmelzpunkt
GC	Gas-Chromatographie
ges.	gesättigt
HBr	Bromwasserstoff(säure)

HCl	Chlorwasserstoff(säure)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
katalyt.	katalytisch
Lsg.	Lösung
Me	Methyl
MesCl	Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid)
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
NMMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
P1, P2, P3	Propyl-1, Propyl-2, Propyl-3
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PdCl ₂	Palladium(IV)chlorid
Pd(PPh ₃) ₄	Palladiumtetrakis(triphenylphosphan) (Suzuki-Katalysator)
Ph	Phenyl
PPh ₃	Triphenylmethylphosphan
ppm	Parts Per Million
p-TsOH	p-Toluensulfonsäure
Py	Pyridin
R	organischer Rest
RhCl(PPh ₃) ₃	Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)chlorid (Wilkinson-Kat.)
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TBDMS	Tetrabutyl dimethylsilyl
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSI	Trimethylsilyliodid
TMSN ₃	Trimethylsilylazid
TPAP	Tetra-n-propyl-ammoniumperruthenat
Tr / Trityl	Tritylrest / Triphenylmethylrest
UV	Ultra-Violett

1 Einleitung

1.1 Alkaloide als Glycosidase-Inhibitoren

Alkaloide sind natürlich vorkommende, basische, stickstoffhaltige organische Verbindungen (arab. *al qualja*: „Pflanzenasche“; griech. *-oides*: „ähnlich“). Sie sind in Pflanzen und Mikroorganismen weit verbreitet.

Iminozucker¹ sind Kohlenhydratderivate („sugar mimics“; „carbohydrate mimics“), in denen der endocyclische Sauerstoff durch einen basischen Stickstoffsubstituenten ersetzt wurde (vgl. Aminozucker)². Diese „einfache“ Substitution birgt jedoch viele synthetische Herausforderungen und eröffnet bemerkenswerte biologische Eigenschaften. Kohlenhydrate und deren Konjugate mit Proteinen und Lipiden sind von pharmakologischem Interesse^{[1], [2]}, da sie nicht nur als Energiequelle und Ausgangssubstanz für die Biosynthese zahlreicher Verbindungen innerhalb des Zellstoffwechsels dienen^{[3], [4]}, sondern auch an wichtigen Regulations- und Aufbauprozessen beteiligt sind^{[5], [6], [7]}. So sind einige Iminozucker u.a. Inhibitoren von Glycosidasen und Glycosyltransferasen. Die biologischen Eigenschaften können durch ihre strukturelle Ähnlichkeit mit dem pyranoiden oder furanoiden Zuckeranteil der natürlichen Substrate erklärt werden. Von diesen unterscheiden sie sich teilweise nur durch den N-Substituenten oder durch eine Substitution am anomeren Zentrum.

Natürlich vorkommende alkaloide Zuckeranaloga können anhand ihres Grundgerüsts in fünf Strukturklassen unterteilt werden^{[8], [10], [11]} (Abb. 1):

1. Polyhydroxylierte Pyrrolidine,
2. Polyhydroxylierte Piperidine,
3. Polyhydroxylierte Indolizidine (Vereinigung der Grundkörper von Piperidinen und Pyrrolidinen),
4. Polyhydroxylierte Pyrrolizidine,
5. Polyhydroxylierte Nortropane:

1 Früher: Azazucker.

2 Aminozucker: Derivate der Monosaccharide, in denen eine alkoholische, nicht glycosidische Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe ersetzt ist.

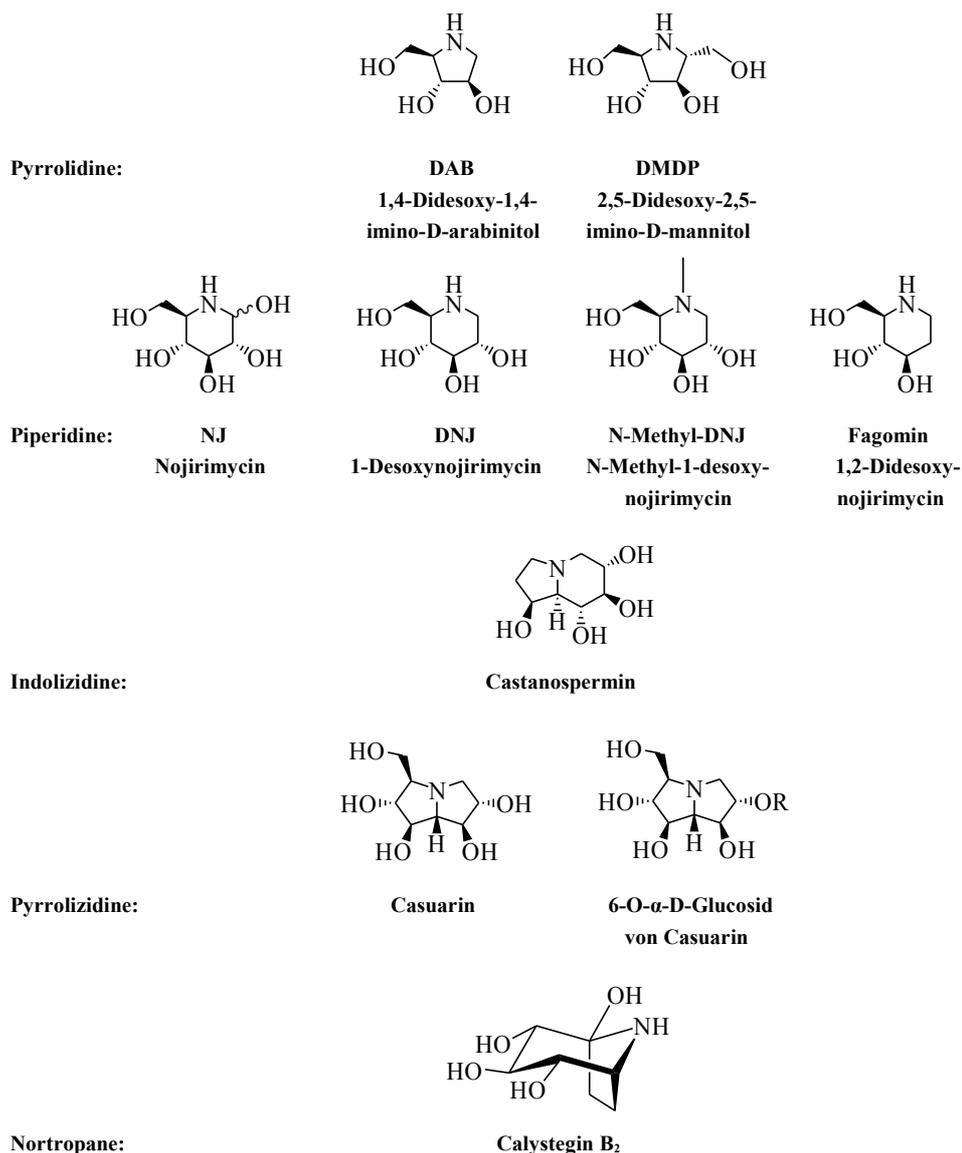


Abbildung 1: Zucker-Strukturanaloga

1.2 Vorkommen und biologische Aktivität alkaloider Zuckeranaloga

Nojirimycin (**E1**) (NJ) wurde 1966 als erstes natürliches Zuckeranalogon, in dem das im Ring integrierte Sauerstoffatom durch einen Stickstoffsubstituenten ersetzt ist, entdeckt – INOUE et al. [9], [10], [11] beschrieben die Isolation von Nojirimycin aus Streptomyceten sowie dessen antibiotische Eigenschaften. Aufgrund der am anomeren Zentrum vorhandenen Hydroxylfunktion ist es instabil und kann nur in Form seines Bisulfitadduktes gelagert werden. Nojirimycin (**E1**) zeigt Inhibitoreigenschaften sowohl gegenüber α - als auch β -Glucosidasen (z.B. menschliche lysosomale α - und menschliche lysosomale β -Glucosidase) [9], [12].

PAULSEN et al. [13], [14] veröffentlichten 1966 die erste Totalsynthese von 1-Desoxynojirimycin (**E2**) (DNJ). Hierzu wurde Nojirimycin (**E1**) alternativ unter katalytischen Bedingungen mit einem Platinkatalysator hydriert oder chemisch mit Natriumborhydrid

reduziert. 1-Desoxynojirimycin wurde 1976 erstmals aus natürlichen Quellen isoliert (BAYER). Die Isolierung von **E2** erfolgte aus den Wurzeln des Maulbeerbaumes (*Morus* spp.)^[15]. Die Wurzeln finden in der traditionellen chinesischen Heilmedizin als entzündungshemmendes, harntreibendes, antitussives und fiebersenkendes Mittel Anwendung. Die Früchte wurden zur Darstellung von Stärkungs- und Beruhigungsmitteln, die Blätter des Maulbeerbaumes zur Heilung und Vermeidung von Diabetes genutzt. Dies deutet bereits auf das Potential der enthaltenen Verbindungen hin. Letztenendes gelang nicht nur die Isolierung von 1-Desoxynojirimycin (**E2**) - die polyhydroxylierten Piperidine Fagomin (**E3**) (1,2-Didesoxynojirimycin) und N-Methyl-1-desoxynojirimycin (**E4**) (N-Methyl-DNJ) wurden ebenfalls in allen Teilen des Maulbeerbaumes gefunden.

1-Desoxynojirimycin (**E2**) ist ein starker Inhibitor aller bisher untersuchten α -Glucosidasen. Fagomin (**E3**) zeigt dem gegenüber eine deutlich niedrigere Aktivität^[16], wohingegen N-Methyl-1-desoxynojirimycin (**E4**) α -Glucosidase I mehr als α -Glucosidase II hemmt. Die α -Glucosidasen I und II sind bei der Metabolisierung von Oligosacchariden von Bedeutung und nehmen Modifikationen an dem Oligosaccharidanteil von Glycoproteinen vor^{[17],[18]}.

1988 wurden α -Homonojirimycin (**E5**) (α -HNJ) und 1-Desoxymannojirimycin (**E6**) (DMJ) aus der tropischen Liane *Omphalea diandra* (Euphorbiaceae) isoliert^[19]. Neben der Isolierung aus *Omphalea diandra* gelang die Extraktion von α -HNJ zudem aus den Eiern, den Puppen und den adulten Exemplaren der Motte *Urania fulgens*^[20]. Höchstwahrscheinlich läßt sich der Gehalt an Glc-HNJ (**E7**) darauf zurückführen, daß die Larven dieser tropischen Mottenart dieses Alkaloid beim Fressen von *Omphalea diandra* aufnehmen und zum Schutz vor Fraßfeinden oder Mikroorganismen speichern. Das entsprechende 7-O- β -D-Glucosid **E7** (Glc-HNJ; MDL 25637) wurde bereits vor der Isolation von α -HNJ synthetisiert und als potentieller Wirkstoff für die Behandlung von Diabetes mellitus erkannt^{[21],[22]}.

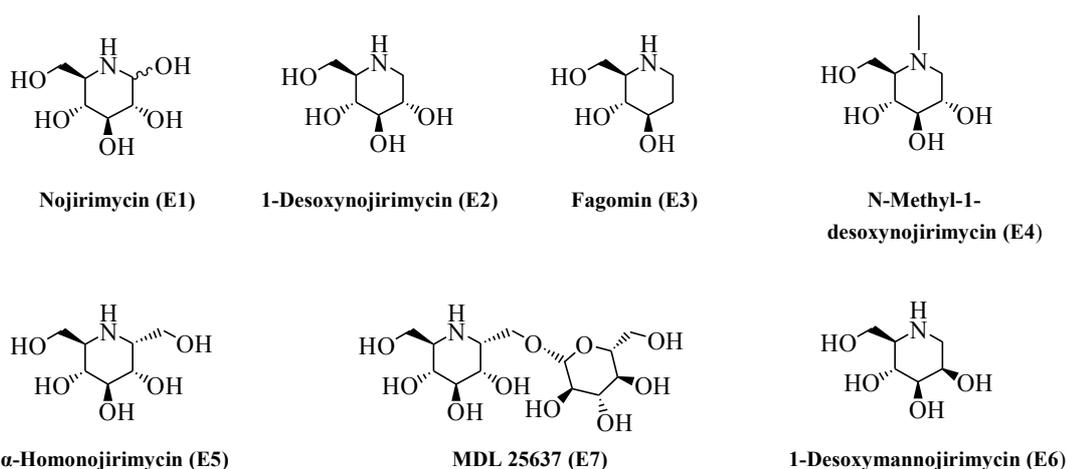


Abbildung 2: Piperidine

Untersuchungen der Gräser der Arten *Astragalus* und *Oxytropis* („loco weeds“; USA) sowie der Hülsenfrüchte *Swainsona canescens* („darling pea“ / „poison bush“) und

Castanospermum australe (Australasien) ^[23] wurden durch in den USA und in Australien an Weidetieren wie Rindern, Pferden und Schafen auftretende Vergiftungen initiiert. Die als „Locoism“ bezeichnete Funktionsstörung ist durch Schwächeanfälle, Lähmungserscheinungen und Orientierungsverlust bei den betroffenen Tieren gekennzeichnet. Infolge dieser Untersuchungen wurde 1979 das Indolizidintoxin Swainsonin (**E8**) ^[24] isoliert. Zudem gelang 1981 die Isolierung von Castanospermin (**E9**) ^[25]. Aus *Castanospermum australe* konnte Australin (**E10**) ^[26] isoliert werden. Die Untersuchung der Futterpflanzen von Weidetieren, die unter dem „Sabber-Syndrom“ („slobber syndrome“ ¹) litten, führte zur Isolierung von Slaframin (**E11**). Sie wird durch die Aufnahme von Rotklee im Heu oder auf der Weide verursacht. Das Toxin wird nicht von der Pflanze selbst, sondern von einem auf ihr angesiedelten Pilz, *Rhizoctonia leguminicola*, produziert. Eine Vergiftung mit Slaframin kann zu starkem Speicheln führen. Die klinischen Symptome verschwinden innerhalb von 48 – 96 Stunden nach Entzug des befallenen Futters. Die Vergiftung führt selten zum Tod ^[27]. Castanospermin ist ein Inhibitor für lysosomale α -Glucosidase ^[28] und greift in den lysosomalen Katabolismus von Glycogen ein ^[29]. Australin ist allerdings in deutlich geringerem Maße ebenfalls ein α -Glucosidaseinhibitor ^{[30], [31]}. Aus den Blättern von *Astragalus lentiginosus* konnte Lentiginosin (**E12**) isoliert werden. Es erwies sich als ein (relativ) guter Inhibitor von Pilz-Amyloglucosidase ^[32].

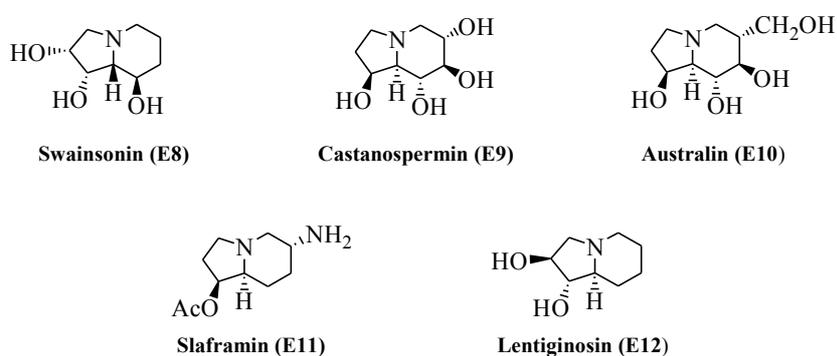


Abbildung 3: Bicyclische Alkaloide I

Das mehrfach hydroxylierte pyrrolizidinoide Alkaloid Casuarin (**E13**) und dessen 6-O- α -D-Glucosid (**E14**) wurden 1994 aus der Rinde des Kasuarinabaumes ² isoliert ^{[33], [34]}. Beide Verbindungen konnten ebenso in den Blättern des Jambulabaumes (*Eugenia jambolana* (Myrtaceae)) nachgewiesen werden. *Eugenia jambolana* wird in Indien zur Therapie von Diabetes und bakteriellen Infektionen verwandt. Casuarin ist ein starker Inhibitor sowohl der digestiven Ratten-Maltase und als auch einer Amyloglucosidase aus *Aspergillus niger* ^[31]. 6-O- α -D-Glucosid (**E14**) inhibiert Schweine-Nieren-Trehalase ^[31]. Das aus *Hyacinthoides non scripta* ³ (Hyacinthaceae) und *Scilla campanulata* ⁴ (Hyacinthaceae) isolierte Hyacinthacin

1 Engl. *to slobber*: sabbern; Syntome u.a. Abbruch der Trächtigkeit.

2 Schachtelhalmbblätterige Kasuarine, Kängurubaum, *Casuarina equisetifolia* (Casuarinaceae).

3 Atlantisches Hasenglöckchen, auch Englisches Hasenglöckchen.

4 Spanisches Hasenglöckchen.

B₂ **E15** ist ein Inhibitor der Ratten-Darm-Lactase ^[35].

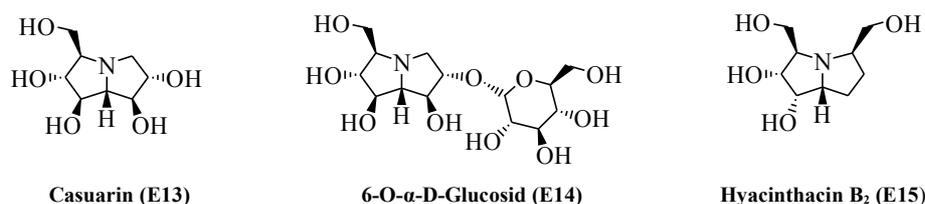


Abbildung 4: Bicyclische Alkaloide II

1,4-Didesoxy-1,4-imino-D-arabitol (**E16**) ^[36] (DAB) kann ebenfalls aus Maulbeerbäumen isoliert werden. DAB (**E16**) ist ein Inhibitor von α -Glucosidase aus Hefe ^[37] und Glycosidasen aus Säugetieren. Hierzu zählen unter anderem ER α -Glucosidase II, Golgi α -Mannosidase I und II und die digestiven α -Glucosidasen (Verdauung) ^[16]. 1,4-Didesoxy-1,4-imino-L-arabitol konnte synthesechemisch generiert werden und ist ein deutlich stärkerer Inhibitor digestiver α -D-Glucosidasen aus Säugetieren ^{[38], [39]}.

2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannitol (**E17**) (DMDP ¹), ein Iminoanalogon der β -D-Fructofuranose, konnte 1976 aus den Blättern der ursprünglich auf Borneo heimischen Tubawurzel (*Derris elliptica* (Fabaceae)) isoliert werden ^[40]. Aufgrund der schönen, in Trauben angeordneten Blüten wird dieses Schmetterlingsblütengewächs mittlerweile weltweit in den Tropen kultiviert. Die Wurzeln der Pflanze sind giftig. Ursprünglich nutzten die Bewohner Borneos die Tubawurzel, um Fische zu jagen – das enthaltene Rotenon ist ein starkes Fischgift. Der Verzehr durch Säugetiere kann zur Betäubung der Zunge und Lähmung der Muskeln führen. DMDP ist ein Inhibitor für α -Glucosidase aus Hefe und α -Glucosidasen aus Säugetieren ^{[41], [42]}; letztere werden aber in geringerem Maße inhibiert ^[38]. Das synthetisch zugänglich gemachte L-Enantiomer von DMDP ist ein stärkerer und mehr spezifischer α -Glucosidaseinhibitor als das natürliche D-Enantiomer ^{[38], [39]}. Aus den Samen von *Angylocalyx pyneartii* (Leguminosae) konnte 6-Desoxy-DMDP (**E18**) ² gewonnen werden. Es erwies sich als schwacher Inhibitor von β -Mannosidase ^[43].

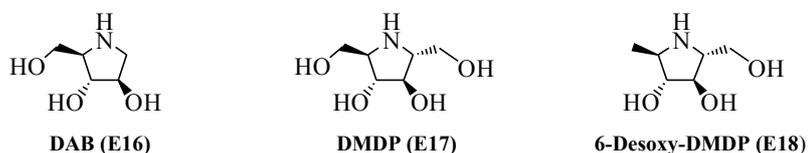


Abbildung 5: Pyrrolidine

¹ (2R,5R)-Bis(dihydroxymethyl)-(3R,4R)-dihoxypyrrolidin.

² 1,2,5-Tridesoxy-2,5-imino-D-mannitol.

1.3 Medizinische Anwendungen von Iminozuckern

Aufgrund ihrer biologischen Aktivität sind Iminozucker von Interesse für die Medizin und haben dort potentielle Applikationen im Bereich der Inhibierung von Glycosidasen und Glycosyltransferasen; als pharmakologisches Chaperon¹ [44] und als Modifikator von Lipidrafts². Im Speziellen können beispielsweise Nucleosidasen Krebserkrankungen beeinflussen [45], [46] und das Enzym UDP-Gal-Mutase spielt eine entscheidende Rolle bei lysosomalen Speicherkrankheiten [47], [48]. Die Manipulation von Glycogenphosphorylasen [49], [50], [51] dient der Medikation und Therapie von Psoriasis (erbliche Schuppenflechte), die Inhibierung von Metallproteinasen [52] spielt bei der Behandlung von Mukoviszidose eine entscheidende Rolle.

1.3.1 Inhibierung gastrointestinaler Glycosidasen

Iminozucker inhibieren neben Glycosidasen [53] auch Glucosyltransferasen [54], [55], Glycogenphosphorylasen [49], [50], [51] und Metallproteasen [52]. Ebenso werden Nucleosidasen [45], [46] und eine Zuckernucleotidmutase gehemmt [47], [48].

Die Inhibierung von Glycosidasen, wie z.B. Disaccharidasen und Oligosaccharidasen, hat großen Einfluß auf die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten im Darm. Disaccharidasen und Oligosaccharidasen sind Bestandteile der Zellmembranen der Dünndarmwand. Kohlenhydrate werden durch sie zu Monosacchariden verdaut und durch die Darmwand resorbiert. Die Hemmung der Aktivität dieser Enzyme könnte somit die Resorption von Kohlenhydraten regulieren.

1 Chaperon: Zur Behandlung bestimmter genetisch bedingter Erkrankungen eingesetzte Substanzen, die die korrekte Faltung des Proteins stabilisieren und damit eine z.B. durch Mutation verlorene Funktion wiederherstellen.

2 Lipidrafts: Domänen in der Zellmembran, die sich durch eine veränderte Proteinzusammensetzung von der restlichen Membran unterscheiden.

1.3 Medizinische Anwendungen von Iminozuckern

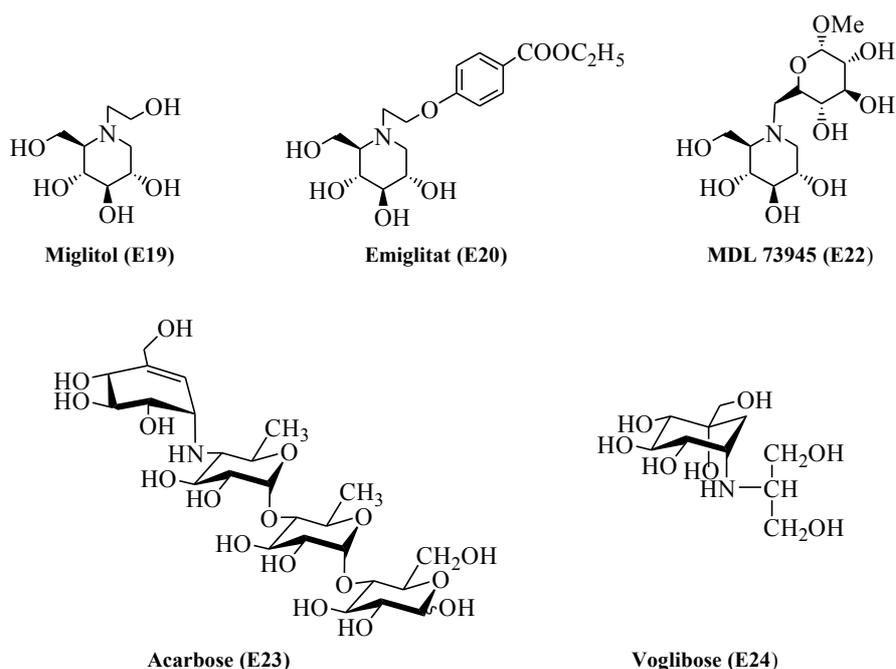


Abbildung 6: Antihyperglycämische Verbindungen

So wurde 1-Desoxynojirimycin aufgrund seiner potenten Inhibitorwirkung *in vitro* gegenüber Säugetier α -Glucosidase auch auf eine *in vivo* Aktivität hin untersucht. Es enttäuschte aber mit nur moderater Hemmwirkung ^[56]. Aufgrund dessen wurden weitere 1-Desoxynojirimycin-Derivate synthetisiert, die eine gesteigerte *in vivo* Aktivität aufweisen. Inhibitoren wie Miglitol (**E19**) (BAYER) und Emiglital (**E20**) (BAYER), sowie MDL 25637 (Glc-HNJ (**E7**)) und MDL 73945 (**E22**) reduzieren effektiv den postprandialen Anstieg der Blutglucose und des Plasmainsulins in Tierversuchen bei Beladung mit Stärke und Saccharose ^{[22], [57], [58], [59]}. Zur Therapie von Diabetes wird in Deutschland Acarbose (**E23**) (GlucobayTM, BAYER) eingesetzt. In Japan wird Voglibose (**E24**) (BASENTM) kommerziell vertrieben. Tabelle 1 dient zum Vergleich der ED₅₀-¹ bzw. IC₅₀-Werte ².

1 ED: Mittlere Effektivdosis, Wirkdosis; Konzentration, bei der ein bestimmter Anteil an Individuen den erwünschten therapeutischen Effekt zeigt; ED₅₀: Mittlere Effektivdosis für den Anteil von 50 %.

2 IC: Mittlere inhibitorische Konzentration; IC₅₀: Konzentration eines Inhibitors, bei der eine halbmaximale Inhibierung beobachtet wird.

1 Einleitung

Tabelle 1: ED₅₀- bzw. IC₅₀-Werte ausgesuchter Glycosidase-Inhibitoren.

	ED₅₀ in mg / kg KG ¹	IC₅₀ in µM
DNJ (E2)		0.36 (Rattendarm-Saccharose) ^[60] , [16], [35]
		0.65 (Rattendarm-Saccharose) ^[39]
Miglitol (E19)	0.24 ^[61]	0.19 (Rattendarm-Saccharose) ^[62]
Emiglilat (E20)	0.16 ^[61]	
MDL 25637 (E7)		3.3 (Rattendarm-Saccharose) ^[63]
MDL 73945 (E22)		6 (keine Präinkubation; Rattendarm-Saccharose) ^[58] 0.2 (2 h Präinkubation; Rattendarm-Saccharose) ^[58]
Acarbose (E23)		0.5 (Schweinedarm-Saccharase) ^[61]
Voglibose (E24)		0.015 (Schweinedarm-Maltase) ^[64] 0.0046 (Schweindarm- Saccharase) ^[64]

¹ KG: Körpergewicht.

Iminozucker beeinflussen zudem Reifung, Transport und Sekretion von Glycoproteinen. So können Iminozucker Glycolipide, die Funktion von Membranproteinen (z.B. Insulinrezeptor, Diabetes ^[53]) und die Bindung an entstehende Proteine manipulieren.

1.3.2 Antivirale Aktivitäten

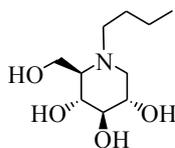
Die äußere Hülle vieler Viren besteht aus einem oder mehreren viralen Glycoproteinen. Diese sind oft essentiell für den Aufbau der Viren, deren Sekretion und Infektiosität (Bsp. HIV ¹ ^[65], HBV ² ^[67], BVD(/MD) ³; Tabelle 2). Gebildet werden diese Glycoproteine über zelluläre Mechanismen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, durch die Anwendung bestimmter Inhibitoren (z.B. Glycosyltransferasen) Viren zu bekämpfen und damit virale Erkrankungen behandeln zu können ^[54]. Unter Verwendung derartiger Inhibitoren wurden bereits Studien durchgeführt, die die Bedeutung der N-verknüpften Oligosaccharide an viralen Systemen

1 HIV ^[65]: Human Immunodeficiency Virus.

2 HBV ^[67]: Hepatitis B Virus.

3 BVD(/MD): Bovine Virusdiarrhoe(/Mucosal Disease).

ermittelten:



N-Butyl-DNJ (OGT 918) (E25)

Abbildung 7: N-Butyl-DNJ (OGT 918) (E25)

Die HIV-Replikation und die durch HIV hervorgerufene Bildung eines Syncytiums werden *in vitro* effektiv durch einige α -Glucosidase-Inhibitoren wie 1-Desoxynojirimycin (**E2**), N-(n-Butyl)-1-desoxynojirimycin (OGT 918) (**E25**) und Castanospermin (**E9**) gehemmt ^{[65], [76], [77]}.

Tabelle 2: Virale Erkrankungen, potentielle Inhibitoren.

Erkrankung	Potentieller Inhibitor
HIV ^[65]	DNJ (E2) ^[66] ,
	N-Butyl-DNJ (OGT 918) (E25) ^[66] ;
HBV ^[67]	DNJ (E2) ^[68] ,
	N-Butyl-DNJ (OGT 918) (E25) ^{[67], [68], [69]} ;
Masern	DNJ ^[70] ;
BVD(/MD)	(DNJ (E2) ^{[71], [68]} ;
	N-Butyl-DNJ (OGT 918) (E25) ^{[68], [71], [72], [73], [74]});
Denguefieber-Virus Typ I	DNJ (E2) ^[75] .

Bisher konnte allerdings nicht bewiesen werden, daß die durch Zuckeranaloga bedingte Unterdrückung der HIV-Replikation ausschließlich durch die Hemmung der processing- α -Glucosidase verursacht wird. Der Mechanismus der Inhibierung der HIV-Replikation durch N-(n-Butyl)-1-desoxynojirimycin beruht hauptsächlich auf der Beeinträchtigung des Vireneintritts auf der Ebene der post-CD4-Bindung durch eine Veränderung der HIV-Hüllenelemente ^[76].

1.3.3 Anticarcinogene Wirkung

Gegenwärtig gelten Kohlenhydratreste von zelloberflächenlokalisierten Glycokonjugaten

(Glycoproteine, Glycolipide, Proteoglycane¹) als Bioregulatoren, die die Zell-Zell-Kommunikation und Erkennung vermitteln. Sie regulieren ebenso die Zelladhäsion und das Zellwachstum, sowie Differenzierung und Transport. Zelloberflächenlokalisierte Kohlenhydratreste spielen vermutlich eine bedeutende Rolle bei der Immunreaktion, der Angiogenese² in Tumoren, der Onkogenese³ und der Ausbreitung von Tumoren durch Metastasenbildung. Da Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels an der Kontrolle dieser Prozesse beteiligt sind, können spezifische Inhibitoren dieser Enzyme somit die Bildung anomaler N-gebundener Oligosaccharide verhindern bzw. abbauende Glycosidasen hemmen. Da sich die Oberflächenoligosaccharide der Tumorzellen deutlich von denen normaler Zellen unterscheiden, bieten derartige Inhibitoren zudem Ansatzpunkte, um Strategien bzw. Wirkstoffe gegen den Glykokonjugatemetabolismus betreffende Krankheiten, wie Krebs zu entwickeln.

So gelten sowohl Nojirimycin (**E1**) und Mannojirimycin (**E26**) als auch 1-Desoxynojoirimycin (**E2**) als potentielle Antikrebsmittel. Sie hemmen beispielsweise Lungenmetastasen und deren Ausbreitung^{[78], [79]} sowie Kopf-Hals-Carzinome^[80] (1-Desoxymannojoirimycin (**E6**)^[80]).

2-Acetamido-1,5-imino-1,2,5-tridesoxy-D-glucitol (**E27**)^[81] und Nagstatin (**E28**)^{[82], [83]} bzw. dessen Derivate **E29**^{[84], [82]}, **E30**^[84] und **E31**^[84] sind gute Inhibitoren der β -N-Acetylglucoaminidase^[81] und der β -N-Acetylglucoaminidase-Isoenzyme^[85]. Diese werden durch Zellen humaner Eierstockkarzinome sekretiert.

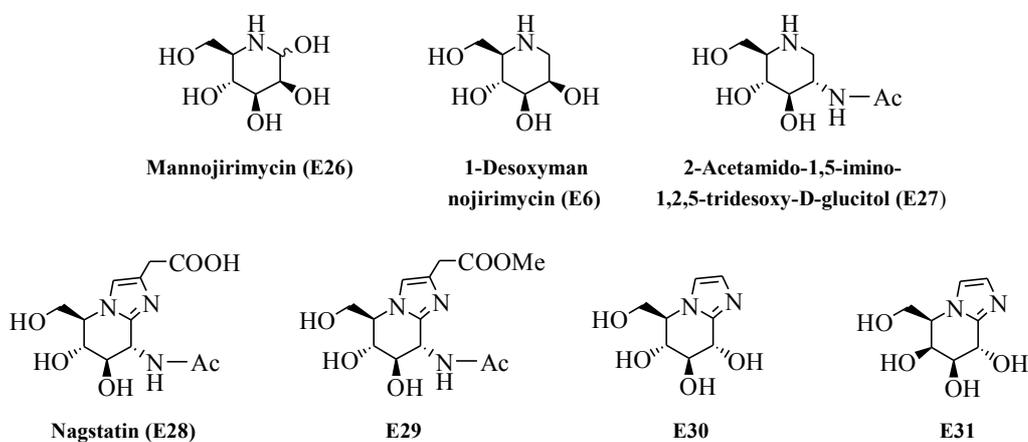


Abbildung 8: Anticancerogene Verbindungen

1.3.4 Ansätze zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten werden durch Mutation in Enzymen oder Aktivatoren des

- 1 Proteoglycane: Besonders stark glycosylierte Glycoproteine.
- 2 Angiogenese: Wachstum von Blutgefäßen (Ausbildung neuer Blutkapillaren aus bereits bestehenden Blutgefäßen).
- 3 Onkogenese: Tumorentstehung (/Krebsentstehung).

Stoffwechsels verursacht. Als Folge des Defektes werden Glycosphingolipide, Glycogen, Mucopolysaccharide und Glycoproteine nur unzureichend oder nicht metabolisiert^[86]. Die Akkumulierung dieser Substanzen in diversen Zellorganellen führt zu den Symptomen der lysosomalen Speicherkrankheiten. Mehr als 50 dieser durch Mutation verursachten Krankheiten sind bekannt. Die wohl bekanntesten sind *Morbus Gaucher*, *Morbus Fabry* bzw. *Morbus Fabry-Anderson*, Mucopolysaccharidose, *Morbus Pompe* und *Morbus Krabbe*.

Glycosphingolipide (GSL) sind Vertreter der am Aufbau der Membranen beteiligten Glycolipide, die aus dem einfach ungesättigten Aminoalkohol Sphingosin¹ und einem Kohlenhydratrest (Glycan) bestehen. Allgemein werden Glycosphingolipide in neutrale GSL (Cerebroside) und negativ geladene GSL (Ganglioside und Sulfatide) unterteilt. Cerebroside und Ganglioside kommen hauptsächlich im Gehirn und den Nervenzellen vor. Fehlt das Enzym β -N-Acetylhexosaminidase, das normalerweise die terminalen Zuckerreste in GSL entfernt, so ist der Gehalt an Gangliosiden im Gehirn und der Retina des Betroffenen stark erhöht. Die Akkumulation im neuronalen Gewebe führt zum Absterben der befallenen Zellen und in Endkonsequenz immer zum Tod des Patienten (*Morbus Tay-Sachs*)^[87].

Glycoproteine (GP) bestehen aus einem Protein und einem oder mehreren (bis mehrere hundert) kovalent gebundenen Zuckerresten (Glycan)^[88]. Im Organismus dienen sie unter anderem als Strukturproteine in Zellmembranen und als Membranproteine (Zell-Zell-Kommunikation). Sie spielen ebenso eine Rolle bei Transportprozessen. Aufgrund ihres Aufbaus lassen sie sich in zwei Gruppen unterteilen – GP mit *O*-verknüpften² Glycanen und GP mit *N*-verknüpften³ Glycanen^[89]. Bei der Immunabwehr der Zelle kommt den Glycoproteinen eine besondere Rolle zu, da Bakterien und Viren, Enzymen und Antikörpern in der Lage sind, mit dem Glycan Wechselwirkungen einzugehen^{[90], [91], [92], [93], [94]}. Die Synthese von Inhibitoren der Glycosidasen und Glycosyltransferasen, die den Glycanteil der Glycoproteine selektiv modifizieren, ist von großem pharmakologischem Interesse, da so die gezielte Beeinflussung der Biosynthese der GL erfolgen kann.

Zur Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten werden Enzymersatztherapie⁴^{[95], [96], [97]}, Knochenmarktransplantationen^{[95], [98], [99]} und Substratreduktionstherapie⁵^{[100], [101]} durchgeführt. Gen- sowie Stammzelltherapie werden auf ihr dahingehendes Potential untersucht^{[95], [96], [97]}. Für die meisten lysosomalen Speicherkrankheiten, vorallem jene mit neuropathologischen Komponenten, bleibt aber dennoch nur die Behandlung der Symptome. Eine weitere, zum jetzigen Zeitpunkt vielversprechende Behandlungsmethode für alle Arten von durch einen Mangel an lysosomalen Enzymen verursachten Speicherkrankheiten ist die Molekültherapie (pharmacological chaperone therapy)⁶^[44]. Dabei werden kleine Moleküle,

1 *Trans*-D-erythro-2-amino-octadec-4-en-1,3-diol.

2 Bindung des Zuckerrestes an das Peptid über eine glycosidische Bindung.

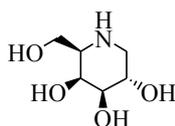
3 Bindung des Zuckerrestes an das Peptid über eine Amidbindung.

4 Enzymersatztherapie^{[95], [96], [97]}: Enzyme Replacement Therapy (ERT).

5 Substratreduktionstherapie^{[100], [101]}: Substrate Reduction Therapy (SRT).

6 Molekültherapie: Active-site-specific chaperone therapy (ASSC); pharmacological chaperone therapy^[44].

welche die richtige Faltung des betroffenen Proteins stabilisieren, verwendet. Die Stabilisierung der richtigen Faltung bewirkt eine (teilweise) Wiederherstellung der Funktionalität des Proteins. Beispielsweise inhibiert 1-Desoxygalactonojirimycin (**E32**) (DGJ) sehr gut α -Galactosidase aus Kaffeebohnen sowie die lysosomale α -Galactosidase A. Ein Mangel an letzterer ruft *Morbus Fabry* hervor. Erstaunlicherweise erhöht 1-Desoxygalactonojirimycin (**E32**) die Enzymaktivität der α -Galactosidase A in Lymphoblasten, welche von hemicygoten *Fabry*-Erkrankten mit determinierten Mutationen stammen. Es wurden Steigerungen um 700 – 800 % (bis zu 45 – 48 % von normal) beobachtet^[44]. Zu erklären ist dies vermutlich dadurch, daß bei einigen *Fabry*-Erkrankten eine Mutation der α -Galactosidase A eine nicht vollendete aber flexible Faltung des Enzyms verursacht. Das aktive (katalytische) Zentrum bleibt aber intakt. Dieses mutierte Protein bleibt mit molekularen Chaperonen über einen ausreichend langen Zeitraum assoziiert und wird so bis zum Abbau im endoplasmatischen Reticulum zurückgehalten. So führt die Inhibierung zur Verringerung der Flexibilität der Faltung des Enzyms und das Enzym wird zur Annahme der korrekten Konformation gedrängt^[44].



1-Desoxygalactonojirimycin (**E32**)

Abbildung 9: 1-Desoxygalactonojirimycin (**E32**)

Zwei Verbindungen aus der Klasse der Iminozucker sind bereits als Medikamente zugelassen: Dies ist zum einen Miglitol (**E19**), welches seit 1996 von BAYER unter dem Namen GlysetTM vertrieben wird. Zum anderen ist seit 2003 N-(n-Butyl)-1-desoxynojirimycin (**E25**) unter dem Namen ZavescaTM (Actelion) erhältlich. GlysetTM wird simultan zu einer aufgrund von Diabetes Typ II notwendigen Diät verordnet. ZavescaTM wird zur Behandlung von *Morbus Gaucher*, einer lysosomalen Speicherkrankheit, verwendet. Die ZavescaTM-Gabe erfolgt zur Hemmung der Glucocerebrosidentstehung bei Patienten, für die eine Enzymsubstitutionstherapie mit Imiglucerase (CerezymeTM) nicht geeignet ist.

Weitere Iminozucker befinden bzw. befanden sich bereits in klinischen Studien: N-(n-Butyl)-1-desoxynojirimycin (**E25**), ein ER α -Glucosidase Inhibitor, blockiert in *in vitro*-Tests die virale Infektion und die Syncytiumbildung.

2 Glycosidderivate

2.1 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung gem-difluorierter Glycoside

Das Ziel dieser Arbeit ist die von D-Glucopyranosiden (**I**) ausgehende Synthese von an C2, C3, C4 oder C6 (Abb. 10) geminal difluorierten Vorstufen von 1-Desoxynojirimycinderivaten (**II**). Im zweiten Teil steht die von Miglitol **III** ausgehende Synthese von (mono-)fluorierten N-substituierten 1-Desoxynojirimycinderivaten sowie deren Umsetzung im Mittelpunkt (Abschnitt 3.1).

Zudem soll die Möglichkeit der Umsetzung dieser Verbindungen zu den entsprechenden ungeschützten Endverbindungen untersucht werden. Angestrebt sind hierbei Mengen im Maßstab von 5 – 50 mg, um die Produkte vollständig charakterisieren und aussagefähige Enzymtests durchführen zu können.

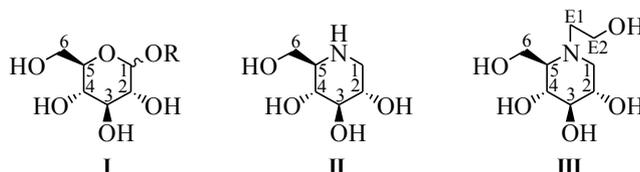


Abbildung 10: D-Glucopyranoside **I**; 1-Desoxynojirimycin **II**, Miglitol **III**.

Die Darstellung von 1-Desoxynojirimycinderivaten soll ausgehend von geminal difluorierten D-Glucopyranosiden erfolgen, da diese bereits jene stereogenen Zentren, die auch in den Endverbindungen enthalten sein sollen, beinhalten.

Unter Berücksichtigung, daß die Positionen 2, 3, 4 bzw. 6 in 1-Desoxynojirimycin difluoriert werden sollen, erscheint es sinnvoll, der geminalen Difluorierung der D-Glucopyranoside einen unabhängig von der Position der Difluorierung funktionierenden Syntheseweg mit dem entsprechenden 1-Desoxynojirimycinderivat als Ziel nachzuschalten.

Damit läßt sich die Synthese in zwei große Abschnitte aufteilen:

1. Selektive Entschützung und Oxidation der zu fluorierenden Position des D-Glucopyranosids unter Anwendung selektiver Schutzgruppenstrategien, sowie die sich daran anschließende Difluorierung.
2. Umsetzung der geminal difluorierten Vorstufe zum entsprechenden 1-Desoxynojirimycin-Derivat.

Die im ersten Abschnitt durchzuführenden Entschützungen und Oxidationen unterliegen verschiedenen Schutzgruppenstrategien und werden an entsprechender Stelle näher erläutert. Die sich anschließende Fluorierung unter Verwendung von (N,N)-

Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) ist ihnen allerdings gemeinsam.

DAST wurde erstmalig von MIDDLETON^[102] als Reagens zur Substitution von Hydroxyl- und Carbonylgruppen durch Fluorsubstituenten eingesetzt^[102]. Im Gegensatz zu Fluorierungsreagenzien wie elementarem Fluor oder Schwefeltetrafluorid ist DAST eine bei Raumtemperatur in Plastikflaschen nahezu unbegrenzt lagerbare Flüssigkeit. Zudem lassen sich auch vergleichsweise empfindliche Verbindungen umsetzen, da Fluorierungen mit DAST unter milden Bedingungen durchgeführt werden können.

Die im zweiten Abschnitt durchzuführende Umsetzung zu den korrespondierenden 1-Desoxynojirimycinderivaten soll in möglichst wenigen Synthesestufen und unabhängig von der Position der Fluorierung erfolgen. Vorversuche zeigten, daß sich diese Vorgaben effektiv nur mit der Methode von MATOS et al.^[103] realisieren lassen.

MATOS et al.^[103] ließen sich dabei vom Bestreben leiten, 1-Desoxynojirimycin über eine direkte und kostengünstige Synthese mit einer doppelt-reduktiven Aminierung^[104] als Schlüsselschritt darzustellen. So soll die 6-Ringstruktur der Zielverbindung **IV** durch eine doppelte reduktive Aminierung einer 1,5-Dicarbonylverbindung **V** erzeugt werden. Die Dicarbonylverbindung **V** soll durch eine zweifache Pfitzner-Moffat-Oxidation eines entsprechenden 1,5-Diols **VI** erzeugt werden. Dieses wiederum kann durch die Spaltung eines D-Glucopyranosids **VII** und eine daran anschließende Reduktion der Pyranosen **VIII** erhalten werden (Abb. 11). Erstrebenswert ist die Verwendung von preisgünstigen und in großen Mengen erhältlichen oder vergleichsweise einfach darzustellenden Pyranosiden.

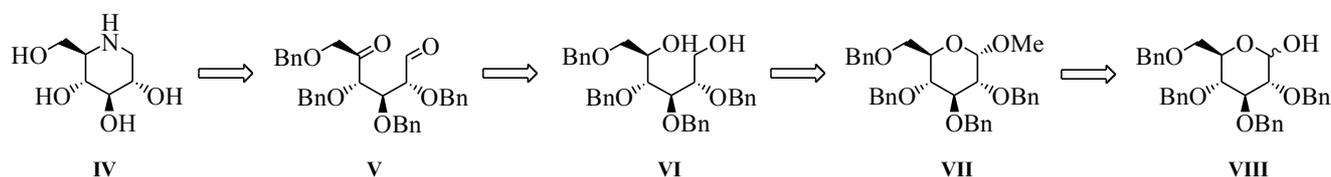


Abbildung 11: Retrosynthese von **IV**

Die intensiven Literaturrechen ergaben zudem, daß der von HOLLINGSWORTH et al.^[105] etablierte Syntheseweg, in dem die Darstellung eines 5-Ketoesters einen Schlüsselschritt darstellt, ebenso in Betracht gezogen werden sollte. Das auf diesem Wege erhaltene 1,6-Didesoxynojirimycin **IX** kann durch die Reduktion eines Lactams **X**, das aus der Hydrierung des Oxims **XI** erhalten wurde, dargestellt werden. Die dafür erzeugten Wasserstoffpartialdrücke von 21 bis 29 atm bedingen dabei die Eliminierung der Hydroxylfunktion an C6.

Das Oxim **XI** könnte durch die Umsetzung von Hydroxylaminhydrochlorid mit einem Ulosensäuremethylester **XII** dargestellt werden. Dieser wiederum ist aus peracetyliertem Methyl- β -D-glucopyranosid **XIII** (Ausgangsstoff: Methyl- β -D-glucopyranosid **XIV**) gut zugänglich (Abb. 12).

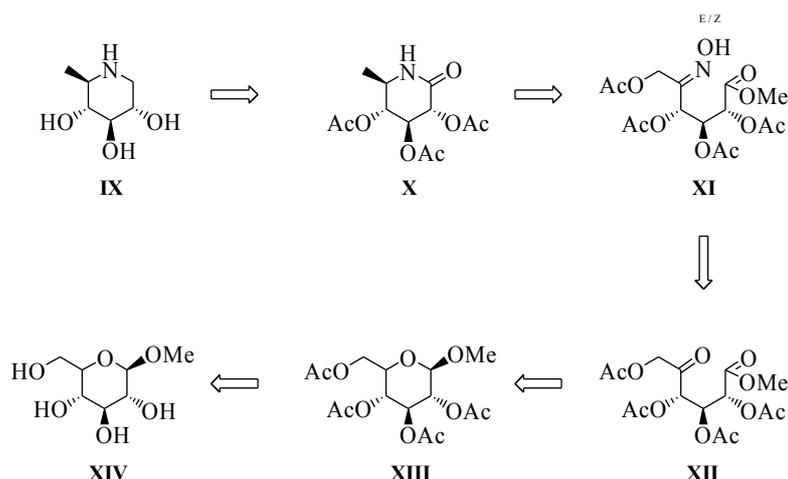


Abbildung 12: Retrosynthese von IX

Der von HOLLINGSWORTH und PISTIA^[105] beschriebene Syntheseweg bietet nach Modifizierung zudem die Möglichkeit der Darstellung von Trihydroxy-2-thiochinolizidinverbindungen XV. Hierbei wird die Zielverbindung durch Umsetzung eines 6-Brom-hex-5-ulosonsäuremethylesters XVI erhalten^[106]. Dieser kann aus der Umsetzung von Cysteamin (2-Aminoethanthiol) mit peracyliertem Methyl-6-brom-6-desoxy- β -D-glucopyranosid XVII hervorgehen (Abb. 13).

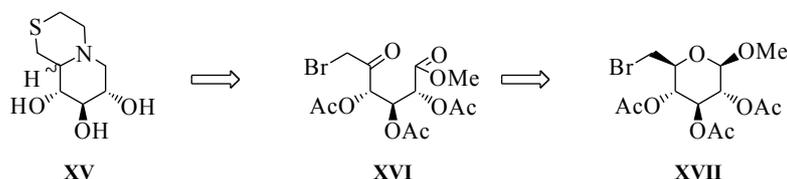


Abbildung 13: Retrosynthese von XV

2.2 Darstellung und Umsetzung an C2 difluorierter Glycoside

2.2.1 Darstellung von Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (11)

Eine Difluorierung der Position 2 in Methyl- α -D-glucopyranosid (5) ist laut Literatur^[107] aufgrund des α -konfigurierten anomeren Zentrums nicht möglich. Dies konnte auch in eigenen Vorversuchen bestätigt werden. Somit dient Methyl- β -D-glucopyranosid (6) als Ausgangspunkt für die Darstellung des an C2 gem-difluorierten Hexopyranosids 11.

Der Preis des β -Anomers 6^[108] ist um das 50fache höher als der des α -Anomers 5. In Ermangelung eines preiswerteren Ersatzes und aufgrund der für die erforderlichen Mengen

(von **6**) nicht tragbaren Kosten, wird Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) entsprechend der Literatur ^{[109], [110]} in einer dreistufigen Synthese ausgehend von D-Glucose (**1**) in einer Ausbeute von 57 % hergestellt.

Um eine Variation nur an C2 durchzuführen, ist es notwendig, die entsprechende

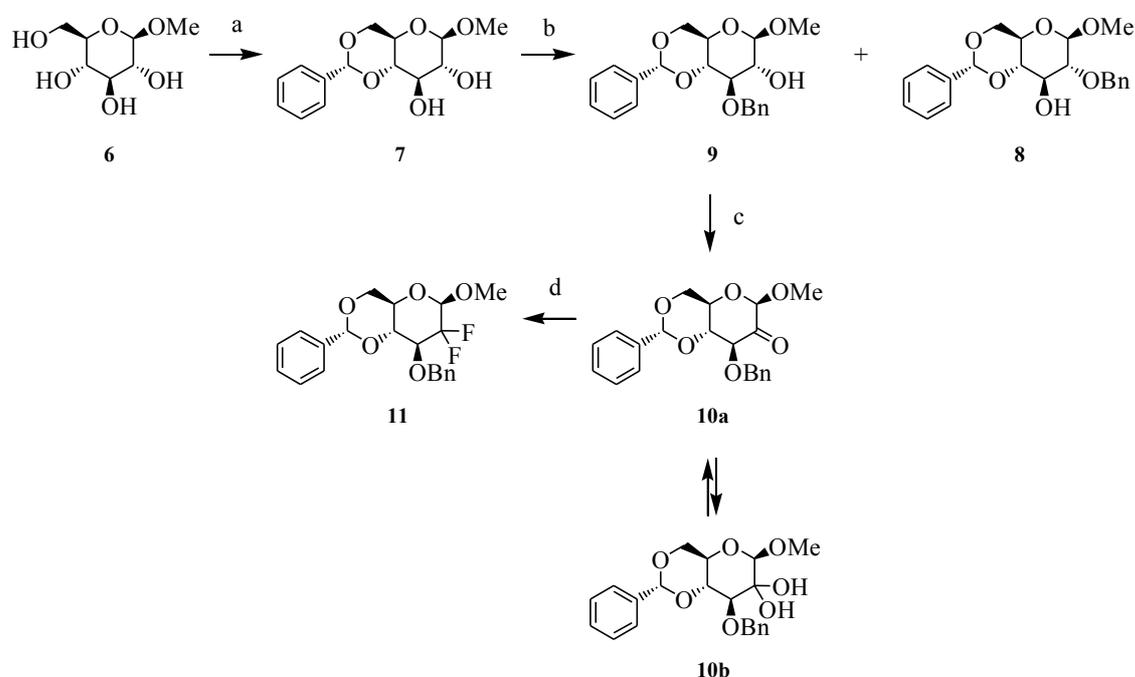


Abbildung 14: Synthese des 2,2-Difluor- β -D-arabino-hexopyranosids **11**

Reagenzien und Bedingungen: (a) BADMA, p-TsOH, 50 °C (96.0 %); (b) BnBr, NaOH (1.3 M), TBAHS, CH₂Cl₂ / H₂O, Rückfluß (70.4 %; 47.3 % für **8** und 23.1 % für **9**); (c) DMSO, (F₃CCO)₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Et₃N (99.7 %); (d) DAST, CH₂Cl₂, RT (77.8 %).

Hydroxylgruppe selektiv zu entschützen. Dazu wird zunächst das Methyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**7**) gebildet ^{[111], [112]}. Die nun freien Hydroxylgruppen an C2 und C3 werden unter Phasentransferkatalysebedingungen selektiv benzyliert ^[113]. Die Alkohole **8** und **9** entstehen dabei in einer Ausbeute von 80 % in einem Verhältnis von 2 : 1. Somit entsteht die gewünschte Verbindung (**9**) zwar im Unterschuß, allerdings werden so Synthesewege, die zwar selektiv sind, aber auf der Verwendung von toxischen zinnorganischen Verbindungen ^{[114], [115]} beruhen, umgangen. Zudem wird das als Hauptprodukt entstehende Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**8**) seine Verwendung bei der Darstellung von an C3 gem-difluorierten Glycosidderivaten finden (Abschnitt 2.3.1).

Für die Transformation des Alkohols **9** zu Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-arabino-hex-2-ulopyranosid (**10**) stehen mehrere Oxidationssysteme zur Verfügung. Die SWERN-Oxidation ^{[116], [103]} erweist sich als sehr effektiv, nicht zuletzt, da auch Ansätze im Maßstab von 50 g schnell und kostengünstig umgesetzt werden können und zu quantitativen

Ausbeuten führen. Bemerkenswert ist das Auftreten des entsprechenden Hydrats **10b**. Das ist wahrscheinlich weniger elektronischen als sterischen Effekten geschuldet. Die anschließende Difluorierung zu 2-Desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid **11** unter Verwendung von DAST ^[102] gelingt in literaturreichen Ausbeuten ^[107] (Abb. 14).

Ausgehend von Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) ergibt sich somit eine Ausbeute an **11** von 28.0 % bzw. eine Ausbeute von 16.1 % bezogen auf D-Glucose (**1**).

2.2.2 Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**12**)

Eine Umsetzung des Pyranosids **11** ist zwar nicht literaturbekannt, sollte aber ohne Weiteres möglich sein. Notwendig ist allerdings eine Änderung der Schutzgruppenstrategie (Umschützung von O-Benzyliden zu O-Benzyl), da im nächsten Reaktionsschritt eine Spaltung der glycosidischen Bindung zur Pyranose **12** erfolgen soll. Da 4,6-O-Benzylidenacetale säurelabil sind, führte eine säurekatalysierte Glycosidspaltung auch zur Entschützung der Hydroxylgruppen an C4 und C6. Daraus resultiert eine daran angeschlossene, dann aber aufgrund unzureichender Unterschiede der Reaktivitäten von C1-OH und C4-/C6-OH schwer auszuführende Schutzgruppenstrategie.

So erfolgt die Hydrolyse der 4,6-O-Benzylidenschutzgruppe in Pyranosid **11** unter Verwendung von Trifluoressigsäure in einem Zweiphasensystem von Dichlormethan und Wasser ^[117] ebenso wie die sich daran anschließende Benzylierung ^[118] der Positionen C4 und C6 in sehr guten Ausbeuten von 82 % bzw. 90 % (Abb. 15).

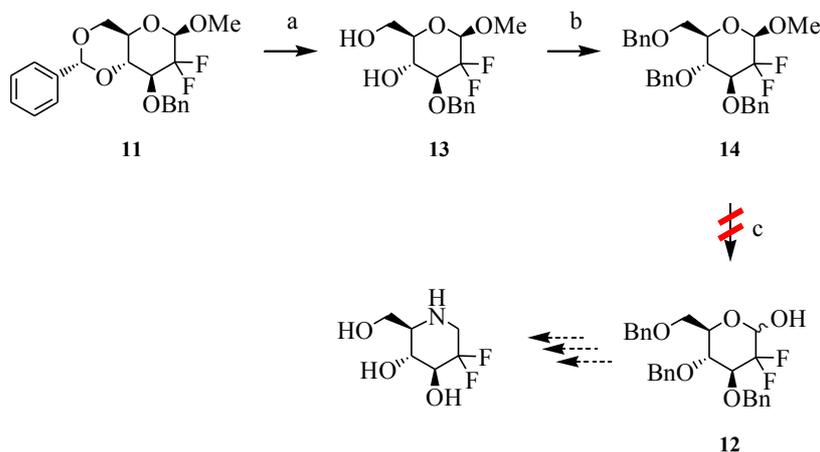


Abbildung 15: Versuch der Synthese der 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**12**)

Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA (30 %ig in CH_2Cl_2), CH_2Cl_2 / H_2O (20 : 1), RT (82.3 %); (b) NaH (80 %ige Suspension), $0^\circ\text{C} > \text{RT}$, dann BnBr, $0^\circ\text{C} > \text{RT}$ (90.2 %); (c) Abschnitt 6.2.3.

Es gilt nun die glycosidische Bindung in Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-

arabino-hexopyranosid (**14**) zu spalten, um die gewünschte an C2 difluorierte Vorstufe, 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose **12**, zu erhalten. Diese Hydrolyse, die in Vorversuchen sowohl am α - (**15**) als auch am β -Anomer (**16**) von Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranosid ohne Probleme in einer Mischung aus Essigsäure und verdünnter Schwefelsäure^{[119], [120]} verlief, stellt sich für dieses Edukt als nicht durchführbar heraus.

Weder die Variation der verwandten Säure(n) beziehungsweise deren Konzentration(en) (AcOH / H₂SO₄^{[119], [120]}, AcOH / F₃CSO₃H^{[119], [120]}, HCl, HClO₄^[121], BF₃-Etherat^[122]), noch Versuche einer enzymatischen Spaltung unter Verwendung von β -Glucosidase aus Mandeln^[123] führen zur Zwischenverbindung **12**.

β -Glycoside sind thermodynamisch stabiler als ihre α -Anomeren^[124], was eine Spaltung der glycosidischen Bindung erschweren, aber nicht unmöglich machen sollte. Jedoch stabilisieren die stark elektronegativen Fluorsubstituenten das Acetal an C1 zusätzlich derart, daß keine Hydrolyse erfolgen kann. Dadurch ist eine weitere, diesen Syntheseweg nutzende Umsetzung zu dem entsprechenden geminal difluorierten 1,2-Didesoxyarabinonojirimycin-Derivat nicht möglich.

2.2.3 Darstellung von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**19**) und Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**21**)

Da die Synthese des Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosids (**11**) nur ausgehend von Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) möglich ist^[107], dessen Umsetzung durch die beiden Fluorsubstituenten aber erschwert wird, scheint es zweckmäßig, die von GAO und HOLLINGSWORTH entwickelte Synthesestrategie^[105] (Vgl. Abschnitt 2.1) in Betracht zu ziehen.

Zunächst erfolgt die vollständige Entschützung der Positionen C3, C4 und C6. Dies kann ausgehend von dem an C3 O-benzylierten Pyranosid **13** oder ausgehend von Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (**11**) unter hydrogenolytischen Bedingungen^{[125], [126], [127]} erfolgen. Es ist ebenso möglich, Verbindung **13** ohne weitere Entschützung zu verwenden.

Nach erfolgter Hydrogenolyse wird das nun ungeschützte Methyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (**17**) unter Standardbedingungen^{[128], [129]} zu Pyranosid **18** acetyliert und daraufhin im Schlüsselschritt der Reaktionsfolge unter Verwendung von Chrom(VI)oxid^{[130], [131]} zu dem entsprechenden 5-Ulosonsäuremethylester **19** oxidiert (Ausbeute: 59.8 % (ausgehend von **11**) bzw. 16.7 % (ausgehend von **6**)) (Abb. 16).

Werden die Hydroxylgruppen an C4 und C6 in Verbindung **13** acetyliert^{[128], [129]}, wird **20** erhalten. In diesem Fall der Umsetzung mit Chrom(VI)oxid^{[130], [131]} wird die an C3 befindliche

2.2 Darstellung und Umsetzung an C2 difluorierter Glycoside

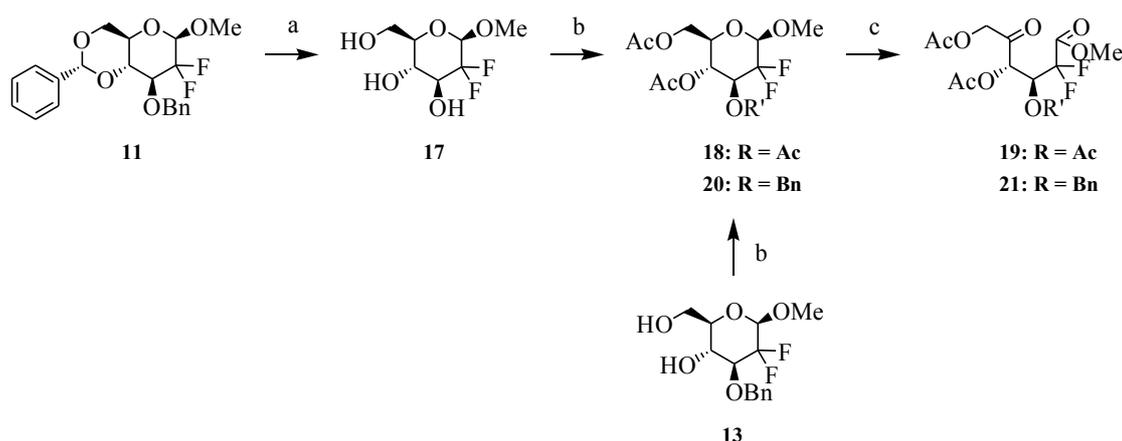


Abbildung 16: Synthese der Methyl-D-xylo-hex-5-ulosonate **19** und **21**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd / C (10 %ig), MeOH, 50 °C, 5.14 atm (95.0 %); (b) Ac₂O, Pyridin, RT, dann 50 °C (77.0 % für **18**; 92.0 % für **20**); (c) CrO₃, Ac₂O / AcOH, 50 °C (80.2 % für **19**; 78.2 % für **21**).

Benzylgruppe erwartungsgemäß zur Benzoylgruppe oxidiert. 3-O-Benzoyl-D-xylo-hex-5-ulosonat **21** wird in im Vergleich zum peracetylierten Derivat **19** ähnlicher Ausbeute (Ausbeute: 59.1 % (ausgehend von **11**) bzw. 16.6 % (ausgehend von **6**)) erhalten. Diese Variante bietet eine Alternative zur zuvor beschriebenen Synthese über das tri-O-acetylierte Pyranosid **18**, da der zusätzliche Algorithmus der Etherhydrolyse des Benzylethers und der Veresterung der Hydroxylgruppe an C3 entfällt und die Synthese somit verkürzt werden kann.

2.2.4 Versuch der Umsetzung von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**19**) bzw. Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**21**)

Vorversuche an Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-xylo-hex-5-ulosonat (**22**) bestätigen die von HOLLINGSWORTH et al. [105] publizierte Ergebnisse: Eine Umsetzung unter Bedingungen der reduktiven Aminierung [104], [103] unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel und verschiedenen Quellen für Aminogruppen, wie Ammoniumhydroxid, -chlorid und -acetat, gelingt nicht. Nur die Verwendung des nucleophileren Reagenzes Hydroxylamin (beziehungsweise dessen Hydrochlorids) führt im Fall des nicht fluorierten 5-Ulosonsäuremethylesters **22** zu einer Mischung aus (*Z*)- und (*E*)-Isomer des Oxims **23**. Diese kann im Autoklaven unter Wasserstoffatmosphäre an Palladium (auf Aktivkohle) zum 5-Amino-5-desoxy-Derivat **24** hydriert werden. Es cyclisiert spontan zu 2,3,4-Tri-O-acetyl-5-amino-5,6-didesoxy-D-glucono-1,5-lactam (**25**) (Abb. 17).

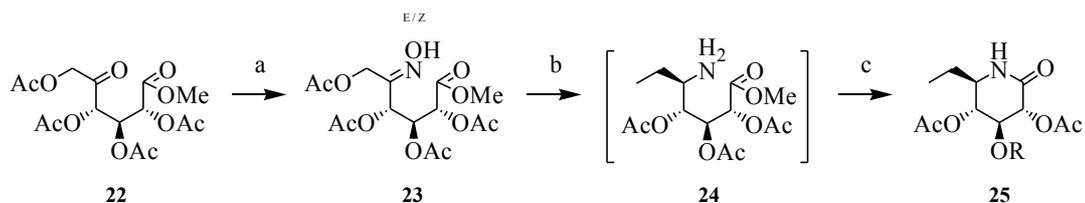


Abbildung 17: Synthese von D-glucono-1,5-lactam **25**

Reagenzien und Bedingungen: (a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Pyridin, 0 °C; (b) H_2 , Pd / C (10 %ig), AcOH, 25 atm, 55 °C; (c) AcOH, 55 °C.

Im Fall der geminal difluorierten Ester **19** und **21** ist bereits die Umsetzung unter Verwendung von Hydroxylamin-Hydrochlorid nicht möglich (Abb. 18).

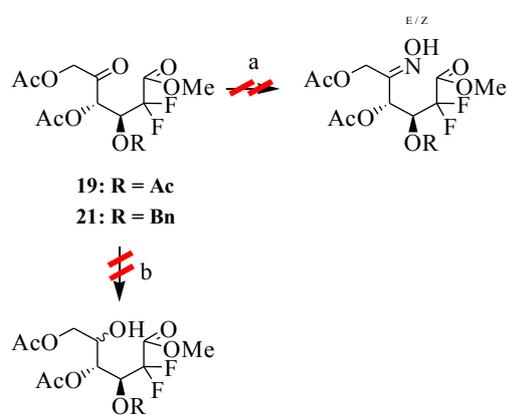


Abbildung 18: Versuch der Umsetzung der Ulosonate **19** und **21**

Reagenzien und Bedingungen: (a) siehe Abschnitt 6.2.4, 6.2.5; (b) siehe Abschnitt 6.2.4, 6.2.5.

Nach Reduktion der Keto-Gruppe an C5 zu den korrespondierenden Alkoholen bestünde die Möglichkeit des Ringschlusses zum 1,5-Lacton.

Es gelingt allerdings nicht, die bei der Reduktion der Keto-Gruppe in **19** bzw. **21** entstehenden isomeren Alkohole (jeweils ein Isomerenpaar) zu isolieren, da diese bereits unter den milden Bedingungen der Reduktion einer Eliminierung unterliegen.

2.2.5 Darstellung von (8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9-tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on (**47**) & Produkt **46**

Entsprechend der Literatur^[106] besteht neben der Möglichkeit der Umsetzung des 5-Ulosensäuremethylesters **22** mit Aminogruppenressourcen zu Glucono-1,5-lactam **25**^[105] auch die der Überführung in Trihydroxy-2-thiochinolizidin-Verbindungen^[105]. Hierbei wird das an C6 bromierte, peracylierte Glucosid **29** durch selektive Bromierung der primären Hydroxylfunktion (**28**) in Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) und anschließende Veresterung der verbleibenden OH-Gruppen durch Umsetzung mit Pivaloylchlorid in Pyridin dargestellt

2.2 Darstellung und Umsetzung an C2 difluorierter Glycoside

(Abb. 19). In Anlehnung an die Literatur^[106] wird der Pivaloyl- gegenüber der Acetyl- Schutzgruppe der Vorzug gegeben, da letztere eine erniedrigte Stabilität gegenüber Cysteamin (2-Aminoethanthiol) aufweist. So können partielle Deacetylierungen vermieden, der Aufwand der Aufreinigung damit vermindert und Ausbeuten erhöht werden^[106].

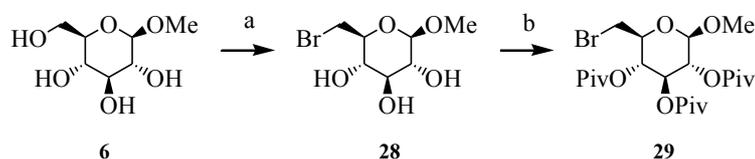


Abbildung 19: Synthese des 6-Brom-Glucosids **29**

Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh₃, CBr₄, Pyridin, 0 °C, dann 65 °C; (b) PivCl, Pyridin, 0 °C, dann RT.

In Analogie zur Literatur^{[130], [131]} führt die Umsetzung des peracylierten 6-Brom-Glucosids **29** mit Chrom(VI)oxid zu D-Gluco-hex-5-ulosonat **30**. Entgegen der von HOLLINGSWORTH et al.^[106] beschriebenen Vorgehensweise gelingt die Reaktion nur nach mindestens zweistündigem Rühren einer reinen Mischung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid (Lösungsmittel der Reaktion) bei 50 °C, sowie der Verwendung von erst kurz vor der Reaktion gemörsertem Chrom(VI)oxid. Die Reaktion der Ketoverbindung **30** mit Cysteamin ergibt die Aminale **31**, welche mit Natriumcyanoborhydrid reduziert werden und anschließend spontan zu D-gluco-Lactam **32** und L-ido-Lactam **33** cyclisieren. Auch hier gibt es erneut deutliche Unterschiede in der praktischen Ausführung der Versuche im Vergleich zu dem von HOLLINGSWORTH et al.^[106] beschriebenen Vorgehen, bei dem die (vollständige) Cyclisierung durch Zugabe von Natriumcarbonat erzwungen werden muß). Nach Entschützung ergeben sich die beiden Lactame **34** (D-gluco) und **35** (L-ido) (Abb. 20).

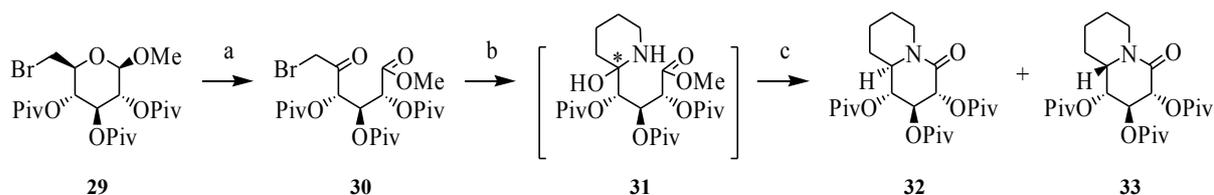


Abbildung 20: Synthese der Lactame **34** und **35**

Reagenzien und Bedingungen: (a) CrO₃, Ac₂O / AcOH, RT; (b) Cysteamin, MeOH, RT, dann NaBH₃CN, MeOH, RT.

Die Umsetzung des difluorierten β-D-Arabino-hexopyranosids **17** verläuft nach einem modifizierten Schema: Der Versuch, die primäre Hydroxylfunktion der ungeschützten Verbindung **17** zu bromieren (Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (**36**)), gelingt nicht. So muß die an C6 befindliche OH-Gruppe zunächst trityliert^{[118], [132], [133]} werden. Die beiden nun in Verbindung **37** verbleibenden OH-Funktionen werden unter Verwendung von Pivaloylchlorid acyliert^{[134], [135], [136]} und der Tritylether **38** wird durch Zugabe von Trimethylsilyliodid gespalten. Einer Bromierung^[137] der primären

Hydroxylgruppe des Alkohols **39** steht daraufhin nichts entgegen. Sie führt zu Verbindung **40** (Abb. 21).

Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl- β -D-arabino-hexopyranosid (**40**) wird der Oxidation mit Chrom(VI)oxid ^{[130], [131]} unterworfen und ergibt 6-Brom-D-arabino-hex-5-D-ulosonat **41** in einer Ausbeute von 34.1 % (bezogen auf **11**) bzw. 9.6 % (bezogen auf Methyl- β -D-glucopyranosid **6**) (Abb. 21). Eine Substitution des umweltschädlichen, giftigen und krebserregenden Chrom(VI)oxids ist in Ermangelung eines „verträglicheren“, zum selben Ergebnis führenden Oxidationsmittels nicht möglich ¹.

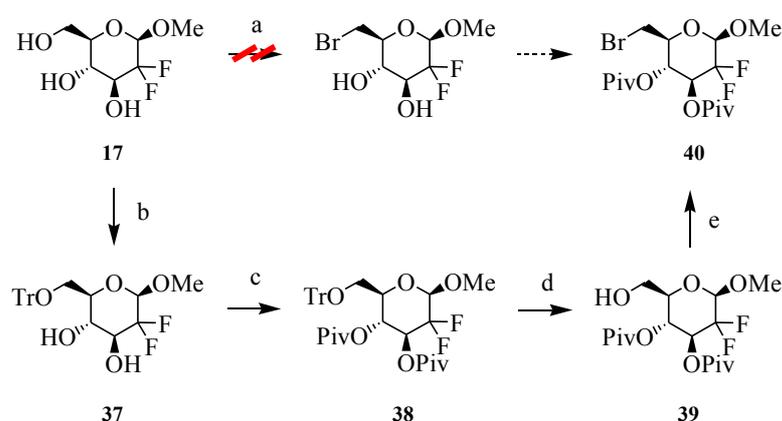


Abbildung 21: Synthese des 6-Brom- β -D-hexopyranosids **40**

Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh₃, CBr₄, Pyridin, 0 °C, dann 65 °C; (b) TrCl, DMAP, Pyridin, 40 °C (quant.); (c) PivCl, Pyridin, 0 °C, dann RT - 50 °C (74.1 %); (d) TMSI, CH₂Cl₂, 0 °C, dann RT (99.7 %); (e) PPh₃, CBr₄, Pyridin, 0 °C, dann 65 °C (98.3 %).

Die Umsetzung des Bromids **41** mit Cysteamin ^{[106], [138]} ergibt ein Gemisch der Halbaminale **42** und **43**. Diese können mit Natriumcyanoborhydrid ^[106] nicht erfolgreich reduziert werden. Stattdessen kommt es bereits unter den Bedingungen der Umsetzung mit Cysteamin teilweise zur Eliminierung des tertiären Alkohols an C6 unter Wasserabspaltung und Bildung der Enamine bzw. Lactame **44** und **45**.

Die abschließende, in Analogie zur Literatur ^[138] zu vollziehende Abspaltung der Pivalinsäureesterfunktionen ergibt im Fall des Lactams **44** Verbindung **46** in einer Ausbeute von 5.9 % (bezogen auf **6**) bzw. 14.0 % (bezogen auf den 5-Ulosonsäuremethylester **41**). Im Fall des Lactams **45** erhält man (8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9-tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on (**47**) in einer Ausbeute von 3.7 % (bezogen auf **6**) bzw. 38.8 % (bezogen auf das D-Arabino-hex-5-ulosonat **41**) (Abb. 22).

¹ Aufgrund der Cytotoxizität von Chrom(ionen) und Chromverbindungen ist der Möglichkeit eines „Mitschleppens“ von Spuren von Chrom bzw. von Chromverbindungen im Fall einer Testung der als Ergebnis dieses oder eines ähnlichen Syntheseweges erhaltenen Produkte gesonderte Aufmerksamkeit zukommen zu lassen.

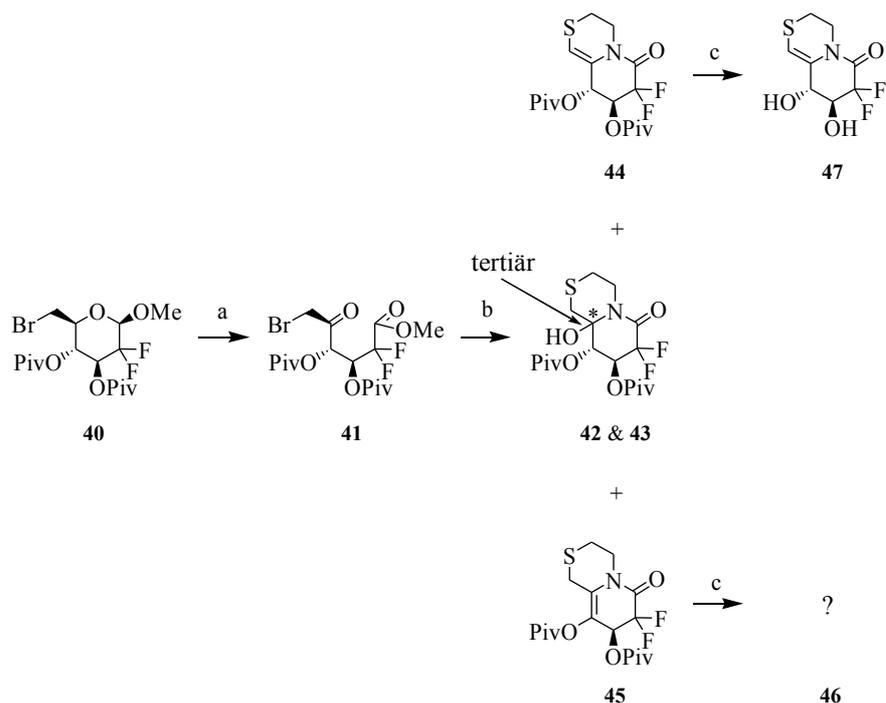


Abbildung 22: Synthese der Lactame **47** und **46**

Reagenzien und Bedingungen: (a) CrO₃, Ac₂O / AcOH, RT (48.6 %); (b) Cysteamin, MeOH, RT (83.3 %; 41.3 % für **44**, 23.8 % für **42** und 18.2 % für **43**); (c) NaOMe, MeOH, RT (94.0 % für **47**; 76.9 für **46**).

2.2.6 Neuorientierung der Synthese

Da die Darstellung der 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**12**) essentiell für weitere Umsetzungen zur Darstellung eines an C2 geminal difluorierten 1-Desoxynojirimycin-Derivates ist, gilt es, die gewählte Synthesestrategie (Vgl. Abschnitt 2.1) unter Einbeziehung der bereits gewonnenen Erkenntnisse neu auszurichten.

Die β -glycosidische Bindung ist durch die beiden Fluorsubstituenten an Position C2 stabilisiert. Die Spaltung des C1-Acetals unter säurekatalytischen Bedingungen wird dadurch stark erschwert (Vgl. Abschnitt 2.2.1). Um im Rahmen der Synthese der Vorstufen eine Difluorierung zu ermöglichen, ist zudem die Verwendung eines am anomeren Zentrum β -konfigurierten Glycosids notwendig^[107] (Vgl. Abschnitt 2.2.1). Eine Variation des Substituenten am β -konfigurierten anomeren Zentrum von der O-Methyl hin zu O-Allyl erscheint äußerst zweckmäßig (Abb. 23). Allylether sind nicht nur unter säurekatalytischen Bedingungen, sondern ebenso unter den Bedingungen der Übergangsmetall-Katalyse hydrolysierbar.

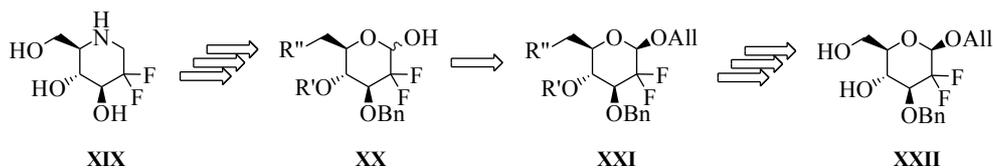


Abbildung 23: Retrosynthese der Verbindung XVIII

In zweiter Instanz ergeben sich durch die Verwendung der Allylgruppe weitere Möglichkeiten der Variation der für C4 und C6 verwendeten Schutzgruppenfunktionen: Während eine Spaltung des an C3 befindlichen O-Benzylethers ohne gleichzeitige Abspaltung (im stark sauren Milieu) oder Transformation (unter den Bedingungen der Hydrogenolyse) des Allylethers an C1 nicht möglich ist, kann die Hydrolyse des 4,6-O-Benzylidenacetals unter Säurekatalyse^[117] (weniger stark sauer) erfolgen, ohne Auswirkungen auf die Allylgruppe zu haben. Dies resultiert zudem in der Option der Variation der Schutzgruppen R' und R'' (Abb. 23). So kann Position HO-C(4) benzyliert oder acetyliert (R' = Benzyl oder Acetyl) sein, während Position HO-C(6) benzyliert, acetyliert oder halogeniert (R'' = O-Benzyl, O-Acetyl, Halogen oder NX) sein kann.

2.2.7 Darstellung von Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (54)

Die Darstellung eines an C2 gem-difluorierten Allyl-β-D-hexopyranosides **54** beginnt ausgehend von Allyl-β-D-glucopyranosid (**48**) und ist der Darstellung des an C2 gem-difluorierten Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-hexopyranosid **11** weitestgehend analog (Abschnitt 2.2.1). Da **48** in den voraussichtlich benötigten Mengen zu einem tolerierbaren Preis nicht erhältlich ist, wird D-Glucose **1** unter Verwendung von β-Glucosidase aus Mandeln^[123] in Allyl-β-D-glucopyranosid (**48**) überführt^[139]. Dieses wird mit Benzaldehyddimethylacetal und HBF₄ · Et₂O in DMF^{[111], [112]} zur Reaktion gebracht (die anfängliche, der Darstellung von **7** analoge Verwendung von p-TsOH resultiert in Ausbeuten < 40 %) und ergibt das 4,6-O-benzyliden-geschützte Allyl-β-D-glucopyranosid **49** in einer Ausbeute von 97.4 %. Die sich nun anschließende selektive Monobenzylierung^[113] an HO-C(2) oder HO-C(3) erfolgt analog der Darstellung von **8** und **9** und führt sowohl zu **50** als an HO-C(3) ungeschützter Verbindung, als auch zu **51** als an HO-C(2) ungeschützter Verbindung in einer Gesamtausbeute von 73.0 % (Verhältnis: 2 : 1). Alkohol **51** wird unter den Bedingungen der SWERN-Oxidation^{[116], [103]} zum Ulopyranosid **52** oxidiert, während Alkohol **50** Verwendung in der in Abschnitt 2.3.6 beschriebenen Synthese finden wird. Die sich anschließende Fluorierung der an C2 befindlichen Ketogruppe erfolgt in Dichlormethan durch Umsetzung mit DAST und ergibt Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (**53**). Die Spaltung des 4,6-O-Benzylidenacetals erfolgt säurekatalysiert^[117] und führt zu dem angestrebten Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-

D-arabino-hexopyranosid **54** in einer Ausbeute von 13.9 % (über sechs Synthesestufen, ausgehend von D-Glucose (**1**)) (Abb. 24).

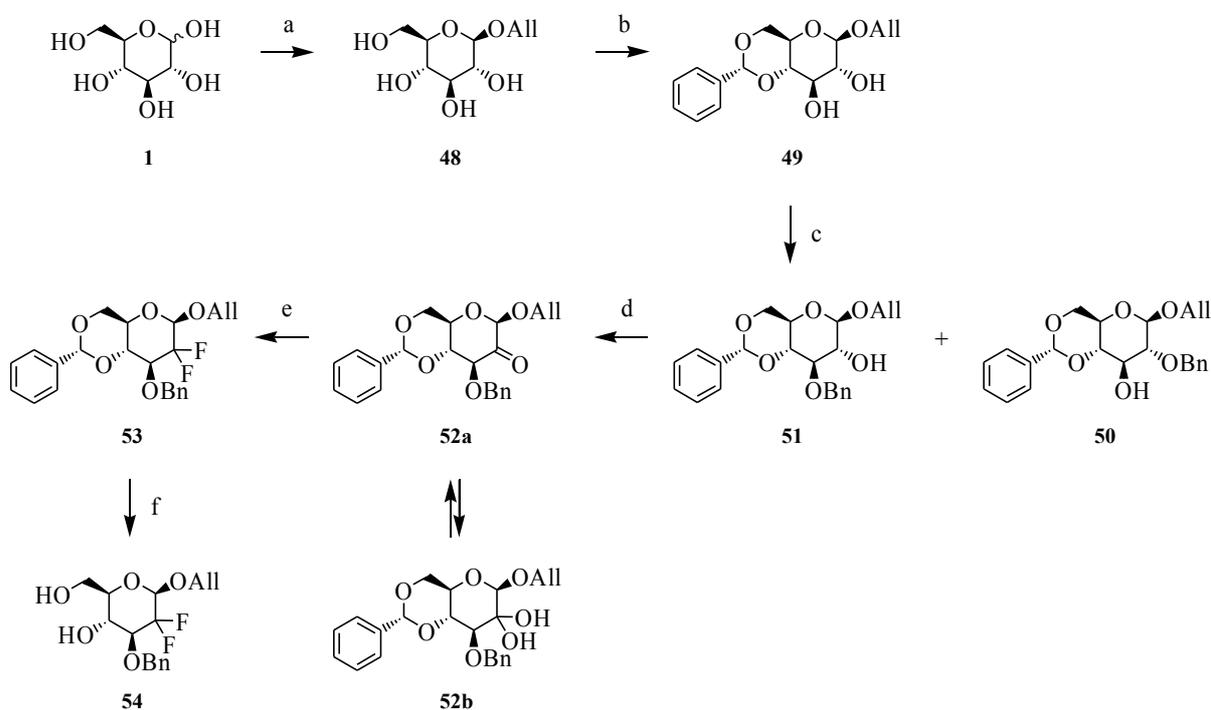


Abbildung 24: Synthese des β -D-Arabino-hexopyranosides **54**

Reagenzien und Bedingungen: (a) β -Glucosidase aus Mandeln, Allylalkohol / H₂O, 50 °C (62.6 %); (b) BADMA / DMF, HBF₄ · Et₂O, 50 °C (97.4 %); (c) BnBr, NaOH, TBAHS, CH₂Cl₂ / H₂O, Rückfluß (48.1 % für **50** und 25.0 % für **51**); (d) DMSO, (F₃CCO)₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Et₃N (88.7 %); (e) DAST, CH₂Cl₂, RT (75.4 %); (f) TFA (30 %ig in CH₂Cl₂), CH₂Cl₂ / H₂O (20 : 1), RT (70.9 %).

Zum einen soll dieser Dialkohol an den Positionen C4 und C6 O-benzyliert werden (Abschnitt 2.2.8); zum anderen wird eine Diacetylierung an diesen beiden Positionen erfolgen (Abschnitt 2.2.9). Abschließend soll in einer Variation der Synthese HO-C(6) durch N₃ substituiert und die Reaktivität dieser Verbindung untersucht werden (Abschnitt 2.2.10).

2.2.8 Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**12**) und Versuche zu deren Umsetzung zu 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (**56**)

Zunächst werden die beiden in Verbindung **54** verbliebenen Hydroxylfunktionen benzyliert ^{[118], [132], [133]} (**55**). Die Reaktivität der sich daraus ergebenden Benzylether unterscheidet sich sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen, sowie gegenüber Oxidations- und Reduktionsmitteln deutlich von der Reaktivität der an C1 befindlichen Allylgruppe. Dies gestattet den Versuch einer Spaltung des Allylethers unter sauren Bedingungen, ohne daß simultane Spaltung der Benzylether zu erwarten wäre.

Allerdings gelingt, wie auch schon im Fall des Methyl- β -glycosides **14**, die Spaltung des Allylglycosides **55** unter den Bedingungen der säurekatalysierten Acetalspaltung (**12**) nicht. Hierfür ist wiederum die durch die beiden Fluorsubstituenten bedingte Stabilisierung des ohnehin thermodynamisch stabilen β -konfigurierten Anomers verantwortlich.

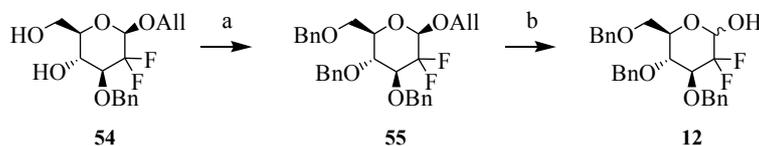


Abbildung 25: Synthese der D-Arabinohexopyranose **12**

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH (80 %ige Suspension), 0 °C > RT, dann BnBr, 0 °C > RT (71.6 %); (b) PdCl₂, MeOH, RT (64.1 %).

Nun offenbart sich der eigentliche Sinn und Vorteil des Einsatzes eines Allyl- anstelle des entsprechenden Methylglycosides – die Möglichkeit der übergangsmetall-katalysierten Spaltung des Allylethers: Die Umsetzung von Allylethern mit Übergangsmetallen führt zu einer Isomerisierung von „allyl“ zu „vinyl“^{[140], [141]}. Die somit als Zwischenprodukte entstehenden Vinylether unterliegen bereits unter schwach sauren sowie Lewis-sauren Bedingungen der Hydrolyse. Da Benzylether unter diesen Bedingungen nicht gespalten werden, ergibt sich die Möglichkeit einer selektiven Spaltung des Allylethers und damit gleichsam die Hydrolyse des pyranoiden Acetals. Die Umsetzung zur Pyranose **12** gelingt durch Zusatz von wasserfreiem Palladium(II)chlorid^{[140], [141]} zu einer methanolischen Lösung von **55** in einer Ausbeute von 64.1 % (Abb. 25).

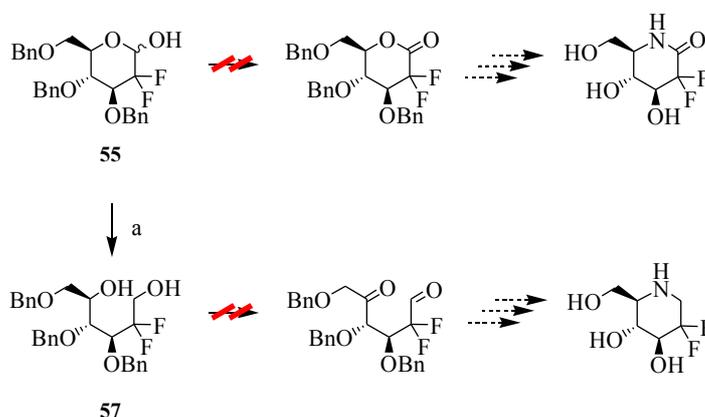


Abbildung 26: Versuch der doppelten Oxidation des D-Arabitols **57**

Reagenzien und Bedingungen: (a) LiAlH₄, THF, RT (30.0 %).

Die so erhaltene 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**12**) soll einerseits oxidativ in das Lacton 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (**56**), sowie andererseits reduktiv in das 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabitol (**57**) überführt werden (Abb. 26).

Die Oxidation der Pyranose **12** gelingt weder unter Verwendung von PCC, PDC, Tetra-n-propyl-ammoniumpererruthenat oder DESS-MARTIN-Periodinan, noch unter den Bedingungen der SWERN-Oxidation ^[116].

Die Reduktion der Pyranose **12** gelingt, allerdings in Ausbeuten von nur 30 %, und führt zum Arabitol **57**. Dessen doppelte Oxidation an C1 und C5 führt zu einem komplexen Stoffgemisch, in dem die Dicarbonylverbindung, 3,4,6-Tri-O-benzyl.-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-hex-5-ulose (**58**), nicht nachgewiesen werden kann.

2.2.9 Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranose (**60**) und dessen Umsetzung

Die Acetylierung ^[128], ^[129] der beiden in Verbindung **54** (Abschnitt 2.2.7) verbliebenen Hydroxylfunktionen ergibt das Allyl-4,6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (**59**). Auch hier gelingt die Spaltung des Allylglycosides unter den Bedingungen der Säurekatalyse ^[119], ^[120] nicht. Die Spaltung des Allylglycosides durch Zusatz von wasserfreiem Palladium(II)chlorid zu einer methanolischen Lösung von **59** gelingt, führt aber aufgrund der Säurelabilität von Acetylgruppen simultan zur Esterspaltung an C4 und C6. Letztlich gelingt die Hydrolyse des Allylacetals **59** ohne Verlust der beiden Acetylgruppen unter Verwendung von Palladiumtetrakis(triphenylphosphan) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) / Morpholin ^[142], ^[143] und führt zu Pyranose **60** (Abb. 27).

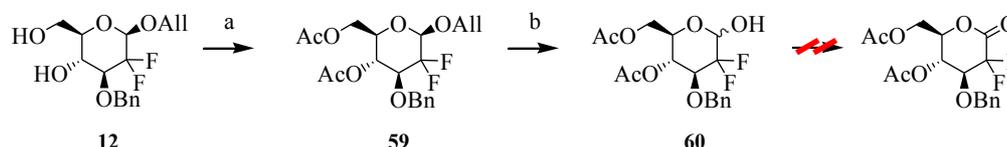


Abbildung 27: Synthese und Versuch der Oxidation der D-Arabino-hexopyranose **60**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ac_2O , Pyridin, RT, dann 40 °C; (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, RT (73.4 %).

Die sich anschließende Versuchsreihe zur Oxidation dieser teilacetylierten Pyranose führt wie auch schon im Fall der perbenzylierten Pyranose **12** (Abschnitt 2.2.8) nicht zum Erfolg.

Die Reduktion der Pyranose **60** hin zu einem wie in Abschnitt 2.2.8 beschriebenen 1,5-Diol wird aufgrund der Labilität der Acetylschutzgruppen gegenüber des zu verwendenden Lithiumaluminiumhydrids nicht weiter in Betracht gezogen.

2.2.10 Darstellung von Allyl-6-azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (**65**) und dessen Umsetzung

Zur Darstellung eines an 6-Azido-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosids wird das in dem vollständig geschützten Allyl- β -D-hexopyranosid **53** enthaltene 4,6-Benzylidenacetal unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid ^[144] reduktiv gespalten.

Hierbei entstehen das Allyl-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (**63**) als Hauptprodukt, sowie das 3,6-Di-O-benzyl-Isomer **63** als Nebenprodukt in einem Verhältnis von 3.3 : 1.0 (Gesamtausbeute von 65 %). Die Umsetzung des Hauptproduktes **63** mit Triphenylphosphan, elementarem Iod und Imidazol^{[145], [146], [147]} ergibt die Iodverbindung **64**, welche den Bedingungen einer nucleophilen Substitution mit Lithiumazid^{[116], [103]} unterworfen wird und zu Azid **65** führt (Abb. 28). Dieses ist im Gegensatz zu vielen anderen Aziden lagerbar, was unter anderem der relativ hohen Molaren Masse des Produktes geschuldet ist. Allerdings zeigt es auch die für Azide typische Eigenschaft, bei Temperaturerhöhung zur Zersetzung unter Abspaltung von elementarem Stickstoff zu neigen.

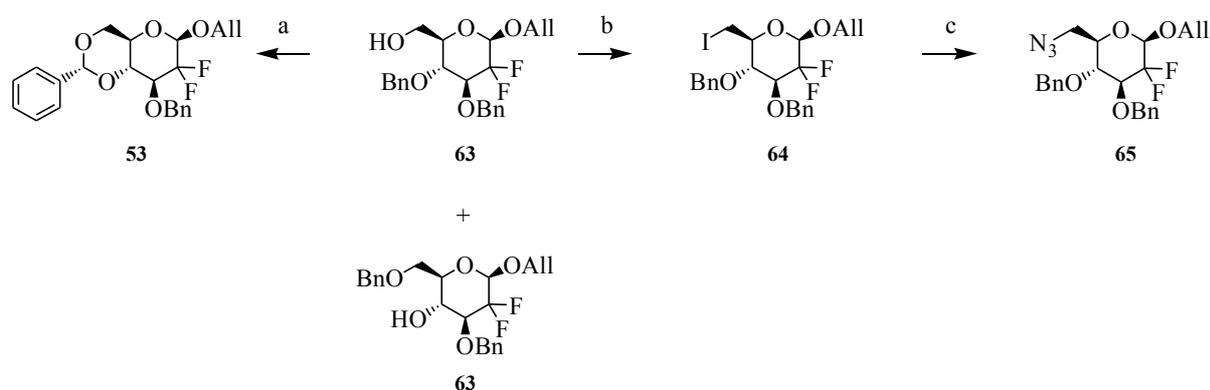


Abbildung 28: Synthese des 6-Azido- β -D-arabino-hexopyranosids **65**

Reagenzien und Bedingungen: (a) LiAlH_4 , CH_2Cl_2 / Ether, $0^\circ\text{C} > \text{RT}$; dann AlCl_3 , Rückfluß (64.7 %; 14.9 % für **63** und 49.8 % für **63**); (b) PPh_3 , Iod, Imidazol, Rückfluß (52.3 %); (c) LiN_3 in dest. Wasser, DMF, RT (88.7 %).

Um die Reaktivität des Azides **65** zu untersuchen, soll dieses zum einen direkt hydrogenolytischen Bedingungen unterworfen werden; zum anderen soll eine Glycosidspaltung erfolgen und das sich daraus ergebende Produkt soll ebenfalls hydrogenolysiert werden.

Die hydrogenolytische Entschützung des Azides **65** gelingt unter Wasserstoffatmosphäre und unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle^{[125], [126], [127]} in einer Ausbeute von 48.0 % und führt zu Verbindung **66**.

Die Glycosidspaltung^{[140], [141]} des Azides **65** zur 6-Azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-dideoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**67**) gelingt in guter Ausbeute (75.8 %) (Abb. 29). Die anschließende Hydrogenolyse unter Wasserstoffatmosphäre und unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle^{[125], [126], [127]} als Katalysator führt zu einem komplexen Substanzgemisch, das die erwartete Hexopyranose **68** nicht enthält (Abb. 29).

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

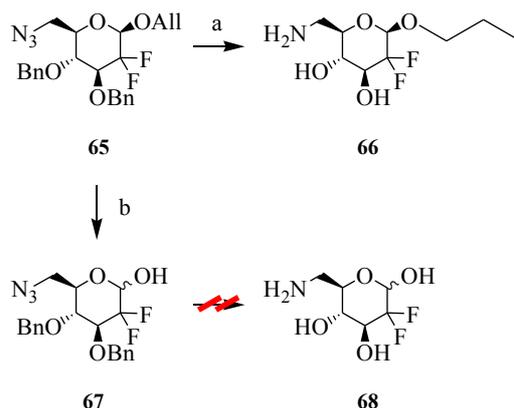


Abbildung 29: Umsetzung des 6-Azido-β-D-arabino-hexopyranosids **65**

Reagenzien und Bedingungen: (a) H₂, Pd/C (10 %ig), MeOH, 40 °C (48.0 %); (b) PdCl₂, MeOH, RT (75.8 %).

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

2.3.1 Darstellung von Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor-β-D-ribo-hexopyranosid (**70**)

Als Ausgangspunkt für die Darstellung des an C3 gem-difluorierten Hexopyranosids **70** kann laut Literatur^{[107], [102]} sowohl Methyl-α-D-glucopyranosid (**5**) als auch Methyl-β-D-glucopyranosid (**6**) dienen. Die Wahl des günstigen und verfügbaren Methyl-α-D-glucopyranosids (**5**) als Ausgangspunkt der Synthese wäre somit eine Option. Da bei der Darstellung von Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**9**), einer der Vorstufen zur Darstellung des an C2 gem-difluorierten Derivates **11**, allerdings Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid **8** als Hauptprodukte entsteht (Abschnitt 2.2.1), wird auf den Einsatz von Methyl-α-D-glucopyranosid (**5**) und den damit einhergehenden Beginn einer neuerlichen Synthesestrecke verzichtet.

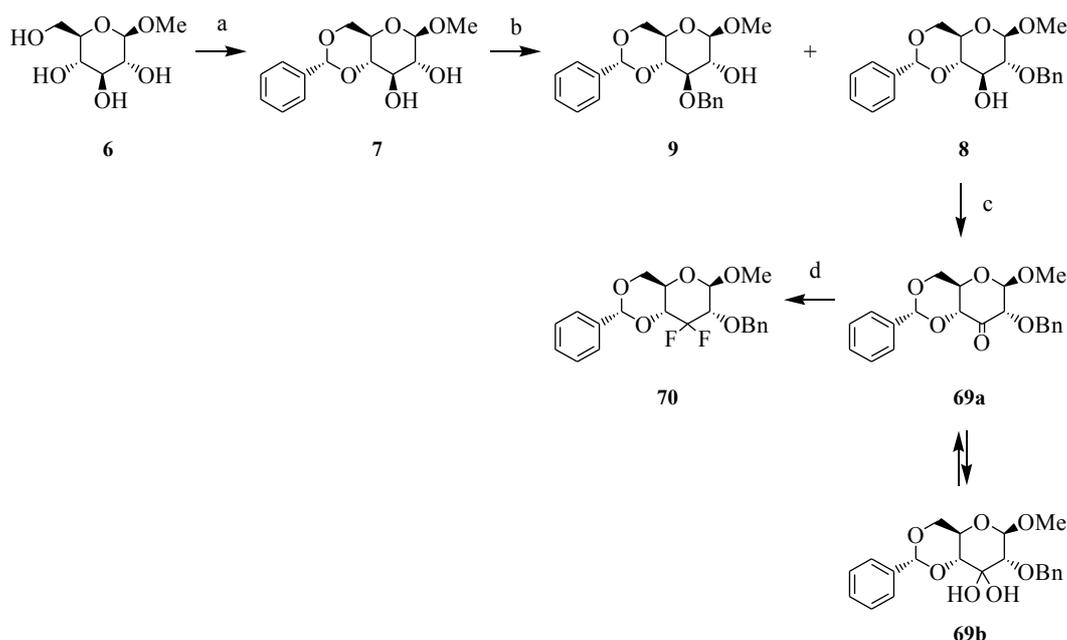


Abbildung 30: Synthese des β -D-ribo-hexopyranosid **70**

Reagenzien und Bedingungen: (a), (b) Abschnitt 2.2.1; Abb. 11; (c) DMSO, $(F_3CCO)_2O$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, dann Et_3N (99.8 %); (d) DAST, Benzol, Rückfluß (25.2 %).

Die Oxidation des Alkohols **8** ergibt unter den Bedingungen der SWERN-Oxidation^{[116], [103]} das 3-Ulopyranosid **69** in nahezu quantitativer Ausbeute. Durch Umsetzung mit DAST in siedendem Benzol kann dieses in die geminal difluorierte Verbindung Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**70**) überführt werden. Problematisch ist hier aufgrund seiner Toxizität und krebserregenden Wirkung die Verwendung von Benzol als Lösungsmittel. Da aber Versuche einer Substitution des Benzols durch die niedriger siedenden Lösungsmittel Dichlormethan und Chloroform, sowie durch das höher siedende Toluol zu keinem positiven Ergebnis führen, ist der Einsatz von Benzol an dieser Stelle unumgänglich.

2.3.2 Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (**91**)

Wie bereits im Fall des an C2 gem-difluorierten Methylglycopyranosides **11** (Abschnitt 2.2.2) sind für Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**70**) keine Umsetzungen bekannt. Diese Feststellung und die Tatsache, daß das glycosidische Acetal in Verbindung **11** bzw. in dem daraus hervorgegangenen perbenzylierten Methyl- β -D-glycosid **14** nicht hydrolysierbar ist, sensibilisieren gegenüber der Fragestellung, ob die Spaltung des glycosidischen Acetals eines an C3 gem-difluorierten Methyl- β -pyranosides als Vorstufe der Synthese entsprechenden 1,3-Didesoxyribonojirimycin-Derivates möglich ist. Dies kann letztlich aber nur experimentell gezeigt werden.

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

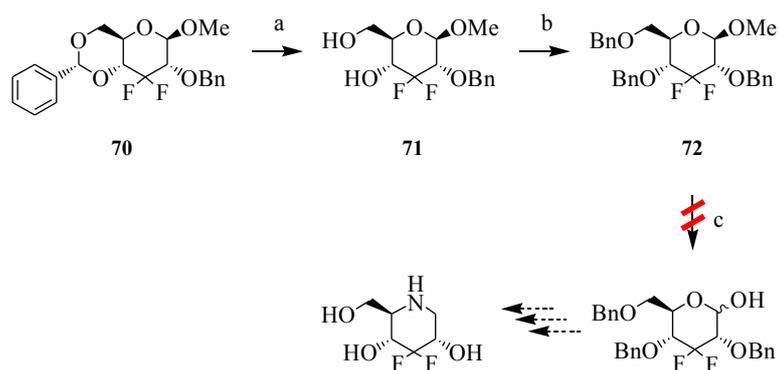


Abbildung 31: Versuch der Synthese der 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose **91**

Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA (30 %ig in CH_2Cl_2), $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ (20 : 1), RT (48.8 %); (b) NaH (80 %ige Suspension), $0^\circ\text{C} > \text{RT}$, dann BnBr, $0^\circ\text{C} > \text{RT}$ (83.9 %); (c) Abschnitt 6.3.2.

So wird die 4,6-O-Benzylidenschutzgruppe des Pyranosides **70** unter Verwendung von 30 %iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan^[117] säurekatalytisch hydrolysiert (**71**). Die Veretherung^{[118], [132], [133]} der beiden verbliebenen Hydroxylfunktionen (HO-C(4), HO-C(6)) ergibt das perbenzylierte 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**72**) in einer Ausbeute von 83.9 %.

Alle Bemühungen, das glycosidische Acetal der Verbindung **72** zu spalten ($\text{AcOH} / \text{H}_2\text{SO}_4$ ^{[119], [120]}, $\text{AcOH} / \text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$ ^{[119], [120]}, HCl, HClO_4 ^[121], BF_3 -Etherat^[122], enzymatische Spaltung unter Verwendung von β -Glucosidase aus Mandeln^[123]), führen zu keinem positiven Ergebnis, womit die Umsetzung zum entsprechenden 1,3-Didesoxyribonojirimycin-Derivat auf diesem Wege nicht möglich erscheint.

2.3.3 Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (**75**)

Die Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (**75**) erfolgt analog der Darstellung des an C2 gem-difluorierten Derivates **19** (Vgl. Abschnitt 2.2.3): Die Synthese eines an C2, C4 und C6 ungeschützten Pyranosides **73** wird ausgehend von Hexopyranosid **70** oder **71** unter hydrogenolytischen Bedingungen^{[125], [126], [127]} durchgeführt. Das so erhaltene ungeschützte Pyranosid **73** wird unter Standardbedingungen acetyliert^{[128], [129]} und ergibt das peracetylierte Methyl- β -D-ribo-hexopyranosid **74**, welches anschließend im Schlüsselschritt der Reaktionsfolge unter Verwendung von Chrom(VI)oxid^{[130], [131]} zu dem entsprechenden 5-Ulonsäuremethylester **75** oxidiert wird (Ausbeute: 54.0 % (ausgehend von **70**) bzw. 6.2 % (ausgehend von **6**)) (Abb. 32).

In Ermangelung von Reaktivitätsunterschieden zwischen dem peracetylierten Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**19**) und dem an C3 benzylierten

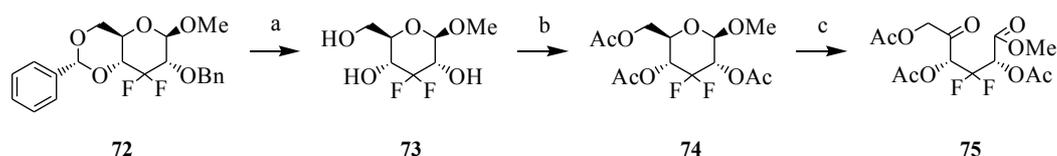


Abbildung 32: Synthese des Methyl-D-ribo-hex-5-ulosonats **75**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd / C (10 %ig), MeOH, 50 °C, 5.14 atm (97.1 %); (b) Ac₂O, Pyridin, RT, dann 50 °C (67.9 %); (c) CrO₃, Ac₂O / AcOH, 50 °C (81.9 %).

Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**21**) (Vgl. Abschnitt 2.2.4) wird auf die Darstellung des analogen Methyl-4,6-di-O-acetyl-2-O-benzoyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonats (**78**) verzichtet.

2.3.4 Versuch der Umsetzung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (**75**)

Wie bereits in Abschnitt 2.2.4 erläutert, besteht nun zum einen die Möglichkeit der Umsetzung des D-Ribo-hex-5-ulosonats **75** mit Hydroxylamin, um nach anschließender Reduktion und Ringschluß ein Lactam^[105] zu erhalten. Zum anderen führt eine Reduktion der Keto-Gruppe zu Alkoholen (Isomere), die im Anschluß mittels trivialen Ringschlusses isomere Lactone ergäben.

Doch wie auch schon für das an C2 gem-difluorierte D-Xylo-hex-5-ulosonat **19** beschrieben (Abschnitt 2.2.4), gelingt auch im Fall des an C3 gem-difluorierten D-Ribo-hex-5-ulosonats **75** weder die Bildung des Oxims **76**, noch die Reduktion zu den isomeren Alkoholen, so daß auch hier keine weiteren Umsetzungen möglich sind.

2.3.5 Darstellung der Thiochinolizidin-Derivate

In Analogie zu Abschnitt 2.2.5 soll im Folgenden die Umsetzung eines an C3 geminal difluorierten D-Ribo-ulosonsäuremethylesters mit Cysteamin beschrieben werden. Anschließend gilt es dessen Reaktivität zu untersuchen.

Die direkte Bromierung der primären OH-Gruppe des difluorierten β-D-Ribo-hexopyranosids **73** unter Verwendung des Systems PPh₃ / CBr₄ / Pyridin^{[128], [129]} zu Verbindung **79** gelingt nicht. So muß die Hydroxylfunktion an C6 indirekt über nachfolgenden Reaktionsweg durch Brom substituiert werden: Zunächst wird die primäre OH-Gruppe in Verbindung **73** unter Standardbedingungen^{[118], [132], [133]} trityliert. Die ungeschützten Hydroxylgruppen an Position C2 und C4 des hierbei entstehenden Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-6-O-trityl-β-D-ribo-hexopyranosids (**80**) sind im Anschluß daran durch Veresterung zu schützen. Hierbei wird der Pivaloyl- gegenüber der Acetylgruppe abermals der Vorzug gegeben, um im Folgenden die notwendige Stabilität dieser Schutzgruppenfunktionen gegenüber Cysteamin^[106] zu gewährleisten. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität eines

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

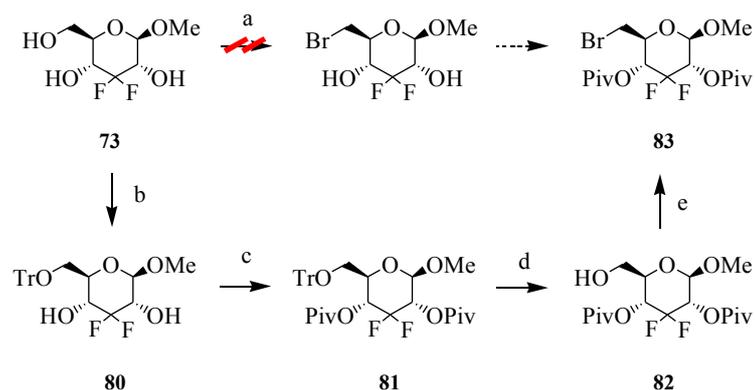


Abbildung 33: Synthese des 6-Brom-β-D-hexopyranosids **83**

Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh₃, CBr₄, Pyridin, 0 °C, dann 65 °C; (b) TrCl, DMAP, Pyridin, 40 °C (74.3 %); (c) PivCl, Pyridin, 0 °C, dann RT - 50 °C (81.0 %); (d) TMSI, CH₂Cl₂, 0 °C, dann RT (98.2 %); (e) PPh₃, CBr₄, Pyridin, 0 °C, dann 65 °C (59.4 %).

Tritylethers im Vergleich zu einem Pivaloylsäureester ist es nun möglich, eine selektive Spaltung des Tritylethers **81** durchzuführen. Die Abspaltung gelingt mit Trimethylsilyliodid^{[148], [149]} in Dichlormethan bei Raumtemperatur und ergibt den primären Alkohol **82** in einer Ausbeute von 98.2 %. Die erneute Anwendung des Systems PPh₃ / CBr₄ / Pyridin^{[106], [138]} dient der Bromierung der primären Hydroxylgruppe und führt zu dem bromierten D-Hexopyranosid **83**. Daraufhin erfolgt die oxidative Öffnung (Chrom(VI(oxid))) des Bromids **83** zum 6-Brom-hex-5-ulosonsäuremethylester (**84**) in einem Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid^{[130], [131]} in einer Ausbeute von 71.2 % (Abb. 33).

Die Umsetzung des Bromids **84** mit Cysteamin ergibt die entsprechend der Literatur^[106] erwarteten Diastereomere (7S,9R,9aS)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) **85** und (7S,9R,9aR)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) **86** im Verhältnis von 1 : 1.5 (Gesamtausbeute von 74.4 %). Demzufolge findet eine Reduktion der Halbaminale zu den Aminen **85** und **86** statt, während die bei der Umsetzung des Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl-D-arabino-hex-5-ulosonat (**41**) in Abschnitt 2.2.5 beschriebene Eliminierung ausbleibt. Lactam **85** wird in einer Ausbeute von 29.3 % (bezogen auf 6-Brom-D-ribo-hex-5-ulosonat **84**) bzw. 0.8 % (bezogen auf Methyl-β-D-glucopyranosid **6**) erhalten. Während Lactam **86** in einer Ausbeute von 45.1 % (bezogen auf Ulosonsäuremethylester **84**) bzw. 1.3 % (bezogen auf Methyl-β-D-glucopyranosid **6**) (Abb. 34) erhalten wird.

Bei dem Versuch der Entschützung der Lactame **85** und **86** im sauren Milieu kommt es zu keinerlei Umsetzung. Der Versuch der Spaltung der Pivaloylsäureester im basischen Milieu führt zur vollständigen Zersetzung der Ausgangsstoffe.

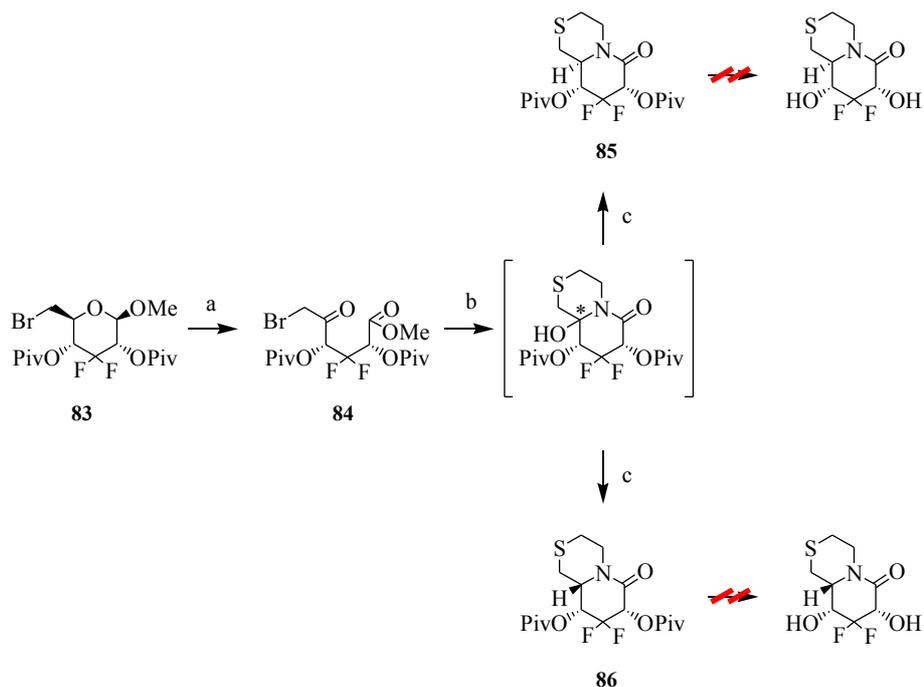


Abbildung 34: Synthese der Lactame **85** und **86** und deren Umsetzung

Reagenzien und Bedingungen: (a) CrO_3 , Ac_2O / AcOH , RT (71.2 %); (b) Cysteamin, MeOH, RT; (c) NaBH_3CN , MeOH, RT (74.4 %; 29.3 % für **85**, 45.1 % für **86**).

2.3.6 Darstellung von Allyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**89**)

Da die Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose **91** essentiell für weitere, auf ein an C3 geminal difluoriertes 1-Desoxynojirimycin-Derivat abzielende Umsetzungen ist, gilt es, die in Abschnitt 2.2.6 neu ausgerichtete Synthesestrategie (ursprüngliche Synthese: Vgl. Abschnitt 2.1) auch für Umsetzungen mit an C3 difluorierten Verbindungen zu übernehmen.

Der dabei als Ausgangsmaterial dienende Alkohol **50** entsteht bei der Synthese der Verbindung **51** als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 48.1 % (Abschnitt 2.2.7).

Alkohol **50** wird unter den Bedingungen der SWERN-Oxidation^{[116], [103]} umgesetzt und zum Ulopyranosid **87** oxidiert. Die sich anschließende Fluorierung der an C3 befindlichen Ketogruppe erfolgt in siedendem Benzol durch Umsetzung mit DAST und ergibt Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**88**) in einer Ausbeute von 17.1 %. Aufgrund der niedrigen Ausbeute und krebserregenden Wirkung von Benzol ist eine Optimierung dieser Einzelreaktion erstrebenswert: Die Substitution des Benzols durch das höher siedende Toluol führt, je nach gewählter Reaktionstemperatur, zur Nichtumsetzung (Raumtemperatur) des Ausgangsstoffes (**87**) oder zu dessen vollständiger Zersetzung (Temperatur > 80 °C). Die Darstellung des Allylglycosids **88** gelingt letztlich auch in Dichlormethan bei Raumtemperatur (Abb. 35).

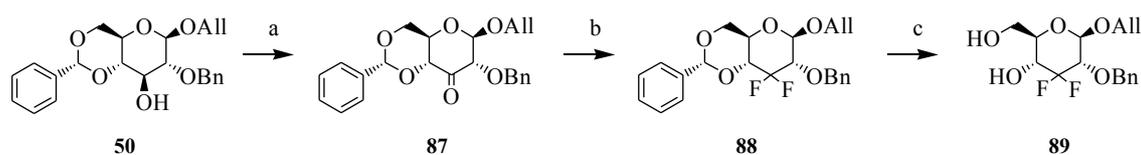


Abbildung 35: Synthese des β -D-Ribo-hexopyranosides **89**

Reagenzien und Bedingungen: (a) DMSO, $(F_3CCO)_2O$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, dann Et_3N (74.7 %); (b) DAST, Benzol, Rückfluß (17.1 %) oder: (b) DAST; CH_2Cl_2 ; RT (55.2 %); (c) TFA (30 %ig in CH_2Cl_2), CH_2Cl_2 / H_2O (20 : 1), RT (44.3 %).

Dieses positive Ergebnis ist insofern unerwartet, da die Darstellung des analogen Methylglycosids (Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**70**); Abschnitt 2.3.1) nur in Benzol gelingt, während in Dichlormethan keine Umsetzung beobachtet wird. Der nicht ausschließlich sterische Einfluß der Allyl- scheint im Vergleich zu dem der Methyl-Gruppe weniger groß und damit weniger hinderlich für eine Substitution an C3 zu sein.

Neben der nun möglichen Substitution des Benzols gegen das „verträglichere“ Dichlormethan kann zudem eine deutliche Erhöhung der Ausbeute auf 55.2 %, und damit das Dreifache der zunächst bei der Reaktion in Benzol erhaltenen Ausbeute, erreicht werden.

Die Spaltung des 4,6-O-Benzylidenacetals **88** erfolgt abermals säurekatalysiert^[117] und ergibt das angestrebte Allyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid **89**. Die Gesamtausbeute beträgt ausgehend von D-Glucose **1** über sechs Synthesestufen 5.4 %.

Diese Verbindung **89** soll einerseits an den beiden ungeschützten Positionen HO-C(4) und HO-C(6) benzyliert werden (Abschnitt 2.3.7); andererseits wird hier eine Diacetylierung erfolgen (Abschnitt 2.3.11). Abschließend soll in einer Variation der Synthese HO-C(6) durch N_3 substituiert und die Reaktivität dieser Verbindung untersucht werden (Abschnitt 2.3.12).

2.3.7 Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (**91**) und Untersuchung dessen Reaktivität

Zur Darstellung einer an C3 geminal difluorierten Pyranose ausgehend von Dialkohol **89** ist es zunächst notwendig, die beiden verbliebenen Hydroxylfunktionen (HO-C(4) und HO-C(6)) mit Benzylbromid^{[118], [132], [133]} zu verethern^{[118], [132], [133]}. Die Reaktivität der sich daraus ergebenden Benzylether unterscheidet sich sowohl unter sauren als auch basischen Bedingungen, sowie gegenüber Oxidations- und Reduktionsmitteln deutlich von der Reaktivität der an C1 befindlichen O-Allylgruppe. Durch Zusatz von wasserfreiem Palladium(II)chlorid^{[140], [141]} gelingt die Spaltung des perbenzylierten Allylglycosides **90** in methanolischer Lösung in einer Ausbeute von 99.7 % (**91**) (Abb. 36). Eine Auswertung der NMR-Daten ist nur begrenzt möglich, da die Hexopyranose **91** Anomerengemisch vorliegt. Eine dahingehende Vermutung kann bereits anhand von dünnschichtchromatographischen

Untersuchungen geäußert werden.

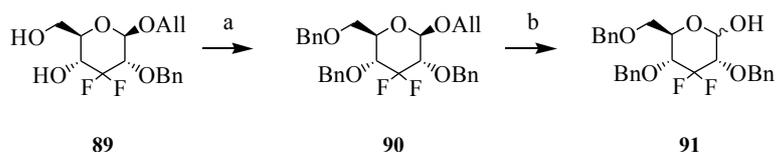


Abbildung 36: Synthese der D-Ribo-hexopyranose **91**

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH (80 %ige Suspension), 0 °C > RT, dann BnBr, 0 °C > RT (71.4 %); (b) PdCl₂, MeOH, RT (99.7 %).

Nachweis kann einerseits durch ein Langzeit-¹³C-NMR-Spektrum erbracht werden, in dem deutlich zwei Multipletts (je eines pro Anomer; $\delta = 121.4$ ppm, $\delta = 120.8$ ppm), welche der Gruppierung C3F₂ zugeordnet werden müssen, zu erkennen sind.

Die erhaltene Pyranose **91** soll bezüglich ihrer Reaktivität hinreichend untersucht werden, wobei das Hauptaugenmerk vor allem auf die Einführung eines Stickstoffsubstituenten zur Realisierung eines Ringes auf Piperidinbasis gelegt sein wird.

2.3.8 Untersuchung der Reaktivität von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (**91**) und ihrer Folgeprodukte

In Analogie zu Abschnitt 2.2.8 soll die Pyranose **91** ebenso wie die an C2 gem-difluorierte Pyranose **12** einerseits oxidativ zum entsprechenden Lacton, und andererseits reaktiv in das entsprechende 1,5-Diol überführt werden. Desweiteren sollen sich ergebende Folgeprodukte bezüglich ihrer Reaktivität näher untersucht werden.

Anfängliche Versuche der Oxidation von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (**91**) mittels des Systems NMMO / Tetra-n-propyl-ammoniumperruthenat ^[150] in Dichlormethan resultierten in der Oxidation der Pyranose zum Lacton. Simultan wird zwischen den Ringkohlenstoffatomen C2 und C3 allerdings formal HF unter Ausbildung eines Eliminierungsproduktes (2,4,6-Tri-O-benzyl-2,3-didesoxy-3-fluor-D-erythro-hex-2-eno-1,5-lacton (**92**)) (83.4 %) eliminiert. Geschuldet ist dieser Umstand vermutlich der Basizität des NMMO. Hierdurch wird das Proton H-2 abstrahiert und die ohnehin begünstigte Reaktion zu einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung eingeleitet. Die im Vergleich zur SWERN-Oxidation ^{[116], [103]} schnell durchführbare und im Vergleich zur Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan ^{[151], [152]} kostengünstig einsetzbare Umsetzung mit NMMO / Tetra-n-propyl-ammoniumperruthenat ^[150] kann an dieser Stelle somit keine weitere Verwendung finden.

Die Oxidation der Pyranose **91** zum 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexono-1,5-lacton (**93**) gelingt unter Verwendung eines Überschusses an DESS-MARTIN-Periodinan ^{[151], [152]} in 72.9 %iger Ausbeute (Abb. 37).

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

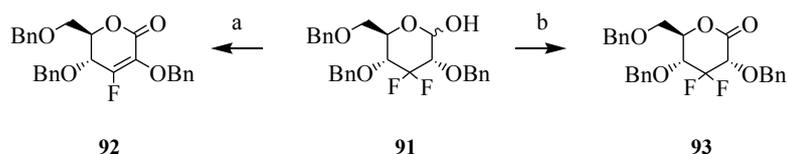


Abbildung 37: Umsetzung der D-Ribo-hexopyranose **91**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Molsieb 3 A, NMMO, TPAP, CH₂Cl₂, RT (83.9 %); (b) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT (72.9 %).

Das D-Ribo-hexono-1,5-lacton (**93**) soll nun derart zur Reaktion gebracht werden, daß direkt oder indirekt ein Stickstoffsubstituent an C1 oder C5 eingeführt werden kann, um im weiteren Verlauf einen Ringschluß zum Piperidinring zu ermöglichen.

Die indirekte Umsetzung beinhaltet die säurekatalysierte Öffnung und Umesterung^[153] des Lactons **93** in methanolischer Lösung in der Absicht, einen entsprechenden Ribonsäuremethylester zu erhalten (Methyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexo-ulosonat (**94**); 84.2 %). Einhergehend dazu findet zudem eine Entschützung der HO-C(5) statt. Die daraus resultierende Möglichkeit der Substitution dieser OH gegen Iodid^[153],^[154] oder Azid (NaN₃^[155]; DPPA^[156]; HN₃ / TiCl₄^[157]; TMSN₃ / BF₃-Etherat^[157]; TMSN₃ / PPh₃ / DIAD^[158], Tf₂O / NaN₃^[159]) bzw. NR (BnNH₂ / DEAD) führt unter diversen Bedingungen zur Zersetzung des Ausgangsstoffes und wird daher nicht weiter untersucht.

Bemerkenswert sind die Ergebnisse der säurekatalysierten Öffnung und Umesterung^[153] in Folge unterschiedlicher Aufarbeitungen: Während die direkte Aufarbeitung der Reaktionslösung zu dem bereits beschriebenen Ribonsäuremethylester **94** führt, ergibt die zwischen Reaktion und Aufarbeitung geschaltete Neutralisation (Ionenaustauscher Amberlite IRA-420 (OH-Form)) den Vierring **95**. Eine erweiterte Diskussion dieser Ergebnisse wird in Abschnitt 2.3.9 erfolgen.

Desweiteren wird die Reaktivität des δ-Lactons **93** gegenüber Stickstoffdonatoren untersucht (direkte Umsetzung mit Stickstoffdonatoren). Entsprechend der Literatur (RAJANKANTH et al.^[160]) führt die Umsetzung eines perbenzylierten δ-Gluconolactons zu dessen Ringöffnung unter Ausbildung eines offenkettigen Amids, das *in situ* zu einem (perbenzylierten) Gluconolactam kondensiert. Diese publizierten Ergebnisse^[160] können weder an perbenzylierten δ-Ribonolacton **93**, noch an perbenzyliertem δ-Gluconolacton, dem in dieser Literaturstelle verwandten Ausgangsstoff, reproduziert werden:

Die Umsetzung von Verbindung **93** mit Benzylamin in siedendem Toluol führt zu dem bereits beschriebenen Eliminierungsprodukt **92** (85. %). Auch hier ist die Basizität der Reaktionslösung in Zusammenhang mit der vergleichsweise hohen Reaktionstemperatur ausschlaggebend für die Initiierung einer Eliminierung unter Bildung einer α,β-ungesättigten Carbonylverbindung.

Wird die Reaktion des δ-Lactons **93** mit Benzylamin in Toluol bei Raumtemperatur

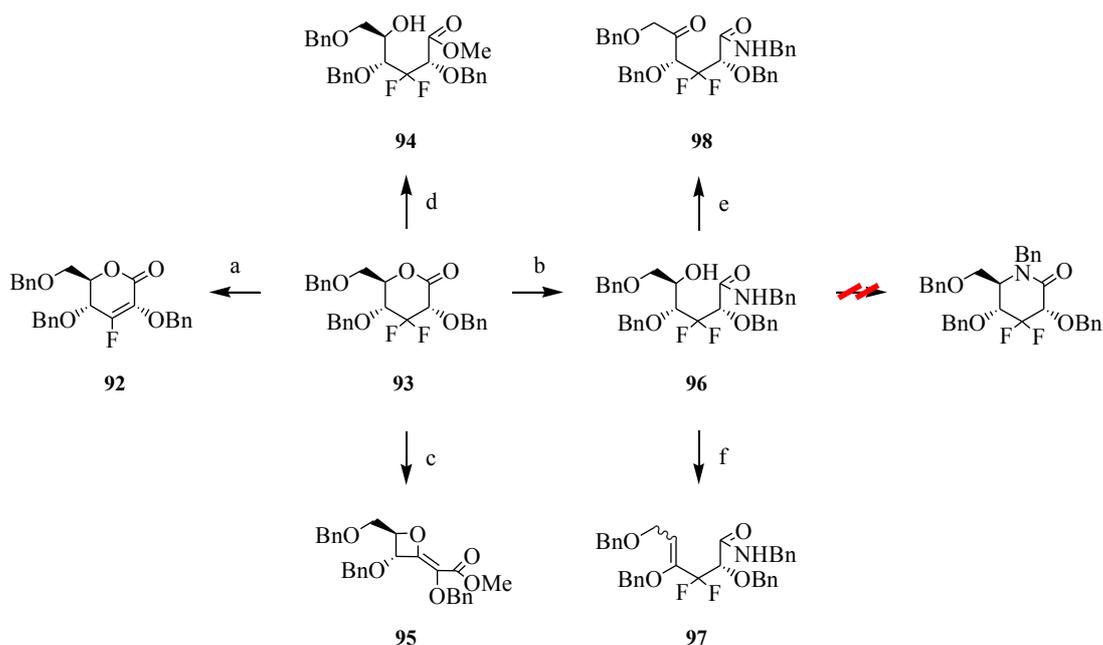


Abbildung 38: Umsetzung des D-Ribo-hexono-1,5-lactons **93**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Molsieb 4 A, Ionenaustauscher Amberlite IR-120 H⁺ (katalyt.), Benzylamin, Toluol, Rückfluß (85.7 %); (b) Benzylamin, Toluol, RT (78.1 %); (c) p-TsOH, MeOH, RT, dann Amberlite IRA-420 (OH-Form) (65.7 %); (d) p-TsOH, MeOH, RT (84.2 %); (e) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT (90.3 %); (f) DEAD, Triphenylphosphan, THF, RT (82.6 %).

durchgeführt, so bildet sich das offenkettige Amid **96** in einer Ausbeute von 78.1 %. Doch auch hier ist keine zu einem δ -Lactam führende Kondensation zu beobachten.

Im Anschluß gelingt die Oxidation von HO-C(5) des Amides **96** zur Ketogruppe (N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-hex-5-ulo-D-erythronamid (**98**)).

Unter den Bedingungen der MITSUNOBU-Reaktion^{[161], [162]} (DEAD / PPh₃) wird das offenkettige Amid **96** infolge einer zwischen C4 und C5 auftretenden Eliminierung in (4E/Z)-N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3,5-didesoxy-3,3-difluor-hex-4-en-D-glucoronamid **97** überführt (82.6 %). Das Ergebnis der Reaktion ist in diesem Fall wahrscheinlich nicht auf die Basizität eines der eingesetzten Reagenzien, sondern auf das beabsichtigte, intermediäre Auftreten einer sehr guten Abgangsgruppe (Alkohol-Triphenylphosphan-„Komplex“) und dessen Involvierung in der beobachteten Eliminierung zurückzuführen (Abb. 38).

Um die Reaktivität der (amidischen) NHR-Gruppierung gegenüber der 5-Keto-Funktion eines zu Verbindung **98** äquivalenten Amides zu erhöhen, wird das δ -Lacton **93** mit 8 M methanolischer Ammoniaklösung bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung führt zum einen zu einem Eliminierungsprodukt ((2E/Z)-2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor-hex-2-en-D-erythronamid **99**; 25.1 %), zum anderen zu einem weiteren Vierring **100** (Abb. 39). Aufgrund der Komplexität der ablaufenden Reaktion werden diese Ergebnisse in Zusammenhang mit der Darstellung des Vierringes **95** näher diskutiert werden (Abschnitt 2.3.9).

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

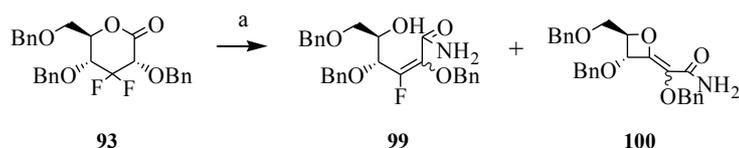


Abbildung 39: Synthese des Vierringes **100**

Reagenzien und Bedingungen: (a) 8 M NH₃, MeOH, RT (25.1 % für **99** und 26.3 % für **100**).

Neben der Variante, die Synthese über δ -Ribonolacton **93** bzw. den entsprechenden Verbindung **94** oder über das offenkettige Amid **96** zu führen, ist auch die zunächst weniger offensichtliche Möglichkeit einer Ausnutzung des Gleichgewichtes von Pyranose **91** mit ihren offenkettigen Formen zu bedenken.

2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (**91**) liegt als ein Gemisch aus den beiden möglichen Anomeren vor. Eine mögliche offenkettige Form kann zwar weder in DC-Versuchen noch mittels NMR nachgewiesen werden, muß aber intermediär auftreten, da die Umwandlung des α - in das β -Anomer und umgekehrt über die offenkettige Form verläuft. So wird die Pyranose **91** der reduktiven Aminierung^{[104], [103]} (Benzylamin / Essigsäure / Natriumcyanoborhydrid in Methanol) unterworfen. Der Versuch, das in 67.0 %iger Ausbeute entstehende Produkt, 2,4,6-Tri-O-benzyl-1-(benzylamino)-1,3-dideoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexitol (**101**), zu oxidieren, gelingt allerdings nicht.

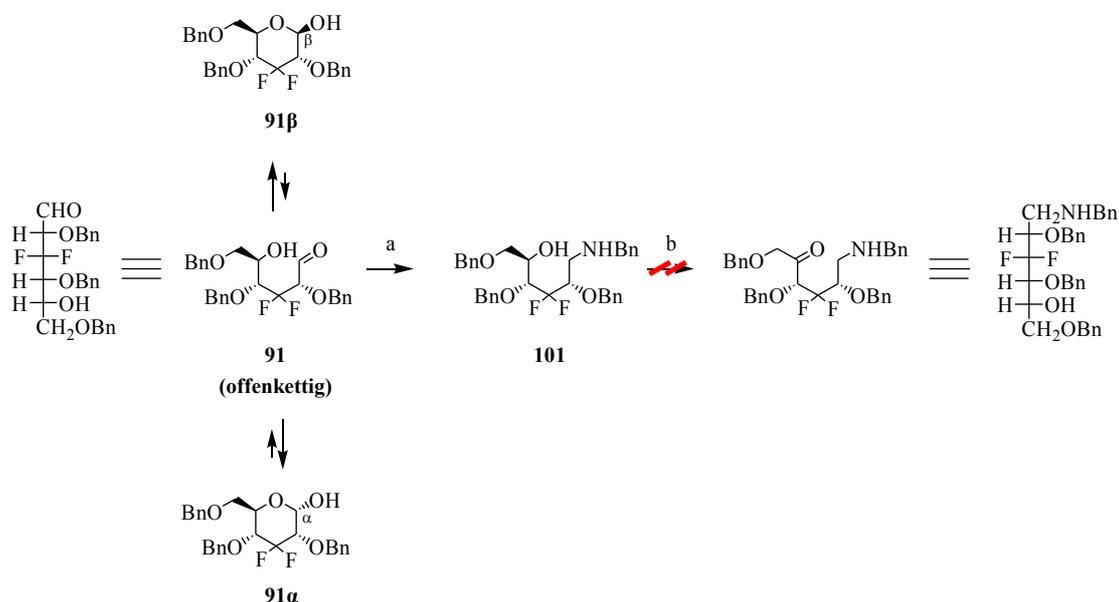


Abbildung 40: Versuch der Umsetzung von D-Ribo-hexitol **101**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Benzylamin, Essigsäure, NaBH₃CN, MeOH, RT (67.0 %); (b) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT.

Aufgrund der Ergebnisse der vollständigen Reduktion der Verbindung **91** bzw. der Ergebnisse der darauf folgenden Reaktionen wird dieser Teil der Synthese separiert in Abschnitt 2.3.10

behandelt werden.

2.3.9 Vierringe

In Abschnitt 2.3.8 wurden diverse Umsetzungen des δ -Ribonolactons **93** eingehend untersucht. Im Rahmen dieser Arbeiten gelang auch die Darstellung der Vierringe Methyl-(2E/Z)-3,5-anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl-D-erythro-hex-2-enonat (**95**) und (2E/Z)-3,5-Anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl-hex-2-en-D-erythronamid (**100**) ((2E/Z)-2-[Phenylmethyl]oxy]-2-{{(3R,4R)-3-[(phenylmethyl)oxy]-4-{{[(phenylmethyl)oxy]methyl} oxetan-2-yliden} ethanamid).

Dies ist bemerkenswert, da es bei Bildung dieser Vierringe zu einer Spaltung von jeweils zwei Kohlenstoff-Fluor-Bindungen kommen muß. Der im Folgenden postulierte Mechanismus kann bis auf Weiteres aber nur durch Schlußfolgerungen, die unter anderem aufgrund des bei der Umsetzung des δ -Lactons **93** mit 8 M Ammoniaklösung isolierten Nebenproduktes, (2E/Z)-2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor-hex-2-en-D-erythronamid (**99**), getroffen werden, unterstützt werden.

Unter der Annahme, daß die Öffnung des Lactons **93** durch den nucleophilen Angriff des Ammoniaks an die Carboxylgruppe erfolgt und damit zu einem offenkettigen Amid führt, kann Verbindung **99** als Zwischenverbindung angesehen werden. Sie entsteht, wenn, bedingt durch das basische Milieu der Reaktion, eine Eliminierung von H-C(2) und einem der sich an C3 befindenden F-Substituenten erfolgt. Eine Eliminierung von H-C(2) ist aufgrund der durch die stark elektronenziehende Wirkung der in α -Stellung gelegenen Carbonylgruppe, sowie der ebenfalls in α -Stellung gelegenen Fluorsubstituenten begründeten Acidität möglich. Da es sich bei **99** um eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung handelt, ist das erhaltene Produkt durch die mögliche Orbitalhyperkonjugation zudem energetisch günstiger.

Wird nun HO-C(5) als ein „weiches“ Nucleophil eingestuft, ist dessen Angriff an C3 (entspr. dem „weichen“ Zentrum der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung) vorhersagbar. Der noch an C3 verbliebene F-Substituent wird dabei substituiert und das Oxetan **100** gebildet.

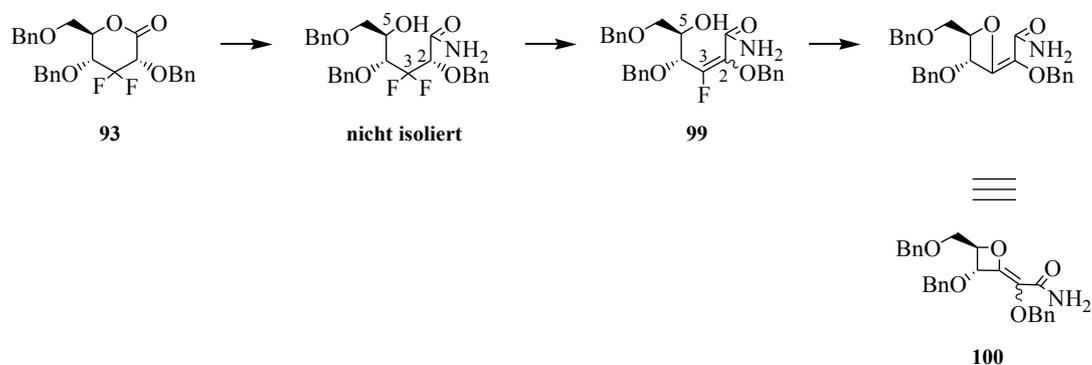


Abbildung 41: Postulierter Mechanismus der Bildung des Vierringes **100**

Der Mechanismus der Bildung des Vierringes **95** sollte dem der Bildung von Verbindung **100**

äquivalent sein. Die erforderliche Base ist in diesem Fall aber nicht eines der eingesetzten Reagenzien, sondern der zu Neutralisation der Reaktionslösung verwendete Ionenaustauscher Amberlite IRA-420 (OH-Form).

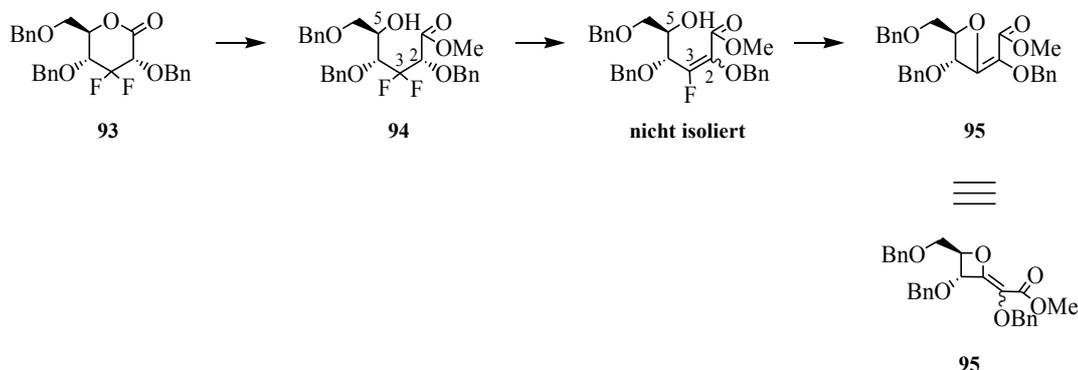


Abbildung 42: Postulierter Mechanismus der Bildung des Vierringes **95**

Verbindung **95** entsteht, ausgehend von **93**, in einer Ausbeute von 65.7 %, Verbindung **100** in einer Ausbeute von 26.9 %. Beide Verbindungen sind im Tiefkühlschrank über mehrere Wochen hinweg stabil.

2.3.10 Doppelt-reduktive Aminierung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-erythro-hexos-5-ulose (**104**) – Darstellung von 3,3-Difluor-1,3-didesoxyojirimycin (**107**) und 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (**108**)

Die Reduktion der Hexopyranose **91** mit Lithiumaluminiumhydrid^[103] in absolutem THF ergibt das 1,5-Diol **103** in einer Ausbeute von 76.1 %. Im Gegensatz zu dem in Abschnitt 2.2.8 beschriebenen Versuch der Oxidation des Arabitols **57** zur entsprechenden 1,5-Dicarbonylverbindung **58**, gelingt die Oxidation (SWERN-Oxidation^{[116], [103]}) von Verbindung **103** zur Hex-5-ulose **104** in 56.5 %iger Ausbeute. Eine eindeutige Analyse anhand von NMR-Daten ist aufgrund des in Abb. 43 dargestellten möglichen Gleichgewichtes nicht möglich. ESI-MS-Messungen ergeben einen Wert von $M = 468 \text{ m/z}$ bzw. $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ und bestätigen zumindest die Molare Masse des zu erwartenden Produktes. Die auffällig vielen Cluster u.a. mit dem für die Messung verwendeten Lösungsmittel sprechen ebenfalls für das genannte Gleichgewicht¹.

1 MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 504.3 ($M + \text{NH}_4, \text{H}_2\text{O}$, 43), 509.5 ($M + \text{Na}, \text{H}_2\text{O}$, 76), 518.3 ($M + \text{NH}_4, \text{MeOH}$, 58), 523.4 ($M + \text{Na}, \text{MeOH}$, 90), 567.3 ($M + \text{NH}_4, (\text{MeOH})_2, \text{H}_2\text{O}$, 58), 599.4 ($M + \text{NH}_4, (\text{MeOH})_3, \text{H}_2\text{O}$, 30), 994.9 ($M_2 + \text{Na}, (\text{H}_2\text{O})_2$, 58), 1008.9 ($M_2 + \text{NH}_4, (\text{H}_2\text{O})_2$, 44).

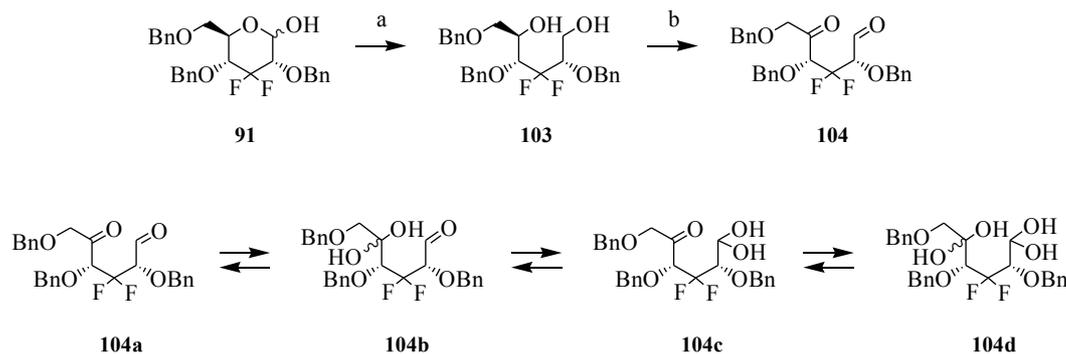


Abbildung 43: Synthese der 1,5-Dicarbonylverbindung **104**

Reagenzien und Bedingungen: (a) LiAlH_4 , THF, RT (76.1 %); (b) DMSO, $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C , dann Et_3N (56.5 %).

Die als Tandemreaktion erfolgende Umsetzung der 1,5-Dicarbonylverbindung **104** unter den Bedingungen der doppelt-reduktiven Aminierung^{[104], [103]} (Benzylamin / Essigsäure / Natriumcyanoborhydrid) führt zu einem Gemisch bestehend aus N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-1,3,5-tridesoxy-3,3-difluor-1,5-imino-D-ribo-hexitol (**105**) und N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-1,3,5-tridesoxy-3,3-difluor-1,5-imino-L-lyxo-hexitol (**106**) in einem Verhältnis von 1.4 : 1.

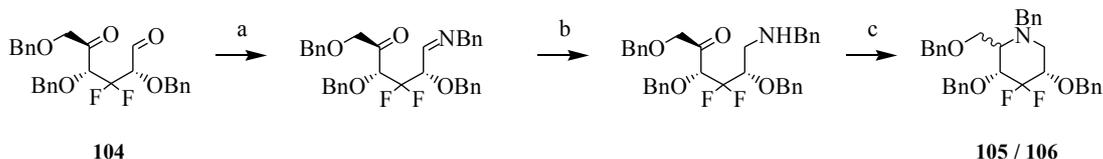


Abbildung 44: Mechanismus der Tandemreaktion I

Reagenzien und Bedingungen: (a) Benzylamin, MeOH, -78°C ; (b) NaBH_3CN , -78°C ; (c) NaBH_3CN , -78°C – RT, 50°C (39.6 %).

Der letzte Schritt der Tandemreaktion, der Angriff des Hydridions an die Iminofunktion an Kohlenstoffatom C5, vermag von beiden Seiten zu erfolgen und führt sowohl zur Bildung der D-gluco konfigurierten Verbindung **105**, als auch der L-ido konfigurierten Verbindung **106** (Abb. 45).

Das Risiko eines nicht spezifischen Angriffes des Hydridions wird an dieser Stelle bewußt in Kauf genommen, da dadurch der Zugang zu den beiden Diastereomeren geboten wird.

Da diese doppelt-reduktive Aminierung keine Diastereospezifität zeigt, gelingt die Darstellung nicht nur eines, sondern beider möglicher C5-Konfigurationsisomere (**105**, **106**). Deren hydrogenolytische Entschützung ergibt wiederum die gem-difluorierten 1-Desoxynojirimycin-Derivate 3,3-Difluor-1,3-didesoxynojirimycin (**107**) und 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (**108**) in einer Ausbeute von 87.3 % bzw. 81.0 %.

2.3 Darstellung und Umsetzung an C3 difluorierter Glycoside

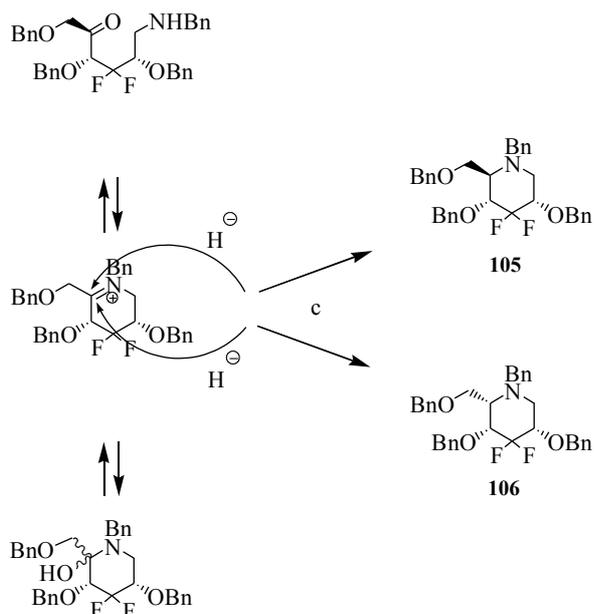


Abbildung 45: Mechanismus der Tandemreaktion II

Reagenzien und Bedingungen: (c) NaBH_3CN , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ – RT, $50\text{ }^\circ\text{C}$ (23.3 % für **105** und 16.3 % für **106**).

Über die Gesamtzahl der Synthesestufen (zwölf) blickend, läßt sich Verbindung **107** in einer Gesamtausbeute von 0.33 %, Verbindung **108** in einer Gesamtausbeute von 0.22 % synthetisieren (Abb. 46).

2.3.11 Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-Acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribonolacton (111)

Die Acetylierung^{[128], [129]} der beiden in Allyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribohexopyranosid (**89**) (Abschnitt 2.3.6) verbliebenen Hydroxylfunktionen führt in guter Ausbeute zu Verbindung **109**. Die zur Entschützung der Position HO-C(1) notwendige Spaltung des Allylethers gelingt übergangsmetallkatalysiert. Parallel dazu ablaufende Nebenreaktionen, erzwingen letztlich aber den Abbruch dieses Syntheseweges: Wird Allyl-Pyranosid **89** mit Palladium(IV)chlorid (PdCl_2)^{[140], [141]}, Palladiumtetrakis(triphenylphosphan) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)^{[142], [143]} oder Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)chlorid ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$)^[163] umgesetzt, so kommt es sowohl zur Spaltung des Allylacetals, als auch zur partiellen bis vollständigen Entschützung der Hydroxylgruppen an HO-C(4) und HO-C(6).

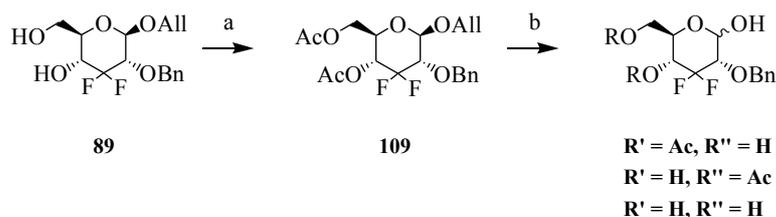


Abbildung 47: Synthese und Umsetzung des β -D-Ribo-hexopyranosids **109**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ac_2O , Pyridin, RT, dann 40°C ; (b) Abschnitt 6.3.8.

2.3.12 Darstellung von Allyl-6-azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**115**) und Versuche zu dessen Umsetzung

Zur Darstellung eines an C6 azid-substituierten 3,3-Difluor- β -D-ribo-hexopyranosides wird das in Allyl- β -D-hexopyranosid **114** zwischen HO-C(4) und HO-C(6) bestehende Benzylidenacetal mittels des Reduktionssystems Lithiumaluminiumhydrid / Aluminiumchlorid^[144] reaktiv gespalten (analog Abschnitt 2.2.10). Erwartungsgemäß werden so zwei Produkte erhalten: Zum einen führt die Spaltung des 4,6-O-Benzylidenacetals zu dem an C6 ungeschützten Hauptprodukt Allyl-2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (**112**), zum anderen zu dem an C4 ungeschützten Isomer **113**. Deren Verhältnis zueinander beträgt bei einer Gesamtausbeute von 54.6 %, 4 : 1. Die Ausbeute dieser Reaktion ist somit um etwa 10 % geringer als die der reaktiven Acetalspaltung des an C2 gem-difluorierten 4,6-O-Benzylidenacetals **53** (Abschnitt 2.2.10). Die Selektivität bzgl. der entschützten Position ist wiederum deutlich höher (4 : 1 > 3 : 1).

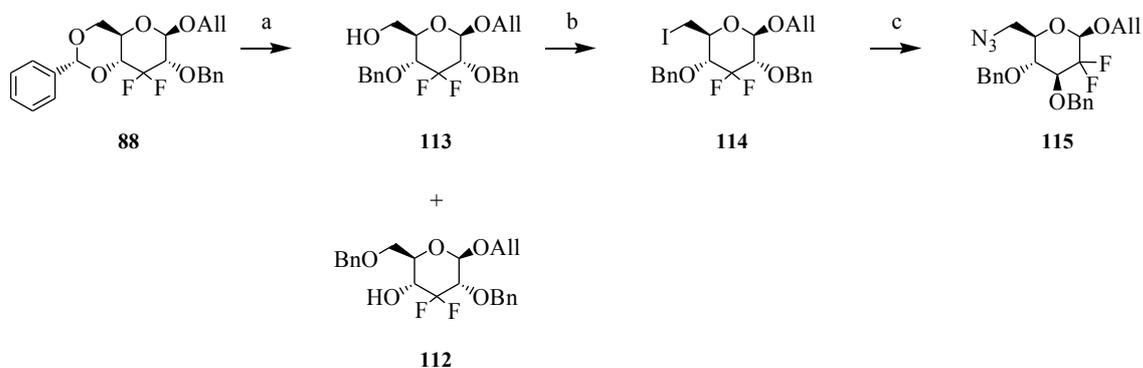


Abbildung 48: Synthese des 6-Azido- β -D-ribo-hexopyranosids **112**

Reagenzien und Bedingungen: (a) LiAlH_4 , CH_2Cl_2 / Ether, $0^\circ\text{C} > \text{RT}$; dann AlCl_3 , Rückfluß (54.6 %; 11.6 % für **113** und 43.0 % für **112**); (b) PPh_3 , Iod, Imidazol, Rückfluß (78.4 %); (c) LiN_3 in dest. Wasser, DMF, RT (77.3 %).

Die Behandlung des Hauptproduktes mit Triphenylphosphan, elementarem Iod und Imidazol^{[145], [146], [147]} ergibt die Iodverbindung **114**, welche den Bedingungen einer nucleophilen Substitution mit Lithiumazid in Dimethylformamid^{[116], [103], [155]} unterworfen wird und in 77.3 %iger Ausbeute zu dem stabilen Azid **115** führt (Abb. 48).

Das Azid **115** wird unter Wasserstoffatmosphäre und unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle entschützt. n-Propyl-6-amin-3,6-didesoxy-3,3-difluor-β-D-ribo-hexopyranosid (**116**) wird in einer Ausbeute von 93.1 % erhalten.

Die Spaltung des 6-Azido-glycosides **115** gelingt durch Rühren mit Palladium(II)chlorid in absolutem Methanol und führt zu einem Anomerengemisch der 6-Azidohexopyranose **117** (79.1 %). Die anschließende Hydrogenolyse mit Wasserstoffatmosphäre / Palladium auf Aktivkohle führt zu einem komplexen Substanzgemisch, das die zu erwartende 3,6-Didesoxy-6-amino-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (**118**) allerdings nicht enthält (Abb. 49).

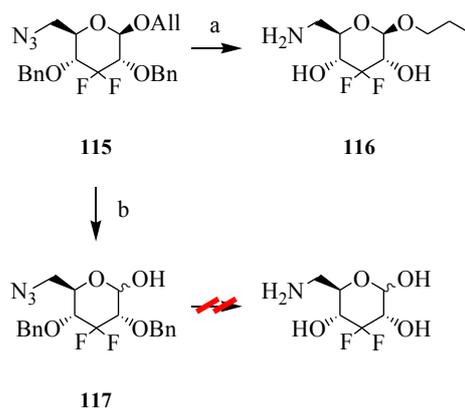


Abbildung 49: Umsetzung des 6-Azido-β-D-ribo-hexopyranosids **115**

Reagenzien und Bedingungen: (a) H₂, Pd/C (10 %ig), MeOH, RT (93.1 %); (b) PdCl₂, MeOH, RT (79.1 %).

2.4 Darstellung und Umsetzung an C4 difluorierter Glycoside

2.4.1 Darstellung eines an C4 gem-difluorierten xylo-Hexopyranosides

Für die Darstellung eines an C4 gem-difluorierten Hexopyranosids bieten sich mehrere Ansatzpunkte. Literaturbekannt ist die Darstellung von Phenyl-2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-6-O-(p-methoxy)-benzyl-β-D-xylo-hexopyranosides ^[164]. Diese Synthese soll in einer Variation ¹ in Vergleich mit der Synthese der C4-difluorierten Verbindungen **122** bzw. **123** und **132** gebracht werden.

Zunächst wird Methyl-α-D-glucopyranosid (**5**) mit Benzoylchlorid in Pyridin ^[165] zur Reaktion gebracht. Das dabei entstehende Produktgemisch besteht aus perbenzoyliertem Methyl-α-D-glucopyranosid **119** und Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-α-D-glucopyranosid (**120**) in einem Verhältnis von 2 : 1. Das an C4 ungeschützte tri-O-benzylierte Glucopyranosid **120** wird im Rahmen der Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan ^{[151], [152]} zu Ulopyranosid **121** oxidiert. Alle Versuche hiervon ausgehend, ein difluoriertes Produkt **122** zu erhalten, gelingen nicht.

¹ Substitution von 6-O-p-methoxy-benzyl gegen 6-O-benzyl.

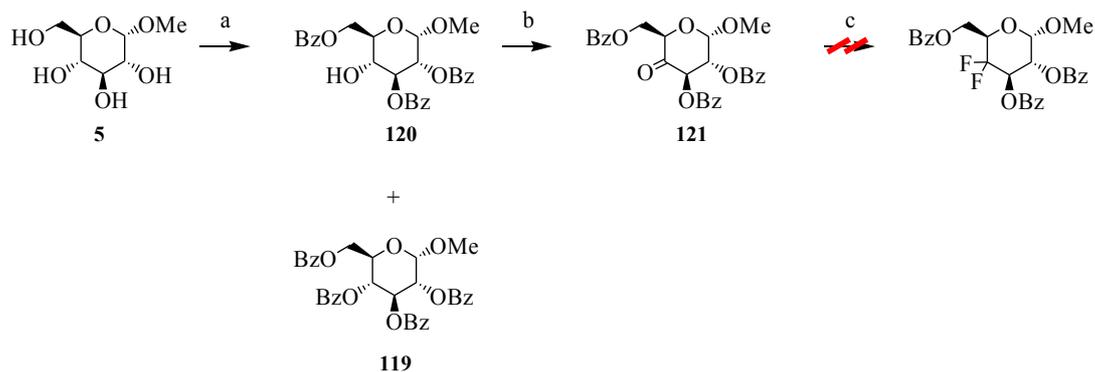


Abbildung 50: Synthese und Versuch der geminalen Difluorierung des α -D-Xylo-hex-4-ulopyranosids **121**

Reagenzien und Bedingungen: (a) BzCl, Pyridin, 0 °C, dann RT (33.3 % für **119** und 66.6 % für **120**); (b) DMSO, (F₃CCO)₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Et₃N (76.3 %).

Die Reaktivität des α -D-Xylo-hex-4-ulopyranosid **121** scheint derart niedrig bzw. die sterische Abschirmung scheint derart hoch zu sein, daß ein durch DAST geführter Angriff nicht möglich ist. Bereits das Nichtvorhandensein eines zu **121** gehörigen Hydrates deutet auf diese Inaktivierung hin (Abb. 50).

Desweiteren wird Methyl- α -D-glucopyranosid **5** mit Benzaldehyddimethylacetal^{[111], [112]} zur Reaktion gebracht und das dabei entstehende 4,6-O-Benzylidenacetal **123** unter Verwendung von Natriumhydrid mit Benzylbromid in trockenem DMF^{[166], [118], [132], [133]} vollständig zu **124** verethert. Methyl-2,3-di-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**124**) vermag bezüglich der 4,6-O-Benzylidenschutzgruppe in zweierlei Art reduktiv umgesetzt zu werden: Das System Lithiumaluminiumhydrid / Aluminiumchlorid^[144] (Vgl. Abschnitt 2.2.10) führt zum an HO-C(6) ungeschützten Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (**146**), während die Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid / Trifluorsulfonsäure^[167] das an HO-C(4) ungeschützte Derivate **125** in 89.5 %iger Ausbeute ergibt. Dessen Oxidation nach SWERN^{[116], [103]} ergibt quantitativ Pyranosid **126**. Abermals gelingt es nicht, eine Difluorierung zu erreichen.

Infolge des Gelingens der Difluorierung der am anomeren Zentrum β -konfigurierten Ulopyranoside **10** (Abschnitt 2.2.1) und **69** (Abschnitt 2.3.1), sowie aufgrund der literaturbekannten Synthese^[164] des ebenfalls β -konfigurierten Phenyl-2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-6-O-(p-methoxy)-benzyl- β -D-xylo-hexopyranosides^[164] kann ein bestehender Einfluß des anomeren Zentrum bzw. der an dieses gebundenen Gruppe angenommen werden.

Die Auswirkung einer am anomeren Zentrum in äquatorialer Position angeordnete Methylgruppe auf die angestrebte Difluorierung an Position C4 ist somit zu untersuchen. Hierfür werden in Methyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**7**) analog zum α -Anomeren **123** (Abschnitt 2.2.1) die verbliebenen ungeschützten Hydroxylgruppen mit

2.4 Darstellung und Umsetzung an C4 difluorierter Glycoside

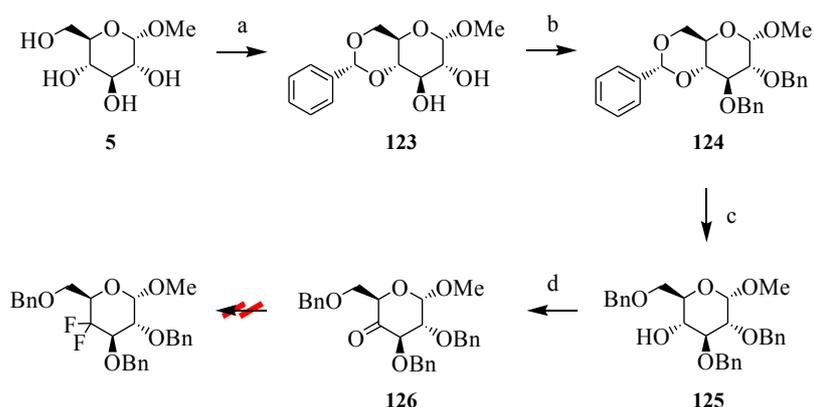


Abbildung 51: Synthese und Versuch der geminal Difluorierung des α -D-xylo-hex-4-ulopyranosids **126**

Reagenzien und Bedingungen: (a) BADMA / DMF, p-TsOH, 50 °C (95.9 %); (b) NaH ((80 %ig), BnBr, DMF, RT (99.9 %)); (c) NaBH₃CN, F₃CSO₃H, THF, 0 °C (89.5 %); (d) DMSO, (F₃CCO)₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Et₃N (99.4 %).

Benzylbromid verethert (**128**) und das 4,6-O-Benzylidenacetal mit Natriumcyanoborhydrid und Trifluorsulfonsäure reaktiv zu Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (**129**) (43.6 %) gespalten. Das dabei als Nebenprodukt anfallende Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (**130**) entsteht im deutlichen Unterschub (2.4 %; bezogen auf den Ausgangsstoff dieser Reaktion). Der sekundäre Alkohol **131** wird oxidiert (SWERN^{[116], [103]}; 91.5 %) und anschließend den Versuchen der Difluorierung zugeführt.

Die in Dichlormethan bei Raumtemperatur oder Rückfluß nicht gelingende Difluorierung des 4-Ulopyranosides **131**, ergibt in siedendem Benzol Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (**132**) (43.0 %). Ausgehend von Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) ergibt sich über fünf Stufen somit eine Gesamtausbeute von 16.5 %.

Abschließend erfolgt die Darstellung von Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (**139**). Dessen Synthese ist mit der von Phenyl-2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-6-O-(p-methoxy)-benzyl- β -D-xylo-hexopyranosides^[164] und den in diesem Abschnitt bereits beschriebenen Umsetzungen ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**5**) bzw. Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) über die entsprechenden 4,6-O-benzylidengeschützten Derivate identisch. Sie wird daher nur kurz erläutert.

Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (**133**) wird unter milden säurekatalytischen Bedingungen (AcCl / MeOH) deacetyliert (99.5 %), das Produkt **134** wird an den Positionen HO-C(4) und HO-C(6) unter Verwendung von Benzaldehyddimethylacetal zum 4,6-O-Benzylidenacetal **135** umgesetzt und die beiden noch verbliebenen Hydroxylfunktionen werden mit Benzylbromid zu Pyranosid **136** verethert. Die anschließende, reduktive Spaltung des Benzylidenacetals führt ausschließlich zum Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (**137**). Ein entsprechendes 2,3,4-tri-O-benzyliertes Derivat konnte nicht beobachtet werden. Alkohol **137** wird oxidiert und 4-Ulopyranosid **138** zu Phenyl-2,3,6-tri-O-

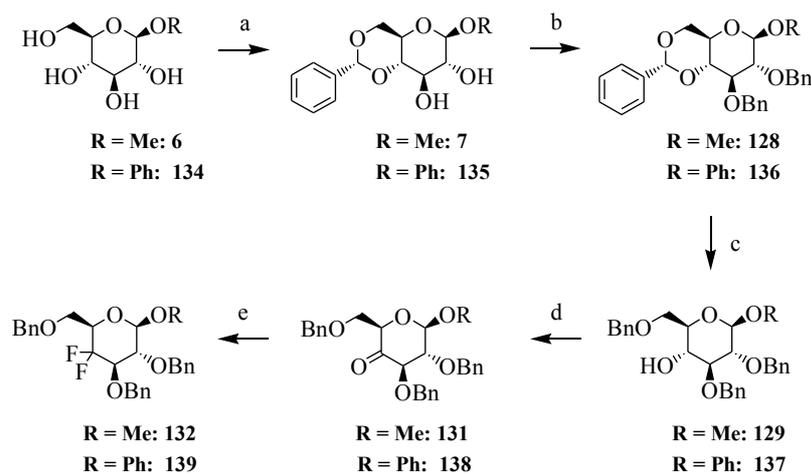


Abbildung 52: Darstellung der 4-Desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranoside **132** und **139**

Reagenzien und Bedingungen: (a) BADMA / DMF, p-TsOH, 50 °C (96.0 % für **7**; 94.3 % für **135**); (b) NaH (80 %ig), BnBr, DMF, RT (99.9 % für **128**; 99.8 % für **136**); (c) NaBH₃CN, F₃CSO₃H, THF, 0 °C (43.6 % für **129** und 2.4 % für **130**; 69.3 % für **137**); (d) DMSO, (F₃CCO)₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Et₃N (91.5 % für **131**; 97.4 % für **138**); (e) ausgehend von **131**: DAST, Benzol, Rückfluß (43.0 % für **132**); ausgehend von **138**: DAST, CH₂Cl₂, RT (39.0 % für **139**).

benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (**139**) umgesetzt (39.0 %) (Abb. 52).

Über diese sechsstufige Synthese wird Verbindung **139** in einer Gesamtausbeute von 24.6 % erhalten.

Als Ergebnis dieses Syntheseabschnittes ist festzustellen, daß die Difluorierung eines C4-ulohexopyranosides nur dann zum Erfolg führt, wenn das anomere Zentrum der Ausgangsverbindung β -konfiguriert ist. Die Variation des Substituenten am β -konfigurierten anomeren Zentrum von Methyl zu Phenyl bewirkt wiederum eine Steigerung der Ausbeute um 8 % (Synthese von **132** ausgehend von **6**: 16.5 %; **139** ausgehend von **134**: 24.7 %).

Im Folgenden soll nur die Reaktivität des Phenyl- β -D-xylo-hexopyranosides **139** näher untersucht werden.

2.4.2 Versuch der Darstellung von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-D-xylo-hexopyranose (**140**)

Nach den erfolglosen Versuchen der Darstellung der C2 bzw. C3 gem-difluorierten Pyranosen **12** und **91** (Abschnitte 2.2.2 bzw. 2.3.2), gilt es zunächst zu untersuchen, ob die Spaltung der glycosidischen Bindung eines geminal difluorierten Hexopyranosides um so praktikabler wird, je größer die Entfernung der Fluorsubstituenten zum anomeren Zentrum wird.

Die analog zur Literatur durchgeführten Versuche der Spaltung der glycosidischen Bindung in **139** unter säurekatalytischen Bedingungen^{[119], [120]} führen zu keiner Umsetzung des Ausgangsstoffes. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur und/oder die Verwendung anderer

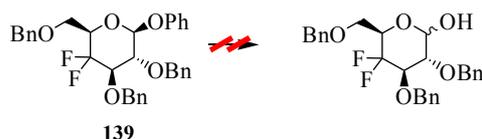


Abbildung 53: Versuch der Umsetzung des 4-Desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosids **139**

Säuren (p-Toluensulfonsäure, TFA, Trifluorsulfonsäure, etc.) führen zum selben Ergebnis oder zur Zersetzung des Ausgangsstoffes. Daß die Glycosidspaltung (**140**) dennoch funktioniert, soll an dieser Stelle allerdings nicht ausgeschlossen werden, da ESI-MS-Untersuchungen des nach der Aufarbeitung erhaltenen Substanzgemisches einer nicht bis zum vollständigen Umsatz geführten Reaktion die Möglichkeit der Interpretation eines geringen Anteils an erwartetem Produkt erlauben. Da aber die bereits benannten Variationen der Reaktionsbedingungen und Reagenzien zu keinerlei Erhöhung des Produktanteils führen, ist diese Synthese für weiterführende Reaktionen als nicht praktikabel zu deklarieren.

2.4.3 Versuch der Darstellung der Thiochinolizidin-Derivate

In Analogie zu den Abschnitten 2.2.5 und 2.3.5 erfolgt die Darstellung der peracetylierten Vorstufe **142** ausgehend von der perbenzylierten Verbindung **139**. Diese wird unter hydrogenolytischen Bedingungen^{[119], [120]} zum vollständig von Schutzgruppenfunktionen befreiten Phenyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (**141**) umgesetzt. Hexopyranosid **141** wird mit Essigsäureanhydrid in Pyridin^{[128], [129]} peracetyliert. Dabei entsteht Verbindung **142** in einer Ausbeute von 86.9 %. Die anschließend durchgeführte Umsetzung mit Chrom(VI)oxid in einem Gemisch aus Essigsäureanhydrid und Essigsäure^{[130], [131]} ergibt kein Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor-L-threo-hex-5-ulosonat (**143**). Nur die undefinierte Zersetzung des Ausgangsstoffes kann beobachtet werden. Dies ist nicht zwingend darauf zurückzuführen, daß die oxidative Öffnung des Glycosides **142** nicht stattfindet, sondern könnte der Tatsache geschuldet sein, daß die beiden sich in α -Stellung befindenden Fluorsubstituenten die bei dieser Reaktion an C5 entstehende Ketofunktion derart stark aktivieren, daß es zu einer sofortigen Weiterreaktion kommt.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird auf eine weitere Untersuchung der Reaktivität von C4 gemdifluorierten Glycosiden verzichtet.

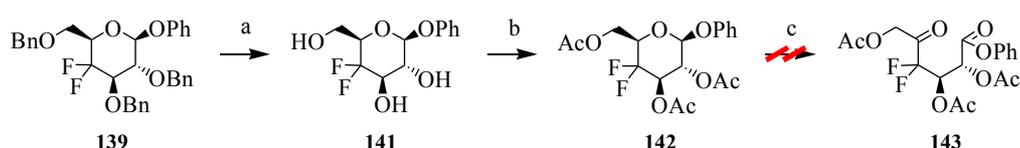


Abbildung 54: Synthese des L-Threo-hex-5-ulosonats **143**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd / C (10 %ig), MeOH, RT, 3.00 atm (98.9 %); (b) Ac₂O, Pyridin, RT, dann 50 °C (86.9 %).

2.5 Darstellung und Umsetzung an C6 difluorierter Glycoside

2.5.1 Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (149)

Zur Darstellung des an C6 gem-difluorierten Hexopyranosids **149** wird Methyl- α -D-glucopyranosid (**5**) als Ausgangspunkt der Synthese gewählt. Um selektive Modifikationen an C6-OH vornehmen zu können, bedarf es einer entsprechenden Schutzgruppenstrategie, die auf eine selektive Entschützung der an C6 befindlichen Hydroxylfunktion abzielt. Hierfür wird der bereits aus den praktischen Arbeiten im Rahmen der eigenen Diplomarbeit ^[168] etablierte Syntheseweg verwendet: Methyl- α -D-glucopyranosid (**5**) wird mit Tritylchlorid (Triphenylchlormethan) und DMAP in trockenem Pyridin ^{[118], [132], [133]} umgesetzt; dies führt in 61.6 %iger Ausbeute spezifisch zu Methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**144**). Aufgrund seiner Größe wird Tritylchlorid in der Regel nur von primären Hydroxylgruppen angegriffen. Anschließend werden die drei verbliebenen sekundären Hydroxylgruppen (HO-C(2), HO-C(3) und HO-C(4)) mit Benzylbromid in DMF verethert ^{[118], [132], [133]}. Der so erhaltene perbenzylierte Tritylether **145** wird säurekatalytisch mit p-TsOH ^{[169], [118]} gespalten. Hierbei werden das glucosidische Acetal und die Benzylether unverändert belassen und der an C6 ungeschützte, primäre Alkohol **146** wird in einer Ausbeute von 92.3 % (bezogen auf Methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid **144**) gebildet (Abb. 55).

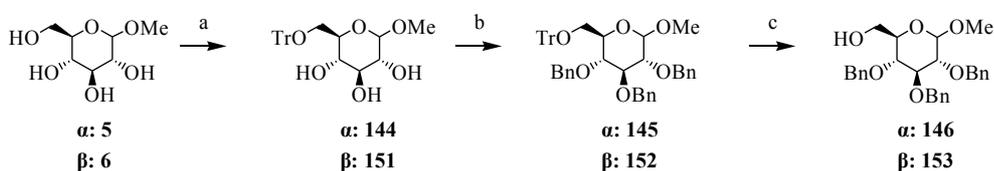


Abbildung 55: Synthese der primären Alkohole **146** und **153**

Reagenzien und Bedingungen: (a) TrCl, DMAP, Pyridin, RT (61.6 % für **144**; 30.5 % für **151**); (b) NaH (80 %ige Suspension), 0 °C > RT, dann BnBr, 0 °C > RT; (c) p-TsOH, MeOH / CH₂Cl₂, RT (92.3 % für **146** (bezogen auf **145**); 54.7 % für **153** (bezogen auf **152**)).

Die Oxidation der Verbindung **146** führt in 81.3 %iger Ausbeute zur Bildung des Aldehydes **147**. Dieses liegt in einem Gleichgewicht mit dem Hydrat vor und kann daher nur in eingeschränktem Maße NMR-spektroskopisch untersucht werden. Die Lagerung der 6-oxo-Verbindung **147** bei Raumtemperatur resultiert in einer Eliminierung von formal BnOH zwischen den Zentren C4 und C5 unter Bildung der entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **148**. Bei genauerer Betrachtung des Ausgangsstoffes sollte eine Eliminierung innerhalb dieses Glucosides aufgrund der cis-Stellung von H-C(5) (axial) und BnO-C(4) (equatorial) zumindest nicht von Vorteil sein. Demgegenüber steht allerdings die zum Eliminierungsprodukt **148** führende Ausbildung einer α,β -ungesättigten

Carbonylverbindung. Die Struktur der Verbindung **148** kann aufgrund ihres Gleichgewichtes mit dem entsprechenden Hydrat mittels NMR-Spektren nicht bestimmt und somit nur anhand von ESI-MS-Daten angenommen werden. Sie wird aber durch das Ergebnis der Umsetzung des Aldehyd-Hydrat-Gemisches **148** mit DAST bestätigt. Hierbei entsteht die geminal difluorierte Verbindung **150**.

Die Umsetzung der (nicht eliminierten) 6-Oxo-Verbindung **147** ergibt das angestrebte Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (**149**) in einer Ausbeute von 50.8 % (Abb. 56).

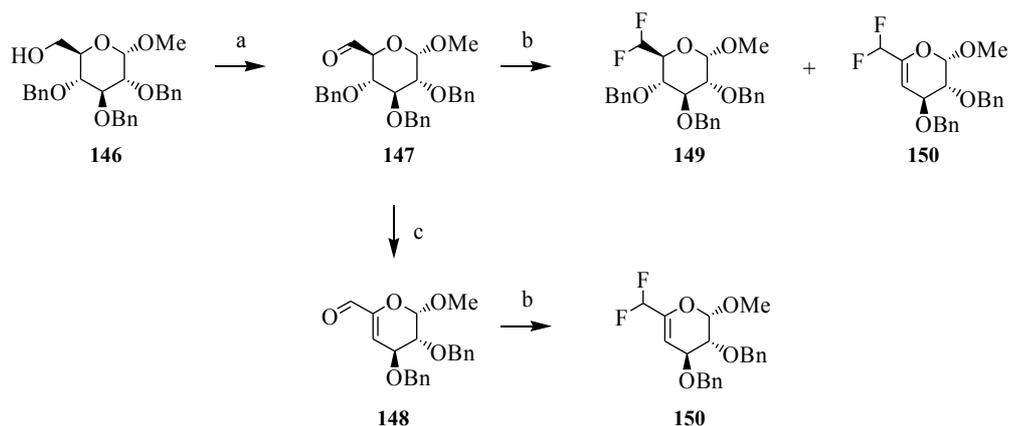


Abbildung 56: Synthese des 6-Desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosids **149**

Reagenzien und Bedingungen: (a) DMSO, $(F_3CCO)_2O$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, dann Et_3N (81.3 % für **147**); (b) DAST, CH_2Cl_2 , RT (50.8 % für **149**); (c) Lagerung bei RT.

Zum Zwecke des Vergleiches wird Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) analog dem für das α -Anomer **5** beschriebenen Syntheseweg umgesetzt (Tritylierung an HO-C(6) (**151**; 30.5 %); O-Benzilyerung an HO-C(2), -C(3) und -C(4) (**152**); Spaltung des Tritylethers (**153**; 54.7 % (bezogen auf **151**); Oxidation der primären HO-C(6) (**154**; 48.6 %). Der Versuch der Difluorierung des Aldehydes **154** führt zu einem komplexen Substanzgemisch, aus dem weder der Ausgangsstoff **154** noch das entsprechende Produkt isoliert werden kann.

2.5.2 Darstellung von 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α,β -D-glucopyranose (**156**) und Untersuchung dessen Reaktivität - Darstellung von 1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycine **162** und **165**

Da das Konzept der doppelt-reduktiven Aminierung im Fall der Darstellung von 3,3-Difluor-1,3-didesoxynojirimycin (**107**) und 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (**108**) (Abschnitt 2.3.10) zielführend ist, erscheint es sinnvoll, die Reaktivität von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (**149**) dahingehend zu untersuchen. Dazu ist es notwendig, das Pyranosid **149** in die entsprechende Pyranose **156** zu überführen. Die Glycosidspaltung gelingt im sauren Milieu (Essigsäure / 4 N Schwefelsäure ^{[119], [120]}) bei $85\text{ }^\circ C$

in einer Ausbeute von 79.5 %. Die Verfolgung des Reaktionsverlaufes mittels DC der Reaktionslösung suggeriert das Vorhandensein beider möglicher Anomere. Die sich anschließende Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung führt allerdings nur zu einer der beiden Verbindungen. Hierbei handelt es sich um das entsprechende α -Anomer, was anhand der für α -Glucoside typischen Kopplungskonstante von H-1 mit H-2 belegt werden kann ($\delta = 5.17$ (d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$, H-1)). Das β -Anomer kann nicht isoliert werden. Es ist davon auszugehen, daß das β -Anomer nicht „verlorengegangen“ ist, sondern daß bereits die geringe Verweilzeit des Substanzgemisches auf dem für die Säulenchromatographie verwendeten Kieselgel zur „vollständigen“ Verschiebung des Anomeren-Gleichgewichtes in Richtung des α -Anomeren führt. DC-Versuche zeigen, daß die beiden Anomere bereits unter schwach sauren Bedingungen Gleichgewichte verschiedener Verhältnisse miteinander bilden.

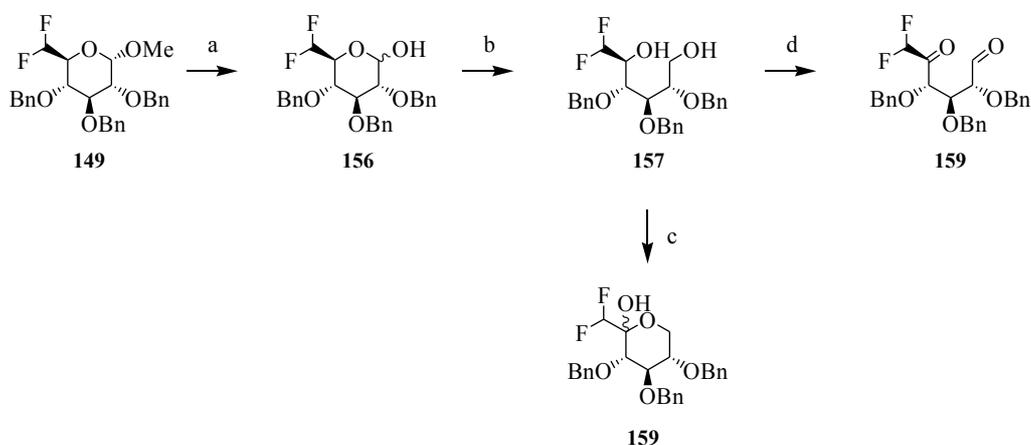


Abbildung 57: Synthese der 1,5-Dicarbonylverbindung **159**

Reagenzien und Bedingungen: (a) AcOH / 4 N H₂SO₄, 85 °C (79.5 %); (b) LiAlH₄, THF, RT (99.6 %); (c) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT (86.1 %); (d) DMSO, (F₃CCO)₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Et₃N.

Die folgende Reduktion der Pyranose **156** mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem THF führt zum 1,5-Diol **157**. Der Versuch der doppelten Oxidation des 1,5-Diols mit DESS-MARTIN-Periodinan^[151] resultiert nicht in der Bildung der entsprechenden 1,5-Dicarbonylverbindung, sondern in der Bildung von Verbindung **159**. Dies bedeutet, daß die in Diol **157** vorhandene sekundäre Hydroxylfunktion an C5 oxidiert wird, die angestrebte Oxidation der primären OH-Gruppe an C1 allerdings langsamer als der ebenso mögliche nucleophile Angriff der HO-C(1) auf die nun vorhandene C5-Ketogruppe erfolgt. Die beiden in α -Stellung (C6) befindlichen, stark elektronenziehenden Fluorsubstituenten verursachen die dafür notwendige Erhöhung der Reaktivität der C5-Ketogruppe durch die Vergrößerung der positiven Partialladung des Carbonylkohlenstoffatoms. Die doppelte Oxidation des primären und des sekundären Alkohols die Dicarbonylverbindung **159** gelingt letztlich analog zu Abschnitt 2.3.10 mittels SWERN-Oxidation^{[116], [103]}. Eine eindeutige Analyse der Verbindung ist anhand von NMR-Daten nicht möglich, da Verbindung **159** im Gleichgewicht mit den entsprechenden Hydraten (C1-

2.5 Darstellung und Umsetzung an C6 difluorierter Glycoside

Hydrat, C5-Hydrat, C1-C5-Dihydrat; Vgl. Abb. 44) vorliegt. Aufschlußreich ist abermals das Ergebnis der ESI-MS-Messung: Bestimmt wird die Molare Masse zu $M = 468 \text{ m/z}$ bzw. $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Die im ESI-MS-Spektrum zudem ersichtlichen, auf H_2O und MeOH bzw. EtOH (Lösungsmittel der Messung) aufbauenden Cluster bestätigen zudem die Annahme, daß auch hier die Bildung von Hydraten möglich ist ¹.

Die Umsetzung der Dicarboxylverbindung **158** mit Benzylamin bzw. n-Butylamin und Natriumcyanoborhydrid in trockenem Methanol (doppelte reduktive Aminierung ^{[104], [103]}) ergibt ein Substanzgemisch, aus dem nach säulenchromatographischer Reinigung sowohl 2,3,4-Tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (**160**) als auch 2,3,4-Tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-L-idonojirimycin (**161**) (Verhältnis: 6.4 : 1) bzw. sowohl N-Butyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (**163**) als auch N-Butyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-L-idonojirimycin (**164**) (Verhältnis: 2.3 : 1) isoliert werden können. Die Gesamtausbeute der Reaktion beträgt 50.9 % bzw. 26.6 %. Aufgrund der geringen absoluten Ausbeute des L-ido-Isomers **161** wird dessen Entschützung nicht angestrebt.

Die vollständige Entschützung (Hydrogenolyse: H_2 , Pd/C) ^{[119], [120]} der Verbindung **160** ergibt 1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (**162**) in einer Gesamtausbeute von 8.1 % über zehn Synthesestufen ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**5**) (Abb. 58).

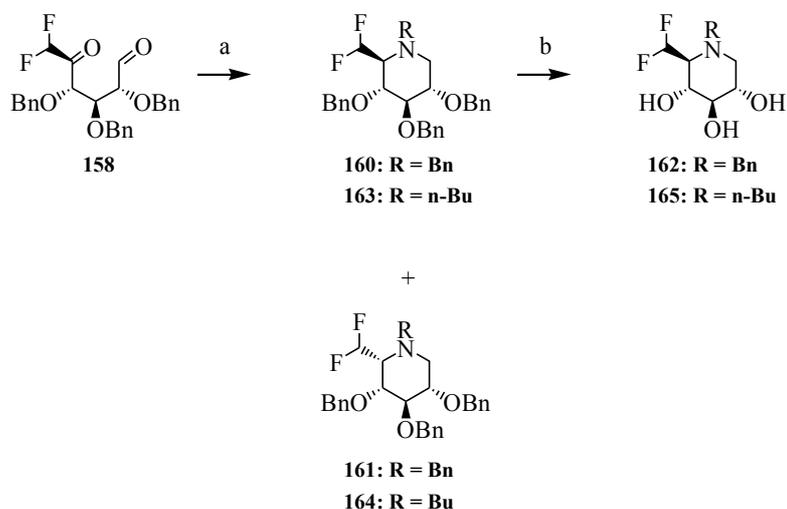


Abbildung 58: Synthese der 1,6-Dideoxynojirimycine **160** bzw. **161** und **162**

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaBH_3CN , -78°C – RT, 50°C (44.0 % für **160**; 6.9 % für **161**; 18.6 % für **163**; 8.0 % für **164**); (b) H_2 , Pd/C, 35°C (98.9 % für **162**; 91.3 % für **165**).

Die vollständige Entschützung (Hydrogenolyse: H_2 , Pd/C) ^{[119], [120]} der Verbindung **163** ergibt

1 MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 486.3 (M + NH_4 , 12), 491.4 (M + Na, 18), 504.2 (M + NH_4 , H_2O , 14), 509.4 (M + Na, H_2O , 24), 518.3 (M + NH_4 , MeOH, 38), 523.4 (M + Na, MeOH, 68), 958.7 (M_2 + Na, 22), 990.0 (M_2 + NH_4 , (H_2O)₂, 20), 1008.8 (M_2 + NH_4 , (H_2O)₂, 34), 1022.7 (M_2 + Na, (MeOH)₂, 100). MS (ESI – EtOH; + Modus): m/z (%) = 491.4 (M + Na, 25), 531.5 (M + NH_4 , EtOH, 33), 537.5 (M + Na, EtOH, 53), 553.3 (M + K, EtOH, 30), 599.4 (M + K, (EtOH)₂, 100).

N-Butyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (**162**) in einer Gesamtausbeute von 3.2 % über zehn Synthesestufen ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**5**) (Abb. 58).

2.6 Glycoside - vergleichende Betrachtungen

2.6.1 Difluorierung von Ulopyranosiden

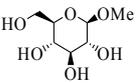
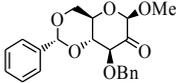
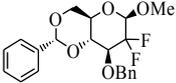
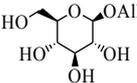
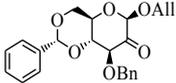
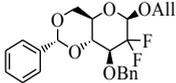
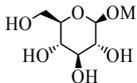
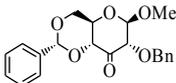
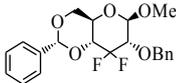
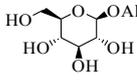
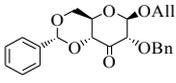
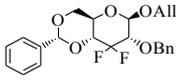
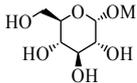
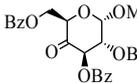
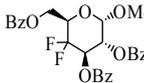
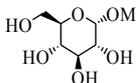
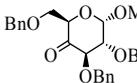
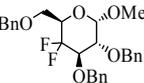
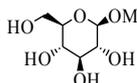
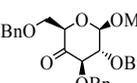
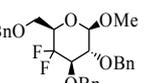
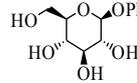
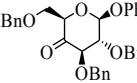
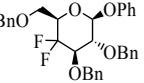
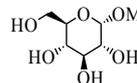
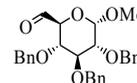
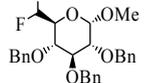
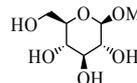
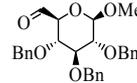
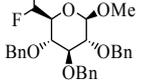
Neben der Darstellung der am anomeren Zentrum verschieden konfigurierten und verschieden substituierten, pyranosiden Ausgangsverbindungen ist die selektive Entschützung der Hydroxylfunktion, die daraufhin durch zwei Fluorsubstituenten ersetzt werden soll, ein wesentlicher Syntheseabschnitt in den aufgezeigten Synthesewegen. Die Oxidation der ungeschützten OH-Gruppe erfolgt zumeist mittels SWERN-Ansätzen schnell und kosteneffizient durchgeführt werden kann. Die dabei als Nachteil zu betrachtende Bildung des giftigen (und geruchsintensiven) Dimethylsulfids ist aber zumindest im Labormaßstab gut zu kompensieren.

Die Einführung einer Keto- (C2: **10**, **52**; C3: **69**, **87**; C4: **121**, **131**, **138**) bzw. einer Aldehydfunktion (C6: **147**) bildet die Grundlagen für die Darstellung gem-difluorierter Glycopyranoside. Als Fluorierungsmittel wird DAST gewählt, da dieses als Flüssigkeit gut handhabbar ist.

Die Umsetzung mit DAST ^[102] führt nicht in jedem Fall zu einem gem-difluorierten Produkt (Tabelle 3). Neben der Abhängigkeit der Reaktionen von verwendeter Menge an Reagens (DAST), Lösungsmittel und Reaktionstemperatur unterliegt der Erfolg der Difluorierung einer starken Abhängigkeit bzgl. der Konfiguration des anomeren Zentrums und bzgl. des Aglycons. Tendenziell ist zu erkennen, daß ein α -konfiguriertes anomeres Zentrum die Difluorierung einer Carbonylgruppe erschwert (Ausnahme: Difluorierung an C6). Da aus der Gruppe der α -D-Glycopyranoside nur die Methyl- α -D-glycopyranoside untersucht werden, ist eine Aussage bzgl. der Variation des Substituenten am α -konfigurierten anomeren Zentrum nicht möglich. Ein β -konfiguriertes anomeres Zentrum ermöglicht die zielführende Umsetzung mit DAST. Die Variation des β -anomeren Substituenten von Methyl zu Allyl oder Phenyl führt zumeist zur Erhöhung der Ausbeuten und, wie im Fall der Umsetzung des 3-Ulopyranosids **121** und 4-Ulopyranosids **131**, zur Vereinfachung der Reaktionsführung (Substitution von Benzol durch Dichlormethan; Senkung der Reaktionstemperatur von 78 °C auf Raumtemperatur). Die entsprechenden Werte für die Ausbeuten der Difluorierung und die Gesamtausbeuten des Syntheseabschnittes können Tabelle 3 entnommen werden.

2.6 Glycoside - vergleichende Betrachtungen

Tabelle 3: Vergleichende Betrachtungen – Difluorierung.

Ausgangsstoff	Ulose	Produkt	Stufen	Ausbeute (Reakt. mit DAST)	Gesamtausbeute
 6	 10	 11	4	77.8 %	17.2 %
 48	 52	 53	4	76.0 %	16.4 %
 6	 69	 70	4	25.2 %	11.4 %
 48	 87	 88	4	17.1 % / 55.2 % (in C ₆ H ₆ / in CH ₂ Cl ₂)	11.4 % / 19.3 % (in C ₆ H ₆ / in CH ₂ Cl ₂)
 5	 121	 122	3	0	
 5	 126	 127	5	0	
 6	 131	 132	5	43.1 %	16.5 %
 134	 138	 139	5	39.0 %	6.7 %
 5	 147	 149	5	50.8 %	23.4 %
 6	 154	 155	5	0	

2.6.2 Charakterisierung der gem-difluorierten Verbindungen

Zur analytischen Aufklärung bzw. zur Bestätigung der mutmaßlichen Struktur der synthetisierten Verbindungen dienen stets ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen in Kombination mit den dazugehörigen ^1H - ^1H -COSY- bzw. ^1H - ^{13}C -HETCOR-Spektren, die der genauen Identifizierung der beobachteten Signale dienen. Zudem werden IR-, UV-, Drehwert- und ESI-MS-Messungen durchgeführt. Im Fall der fluorierten Verbindungen sind zum einen deutliche Veränderungen der chemischen Verschiebung δ hin zu niedrigerem Feld und Aufspaltungen der ^1H -NMR-Signale zu beobachten, zum anderen treten sowohl in den ^{13}C - als auch in den ^{19}F -NMR-Spektren für geminale Difluorierungen spezifische Signale auf.

Die Oxidation eines sekundären Alkohols zum Keton und dessen Umsetzung mit DAST führt zur entsprechenden geminalen Difluorverbindung. In Ermangelung von sich an der CF_2 -Gruppe befindenden Protonen, kann im ^1H -NMR der Beweis, daß eine Difluorierung stattgefunden hat, nur anhand der benachbarten Protonen (α -Stellung) geführt werden: Im hier aufgezeigten Beispiel der Fluorierung von Keton **10** zu Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (**11**) werden dafür die Protonen H-1 und H-3 betrachtet: Das Proton H-1 zeigt eine chemische Verschiebung von $\delta = 4.47$ (*d*, 1 H, $^3J_{1,\text{F}''} = 14.5$ Hz, H-1) ppm. Die Kopplungskonstante $^3J_{1,\text{F}''} = 14.5$ Hz zeugt von der Kopplung dieses Protons mit einem der beiden Fluorsubstituenten und davon, daß F'' einen Torsionswinkel von ca. 90° zu H-1 (axiale Position an C1) einnimmt. Dies bestätigt wiederum die Annahme, daß (in diesem Fall) F'' der äquatoriale Substituent an C2 ist. Demzufolge müßte F' der axiale Substituent sein, d.h. der Torsionswinkel zwischen F' und H-1 sollte ca. 180° betragen. Die dadurch bedingte Kopplungskonstante, sollte gegen 0° tendieren oder gleich 0° sein. Die Auswertung des ^1H -NMR ergibt für H-1 keine weitere Kopplungskonstante ($^2J_{1,\text{F}} \approx 0$ Hz), womit auch diese Annahme bestätigt ist (Abb. 59 links).

Eine ebenso geführte Argumentation unter Verwendung des Protons H-3 ist für Verbindung **11** nicht möglich, da H-3 in ein nicht auswertbares Multiplett mit H-4 und H-6" ($\delta = 3.91 - 3.79$ (*m*, 3 H, H-4 & H-3 & H-6") ppm) involviert ist, die entsprechenden Kopplungskonstanten somit nicht ermittelt werden können. Das ^{19}F -NMR-Spektrum zeigt zwei verschiedene Multipletts (1 x *dd* und 1 x *ddd*). Eine der Kopplungskonstanten entfällt jeweils auf die Kopplung der beiden Fluorsubstituenten untereinander ($^2J_{\text{F}'',\text{F}'}$). Wie auch im ^1H -NMR ist keine Kopplung zwischen F'' und H-1 erkennbar ($^3J_{1,\text{F}''} \approx 0$ Hz), während die Kopplungen zwischen F' und H-1 ($^3J_{\text{F}',1} = 14.5$ Hz) und H-3 ($^3J_{\text{F}',3} = 19.8$ Hz) (Abb. 60 Links) deutlich zu erkennen sind.

Die Auswertung für die Difluorierung der Positionen C3 und C4 erfolgt analog.

2.6 Glycoside - vergleichende Betrachtungen

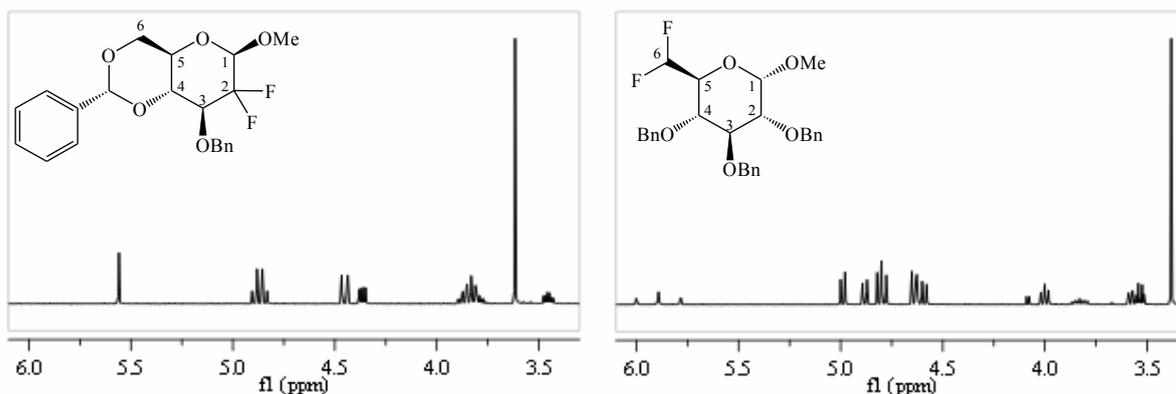


Abbildung 59: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **11** (links) und **149** (rechts)
(500 MHz, CDCl_3 , 27 °C)

Die Oxidation des primären Alkohols **146** zur Aldehydverbindung **147** und die anschließende Umsetzung mit DAST führen zu dem geminal difluorierten Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (**149**). An dem die beiden F-Substituenten tragenden Kohlenstoff befindet sich im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Umsetzung der sekundären Alkohole ein weiteres Proton (H-6). Im ^1H -NMR-Spektrum zeigt H-6 bei der chemischen Verschiebung von $\delta = 5.89$ (*dd*, 1 H, $^2J_{6,\text{F}''} = 54.4$ Hz & $^2J_{6,\text{F}'} = 54.5$ Hz, H-6) ppm die für $^1J_{\text{H},\text{F}}$ typischen Kopplungskonstanten von ca. 50 Hz (Abb. 61 rechts). Die Annahme, daß das Proton H-6 zuzuordnende Signal nicht ein Triplett *t*, sondern das beschriebene doppelte Dublett *dd* ist, daß die beiden Fluoratome in diesem Fall also magnetisch inäquivalent sind, kann anhand des ^1H -NMR-Spektrums nicht eindeutig bestätigt werden. Die im ^{19}F -NMR ersichtliche Aufspaltung in zwei separate Signale (je eines für F'' und F') führt zum eindeutigen Beweis der Inäquivalenz (Abb. 60 rechts) ($\delta = -132.46$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}',5} = 8.81$ Hz

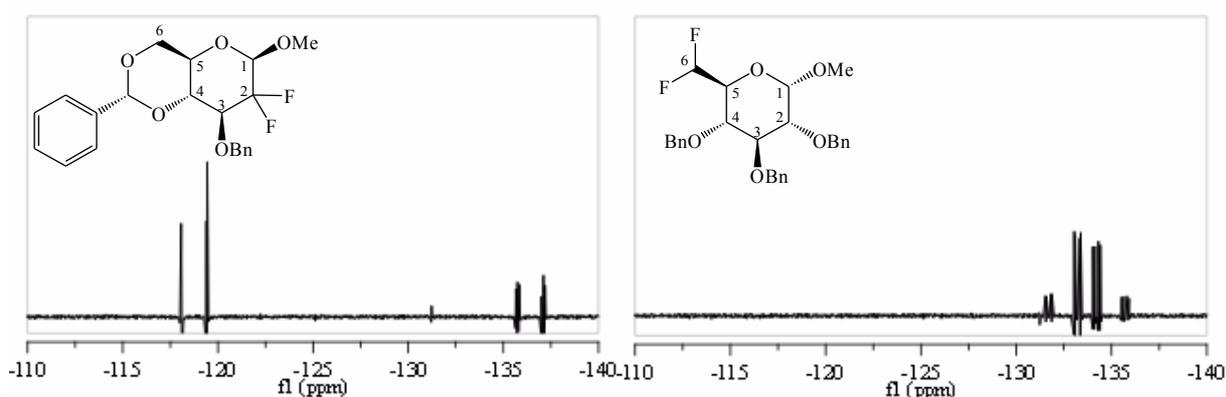


Abbildung 60: Vergleich der ^{19}F -NMR-Spektren der Verbindungen **11** (links) und **149** (rechts)
(188 MHz, CDCl_3 , 27 °C)

& $^2J_{\text{F}',6} = 54.4$ Hz & $^2J_{\text{F}',\text{F}''} = 283.4$ Hz, F''), -134.97 (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}',5} = 18.3$ Hz & $^2J_{\text{F}',6} = 54.5$ Hz & $^2J_{\text{F}',\text{F}''} = 283.4$ Hz, F') ppm).

Werden für die dargestellten Difluorverbindungen Standard- ^{13}C -NMR-Messungen (1.000 – 2.000 Scans) durchgeführt, so kann das die beiden Fluorsubstituenten tragende Kohlenstoffatom bzw. dessen Signal nicht beobachtet werden. Erst durch die deutliche Verlängerung der Anzahl der Messungen auf durchschnittlich 20.000 Scans (in einigen Fällen sind Maximalwerte von bis zu 50.000 Scans notwendig) können diese Signale beobachtet und ausgewertet werden.

Die an C2 geminal difluorierte Verbindung **11** zeigt im ^{13}C (APT) ein doppeltes Dublett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 116.0$ (*dd*, $^1J_{1,\text{F}} = 254.6$ Hz & $^1J_{1,\text{F}} = 258.7$ Hz) ppm. Dieses kann aufgrund der für CF_2 -Gruppen typischen Kopplungskonstante $^1J_{1,\text{F}}$ von ca. 250 Hz und aufgrund mangelnder Korrelation(en) mit einem Proton (im ^1H - ^{13}C -HETCOR) dem Kohlenstoffatom C2 zugeordnet werden. Die benachbarten Kohlenstoffatome C1 und C3 bewirken Dubletts mit entsprechend kleineren Kopplungskonstanten ($\delta = 100.2$ (*dd*, $^2J_{1,\text{F}} = 19.9$ Hz & $^2J_{1,\text{F}} = 28.0$ Hz, C1), 77.6 (*d*, $^2J_{3,\text{F}} = 20.2$ Hz, C3) ppm) (Abb. 61 links).

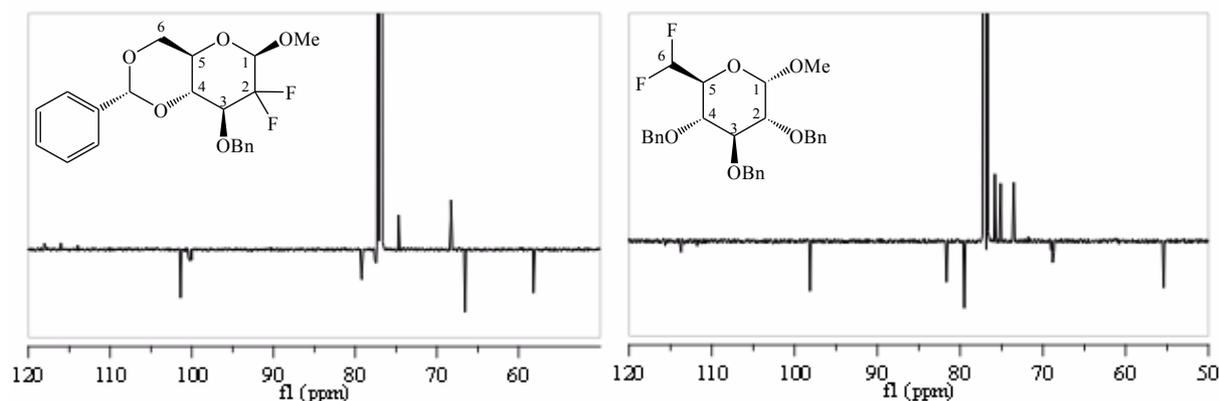


Abbildung 61: Vergleich der ^{13}C (APT)-NMR-Spektren der Verbindungen **11** (links) und **149** (rechts)
(500 MHz, CDCl_3 , 27 °C)

Die an C6 geminal difluorierte Verbindung **149** zeigt im ^{13}C (APT) ebenfalls ein doppeltes Dublett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 113.7$ (*dd*, $^1J_{6,\text{F}} = 247.3$ Hz & $^1J_{6,\text{F}} = 243.9$ Hz) ppm. Aufgrund der Kopplungskonstante von ca. 250 Hz und der im ^1H - ^{13}C -HETCOR ersichtlichen Korrelation mit Proton H-1 ist dieses Multiplett dem Kohlenstoffatom C6 zuzuordnen. Das benachbarte Kohlenstoffatom C5 zeigt ebenfalls eine Aufspaltung in ein *dd* ($\delta = 68.8$ (*dd*, $^2J_{5,\text{F}} = 19.9$ Hz & $^2J_{5,\text{F}} = 20.2$ Hz, C5) ppm) (Abb. 61 rechts).

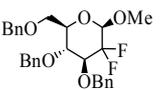
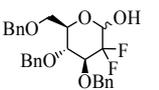
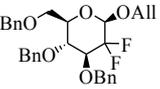
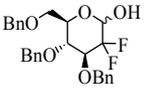
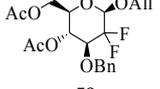
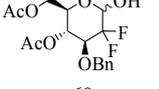
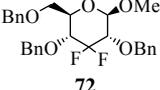
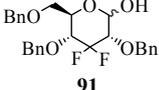
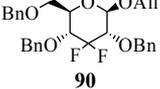
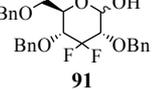
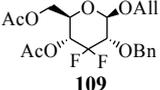
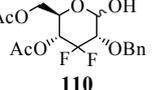
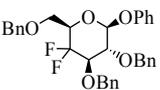
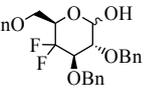
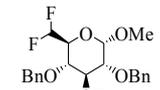
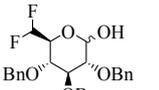
2.6.3 Glycosidspaltung an gem-difluorierten Hexopyranosiden

Ein essentieller Syntheseabschnitt ist die Spaltung der glycosidischen Bindung an den gem-difluorierten Hexopyranosiden. Nur im Fall des an C6 difluorierten Glucopyransides **149** gelingt die Glycosidspaltung unter säurekatalytischen Bedingungen in einer Mischung von Eisessig und 4 N H_2SO_4 bei einer Temperatur von 85 °C. Im Fall der Methyl- β -D-

2.6 Glycoside - vergleichende Betrachtungen

glycopyranoside **14** und **72**, sowie im Fall der Allyl- β -D-glycopyranoside **55**, **59**, **90** und **109** und des Phenyl- β -D-xylo-hexopyranosides **139** führt der Versuch der säurekatalytischen Glycosidspaltung zu keinerlei Umsetzung oder, bei Verschärfung der Reaktionsbedingungen, zur Zersetzung des Ausgangsstoffes. Die große Stabilität der glycosidischen Bindung ist weniger sterischen Effekten als einer zusätzlichen Stabilisierung durch die sich in Nachbarschaft (α , β oder γ) befindende CF_2 -Gruppierung geschuldet.

Tabelle 4: Glycosidspaltung an gem-difluorierten Hexopyranosiden

Ausgangsstoff	Produkt	Ausbeute	Anmerkung
 14	 12	0	Zersetzung
 55	 12	64.1 %	PdCl_2 in MeOH
 59	 60	73.4 %	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, MeOH
 72	 91	0	Zersetzung
 90	 91	99.7 %	PdCl_2 in MeOH
 109	 110	0	Zersetzung
 139	 140	0	Zersetzung
 149	 156	79.5 %	$\text{AcOH} / 4 \text{ N H}_2\text{SO}_4$

Das Vorhandensein eines Allylethers am anomeren Zentrum bietet zusätzlich die Möglichkeit, die Glycosidspaltung übergangsmetallkatalysiert durchzuführen. Die so synthetisierten Pyranosen sind in Tabelle 4 gelistet.

3 Miglitolderivate

3.1 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung monofluorierter Miglitol-Derivate

Das Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit ist die Synthese von Vorstufen (Alkohole) (mono-)fluorierter Miglitolderivate und deren Umsetzung. Zudem gilt es zu untersuchen, ob die Möglichkeit der Oxidation dieser Vorstufen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen besteht. Als Ausgangspunkt der Synthese soll das in ausreichenden Mengen vorhandene Miglitol **III** dienen.

Als Fluorierungsmittel wird erneut DAST zur Anwendung kommen. Um damit selektive Monofluorierungen zu bewerkstelligen, ist es notwendig, durch eine speziell für Miglitol **III** zugeschnittene Schutzgruppenstrategie die zu substituierende Hydroxylfunktion selektiv zu entschützen. Hierbei ist zu beachten, daß Miglitol **III** kein glycosidisches Acetal enthält; es handelt sich, bezogen auf das Grundgerüst, also um einen Piperidinring. Zudem sind im Gegensatz zu den im Rahmen dieser Arbeit bearbeiteten Hexopyranosiden neben den drei sekundären auch zwei primäre Hydroxylgruppen vorhanden. Eine Unterscheidung dahingehend, ob eine Reaktion selektiv an einer der sekundären oder einer der primären OH-Gruppen stattfinden wird, ist weiterhin prinzipiell möglich. Reaktivitätsunterschiede der beiden primären Hydroxylfunktionen untereinander werden allerdings kaum zu erwarten sein. Desweiteren ist dem im Ring enthaltenen, tertiären Stickstoffatom Beachtung zu schenken. Tertiäre Stickstoffverbindungen können vergleichsweise leicht alkyliert und im Anschluß daran zudem eliminiert werden (HOFFMANN-Eliminierung).

Dies führt unweigerlich zur Öffnung des Piperidinringes und damit zum Verlust des zu erhaltenden Grundgerüsts. Grundsätzlich sollen die im Folgenden graphisch dargestellten Retrosynthesen Anwendung finden.

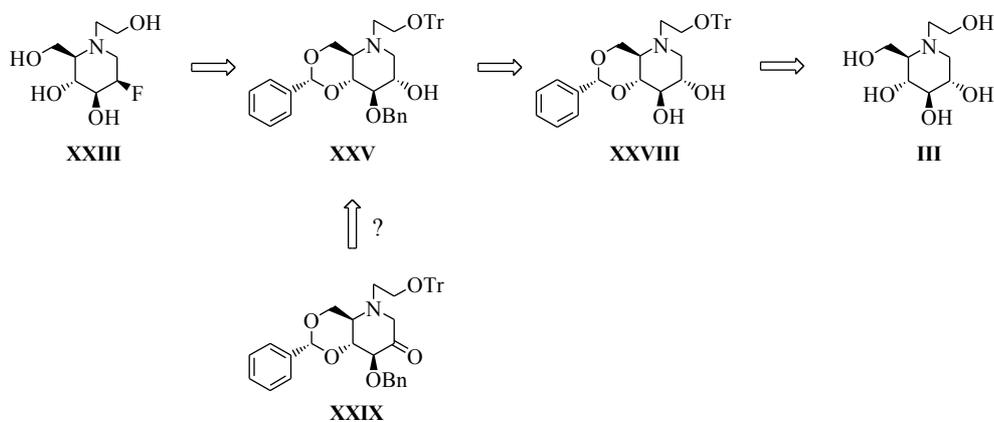


Abbildung 62: Retrosynthese von **XXIII**

Die an C2- oder C3-fluorierten Derivate **XXIII** bzw. **XXIV** sollen aus den entsprechenden Alkoholen **XXV** bzw. **XXVI** generiert werden können. Die Alkohole sollten aus der Monobenzilylierung des Diols **XXVII** hervorgehen, welches seinerseits durch den selektiven Schutz der Hydroxylgruppen an C4 und C6 in Form eines Benzylidenacetals und die Schützung der Ethylen-C2-Position als Tritylether **XXVIII** gebildet wird (Abb. 62 und Abb. 63) (Ketoverbindungen: **XXIX**, **XXX**).

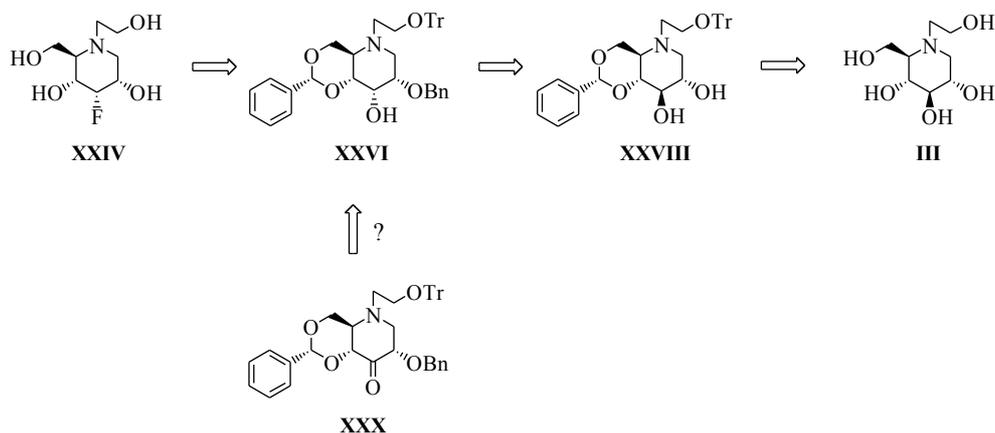


Abbildung 63: Retrosynthese von **XXIV**

Das C4-fluorierte Derivat **XXXI** soll aus dem Alkohol **XXXII** gebildet werden, welcher wiederum durch die reduktive Spaltung des Benzylidenacetals **XXXIII** dargestellt werden soll. Benzylidenacetal **XXXIII** sollte aus der Veretherung oder Veresterung der in Verbindung **XXVIII** ungeschützten sekundären Hydroxylfunktionen (HO-C(2), HO-C(3), HO-Ethylen-C(2)) hervorgehen.

Durch die Variation des Reduktionssystems bei der Umsetzung des Benzylidenacetals **XXXIII** sollte es möglich sein, den als Ausgangsstoff für die Synthese des an C6 monofluorierten Derivates **XXXIV** dienenden Alkohol **XXXV** darstellen zu können (Abb 64) (Ketoverbindung: **XXXVI** bzw. Aldehydverbindung: **XXXVII**).

3.1 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung monofluorierter Miglitol-Derivate

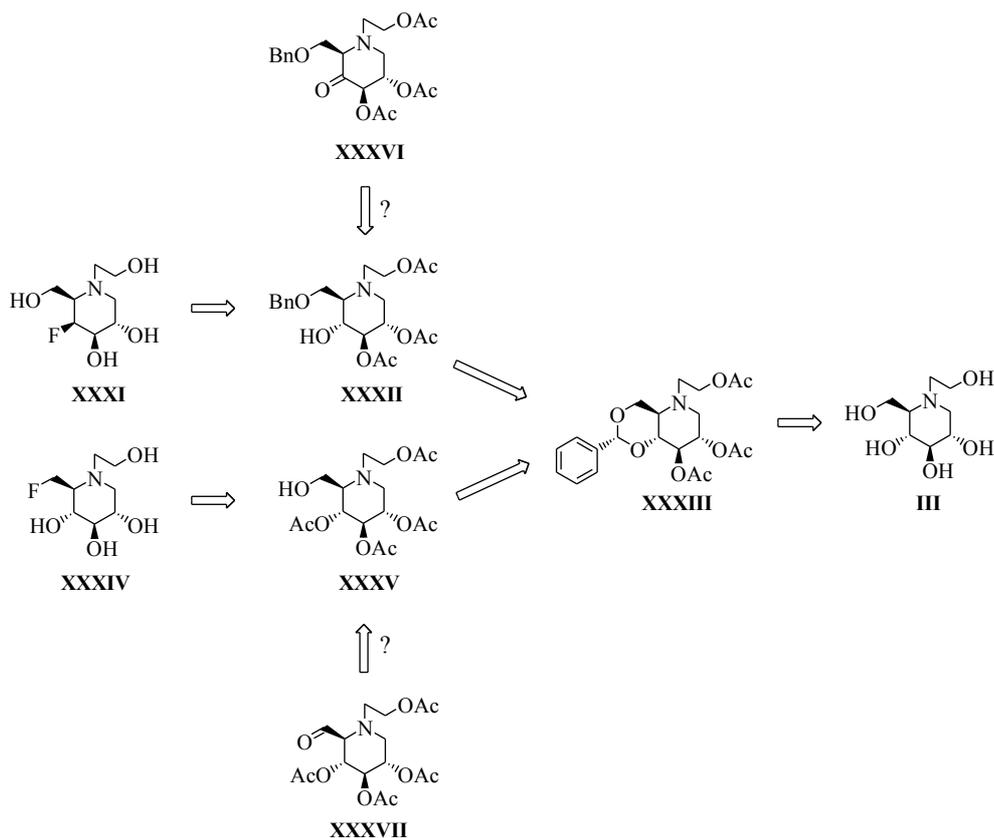


Abbildung 64: Retrosynthese von **XXXI** und **XXXIV**

Die Darstellung der Ethylen-C2-fluorierten Verbindung **XXXVIII** soll durch die Umsetzung des Alkohols **XXXIX** erfolgen. Dieser könnte durch Spaltung des Tritylethers **XL** erhalten werden. Der vollständig geschützte Tritylether **XL** würde aus dem an HO-C(2) und HO-C(3) ungeschützten Tritylether **XXVIII** zugänglich sein, welcher seinerseits durch Veretherung mit Tritylchlorid dargestellt wird (Abb. 65) (Aldehydverbindung: **XLI**).

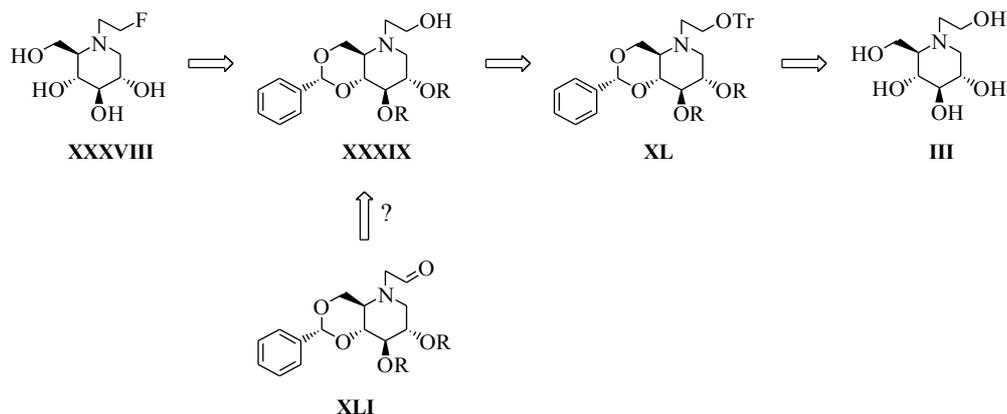


Abbildung 65: Retrosynthese von **XXXVIII**

3.2 Darstellung und Umsetzung eines 2-Desoxy-2-fluor-2-epi- und eines 3-Desoxy-3-fluor-3-epi-Miglitolderivates

3.2.1 Darstellung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**170**) und 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-1,5-imino-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-D-glucitol (**169**)

Als Ausgangspunkt für die Darstellung der an C2 bzw. C3 fluorierten 2-epi- bzw. 3-epi-Miglitolderivate **173** und **175** entsprechend der vorgeschlagenen Synthesewege (Abb. 62 und Abb. 63, Abschnitt 3.1) dient N-(2-Hydroxyethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol (Miglitol) (**166**). Vorversuche zeigen, daß eine selektive Monotriptylierung einer der beiden primären Hydroxylfunktionen (C6-OH bzw. Ethylen-C2-OH) nicht möglich ist. Neben den jeweils monotriptylierten Verbindungen enthält die Reaktionslösung stets die ditriptylierte Verbindung. Zudem beträgt der maximal erreichte Umsatz 40 %. Aufgrund dessen wird die Möglichkeit der Triptylierung^{[118], [132], [133]} an dieser Stelle zurückgestellt.

Die Umsetzung von Miglitol (**166**) mit Benzaldehyddimethylacetal^{[111], [112]} zum entsprechenden 4,6-O-Benzylidenacetal **167** gelingt nicht. Auch die Variation der verwendeten (katalytischen) Menge an Säure bzw. die Variation der Säuren selbst (p-TsOH, HBF₄-Etherat) führt zu keinem positiven Ergebnis. Der Umsatz mit Benzaldehyd und wasserfreiem Zink(II)chlorid^{[170], [171], [172], [173]} bei 50 °C ergibt hingegen das gewünschte Produkt **167** in einer sehr guten Ausbeute von 90.0 %. Die Veretherung der nun verbliebenden primären Hydroxylfunktion an Ethylen-C2 gelingt mit Tritylchlorid in Pyridin^{[118], [132], [133]} (**168**).

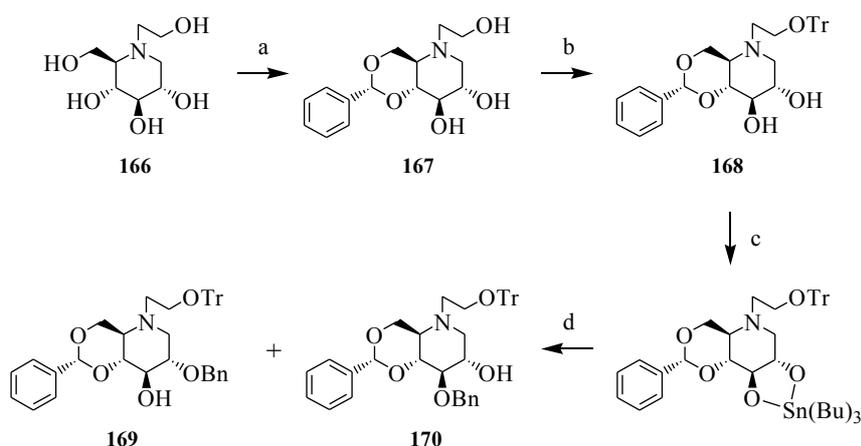


Abbildung 66: Synthese der sekundären Alkohole **169** und **170**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Benzaldehyd, ZnCl₂, 50 °C (90.0 %); (b) TrCl, DMAP, Pyridin, 50 °C (23.7 %); (c) (Bu₃Sn)₂O, Toluol, dann **168**; (d) BnBr, 90 °C (51.4 % für **169**; 13.6 % für **170**).

3.2 Darstellung und Umsetzung eines 2-Desoxy-2-fluor-2-epi- und eines 3-Desoxy-3-fluor-3-epi-Miglitolderivates

Der anschließende Versuch der Monobenzilylierung unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse (Benzylbromid / NaOH / TBAHS / CH₂Cl₂ / H₂O) ^[113] mißlingt. Die Annahme, daß die, wenn auch nur schwach basischen Bedingungen der Phasentransferkatalyse zu einer Fragmentierung des Moleküls führen, wird durch Versuche, in denen **166** mit verschiedenen konzentrierten Lösungen von Natriumhydroxid bei Raumtemperatur gerührt wird, untermauert. Definierte Reaktionsprodukte können nicht isoliert und damit auch nicht charakterisiert werden. Das Vorhandensein eines tertiären Stickstoffatoms im Ausgangsstoff läßt aber die Vermutung zu, daß es zu einer HOFFMANN-Eliminierung gekommen sein könnte.

Die Umsetzung des Diols **168** mit Bis(tri-n-butylzinn)oxid führt zu einer zinnorganischen Verbindung, die *in situ* mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht wird und zu einem Produktgemisch bestehend aus 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**170**) und dem an HO-C(2) ungeschützten Derivat **169** führt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden **169** und **170** in einer Gesamtausbeute von 65 % und einem Verhältnis von 1 : 3.8 erhalten (Abb. 66).

3.2.2 Darstellung und Umsetzung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,2,5-tridesoxy-2-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (**171**) und 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-allitol (**174**)

Die Umsetzung des Alkohols **170** mit DAST ^[102] in Dichlormethan gelingt in guter Ausbeute von 69.8 %. NMR-Untersuchungen an der an C2 fluorierten Verbindung **171** zeigen deutlich die für ²J_{H,F} und ¹J_{C,F} typischen Werte (³J_{2,F} = 49.9 Hz, H-2; ¹J_{2,F} = 177.3 Hz, C2).

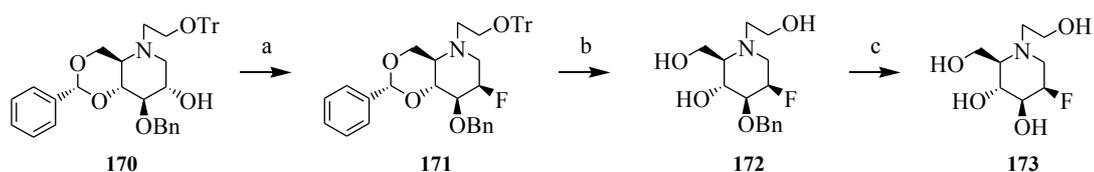


Abbildung 67: Synthese des 1,5-Imino-D-mannitols **171** und Umsetzung zu 2-Desoxy-2-fluor-2-epi-Miglitol **173**
Reagenzien und Bedingungen: (a) DAST, CH₂Cl₂, RT (69.8 %); (b) AcCl, MeOH, RT (99.7 %); (c) Pd/C, MeOH, RT (68.0 %).

Die Entschützung der fluorierten Verbindung **171** erfolgt in zwei Teilschritten: Zunächst werden unter Säurekatalyse (MeOH + AcCl) sowohl das 4,6-O-Benzylidenacetal als auch der Tritylether ^[169], ^[118] gespalten. Hierbei entsteht Verbindung **172**. Danach wird der verbliebene, die HO-C(3) schützende Benzylether den Bedingungen der Hydrogenolyse bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.57 atm unterworfen. 1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (**173**) wird, über sechs Synthesestufen gesehen, in einer

Ausbeute von 1.4 % erhalten (Abb. 67).

Wird Alkohol **169** mit DAST zur Reaktion gebracht, entsteht die monofluorierte Verbindung **174** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die analog der Umsetzung von Verbindung **171** (Abschnitt 3.2.2) erfolgende säurekatalytische Abspaltung der 4,6-O-Benzyliden- und der Tritylschutzgruppe führt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes. Der Versuch der Entschützung unter den Bedingungen der Hydrogenolyse (H_2 , Pd/C) ^{[125], [126], [127]} führt ebenfalls zu keinem definierten Produkt (Abb. 68).

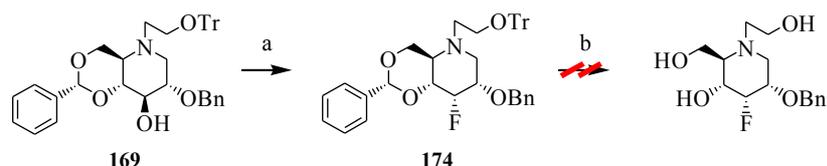


Abbildung 68: Synthese und Versuch der Umsetzung des 1,5-Imino-D-allitols **169**

Reagenzien und Bedingungen: (a) DAST, CH_2Cl_2 , RT (99.7 %); (b) AcCl, MeOH, RT (99.7 %) / Pd/C, MeOH, RT (68.0 %).

3.3 Darstellung und Umsetzung eines 4-Desoxy-4-fluor-4-epi- und eines 6-Desoxy-6-fluor-6-epi-Miglitolderivates

3.3.1 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**178**)

Als Grundlage für die Darstellung eines C4-fluorierten 4-epi-Miglitolderivates **181** wird das 4,6-O-Benzylidenacetal **167** dienen. Dieses soll im Folgenden reaktiv gespalten werden. Zunächst ist hierzu die Schützung der verbliebenen Hydroxylfunktionen (C2-OH, C3-OH, Ethylen-C2-OH) notwendig, um deren Einfluß auf die Reaktion zu eliminieren bzw. um mögliche Reaktionen (Fluorierungen) an diesen Positionen auszuschließen. Im Fall der Glycosidverbindungen wird zumeist der Benzylgruppe als Schutzgruppe der Vorzug gegeben, da sie weitestgehend stabil gegenüber diversen Reagenzien ist. Benzylether sind gegenüber DAST üblicherweise stabil. Die Einführung von Benzyletherfunktionen stellte sich allerdings als nicht durchführbar heraus: Sowohl die basische Veretherung unter Verwendung von Natriumhydrid und Benzylbromid in DMF ^{[118], [132], [133]} als auch die im sauren Milieu unter dem Einfluß von Benzyltrichloroacetimidat ^{[174], [175]} stattfindende Benzylierung in verschiedenen Lösungsmitteln (Dichlormethan, DMF, CH_2Cl_2 / DMF, Dioxan) führen unter verschiedensten Reaktionsbedingungen lediglich zur Zersetzung des Ausgangsstoffes. Dementsprechend muß eine andere Schutzgruppenfunktion gewählt werden.

Ogleich sie gegenüber Säuren und Reduktionsmitteln labil sein können und sie eine deutlich

3.3 Darstellung und Umsetzung eines 4-Desoxy-4-fluor-4-epi- und eines 6-Desoxy-6-fluor-6-epi-Miglitolderivates

erhöhte Instabilität gegenüber DAST zeigen sollten, fällt die Wahl auf Acetylgruppen. Die Veresterung der in Triol **167** ungeschützten Hydroxylgruppen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ^{[128], [129]} führt in einer Ausbeute von 84.2 % zu Verbindung **177**.

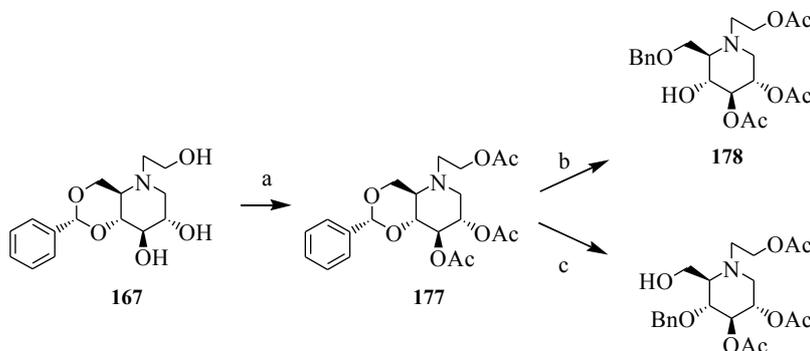


Abbildung 69: Synthese des sekundären Alkohols **178**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ac₂O, Pyridin, RT (84.2 %); (b) NaBH₃CN, F₃CSO₃H, THF, 0 °C (89.4 %); (c) Abschnitt 3.3.3.

Obwohl die Reaktionszeit je nach Ansatzgröße bei Raumtemperatur bis zu vier Tagen betragen kann, wird von einer Beschleunigung der Reaktion durch Erhöhung der Temperatur oder Vergrößerung der zugesetzten Menge an Essigsäureanhydrid verzichtet, um zur Zersetzung führende Nebenreaktionen nicht zu begünstigen.

Die Möglichkeit, der selektiven Spaltung des in Verbindung **177** enthaltenen 4,6-O-Benzylidenacetals unter Reduktionsbedingungen, bietet sowohl einen Zugang zu dem entsprechenden, an HO-C(4) ungeschützten als auch zu dem an HO-C(6) (Abschnitt 3.3.3) ungeschützten Derivat.

Die Reduktion des 4,6-O-Benzylidenacetals **177** zum an C6 O-benzylierten Alkohol **178** erfolgt unter Verwendung des Systems Natriumcyanoborhydrid / Trifluorsulfonsäure ^[167] in THF. Trotz der im stark sauren (pH ≈ 1) geführten Reaktionsbedingungen wird keine der Acetylgruppen abgespalten und das gewünschte Produkt wird in sehr guten Ausbeuten von 89.4 % erhalten (Abb. 69).

3.3.2 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,4,5-tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**179**) und dessen Umsetzung

Die Umsetzung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**178**) mit DAST führt in 49.8 %iger Ausbeute zu Verbindung **179**. Die Labilität der Acetylfunktionen gegenüber DAST kann nicht beobachtet werden.

Die Acetylgruppen der Monofluorverbindung **179** werden anschließend säurekatalytisch gespalten. Das hierbei verwendete aus Acetylchlorid und Methanol bestehende System

erzeugt *in situ* HCl und ist als vergleichsweise mild anzusehen. Der nur noch an C6 geschützte O-Benzylether **180** wird hydrogenolytisch gespalten (H_2 , Pd/C) ^[119], ^[120]. 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**) wird in 76.7 %iger Ausbeute isoliert. Ausgehend von Miglitol **166** ergibt sich über sechs Synthesestufen eine Gesamtausbeute von 25.8 %.

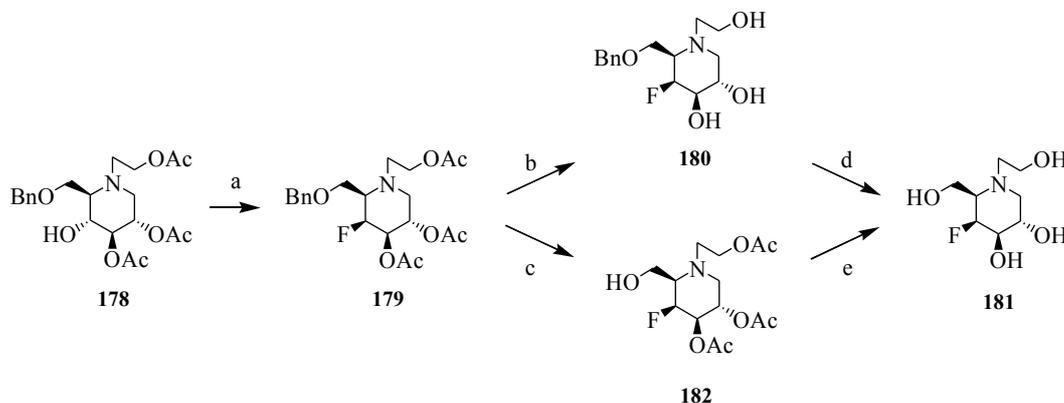


Abbildung 70: Synthese des 1,5-Imino-D-galactitols **179** und Umsetzung zu 4-Desoxy-4-fluor-4-epi-Miglitol **181**
 Reagenzien und Bedingungen: (a) DAST, CH_2Cl_2 , RT (49.8 %); (b) AcCl, MeOH, RT (53.3 %); (c) H_2 , Pd/C, MeOH, 40 °C (76.7 %); (d) H_2 , Pd(OH)₂/C, MeOH, 40 °C (60.9 %); (e) AcCl, MeOH, RT (80.1 %).

In einer Variation der Umsetzung der Monofluorverbindung **179** werden zunächst nicht die O-Acetylestere gespalten, sondern der O-Benzylether wird hydriert (Pd(OH)₂/C) ^[119], ^[120] (**182**; 60.9 %). Die anschließende Spaltung der Acetylestere erfolgt unter basischen Bedingungen mit Natriummethoxid und führt ebenso zu 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**) (80.1 %) (Abb. 70).

Die Veränderung der Reihenfolge, in der die Abspaltung der Schutzgruppenfunktionen erfolgt, bedingt eine Ausbeuteerhöhung (je sechs Stufen) von 25.8 % (1. -Ac; 2. -Bn) auf 33.1 % (1. -Bn; 2. -Ac).

3.3.3 Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**184**)

Die Darstellung der an C6 monofluorierten Verbindung 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**185**) soll ausgehend von 2,3-Di-O-acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**177**) erfolgen. Das vorhandene 4,6-O-Benzylidenacetal bietet die in Abschnitt 3.3.1 beschriebene Möglichkeit der reduktiven Spaltung ($NaBH_3CN$ / F_3CSO_3H) ^[167] zum 6-O-Benzylether **178**. 4,6-O-Benzylidenacetale können aber auch mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid ^[144] in einer Mischung von Dichlormethan und Diethylether reduktiv zu den entsprechenden 4-O-Benzylethern gespalten werden. Dieses Reduktionssystem kommt für die umzusetzende Verbindung **177** nicht in Frage, da die Acetylschutzgruppen ebenfalls der

3.3 Darstellung und Umsetzung eines 4-Desoxy-4-fluor-4-epi- und eines 6-Desoxy-6-fluor-6-epi-Miglitolderivates

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterlägen und damit deren Abspaltung induziert würde.

So wird das Benzylidenacetal **177** analog Abschnitt 3.3.1 zum 6-O-Benzylether **178** gespalten^[167] und die nun ungeschützte Hydroxylfunktion (HO-C(4)) nicht fluoriert, sondern mit Essigsäureanhydrid in Pyridin^{[128], [129]} verestert (**183**; 85.0 %). 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol **183** wird anschließend der Hydrogenolyse (H₂ / Pd/C / MeOH)^{[119], [120]} unterworfen und führt in sehr guter, 89.8 %iger Ausbeute zu Verbindung **184**. Ein bedingt durch eine mögliche Acetylgruppenwanderung zu erwartendes Auftreten einer HO-C(4) ungeschützten, C6-O-acetylierten Spezies kann nicht beobachtet werden (Abb. 71).

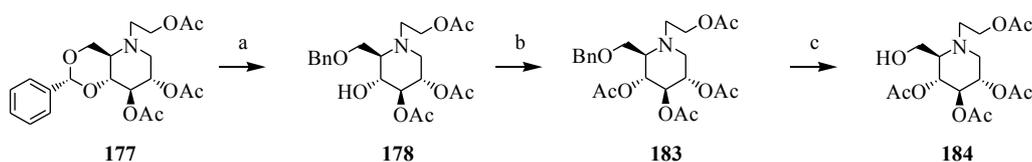


Abbildung 71: Synthese des primären Alkohols **184**

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaBH₃CN, F₃CSO₃H, THF, 0 °C (89.4 %); (b) Ac₂O, Pyridin, RT, (85.0 %); (c) H₂, Pd/C, RT (89.8 %).

3.3.4 Darstellung und Umsetzung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**185**)

Die Umsetzung des primären Alkohols **184** mit DAST^[102] in Dichlormethan bei Raumtemperatur ergibt 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**185**) (52.8 %). Auch hier kann keine Acetylgruppenwanderung beachtet werden. Bei dem isolierten Produkt handelt es sich definitiv um die peracetylierte 6-Desoxy-6-fluor-Verbindung **185**, da die für ²J_{H,F} typischen Kopplungskonstante doppelt vorhanden ist. Dies ist durch das Vorhandensein von zwei, sich am selben Kohlenstoffatom befindenden Wasserstoffsubstituenten (H-6'', H6') bedingt, die dementsprechend beide mit dem Fluor-Substituenten interagieren. Die Kopplungskonstanten betragen ²J_{6'',F} = 49.2 Hz für H-6'' und ²J_{6',F} = 46.9 Hz, H-6'. Im ¹³C-NMR-Spektrum ist eine deutliche Veränderung der chemischen Verschiebung δ hin zu einem höheren ppm-Wert und das Auftreten einer typischen Kopplungskonstante ¹J_{C,F} zu erkennen (C6 in Verbindung **184**: δ = 57.6 ppm; C6 in Verbindung **185**: δ = 81.5 (d, ¹J_{6,F} = 173.5) ppm).

Die Entschützung der peracetylierten Verbindung **185** erfolgt durch Umesterung mit Natriummethoxid in Methanol und es entsteht 1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol **186** in einer Ausbeute von 80.2 % (Abb. 72). Somit ergibt

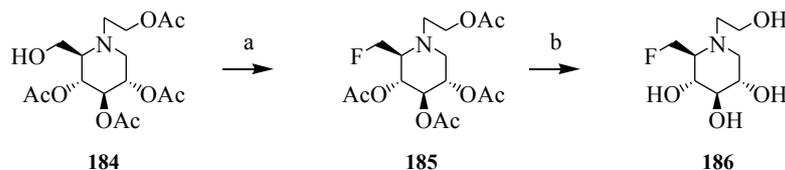


Abbildung 72: Synthese des 1,5-Imino-D-glucitols **185** und Umsetzung zu 6-Desoxy-6-fluor-Miglitol **186**
 Reagenzien und Bedingungen: (a) DAST, CH₂Cl₂, RT (52.8 %); (b) NaOMe, MeOH, RT (80.2 %).

sich für diesen sieben Stufen umfassenden, von N-(2-Hydroxyethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol (Miglitol) **166** ausgehenden Syntheseweg eine Gesamtausbeute von 21.9 %.

3.4 Darstellung und Umsetzung eines 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitols

3.4.1 Darstellung von 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**189**)

Als Ausgangspunkt für die Darstellung eines an Ethylen-C2-fluorierten Miglitolderivates **189** wird Verbindung **168** dienen (Abschnitt 3.2.1). Der Schutz der beiden verbliebenen Hydroxylfunktionen (C2-OH, C3-OH) erfolgt mit Essigsäureanhydrid in Pyridin^{[128], [129]} und führt zu der vollständig geschützten Verbindung **187**.

Um nun eine Substitution der Ethylen-C2-Hydroxylgruppe durch Fluor zu ermöglichen, ist es notwendig, den diese funktionelle Gruppe schützenden Tritylether zu spalten. Obgleich sowohl 4,6-O-Benzylidenacetale als auch Acetylgruppen säurelabil sind, gelingt die Spaltung des Tritylethers unter stark sauren, nicht wäßrigen Bedingungen (pH ≈ 1)^{[169], [118]} ohne Verlust anderer Schutzgruppen in sehr guten Ausbeuten von 78.8 % (**188**) (Abb. 73).

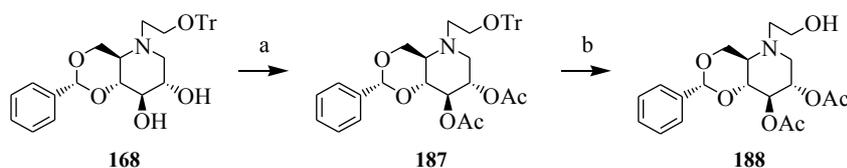


Abbildung 73: Synthese des primären Alkohols **188**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ac₂O, Pyridin, RT (50.4 %); (b) p-TsOH, MeOH / CH₂Cl₂, RT (78.8 %).

3.4.2 Darstellung von 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**190**)

Die Umsetzung des Alkohols **188** mit DAST^[102] in Dichlormethan ergibt die monofluorierte Verbindung **189** (79.6 %). Ein anhand von NMR-Daten geführter Nachweis dafür, daß die Fluorierung an Ethylen-C2-OH stattgefunden hat, kann nur aufgrund der ¹³C-NMR-Daten erfolgen. Die Protonen (Ethylen-H-2'', Ethylen-H2'), die im ¹H-NMR die spezifische

3.4 Darstellung und Umsetzung eines 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitols

Kopplungskonstante von ca. 50 Hz zeigen sollten bzw. würden, als Multiplett auftreten ($\delta = 4.52$ (m, 2 H, Ethylen-H-2) ppm) und somit nicht auswertbar sind, zeugen sowohl die Veränderung der chemischen Verschiebung δ des Kohlenstoffatoms Ethylen-C2 (Ethylen-C2 in Verbindung **188**: 58.7 ppm; Ethylen-C2 in Verbindung **189**: 81.2 ppm) als auch die im ^{13}C -NMR-Spektrum der fluorierten Verbindung auftretende Aufspaltung dieses Kohlenstoffsignals (d , $^1J_{\text{Ethylen-C2,F}} = 169.4$ Hz) von der Richtigkeit der Annahme.

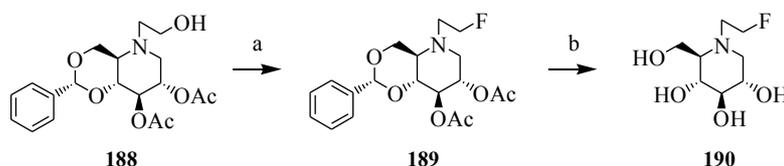


Abbildung 74: Synthese des 1,5-Imino-D-glucitols **189** und Umsetzung zu Monofluorverbindung **190**

Reagenzien und Bedingungen: (a) DAST, CH_2Cl_2 , RT (79.6 %); (b) AcCl , MeOH , RT (91.6 %).

Die Entschützung des Produktes der vorletzten Stufe erfolgt durch Zusatz von Acetylchlorid zu einer methanolischen Lösung von **189**. Nach mehrtägiger Reaktion bei Raumtemperatur und anschließender säulenchromatographischer Reinigung kann die Zielverbindung, 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol **190**, in einer Gesamtausbeute (sechs Synthesestufen) von 6.7 % isoliert werden (Abb. 74).

3.5 Untersuchung der Oxidierbarkeit der selektiv entschützten Alkohole (Miglitole) **169**, **170**, **178**, **184** und **188**

Abschließend ist die Oxidierbarkeit der in den Abschnitten 3.2.1, 3.3.1, 3.3.3 und 3.4.1 dargestellten Alkohole **169** (HO-C(3)), **170** (HO-C(2)), **178** (HO-C(4)), **184** (HO-C(6)) und **188** (HO-Ethylen-C(2)) zu untersuchen. Das Hauptaugenmerk soll hierbei auf der prinzipiellen Machbarkeit der Oxidation liegen. Dem untergeordnet ist die Reaktivität dieser Carbonylverbindungen gegenüber DAST zu untersuchen.

Die Oxidation der genannten Alkohole und erste Versuche, die daraus hervorgehenden Carbonylverbindungen in die entsprechenden gem-difluorierten, N-substituierten 1-Desoxynojirimycinderivate zu überführen, dienen der prinzipiellen Ergründung des Potentials dieses Themengebietes der Derivatisierung von Miglitol für weiterführende, nicht ausschließlich auf Mono- und Difluorierungen begrenzte Arbeiten. Sie sollen im Rahmen dieser Arbeit aber nur grundlegend erforscht werden.

Die Oxidationsversuche werden mit Dess-Martin-Periodinan^[151] unternommen, da dieses unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen die Oxidation der primären und sekundären Alkohole ermöglichen sollte. Zudem wird so gewährleistet, daß die Oxidation der primären Alkohole auf der Stufe der Aldehyde und nicht auf der der Carbonsäuren^[151] endet. Die Swern-Oxidation^{[116], [103]} wird in diesem Fall nicht angewandt, da einer der essentiellen

Reaktionsschritte die Zugabe von Triethylamin zur Reaktionslösung beinhaltet. Dies führte zur unerwünschten Abspaltung von im zu oxidierenden Molekül enthaltenen Esterschutzgruppenfunktionen.

Der sekundäre Alkohol **170** (HO-C(2)) und DESS-MARTIN-Periodinan^[151] werden in Dichlormethan bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Hierbei kommt es zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes. Weder die Erniedrigung der Reaktionstemperatur (-78 °C – RT), noch die Variation der zugesetzten Menge an DESS-MARTIN-Reagens führen zu der anvisierten Carbonylverbindung.

Der sekundäre Alkohol **169** (HO-C(3)) wird in Dichlormethan mit DESS-MARTIN-Periodinan bei Raumtemperatur gerührt. Die anschließende Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung ergibt Verbindung **193** (88.3 %).

Die Umsetzung mit DAST^[102] bei Raumtemperatur dient der Difluorierung der Carbonylverbindung **193** und ergibt die C3-gem-difluorierte Verbindung **194** in 41.8 %iger Ausbeute. Wird die Difluorverbindung **194** der Hydrogenolyse (H₂, Pd/C)^{[119], [120]} zugeführt, kommt es zur Zersetzung des Ausgangsstoffes. Aus dem erhaltenen Substanzgemisch kann die gewünschte Verbindung nicht erhalten werden.

¹⁹F-NMR-Messungen lassen den Schluß zu, daß es bei dem Versuch der Entschützung der Difluorverbindung **194** zur Eliminierung einer der beiden Fluorsubstituenten gekommen ist, da die für CF₂-Gruppierungen typische Aufspaltung nicht vorhanden ist. Stattdessen sind mehrere Multipletts mit einer maximalen Breite von 60 Hz zu erkennen, was auf das Vorhandensein mehrerer monofluorierter Verbindungen hindeutet.

In Analogie zu den Oxidationsversuchen an Alkohol **170** führt auch die Umsetzung des sekundären Alkohols **178** (HO-C(4)), sowie die der primären Alkohole **184** (HO-C(6)), **188** (HO-Ethylen-C(2)) zur Zersetzung der Ausgangsstoffe.

Somit ist die Oxidation der genannten Alkohole und damit auch deren Derivatisierung als nicht trivial einzustufen und wird in weiterführenden Arbeiten näher untersucht werden müssen.

3.5 Untersuchung der Oxidierbarkeit der selektiv entschützten Alkohole (Miglitol) 169, 170, 178, 184 und 188

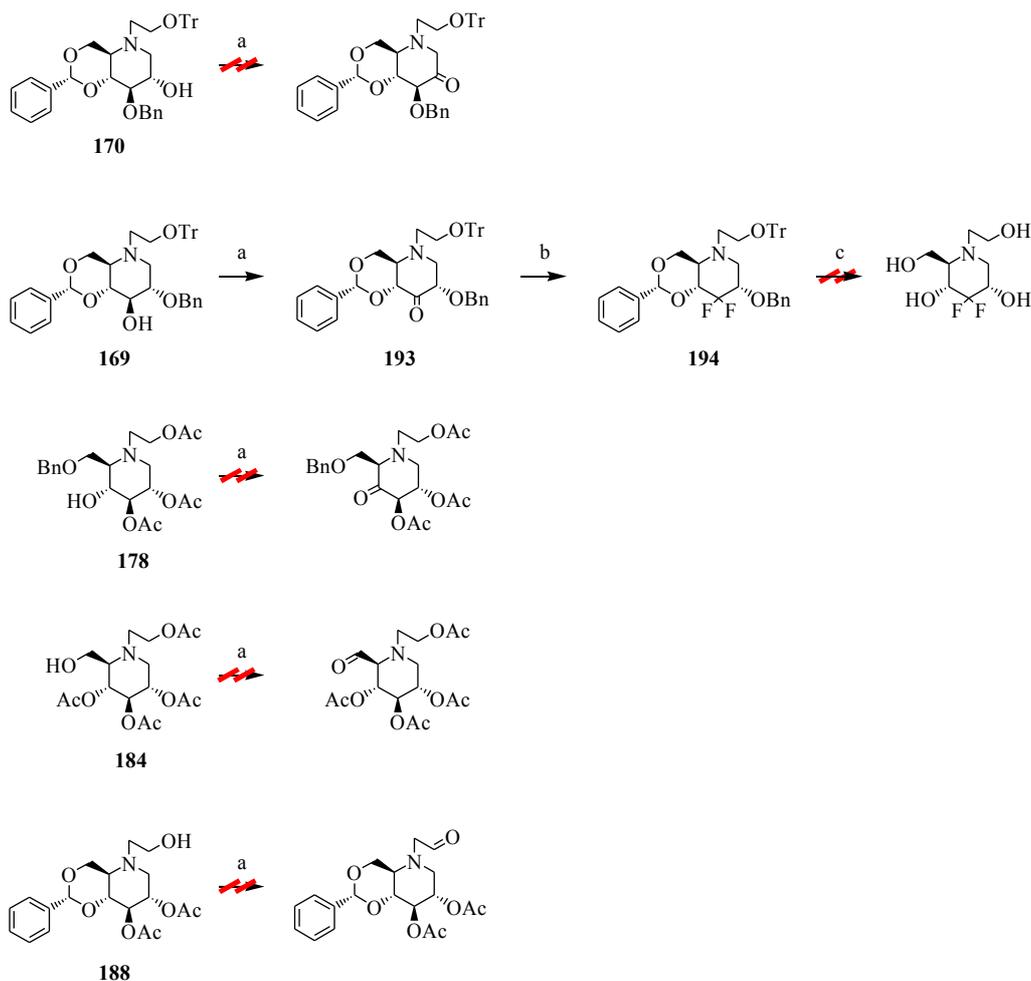


Abbildung 75: Versuch der oxidativen Umsetzung der Alkohole **169**, **170**, **178**, **184** und **188**

Reagenzien und Bedingungen: (a) DESS-MARTIN-Periodinan, RT (88.3 % für **193**); (b) DAST, CH₂Cl₂, RT (41.8 % für **194**); (c) H₂, Pd/C, MeOH, RT.

3.6 N-substituierte 1-Desoxyojirimycin-Derivate - vergleichende Betrachtungen

3.6.1 Difluorierung von Ulopyranosiden

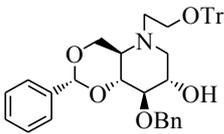
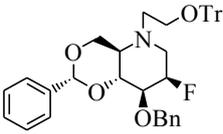
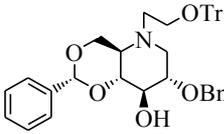
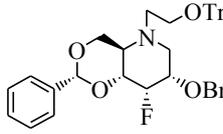
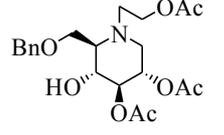
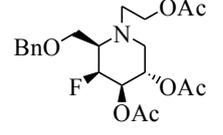
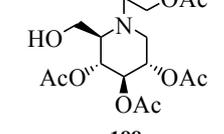
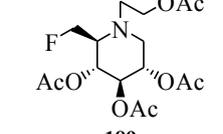
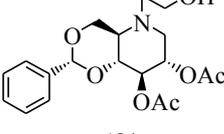
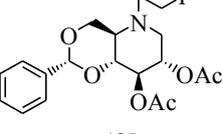
Neben der selektiven Entschützung der Hydroxylfunktion, die im Anschluß unter Inversion der Konfiguration (sofern stereogenes Zentrum) durch einen Fluorsubstituenten ersetzt werden soll, ist die Fluorierung selbst ein Schlüsselschritt in den aufgezeigten Synthesen.

Die Umsetzung mit DAST^[102] in Dichlormethan bei Raumtemperatur führt unabhängig von der bearbeiteten Position zur Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Fluoratom. Vermutlich ist die im Vergleich zu den Difluorierungen an Ulosen (Abschnitt 2.6.1) gut

3 Miglitolderivate

ablaufende Substitution unter anderem auf den fehlenden Einfluß des anomeren Zentrums zurückzuführen. Die Reaktion führt im Fall der OH-Gruppen an C2, C3 und C4 zur Inversion der Konfiguration und das entsprechende, monofluorierte und N-substituierte 1,5-Imino-D-mannitol (2-Desoxy-2-fluor-2-epi-Miglitol; **171**), 1,5-Imino-D-allitol (3-Desoxy-3-fluor-3-epi-Miglitol; **174**) bzw. 1,5-Imino-D-galactitol (4-Desoxy-4-fluor-4-epi-Miglitol; **179**) wird gebildet, die Reaktion mit den OH-Gruppen an C6 und Ethylen-C2 führt zu den entsprechenden monofluorierten Miglitolderivaten 1,5-Imino-D-glucitol (6-Desoxy-6-fluor-miglitol; **185**) und 1,5-Imino-glucitol (**189**). Die Werte für die Ausbeuten der Fluorierung und die Gesamtausbeuten der selektiven Entschützung bzw. des Syntheseabschnittes *per se* können Tabelle 5 entnommen werden (Ausgangsstoff ist in allen Fällen Miglitol **166**).

Tabelle 5: vergleichende Betrachtungen - selektive Entschützung und (Mono-)Fluorierung

Alkohol	Produkt	Ausbeute (Fluorierung)	Gesamtausbeute (Alkohol)	Gesamtausbeute (Fluorverbindg.)
 170	 171	69.8 %	2.9 %	2.0 %
 169	 174	99.7 %	10.9 %	10.9 %
 178	 179	49.8 %	67.7 %	33.7 %
 188	 189	52.8 %	51.7 %	27.3 %
 184	 185	79.6 %	8.5 %	6.7 %

3.6.2 Charakterisierung der gem-difluorierten Verbindungen

Die Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wird gleich den glycosidischen Verbindungen anhand von ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Messungen in Verbindung mit den dazugehörigen ^1H - ^1H -COSY- bzw. ^1H - ^{13}C -HETCOR-Spektren geführt. Der Vervollständigung der analytischen Daten dienend, werden zudem IR-, UV-, Drehwert- und ESI-MS-Messungen durchgeführt.

Die Umsetzung des sekundären Alkohols **178** mit DAST führt zum 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,4,5-tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**179**). Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4.70$ (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 5.3$ Hz & $^3J_{4,5} = 2.9$ Hz & $^2J_{4,F} = 47.5$ Hz) ppm kann aufgrund der Kopplungskonstante von $J = 47.5$ Hz und aufgrund der in den NMR-COSY-Spektren ersichtlichen Korrelationen Proton H-4 zugeordnet werden. Während Proton H-3 ein Multiplett bildet ($\delta = 5.17$ ppm), zeigt H-5 bei $\delta = 3.10$ ppm die folgenden Kopplungen: *dddd*, 1 H, $^3J_{5,6'} = 2.9$ Hz & $^3J_{5,4} = 5.7$ Hz & $^3J_{5,6} = 10.4$ Hz & $^3J_{5,F} = 13.1$ Hz) (Abb. 76 links). Laut ^{19}F -NMR-Spektrum kann die Kopplung $^2J_{F,4}$ ebenfalls zu einem Wert von $J = 47.5$ Hz bestimmt werden ($\delta = -188.97$ (*m*, 1 F, $^3J_{F,5} = 13.1$ & $^2J_{F,4} = 47.5$, F) ppm) (Abb. 76 rechts).

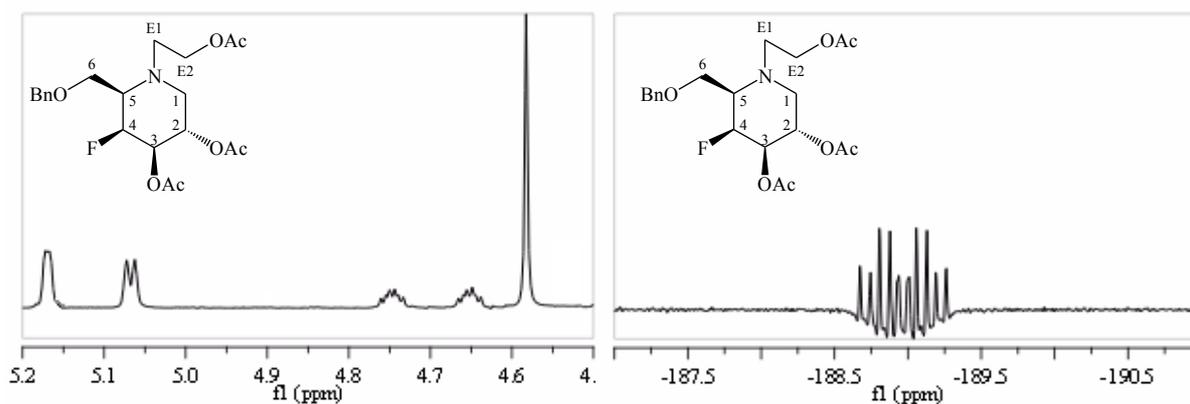


Abbildung 76: ^1H - (links) und ^{19}F -NMR-Spektrum (rechts) der Verbindung **179**.

(^1H : 500 MHz, CDCl_3 , 27 °C; ^{19}F : 188 MHz, CDCl_3 , 27 °C)

Im Vergleich zu Alkohol **178** (C4: $\delta = 70.6$ ppm) ist das Signal für C4 nach der Fluorierung (**179**) zu deutlich tieferem Feld verschoben und zudem in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^1J_{4,F} = 177.6$ Hz aufgespalten ($\delta = 91.9$ (*d*, $^1J_{4,F} = 177.6$ Hz, C4 ppm).

4 Biologische Evaluierung

4.1 Untersuchung der Glycosidaseinhibitor-Wirkung

4.1.1 Mikrotiterplattenassay

Glycosidasen katalysieren die Hydrolyse glycosidischer Bindungen. Sie beschränken ihre katalytische Wirkung allerdings nicht ausschließlich auf natürliche Kohlenhydrate und deren Derivate [176], [177], [178]. Diese Eigenschaft kann herangezogen werden, um synthetische, kommerziell erhältliche Glycoside, deren Aglycon im UV/VIS-Bereich absorbiert, für eine photometrische Bestimmung der enzymatischen Aktivität bzw. Hemmeigenschaften von Inhibitoren zu nutzen.

Das durch enzymatische Hydrolyse von 4-Nitrophenylglycosiden entstehende 4-Nitrophenol absorbiert im Bereich von $\lambda = 400 - 415 \text{ nm}$ und kann photometrisch quantitativ bestimmt werden (Abb. 77).

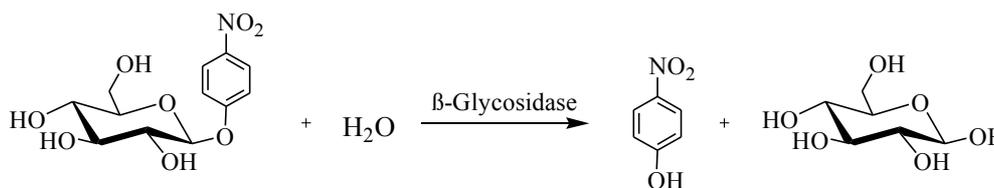


Abbildung 77: Enzymatische Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D-glucosid durch β -Glycosidase.

Das im Vorfeld dieser Arbeit in der Arbeitsgruppe entwickelte High Throughput Screening – System (HTS) ist ein vielseitig einsetzbarer Absorptionsassay für Mikrotiterplatten mit 96 Kavitäten. Dadurch wird eine schnelle Optimierung der Hydrolysebedingungen (pH-Wert, Konzentration(en), Temperatur, etc.) ermöglicht. Mit Hilfe dieses Assays wird die enzymatische Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- α/β -D-glycosiden mit der entsprechenden α/β -Glycosidase im Acetat- oder Phosphatpuffer in Anwesenheit potentieller Inhibitoren bestimmt. Nach zehnminütigem Inkubieren bei $37 \text{ }^\circ\text{C}$ wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe einer 1 M Natriumcarbonatlösung gestoppt und zugleich zu stark basischem pH-Wert verschoben. Anschließend erfolgt eine photometrische Endpunktmessung der OD-Werte, die in Relation zu einem Standard (4-Nitrophenol) gesetzt wird.

Die genauen Meßbedingungen können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Meßbedingungen.

Enzym	Substrat	Puffer	pH	v	λ
α -Glucosidase (aus <i>Bacillus stearothermophilus</i>)	4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid	Phosphatpuffer (60 mM)	6.8	37 °C	415 nm
α -Glucosidase (aus Bäckerhefe)	4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid	Phosphatpuffer (60 mM)	6.8	37 °C	415 nm
β -Glucosidase (aus Mandeln)	4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid	Acetatpuffer (50 mM)	5.0	37 °C	415 nm
β -Glucosidase (aus Mandeln)	4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid	Acetatpuffer (50 mM)	4.0	37 °C	415 nm
α -Galactosidase (aus grünen Kaffeebohnen)	4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid	Phosphatpuffer (60 mM)	6.5	37 °C	415 nm
β -Galactosidase (aus <i>E.coli</i>)	4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid	Phosphatpuffer (60 mM)	7.3	37 °C	415 nm

Um die Inhibierung der synthetisierten Verbindungen quantifizieren zu können, wird die enzymatisch katalysierte Reaktion mit mindestens drei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen vermessen. Die so ermittelten Absorptionswerte korrelieren mit dem Umsatz und können anhand einer Kalibrierungskurve in Form einer Auftragung der Absorption als Funktion der Konzentration von 4-Nitrophenol (0.025 mM, 0.05 mM, 0.1 mM, 0.5 mM, 1.0 mM) errechnet werden. Zum Zwecke des Vergleiches mit in der Literatur veröffentlichten Werte wird Miglitol (**166**) aufgrund struktureller Gemeinsamkeiten mit den zu untersuchenden potentiellen Inhibitoren als Referenz vermessen. Die Aktivität der synthetisierten Verbindungen wird zunächst in Relation zur Aktivität von Miglitol gesetzt und kann so indirekt mit Literaturwerten verglichen werden. Dabei ist zu beachten, daß relative Werte im Bereich von 1 – 100 % für eine *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % für eine *schwächere* Inhibierung verglichen mit Miglitol stehen.

4.1.2 Hemmung von α -Glucosidasen aus *Bacillus stearothermophilus* und aus Bäckerhefe

Bei den verwendeten Enzymen handelt es sich um die α -Glucosidase des *Bacillus stearothermophilus*¹ (96 U / mg; EC 3.2.1.20) und der Bäckerhefe² (5.7 U / mg; EC 3.2.1.20).

1 α -Glucosidase from *Bacillus stearothermophilus*; Firma Sigma-Aldrich.

2 α -Glucosidase from Baker yeast; Firma Sigma-Aldrich.

4.1 Untersuchung der Glycosidaseinhibitor-Wirkung

Tabelle 7: Ermittelte IC₅₀-Werte der synthetisierten Verbindungen für *Bacillus stearothermophilus*- α -Glucosidase (96 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid bei pH = 6.8.

Verbindung	IC ₅₀ (mM)	IC ₅₀ im Vgl. zu Miglitol (%) ¹
Miglitol (166)	0.17	100
107	0.84	497.3
108	10.17	6017.0
162	1.46	865.1
173	0.41	245.5
181	0.46	274.1
186	1.24	732.4
190	0.36	214.5
47	k.I. ²	k.I. ²
46	k.I. ²	k.I. ²
200	12.50	7396.3
201	0.99	586.4
66	2.25	1332.1
116	k.I. ²	k.I. ²
68 ³	0.18	109.0
118 ³	0.49	287.1

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol. ² Keine Inhibierung. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

Miglitol (**166**) sowie die in Tabelle 7 aufgeführten weiteren Verbindungen wurden auf ihre Hemmaktivitäten bezüglich der *Bacillus stearothermophilus*- und Bäckerhefe- α -Glucosidase untersucht, um den jeweiligen Wert halbmaximaler Inhibierung IC₅₀ zu bestimmen. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Miglitol (**166**) ist der potenteste Hemmer der *Bacillus stearothermophilus*- α -Glucosidase unter den hier vermessenen Verbindungen mit einem IC₅₀-Wert von 170 μ M¹. Die

¹ α -Glucosidasen: Rat intestinal maltase (EC 3.2.1.20): IC₅₀ 0.49 μ M^[62]; IC₅₀ 7.29 μ M^[180]. Rat intestinal sucrase (EC 3.2.1.48): IC₅₀ 0.19 μ M^[62]; IC₅₀ 2.99 μ M^[180]; K_i 0.086 μ M^[181]. Rat intestinal isomaltase (EC 3.2.1.10): IC₅₀ 1.10 μ M^[62]; K_i 0.36 μ M^[181]. Rat intestinal glucoamylase (EC 3.2.1.3): K_i 0.21 μ M^[181]. Rat intestinal lactase (EC 3.2.1.23): K_i 4.85 μ M^[181]. Sucrase (rel. zu Acarbose = 1): 6.0^[180].

Verbindungen **173**, **181**, **190**, **68** und **118** sind ebenfalls gute α -Glucosidase-Inhibitoren mit IC_{50} -Werten im unteren mikromolaren Bereich.

Tabelle 8: Ermittelte IC_{50} -Werte der synthetisierten Verbindungen für Bäckerhefe- α -Glucosidase (5.7 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid bei pH = 6.8.

Verbindung	IC_{50} (mM)	IC_{50} im Vgl. zu Miglitol (%) ¹
Miglitol (166)	9.88	100
107	0.84	8.5
108	2.24	22.7
162	4.36	44.2
173	2.09	21.1
181	9.56	96.8
186	k.I. ²	k.I. ²
190	16.73	169.4
47	8.22	83.2
46	k.I. ²	k.I. ²
200	1.74	17.7
201	k.I. ²	k.I. ²
66	1.83	18.5
116	4.13	41.8
68 ³	1.73	17.6
118 ³	1.73	17.6

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol. ² Keine Inhibierung. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

Im Fall der Untersuchung der Hemmung von Bäckerhefe- α -Glucosidase sind alle synthetisierten Verbindungen, mit Ausnahme der Verbindungen **186**, **46** und **201**, deutlich aktiver als Miglitol (IC_{50} 9.88 mM¹). Miglitol (**166**) einen IC_{50} von 9.88 mM. Der IC_{50} -Wert der in diesem Test untersuchten, potentesten Verbindung, 3,3-Difluor-1,3-

1 α -Glucosidasen: Rat intestinal maltase (EC 3.2.1.20): IC_{50} 0.49 μ M^[62], IC_{50} 7.29 μ M^[180]. Rat intestinal sucrase (EC 3.2.1.48): IC_{50} 0.19 μ M^[62], IC_{50} 2.99 μ M^[180], K_i 0.086 μ M^[181]. Rat intestinal isomaltase (EC 3.2.1.10): IC_{50} 1.10 μ M^[62], K_i 0.36 μ M^[181]. Rat intestinal glucoamylase (EC 3.2.1.3): K_i 0.21 μ M^[181]. Rat intestinal lactase (EC 3.2.1.23): K_i 4.85 μ M^[181]. Sucrase (rel. zu Acarbose = 1): 6.0^[180].

didesoxynojirimycin (**107**), beträgt IC_{50} 840 μ M.

4.1.3 Hemmung von β -Glucosidase aus Mandeln

Das verwendete Enzym ist β -Glucosidase aus Mandeln ¹ (8.92 U / mg; EC 3.2.1.21).

Die aus der Bestimmung der Hemmaktivität von Miglitol (**166**) sowie der aufgeführten synthetisierten Verbindungen resultierenden IC_{50} -Werte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Ermittelte IC_{50} -Werte der synthetisierten Verbindungen für Mandel- β -Glucosidase (8.92 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid bei pH = 5.

Verbindung	IC_{50} (mM)	IC_{50} im Vgl. zu Miglitol (%) ¹
Miglitol (166)	0.17	100
107	1.92	1101.6
108	k.I. ²	k.I. ²
162	12.32	7071.9
173	0.93	536.3
181	0.15	85.9
186	1.73	991.7
190	1.20	689.5
47	k.I. ²	k.I. ²
46	11.27	6468.7
200	k.I. ²	k.I. ²
201	k.I. ²	k.I. ²
66	5.64	3237.2
116	18.60	10674.2
68 ³	k.I. ²	k.I. ²
118 ³	4.75	2729.0

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol. ² Keine Inhibierung. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

Der IC_{50} -Wert von Miglitol (**166**) beträgt unter den genannten Bedingungen (Tabelle 6 und 9)

¹ β -Glucosidase from Almonds; Firma Sigma-Aldrich.

174 μM . Eine im Vergleich zu Miglitol deutliche Aktivitätssteigerung gegenüber Mandel- β -Glucosidase kann im Rahmen dieser Arbeit nur durch 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**) erreicht werden. Die für diese Verbindung ermittelte Konzentration halbmaximaler Inhibierung beträgt 150 μM (85.9 %¹ bezogen auf Miglitol).

Tabelle 10: Ermittelte IC_{50} -Werte der synthetisierten Verbindungen für Mandel- β -Glucosidase (8.92 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid bei pH = 4.

Verbindung	IC_{50} (mM)	IC_{50} im Vgl. zu Miglitol (%) ¹
Miglitol (166)	0.21	100
107	0.82	424.6
108	1.40	719.3
162	3.07	1578.8
173	2.11	1087.6
181	1.30	667.2
186	4.67	2403.7
190	5.45	2804.0
47	k.I. ²	k.I. ²
46	4.57	2353.9
200	k.I. ²	k.I. ²
201	k.I. ²	k.I. ²
66	1.76	905.9
116	k.I. ²	k.I. ²
68 ³	3.22	1660.0
118 ³	2.51	1290.7

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol. ² Keine Inhibierung. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

Eine Variation des pH-Wertes von pH = 5 zu pH = 4 erniedrigt den Umsatz des Grundassays auf 70 - 75 %, was mit einer verringerten Aktivität des Enzyms gleichzusetzen ist. Die

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol.

Aktivität des Miglitol (**166**) sinkt hierbei (IC_{50} 170 μ M (pH = 5), IC_{50} 210 μ M (pH = 4). Bei anderen Verbindungen führt die Absenkung des pH-Werte zu einer Steigerung der Aktivität. So verbessert sich der IC_{50} -Wert der Verbindung **107** von 1.92 mM auf 820 μ M (Tabelle 10). Die Steigerung der Hemmwirkung ist unter anderem auf eine veränderte Enzymaktivität zurückzuführen. Ursache dafür könnte eine aufgrund von Protonierung veränderte Enzymtasche sein oder eine im Vergleich unterschiedliche pH-Wert abhängige veränderte Faltung des Proteins.

4.1.4 Hemmung von α -Galactosidase aus grünen Kaffeebohnen

Zur Bestimmung einer potentiellen Aktivität der in Tabelle 11 aufgeführten Verbindungen als Therapeutika von *Morbus Fabry*¹ werden diese auf ihre Hemmaktivität bezüglich einer α -Galactosidase (α -Galactosidase aus grünen Kaffeebohnen² (45.63 U / mg; EC 3.2.1.22)) untersucht.

Der dabei ermittelte IC_{50} -Wert der Referenzverbindung Miglitol (**166**) beträgt 13.93 mM. Die Verbindungen **186**, **47** und **46** zeigen bei den eingesetzten Konzentrationen keinerlei Aktivität. Die anderen untersuchten Verbindungen zeigen ausnahmslos eine im Vergleich zu Miglitol deutlich gesteigerte Aktivität. Besonders niedrige IC_{50} -Werte weisen die Verbindungen **173** (1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol) und **162** (1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin) - IC_{50} 1.20 mM bzw. 3.33 mM. Die an C2 bzw. C3 geminal difluorierten 6-Amino-6,2/3-didesoxy-Verbindungen **66**, **116**, sowie **68** und **118** führen mit IC_{50} -Werten zwischen 1.39 und 4.35 mM ebenfalls zu exzellenten Ergebnissen.

1 Lysosomale Speicherkrankheit, bei der das beschädigte Gen zu einem Mangel des Enzyms α -Galaktosidase, welches beim Abbau bestimmter Fettmoleküle (Lipide) in der Zellmembran, sogenannter Glycosphingolipide, benötigt wird, führt. Als Folge bilden sich in den Zellen der Blutgefäße und der Nieren Ablagerungen des Zwischenproduktes Ceramid-Trihexosid.

2 α -Galactosidase from Green Coffee Beans; Firma Sigma-Aldrich.

Tabelle 11: Ermittelte IC₅₀-Werte der synthetisierten Verbindungen für Grüne Kaffeebohnen- α -Galactosidase (45.63 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid bei pH = 6.5.

Verbindung	IC ₅₀ (mM)	IC ₅₀ im Vgl. zu Miglitol (%) ¹
Miglitol (166)	13.93	100
107	3.30	23.7
108	9.12	65.5
162	3.33	23.9
173	1.20	8.6
181	10.91	78.3
186	k.I. ²	k.I. ²
190	3.28	23.5
47	k.I. ²	k.I. ²
46	k.I. ²	k.I. ²
200	7.50	53.8
201	14.91	107.0
66	3.75	26.9
116	4.36	31.3
68 ³	4.05	29.1
118 ³	1.39	10.0

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol. ² Keine Inhibierung. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

4.1.5 Hemmung von β -Galactosidase aus *Escherichia coli*

Zur Bestimmung einer potentiellen Aktivität der in Tabelle 12 aufgeführten Verbindungen als Therapeutika von *G_{MI}-Gangliosidosis*¹ werden diese auf ihre Hemmaktivität bezüglich einer β -Galactosidase (β -Galactosidase aus *Escherichia coli*² (165 U / mg; EC 3.2.1.23))

¹ Eine dem *Hurler-Syndrom* (lysosomale Speicherkrankheit; Ablagerung von Mucopolysacchariden im Gewebe) und *Morbus Tay-Sachs* (lysosomale Speicherkrankheit; Ablagerung des Lipids *G_{M2}-Gangliosid* im Gehirn und anderem Gewebe) ähnliche lysosomale Speicherkrankheit, bei der es in Folge eines defekten Enzyms nicht zur Spaltung des Lipids *G_{MI}-Gangliosid* sondern zu dessen Ablagerung kommt. Dadurch werden Verformungen des Skeletts und eine massive Beeinflussung des Gehirns und der inneren Organe bedingt. Meist tritt der Tod im Alter von zwei Jahren ein.

² β -Galactosidase from *Escherichia coli*; Firma Fluka.

4.1 Untersuchung der Glycosidaseinhibitor-Wirkung

untersucht.

Die potentielle Hemmaktivität der Verbindungen bezüglich β -Galactosidase spielt ebenfalls eine Rolle bei der Behandlung des *Morquio B-Syndromes*¹.

Tabelle 12: Ermittelte IC₅₀-Werte der synthetisierten Verbindungen für *E.coli*- β -Galactosidase (165 U / mg) durch Hydrolyse von 4-Nitrophenyl- β -D-galactosid bei pH = 7.3.

Verbindung	IC ₅₀ (mM)	IC ₅₀ im Vgl. zu Miglitol (%) ²
Miglitol (166)	0.19	100
107	k.I. ²	k.I. ²
108	8.90	4686.7
162	0.90	471.1
173	2.27	1196.3
181	7.20	3790.8
186	13.73	7224.6
190	3.64	1914.9
47	2.01	1058.4
46	4.34	2284.7
200	1.05	550.8
201	8.52	4483.0
66	0.51	270.8
116	2.16	1138.7
68 ³	8.42	4430.9
118 ³	0.98	515.4

¹ Im Bereich von 1 – 100 % *stärkere* Inhibierung, Werte im Bereich über 100 % *schwächere* Inhibierung im Vergleich zu Miglitol. ² Keine Inhibierung. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

Der IC₅₀-Wert des Miglitol (**166**) wird unter den genannten Bedingungen (Tabelle 6 und 12) zu IC₅₀ 190 μ M² bestimmt. Mit Ausnahme von Verbindung **107** zeigen die untersuchten

1 Lysosomale Speicherkrankheit, bei der ein erblicher Defekt im Kohlenhydratstoffwechsel in einer Einlagerung von Mucopolysacchariden und massiven Skelettfehlentwicklungen resultiert.

2 β -Galactosidase (Rinderleber): IC₅₀ 150 μ M^[62].

Verbindungen Hemmaktivität gegenüber *Escherichia coli*- β -Galactosidase; so hat beispielsweise Verbindung **66**, der stärkste Inhibitor, einen IC_{50} von 514 μ M. Dennoch zeigen die Absolutwerte, daß es sich um weniger potente Inhibitoren dieses Enzyms handelt (Tabelle 12).

4.1.6 Hemmung von α -Glucosidase aus Reis

Andere, nicht auf der Spaltung von 4-Nitrophenylglycosiden basierende Methoden zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität, beruhen auf der quantitativen Erfassung der bei der Reaktion abgespaltenen Glucose.

Die Glucosekonzentration läßt sich unter anderem mit Hilfe der nachfolgenden Methoden bestimmen.

Das Grundprinzip der GOD-Methode (GOD-Methode) beruht auf der durch das Enzym Glucose-Oxidase katalysierten Oxidation von Glucose zu Gluconsäure und H_2O_2 . In der nachfolgenden durch Peroxidase vermittelten Indikatorreaktion oxidiert H_2O_2 reduziertes Chromogen unter Bildung eines Farbkomplexes, der photometrisch gemessen wird (Abb. 78). Dabei ist die gemessene Farbintensität der Glucosekonzentration proportional.

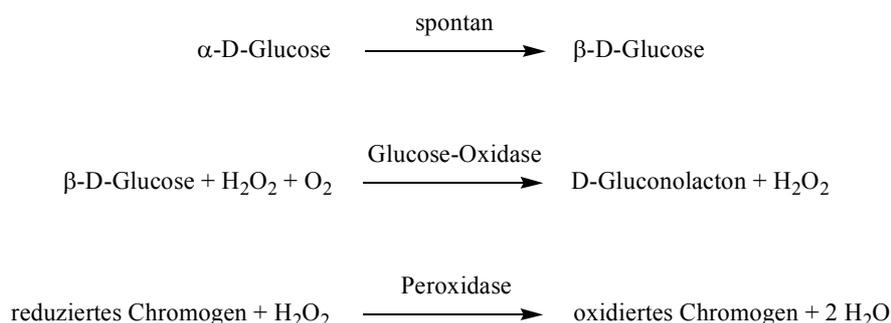


Abbildung 78: Glucose-Oxidase-Methode (GOD-Methode) zur Bestimmung von Glucose.

Die GDH-Methode (GDH-Methode) fundiert auf der durch das Enzym Glucose-Dehydrogenase vermittelten Oxidation von Glucose zu Gluconolacton. Der dabei freiwerdende Wasserstoff wird auf NAD übertragen. Dabei entstehendes $NADH_2$ wird bis zum Ende der Reaktion gemessen. Die bestimmte Extinktionszunahme ist der Glucosekonzentration in der zu untersuchenden Enzymreaktion proportional. Da Glucose-Dehydrogenase (Glucose-DH) nur β -Glucose zu reduzieren vermag, Glucose in wäßriger Lösung aber in einem Gleichgewicht zwischen α - und β -Form vorliegt, wird zusätzlich das Enzym Mutarotase zugegeben. Dieses katalysiert die Umwandlung (Mutarotation) von α - in β -Glucose (Abb. 79).

Die Phosphorylierung von Glucose in Anwesenheit von Hexokinase mit ATP zu Glucose-6-Phosphat ($ATP \rightarrow ADP$) ist die Basis der Hexokinase-Methode (HK-Methode). Glucose-6-

4.1 Untersuchung der Glycosidaseinhibitor-Wirkung

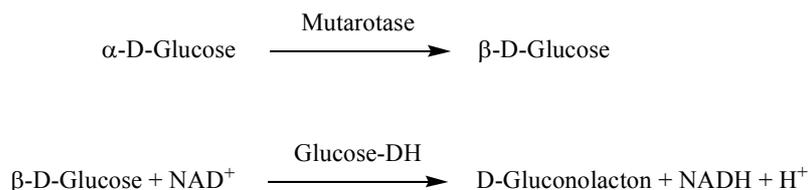


Abbildung 79: Glucose-Dehydrogenase-Methode (GDH-Methode) zur Bestimmung von Glucose

Phosphat wird anschließend in einer durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Glucose-6-PDH) enzymatisch katalysierten Reaktion zu 6-Phosphogluconat oxidiert. Vorhandenes NAD wird dabei zu NADH reduziert und kann photometrisch bestimmt werden (Abb. 80). Die photometrische Bestimmung erfolgt bei einer Wellenlänge von $\lambda = 340 \text{ nm}$, da NADH im Gegensatz zu NAD hier ein Absorptionsmaximum besitzt. Die Menge an freigesetztem NADH ist der Glucosekonzentration direkt proportional.

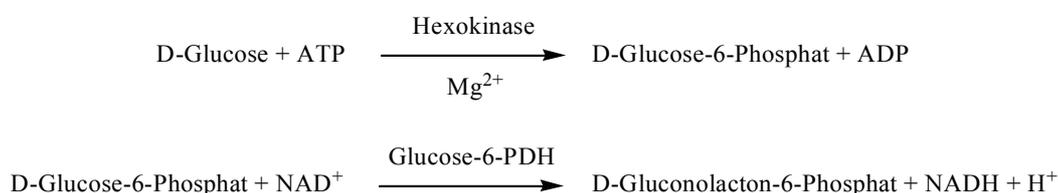


Abbildung 80: Hexokinase-Methode (HK-Methode) zur Bestimmung von Glucose.

Die Bestimmung der Hemmwirkung der Inhibitoren auf die Hydrolyse von Maltose mit α -Glucosidase aus Reis ¹ (EC 3.2.1.20) erfolgte im Rahmen der Untersuchungen innerhalb der Arbeitsgruppe mit Hilfe der letztbeschriebenen Methode, der HK-Methode.

Hierbei werden mindestens drei bzw. sechs verschiedene Konzentrationen an Inhibitor mit Enzym und Substrat bei 37 °C zehn Minuten inkubiert. Danach wird ein Glucose (HK) Assay Kit ² zupipettiert und es wird für 30 bzw. 60 Minuten bei 35 °C inkubiert. Die durch die anschließende photometrische Bestimmung ($\lambda = 340 \text{ nm}$) ermittelten Meßwerte sind der Glucosekonzentration direkt proportional. Die Berechnung erfolgt anhand einer unter selben Meßbedingungen vermessenen Kalibrierung der Optischen Durchlässigkeit als Funktion der Konzentration von NADH.

Mit Hilfe dieses Tests ergibt sich der IC_{50} -Wert des Miglitols zu $1.50 \mu\text{M}$ ³. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Verbindungen, die eine Hemmwirkung zeigen, ebenfalls IC_{50} -Werte im niedermikromolaren Bereich aufweisen (Tabelle 13). 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (**108**) mit $\text{IC}_{50} 126 \mu\text{M}$ den höchsten der ermittelten Meßwerte. Die

1 α -Glucosidase from Rice; Firma Sigma-Aldrich.

2 Firma Sigma-Aldrich.

3 α -Glucosidasen: Rice: $\text{IC}_{50} 0.15 \mu\text{M}$ ^[62]. Rat intestinal maltase (EC 3.2.1.20): $\text{IC}_{50} 0.49 \mu\text{M}$ ^[62]; $\text{IC}_{50} 7.29 \mu\text{M}$ ^[180]. Rat intestinal sucrase (EC 3.2.1.48): $\text{IC}_{50} 0.19 \mu\text{M}$ ^[62]; $\text{IC}_{50} 2.99 \mu\text{M}$ ^[180]; $\text{K}_i 0.086 \mu\text{M}$ ^[181]. Rat intestinal isomaltase (EC 3.2.1.10): $\text{IC}_{50} 1.10 \mu\text{M}$ ^[62]; $\text{K}_i 0.36 \mu\text{M}$ ^[181]. Rat intestinal glucoamylase (EC 3.2.1.3): $\text{K}_i 0.21 \mu\text{M}$ ^[181]. Rat intestinal lactase (EC 3.2.1.23): $\text{K}_i 4.85 \mu\text{M}$ ^[181]. Sucrase (rel. zu Acarbose = 1): 6.0 ^[180].

Tabelle 13: Ermittelte IC₅₀-Werte der synthetisierten Verbindungen für α -Glucosidase aus Reis (84.99 U / mg) durch Hydrolyse von Maltose bei einer Inkubationszeit von 30 min. bzw. 60 min.

Verbindung	IC ₅₀ (μ M) (30 min. Inkubation)	IC ₅₀ (μ M) (60 min. Inkubation)
Miglitol (166)	1.5	1.2
107	k.I. ¹	k.I. ¹
108	126.0	128.2
162	k.I. ¹	k.I. ¹
173	57.2	55.8
181	10.7	10.5
186	89.8	90.0
190	11.5	11.5
47	k.I. ¹	k.I. ¹
46	k.I. ¹	k.I. ¹
200	k.I. ¹	k.I. ¹
201	k.I. ¹	k.I. ¹
66	k.I. ¹	k.I. ¹
116	k.I. ¹	k.I. ¹
68 ²	k.I. ¹	k.I. ¹
118 ²	k.I. ¹	k.I. ¹

¹ Keine Inhibierung. ² Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

Verbindung **186** und **173** haben IC₅₀ von 89.9 μ M, 57.2 μ M. Die niedrigsten Konzentrationen halbmaximaler Inhibierung ergeben sich für die Verbindungen **190** und **181**. Sie erreichen Werte von IC₅₀ 11.5 μ M und 10.7 μ M. Es handelt sich somit um die Verbindungen höchster Aktivität gegenüber α -Glucosidase aus Reis.

4.2 Untersuchung der Antitumor-Wirkung - Zelltests

4.2.1 Verfahrensbeschreibung

Für die cytotoxischen Untersuchungen der synthetisierten Verbindungen wurde ein

Sulforhodamin-B-Assay (SRB-Assay) durchgeführt. Die dabei eingesetzten Zelllinien sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Die präparierten Krebszellen werden im Rahmen des angewandten Verfahrens für 96 Stunden mit den zu untersuchenden Verbindungen inkubiert. Dabei werden Konzentrationen der jeweiligen Substanz im Bereich von 3 μM bis 30 μM in Wasser, DMF oder DMSO eingesetzt. Die Messung erfolgt in Mikrotiterplatten. Der Gehalt wird nach Anfärben mit SRB anhand der optischen Dichte bestimmt, da der Farbstoff stöchiometrisch an Zellproteine gebunden wird. Durch Auftragen des Anteils der überlebenden Zellen als Funktion der Konzentration kann der IC_{50} -Wert ermittelt werden.

Tabelle 14: Eingesetzte Zelllinien.

Zelllinie	Krebszelltyp	Anzahl der eingesetzten Zellen
518A2	Melanom	1000
A549	Lunge	2500
LIPO	Bindegewebe	2000
HT-29	Dickdarm	1000
HCT-8	Dickdarm	600
HCT-116	Dickdarm	800
MCF-7	Brust	1000
A2780	Eierstöcke	1000
DLD-1	Dickdarm	2000
FADU	Kopf und Nacken	3000
A253	Kopf und Nacken	1500
A431	Gebärmutterhalskrebs	350
8505C	Dickdarm	2500
SW1736	Schilddrüse	3000
SW840	Dickdarm	2500

4.2.2 Testergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 20 Verbindungen auf ihre anticancerogene Aktivität hin getestet. Nur die Verbindungen **92**, **93** und **96** weisen einen IC_{50} -Wert von unter 30 μM auf.

Da aber auch diese Werte in einem Bereich von nur 10 – 30 μM liegen (Tab. 15), demzufolge die Grenze von 10 μM nicht unterschritten wird, wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Allerdings ist dadurch bewiesen, daß die untersuchten Verbindungen eine relativ niedrige, generelle Cytotoxizität besitzen.

Tabelle 15: Untersuchung der Antitumor-Wirkung (92, 93, 96, 100 in DMF, 95 in DMSO, alle anderen in Wasser gelöst).

Nr.	IC ₅₀ ¹ 518A2	IC ₅₀ ¹ A549	IC ₅₀ ¹ LIPO	IC ₅₀ ¹ HT-29	IC ₅₀ ¹ HCT-8	IC ₅₀ ¹ HCT-116	IC ₅₀ ¹ MCF-7	IC ₅₀ ¹ A2780	IC ₅₀ ¹ DLD-1	IC ₅₀ ¹ FADU	IC ₅₀ ¹ A253	IC ₅₀ ¹ A431	IC ₅₀ 8505C	IC ₅₀ SW 1736	IC ₅₀ SW840
107	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
108	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
162	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
173	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
181	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
186	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
190	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
47	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
46	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
200	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
201	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
66	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
116	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
68 ³	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
118 ³	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
92	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	10 - 30	k.I. ¹	10 - 30	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²
93	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²
96	10 - 30	10 - 30	10 - 30	10 - 30	10 - 30	10 - 30	10 - 30	10 - 30	k.I. ²	10 - 30	10 - 30	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	10 - 30
95	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	10 - 30	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²
100	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²	k.I. ²

¹ μM. ² Weniger als 50 % Inhibierung bei 30 μM. ³ Siehe Abschnitte 6.2.11 und 6.3.9.

5 Zusammenfassung

Kohlenhydrate und deren Konjugate mit Proteinen und Lipiden dienen nicht nur als Energiequelle und Ausgangssubstanz für die Biosynthese zahlreicher Verbindungen innerhalb des Zellstoffwechsels^{[3], [4]}, sie sind auch an wichtigen Regulations- und Aufbauprozessen beteiligt^{[5], [6], [7]}. Glycosidasen sind an einer Vielzahl wichtiger biologischer Prozesse, wie der Verdauung, der post-translationalen Transformation von Glycoproteinen und dem lysosomalen Katabolismus von Glycokonjugaten, beteiligt. Somit verfügen „carbohydrate mimics“ und Glycosidase-Inhibitoren über ein enormes therapeutisches Potential bei der Behandlung von Diabetes, Krebs, Speicherkrankheiten und anderen Krankheiten, bei denen diese Prozesse gestört sind. Pharmakologisches Interesse besteht daher in der Entwicklung neuer, nicht-toxischer Glycosidase-Inhibitoren^{[1], [2]}.

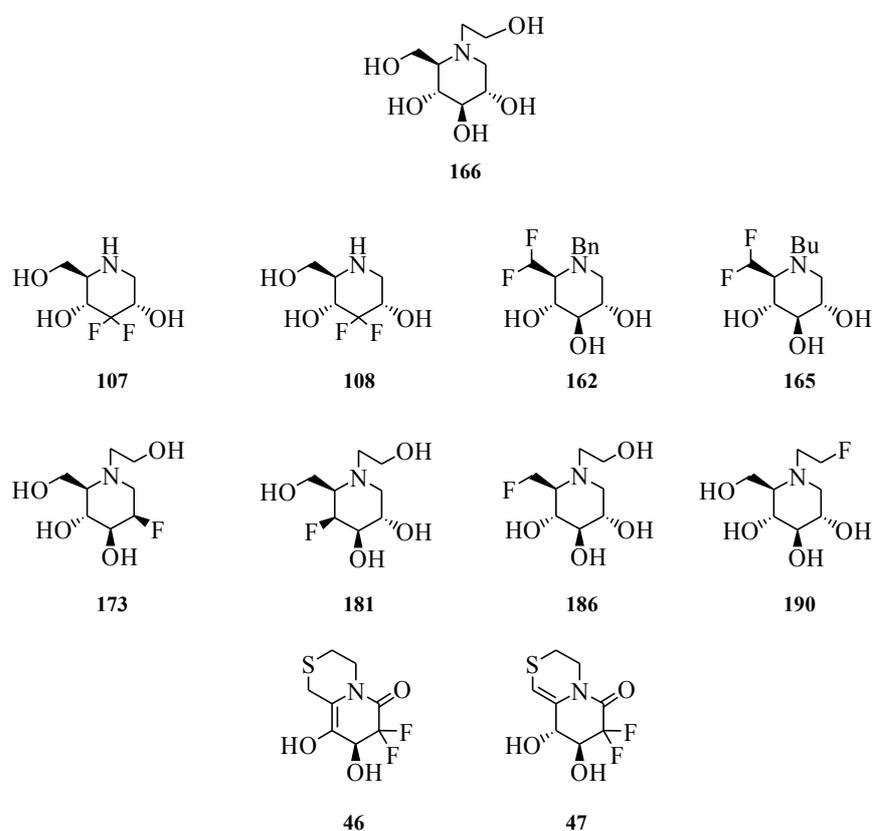


Abbildung 81: Synthetisierte Verbindungen

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Synthese unbekannter (mono-)fluorierter N-substituierter und geminal difluorierter 1-Desoxynojirimycin-Derivate sowie die Quantifizierung ihrer Fähigkeit, Glycosidasen zu inhibieren (Abb. 81). Ausgangspunkt für die Darstellung der geminal difluorierten 1-Desoxynojirimycin-Derivate sind geminal difluorierte Glycopyranoside. Pyranoside Aldohexosen werden durch entsprechende Schutzgruppenstrategien in einwertige Alkohole überführt, welche mittels Oxidation und

anschließender Difluorierung zu den korrespondierenden geminal difluorierten Verbindungen umgesetzt werden. Durch Umschätzung und Anwendung orthogonaler Schutzgruppenstrategien werden diese Pyranoside in die entsprechenden Pyranosen überführt. Schlüsselschritt ist hierbei die Glycosidspaltung per se. Der Erfolg dieser ist abhängig von dem sich am anomeren Zentrum befindenden O-Aglycon. Eine anschließende Reduktion der Pyranosen und nachfolgende Oxidation der entstehenden 1,5-Dialkohole ergeben 1,5-Dicarbonylverbindungen. Die doppelt-reduktive Aminierung und hydrogenolytische Entfernung aller Schutzgruppen führt zu den gewünschten Iminozuckern.

Ausgangspunkt für die Darstellung der (mono-)fluorierten 1-Desoxynojirimycin-Derivate ist Miglitol. Ausgehend von diesem werden durch optimierte Schutzgruppenstrategien einwertige Alkohole synthetisiert, welche durch Umsetzung mit DAST zu den gewünschten monofluorierten Vorstufen umgesetzt werden. Die anschließende Entfernung der Schutzgruppen führt zu den (mono-)fluorierten N-substituierten 1-Desoxynojirimycin-Verbindungen.

Auf diesen Wegen konnten totalsynthetisch die geminal difluorierten 1-Desoxynojirimycin-Derivate 3,3-Difluor-1,3-didesoxynojirimycin (**107**), 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (**108**), 1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (**162**) und N-Butyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (**165**) und ausgehend von Miglitol die fluorierten N-substituierten Verbindungen 1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (**173**), 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**), 1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**186**) und 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**190**) gewonnen werden.

Desweiteren gelingt die Synthese der geminal difluorierten Thiazinlactame **46** und **47**.

Ein in der Arbeitsgruppe entwickelter High-Throughput-Screening-Absorptionsassay für Mikrotiterplatten diente der Quantifizierung der Glycosidase-Inhibitor-Aktivität der synthetisierten Verbindungen anhand von IC₅₀-Werten. Einige der in dieser Arbeit erhaltenen Verbindungen erwiesen sich als potente Inhibitoren von Glucosidasen bzw. Galactosidasen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Bemerkungen

6.1.1 Analytische Verfahren

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolie-Fertigplatten der Fa. Merck genutzt: 5554, Kieselgel 60, F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm. Zur Detektion der Substanzen wurden folgende Methoden verwendet:

- Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm, 354 nm)
- Anfärben durch Besprühen mit einer Lösung von Ammoniummolybdat (20.00 g), Cer(IV)sulfat (400 mg) in einer 10 %igen Schwefelsäure (400 ml) und anschließendes Erwärmen auf 120 °C
- Anfärben durch Bedampfung in der Iodkammer
- Anfärben durch Besprühen mit Dragendorff-Reagens (basisches Wismutnitrat (340 mg) in einer 20 %igen Essigsäure (20 ml) und Kaliumiodid (2.00 g) in Wasser (5 ml) werden in Wasser (70 ml) gegeben)
- Anfärben durch Besprühen mit Ninhydrin-Lösung und anschließendes Erwärmen für ein bis zwei Minuten auf 100 °C (Ninhydrin (25 mg) gelöst in Aceton / Lutidin (9 : 1)).

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an Spektrometern der Fa. Varian vom Typ, Gemini 200, Gemini 2000 oder Unity 500. Als deuterierte Lösungsmittel wurden CDCl₃, CD₃OD, D₂O und D₃CSOCD₃ verwendet.

Chemische Verschiebungen sind in ppm und Kopplungskonstanten in Hz angegeben.

Diastereotope H-Atome einer Methylengruppe werden durch nachgestellte Apostrophe differenziert, wobei das zu tieferem Feld verschobene H-Atom zweifach (z.B. H-6'') und das zu höherem Feld verschobene H-Atom einfach (z.B. H-6') gekennzeichnet ist.

Alle Schmelzpunkte wurden mittels eines Heiztischmikroskopes der Fa. Leica (Galen III) gemessen und sind nicht korrigiert.

Die Messung der IR-Spektren erfolgte an einem FT-IR-Spektrometer Spektrum 1000 der Fa. Perkin Elmer. Die UV-Spektren wurden an einem UV-VIS-Spektrometer Lambda 14 der Fa. Perkin Elmer aufgenommen. Die Messung der optischen Drehung erfolgte an einem Polarimeter der Fa. Perkin-Elmer.

Die Massenspektren wurden an einem Massenspektrometer AMD 402 Intectra GmbH (Elektronenstoßionisation, 70 eV) oder an einem Finningan LCQ (Elektronenspray, 4.5 KV, Schutzgas Stickstoff) der Firma Thermo Electron aufgenommen. Die Intensität der Signale wird in Prozent in Relation zum Basispeak angegeben.

Die Reinigung durch Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040 - 0.063 mm) durchgeführt.

Die Inkubation der Mikrotiterplatten der Enzymassays erfolgte, soweit nicht anders vermerkt, im Inkubator ThermoStar bei 37 °C. Die Messung der OD-Werte erfolgte im Mikrotiterplattenlesegerät SpektraFluor Plus der Firma Tecan.

6.1.2 Lösungsmittel

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden zur Reinigung destilliert. Zur Trocknung wurden Standardverfahren eingesetzt:

Benzol	Destillation über Natrium / Benzophenon
Dichlormethan	Destillation über Calciumhydrid
Diethylether	Destillation über Natrium/Benzophenon
DMF	Destillation über Phosphorpentoxid
DMSO	Destillation über Calciumhydrid, Aufbewahrung über Molekularsieb 3 A
Essigsäureethylester	Destillation über Phosphorpentoxid
Ethanol	Destillation über Ethanolat, Aufbewahrung über Molekularsieb 3 A
Ethanol	Destillation über Natrium / Benzophenon
Methanol	Destillation über Magnesiummethanolat, Aufbewahrung über Molekularsieb 3 A
Pyridin	Trocknung über KOH, Destillation, Aufbewahrung über Molekularsieb 4 A
Tetrahydrofuran (THF)	Destillation über Natrium / Benzophenon
Toluol	Destillation über Natrium / Benzophenon.

6.1.3 Verwendete Abkürzungen in der Analytik

NMR-Spektroskopie:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit, dd = doppeltes Dublett, ddd = doppeltes doppeltes Dublett, dddd = doppeltes doppeltes doppeltes Dublett.

IR-Spektroskopie:

s = stark, m = medium, w = schwach.

6.1.4 Nomenklatur und Nummerierung der Verbindungen

Die Nomenklatur der Verbindungen erfolgt IUPAC-konform entsprechend *Biochemical Nomenclature and Related Documents*, 2nd edition, Portland Press, 1992. Edited C Liébecq.

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome und damit ebenso der Wasserstoffatome erfolgt nicht zwingend in Äquivalenz zum Namen der Verbindung. Vielmehr genießt das Kohlenstoffgerüst und nicht, den IUPAC-Regeln entsprechend, die hochwertigste funktionelle Gruppe die höchste Priorität.

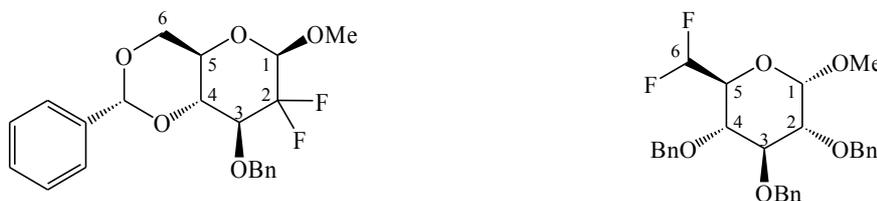


Abbildung 82: Beispielverbindungen

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

6.2.1 Methyl-β-D-glucopyranosid (6)

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-α-D-glucopyranose (2) und 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-β-D-glucopyranose (3)

D-Glucose (1) (30.00 g; 166.53 mmol; 100 %) wird in Pyridin (108.63 ml; 105.37 g; 1.33 mol; 800 %) vorgelegt und mittels eines Eisbades auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nun wird langsam Essigsäureanhydrid (109.48 ml; 119.00 g; 1.17 mol; 700 %) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird weitere 30 Minuten bei 0 °C und anschließend fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt ^{[128], [129]}.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert. Rückstände von Pyridin und

6 Experimenteller Teil

Essigsäureanhydrid werden azeotrop mit Toluol destilliert. Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (500 ml) aufgenommen und dreimal mit Wasser (jeweils 300 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert.

Man erhält 65.00 g (166.53 mmol; 100 %) einer Mischung von **2** und **3** als weiße Feststoffe im Verhältnis von 2 : 1. Ein Gramm dieser Mischung wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt und getrennt.

Daten zu **2**:

Smp.: 109 – 111 °C (Lit.^[179] 111 – 112 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.30;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.31 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.7, H-1), 5.45 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.8 & ³J_{3,4} = 10.0, H-3), 5.12 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 10.0 & ³J_{4,5} = 10.0, H-4), 5.09 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.7 & ³J_{2,3} = 10.0, H-2), 4.28 (*d*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.2 & ²J_{6',6''} = 12.6, H-6''), 4.11 – 4.06 (*m*, 2 H, H-5 & H-6'), 2.16 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.07 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.02 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.00 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.99 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (C=O (OAc)), 170.2 (C=O (OAc)), 169.6 (C=O (OAc)), 169.3 (C=O (OAc)), 168.7 (C=O (OAc)), 89.0 (C1), 69.8 (C3), 69.2 (C5), 67.9 (C4 & C2), 61.4 (C6), 20.8 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)), 20.5 (CH₃ (OAc)), 20.4 (CH₃ (OAc)) ppm;

IR (KBr): ν = 3447 *m*, 1743 *s*, 1432 *w*, 1374 *m*, 1226 *s*, 1137 *m*, 1071 *m*, 1039 *m*, 984 *m*, 948 *w*, 938 *m*, 743 *w*, 608 *w*, 549 *w*, 486 *w*, 454 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 227.86 nm, logε = 3.74 (3.1 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 2.0 cm);

[α]_D²⁰ = +76.26 ° (c = 0.56 g / 100 ml; *CHCl*₃); Lit.^[182]: [α]_D²⁰ = +104 ° (c = 0.5 g / 100 ml; *CHCl*₃);

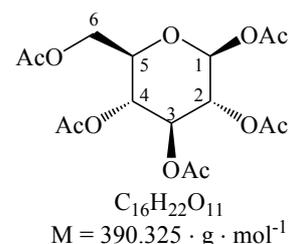
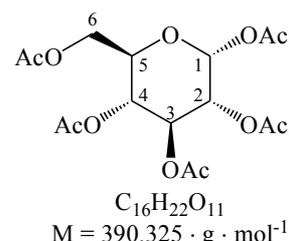
MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 391.4 (M + H, 1), 408.1 (M + NH₄, 40), 413.1 (M + Na, 100), 429.0 (M + K, 3), 604.9 ((M₃ + K,H)²⁺, 6), 802.6 (M₂ + Na, 90).

Daten zu **3**:

Smp.: 128 – 130 °C (Lit.^[183] 131 – 132 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.28;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 8.3, H-1), 5.24 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.4 & ³J_{3,4} = 9.4, H-3), 5.14 – 5.09 (*m*, 2 H, H-4 & H-2), 4.27 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.6 & ³J_{6',6''} = 12.5, H-6''), 4.10 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.2 & ²J_{6',6''} = 12.5,



6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

H-6'), 3.82 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6'} = 2.2$ & $^2J_{5,6'} = 4.6$ & $^3J_{5,4} = 10.0$, H-5), 2.10 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.07 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.02 (*s*, 6 H, CH_3 (OAc)), 2.00 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.5$ (C=O (OAc)), 170.0 (C=O (OAc)), 169.3 (C=O (OAc)), 169.2 (C=O (OAc)), 168.9 (C=O (OAc)), 91.7 (C1), 72.8 (C3 & C5), 72.7 (C4), 70.2 (C2), 67.7 (C3), 61.4 (C6), 20.8 (CH_3 (OAc)), 20.6 (CH_3 (OAc)), 20.5 (CH_3 (OAc)) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3474$ *m*, 2970 *m*, 1747 *s*, 1370 *s*, 1224 *s*, 1156 *m*, 1080 *s*, 1044 *s*, 988 *m*, 913 *m*, 704 *w*, 642 *w*, 622 *w*, 599 *w*, 587 *m*, 566 *w*, 546 *m*, 489 *w*, 458 *w*, 431 *w*, 410 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 227.72$ nm, $\log \epsilon = 3.77$ (3.2 mg / 10 ml in MeOH; d = 2.0 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +4.58$ ° (c = 0.47 g / 100 ml; $CHCl_3$); Lit.^[184]: $[\alpha]_D^{20} = +3.8$ ° (c = 1 g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 408.1 (M + NH_4 , 26), 413.0 (M + Na, 100), 802.7 (M₂ + Na, 10).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (4)

Ein Gemisch der Anomeren **2** und **3** (65.00 g; 166.53 mmol; 100 %) wird in trockenem Chloroform (200 ml) vorgelegt und mittels eines Eisbades auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nun wird unter Feuchtigkeitsausschluß langsam 30 %ige Bromwasserstoffsäure in Eisessig (170 ml) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird weitere 20 Minuten bei 0 °C und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt ^[185].

Die Reaktionslösung wird erneut auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt und Wasser (200 ml) wird langsam zugegeben. Nach Erreichen von Raumtemperatur werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und die organische Phase wird dreimal mit Wasser (jeweils 100 ml) und zweimal mit einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (jeweils 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 30 °C).

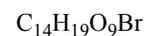
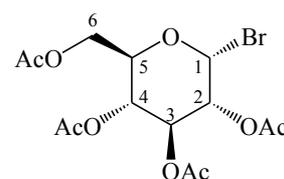
Man erhält 68.47 g (166.53 mmol; 100 %) **4** als weißen Feststoff, der an der Luft langsam braun bis schwarz wird (Zersetzung). Über Kaliumhydroxid im Exsikkator unter Lichtausschluß ist die Substanz unbegrenzt lagerbar.

Daten zu **4**:

Smp.: 82 – 83 °C (Lit.^[186] 88 – 89 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.44;

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.60$ (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.1$, H-1),



$$M_{isotop\ A} = 410.283 \cdot g \cdot mol^{-1}$$

$$M_{isotop\ B} = 412.283 \cdot g \cdot mol^{-1}$$

5.55 (*dd*, 1 H, $^3J_{3,2} = 9.8$ & $^3J_{3,2} = 9.8$, H-3), 5.15 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,2} = 9.8$ & $^3J_{4,2} = 9.8$, H-4), 4.83 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,1} = 4.1$ & $^3J_{2,3} = 9.8$, H-2), 4.32 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',2} = 4.1$ & $^2J_{6',2} = 12.3$, H-6'), 4.34 – 4.27 (m, 2 H, H-5 & H-6'), 2.10 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.10 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.05 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.03 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.4$ (C=O (OAc)), 169.8 (C=O (OAc)), 169.7 (C=O (OAc)), 169.4 (C=O (OAc)), 86.5 (C1), 72.1 (C5), 70.6 (C2), 70.1 (C3), 67.2 (C4), 60.9 (C6), 20.6 (CH_3 (OAc)), 20.6 (CH_3 (OAc)), 20.6 (CH_3 (OAc)), 20.5 (CH_3 (OAc)) ppm;

IR (Film): $\nu = 3468$ m, 2964 m, 1745 s, 1430 m, 1415 m, 1372 s, 1325 m, 1246 s, 1166 m, 1108 s, 1077 s, 1042 s, 986 m, 924 m, 910 m, 892 m, 847 m, 752 w, 669 m, 608 m, 584 w, 556 m, 500 w, 486 m, 460 w cm^{-1} ;

UV (Methanol): keine Absorption (3.4 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +176.52$ ° (c = 0.47 g / 100 ml; $CHCl_3$); Lit.^[186]: $[\alpha]_D^{20} = +197$ ° (c = 2 g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 413.3 ($M_{\text{isotop B}} + H$, 8), 428.0 ($M_{\text{isotop A}} + NH_4$, 11), 430.0 ($M_{\text{isotop B}} + NH_4$, 12), 433.0 ($M_{\text{isotop A}} + Na$, 95), 435.0 ($M_{\text{isotop B}} + Na$, 100).

Methyl- β -D-glucopyranosid (6)

Das Bromid 4 (68.47 g; 166.53 mmol; 100 %) wird unter Feuchtigkeitsausschluß in einem lichtundurchlässigen Rundkolben in HPLC-Methanol (400 ml) gelöst und zwei Tage bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) gerührt ^[109].

Zwei Drittel des Lösungsmittels werden unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 30 °C), die verbliebene Lösung wird mit trockenem Ethanol (300 ml) und mit einigen wenigen Impfkristallen versetzt.

Man erhält 18.57 g (95.63 mmol; 57.4 %) 6 als weißen Feststoff.

Daten zu 6:

Smp.: 110 – 111 °C (Lit.^[187] 112 – 113 °C); α -Anomer (Lit.^[188]):

Smp.: 167 – 169 °C;

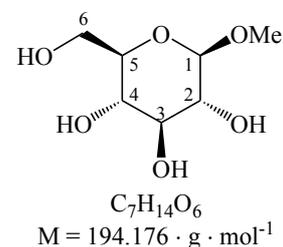
DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.18;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.27;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.73;

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) und ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) stimmen mit denen einer käuflich erworbenen Probe ^[108] überein:

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.14$ (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.8$, H-1), 3.85 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 1.5$ &



$^2J_{6',6''} = 11.9$, H-6''), 3.64 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 5.3$ & $^2J_{6',6''} = 11.9$, H-6'), 3.50 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.35 – 3.24 (*m*, 3 H, H-3 & H-4 & H-5), 3.13 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,1} = 7.8$ & $^3J_{2,3} = 9.0$, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 105.4$ (C1), 78.1 (C5), 78.0 (C4), 75.1 (C2), 71.7 (C3), 62.8 (C6), 57.3 (OCH₃) ppm;

IR (Film): $\nu = 3356$ *s*, 3252 *s*, 2996 *w*, 2970 *m*, 2908 *m*, 2857 *m*, 2184 *w*, 1636 *w*, 1464 *m*, 1448 *m*, 1402 *s*, 1383 *m*, 1325 *m*, 1286 *m*, 1248 *m*, 1222 *s*, 1186 *m*, 1163 *m*, 1125 *w*, 1098 *s*, 1080 *s*, 1054 *s*, 1030 *s*, 993 *s*, 885 *m*, 782 *m*, 633 *s*, 582 *m*, 513 *m*, 463 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -29.93$ ° (c = 0.38 g / 100 ml; *MeOH*); Lit.^[189]: $[\alpha]_D^{24} = -30.3$ ° (c = 2 g / 100 ml; *H₂O*); (α -Anomer (Lit.^[190]): $[\alpha]_D^{17} = +165.5$ ° (c = 0.6 g / 100 ml; *MeOH*));

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 195.2 (M + H, 4), 212.4 (M + NH₄, 10), 214.4 ((Cluster²⁺, 7), 217.2 (M + Na, 94), 248.9 (M + Na, *MeOH*, 14), 303.1 ((M₃ + Na, H)²⁺, 10), 311.1 ((M₃ + K, H)²⁺, 29), 408.0 ((M₄ + K, H)²⁺, 48), 410.9 (Cluster²⁺, 100).

Analytische Daten einer käuflich erworbenen Probe ^[108]:

IR (Film): $\nu = 3555$ *s*, 2996 *m*, 2970 *s*, 2908 *s*, 2857 *s*, 2715 *m*, 2186 *w*, 1465 *s*, 1448 *s*, 1402 *s*, 1383 *s*, 1326 *s*, 1286 *s*, 1223 *s*, 1187 *s*, 1163 *s*, 1126 *s*, 1098 *s*, 1081 *s*, 1054 *s*, 1030 *s*, 993 *s*, 884 *s*, 783 *m*, 632 *s*, 581 *s*, 511 *s*, 462 *s* cm⁻¹;

IR (KBr): $\nu = 3355$ *s*, 2996 *m*, 2970 *s*, 2908 *s*, 2857 *s*, 2715 *m*, 2186 *w*, 1465 *s*, 1448 *s*, 1402 *s*, 1383 *s*, 1326 *s*, 1286 *s*, 1223 *s*, 1187 *s*, 1163 *s*, 1126 *s*, 1098 *s*, 1081 *s*, 1054 *s*, 1030 *s*, 993 *s*, 884 *s*, 783 *s*, 632 *s*, 581 *s*, 511 *s*, 462 *s* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -32.72$ ° (c = 0.40 g / 100 ml; *MeOH*); Lit.^[189]: $[\alpha]_D^{24} = -30.3$ ° (c = 2 g / 100 ml; *H₂O*); (α -Anomer (Lit.^[190]): $[\alpha]_D^{17} = +165.5$ ° (c = 0.6 g / 100 ml; *MeOH*));

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 195.2 (M + H, 2), 212.4 (M + NH₄, 4), 217.2 (M + Na, 100), 248.9 (M + Na, *MeOH*, 16), 303.1 ((M₃ + Na, H)²⁺, 17), 311.1 ((M₃ + K, H)²⁺, 30), 400.0 ((M₄ + Na, H)²⁺, 16), 408.0 ((M₄ + K, H)²⁺, 38), 410.9 (Cluster²⁺, 54).

6.2.2 Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (11)

Methyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (7)

Verbindung 6 (5.00 g; 24.61 mmol; 100 %) wird mit Benzaldehyddimethylacetal (13.88 ml; 14.01 g; 92.70 mmol; 400 %) versetzt und zehn Minuten bei einer Temperatur von 50 °C

gerührt. Anschließend wird p-Toluensulfonsäure-Monohydrat (50 mg; katalyt.) zugegeben und die Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt ^{[111], [112]}.

Danach wird mit Triethylamin neutralisiert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 30 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 6.98 g (24.73 mmol; 96.0 %) **7** als weißen Feststoff.

Daten zu **7**:

Smp.: 198 – 199 °C (Lit.^[191] 200 – 201 °C; Lit.^[192] 198 – 199 °C; Lit.^[193] 196.5 – 198 °C; Lit.^[117] 169 – 172 °C);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.65;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 – 7.42 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.39 – 7.30 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.47 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.29 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.9 & ³J_{6',6''} = 10.4, H-6''), 4.26 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.7, H-1), 3.76 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.1 & ³J_{3,4} = 9.1, H-3), 3.72 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.4 & ³J_{6',6''} = 10.4, H-6'), 3.51 (*s*, 3 H, CH₃ (OMe)), 3.49 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.1, H-4), 3.44 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.7 & ³J_{2,3} = 9.1, H-2), 3.40 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.9 & ³J_{5,4} = 9.1 & ³J_{5,6'} = 10.4, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 136.9 (C(ar(ipso))), 129.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 126.2 (C(ar)), 104.1 (C1), 101.9 (CH-Benzyliden), 80.6 (C4), 74.5 (C2), 73.2 (C3), 68.6 (C6), 66.4 (C5), 57.5 (OCH₃) ppm;

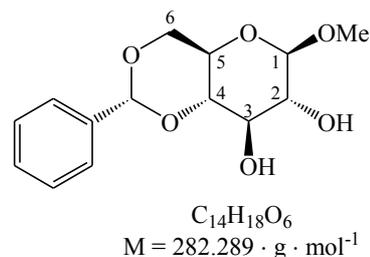
IR (KBr): ν = 3378 *s*, 3002 *m*, 2982 *m*, 2965 *m*, 2930 *m*, 2882 *s*, 1656 *w*, 1453 *s*, 1388 *s*, 1378 *s*, 1355 *m*, 1334 *m*, 1302 *m*, 1280 *m*, 1227 *s*, 1196 *m*, 1174 *s*, 1089 *s*, 1069 *s*, 1038 *s*, 1026 *s*, 998 *s*, 976 *s*, 935 *m*, 874 *w*, 850 *w*, 755 *s*, 695 *s*, 653 *m*, 637 *m*, 613 *m*, 555 *m*, 514 *m*, 457 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 221.95 nm, log ε = 3.96 (2.2 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.2 cm);

[α]_D²⁰ = -60.31 ° (c = 0.34 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[117]: [α]_D²³ = -61.5 ° (c = 0.2 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[194]: [α]_D²³ = -74.5 °; Lit.^[195]: [α]_D²⁵ = -75.0 °;

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 283.1 (M + H, 12), 300.1 (M + NH₄, 22), 304.3 (M + Na, 38), 321.0 (M + K, 8), 336.9 (M + Na, MeOH, 40), 586.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): m / z (%) = 289.3 (M + Li, 1), 306.9 (M + Li, H₂O, 5), 320.9 (M + Li, MeOH, 100), 570.9 (M₂ + Li, 8).



Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-glucoopyranosid (8) und Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-glucoopyranosid (9)

Verbindung **7** (8.00 g; 28.34 mmol; 100 %) wird in Dichlormethan (320 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (1.60 g; 4.71 mmol; 16.6 %) versetzt. Danach wird eine 1.3 M Natriumhydroxidlösung (32.70 ml; 42.51 mmol; 1.70 g; 150 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird zum Rückfluß erhitzt. Nun wird langsam und unter starkem Rühren Benzylbromid (5.09 ml; 42.51 mmol; 7.27 g; 150 %) zugetropft ^[113]. Nach erfolgter Zugabe wird für 72 Stunden heftig unter Rückfluß gerührt.

Anschließend wird Wasser (70 ml) zugegeben, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Gemisch an Rohprodukten wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) getrennt und gereinigt.

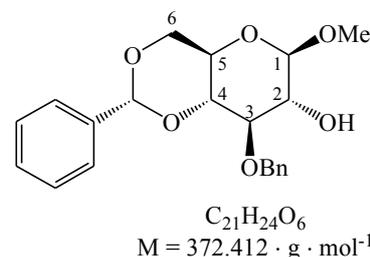
Man erhält 4.09 g (10.98 mmol; 47.3 %) **8** und 2.00 g (5.37 mmol; 23.1 %) **9** als weiße Feststoffe, sowie 2.30 g (6.68 mmol) **7** (Ausgangsstoff).

Somit ergibt sich eine Gesamtmasse der beiden Produkte von 6.09 g (16.35 mmol; 70.4 %).

Daten zu **9**:

Smp.: 183 – 185 °C (Lit.^[196] 184 – 185 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.30;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.46 (m, 2 H, H-aromat.), 7.39 – 7.24 (m, 8 H, H-aromat.), 5.56 (s, 1 H, CH-Benzyliden), 4.95 (d, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.6, CH₂(OBn)), 4.77 (d, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.6, CH₂(OBn)), 4.35 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 5.0 & ²J_{6',6''} = 10.3, H-6''), 4.31 (d, 1 H, ³J_{1,2} = 7.7, H-1), 3.79 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 10.3 & ²J_{6',6''} = 10.3, H-6'), 3.69 (dd, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.1, H-3), 3.65 (dd, 1 H, ³J_{3,2} = 8.7 & ³J_{3,4} = 8.7, H-3), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.53 (dd, 1 H, ³J_{2,1} = 7.7 & ³J_{2,3} = 8.7, H-2), 3.44 (ddd, 1 H, ³J_{5,6''} = 5.0 & ³J_{5,4} = 9.1 & ³J_{5,6'} = 10.3, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.0 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 104.3 (CH-Benzyliden), 101.3 (C1), 81.5 (C4), 80.3 (C2), 74.7 (CH₂(OBn)), 74.3 (C3), 68.8 (C6), 66.5 (C5), 57.5 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): ν = 3384 m, 3034 w, 2935 m, 2863 m, 1630 w, 1449 w, 1391 w, 1369 m, 1303 w, 1282 w, 1216 w, 1200 w, 1172 w, 1097 m, 1067 m, 1030 m, 1009 m, 966 w, 931 w, 746 m, 698 m, 660 w, 629 w, 604 w cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 222.32 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.23$ (2.5 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1 \text{ cm}$);

$[\alpha]_D^{20} = -37.10^\circ$ ($c = 0.39 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; *CHCl*₃); Lit.^[197]: $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 1 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; *CHCl*₃);

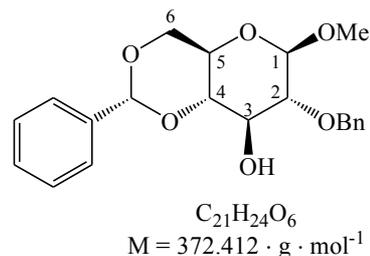
Lit.^[196]: $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$;

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 373.2 (M + H, 27), 390.1 (M + NH₄, 37), 395.2 (M + Na, 45), 578.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 18), 766.7 (M₂ + Na, 100).

Daten zu **8**:

Smp.: 124 - 125 °C (Lit.^[196] 124 – 125 °C; Lit.^[198] 124 – 125 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.56;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.48 - 7.46$ (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.38 – 7.26 (*m*, 8 H, H-aromat.), 5.51 (*s*, 1 H, *CH*-Benzyliden), 4.91 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, *CH*'₂(OBn)), 4.70 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, *CH*'₂(OBn)), 4.42 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.7, H-1), 4.34 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.0 & ²J_{6',6''} = 10.2, H-6''), 3.82 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.1 & ³J_{3,4} = 9.1, H-3), 3.76 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.2 & ²J_{6',6''} = 10.2, H-6'), 3.57 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.52 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.1, H-4), 3.41 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 5.0 & ³J_{5,4} = 9.1 & ³J_{5,6'} = 10.2, H-5), 3.31 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.7 & ³J_{2,3} = 9.1, H-2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.3$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.0 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.2 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 105.0 (*CH*-Benzyliden), 101.8 (C1), 82.0 (C4), 80.5 (C2), 74.8 (*CH*'₂(OBn)), 73.2 (C3), 68.8 (C6), 66.1 (C5), 57.4 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3482$ *s*, 3061 *m*, 3026 *m*, 2908 *m*, 2884 *s*, 1608 *w*, 1497 *m*, 1474 *m*, 1456 *m*, 1392 *m*, 1353 *m*, 1338 *m*, 1307 *m*, 1266 *m*, 1218 *m*, 1193 *m*, 1168 *m*, 1104 *s*, 1050 *s*, 1028 *s*, 1008 *m*, 983 *s*, 952 *m*, 911 *m*, 877 *m*, 762 *m*, 749 *m*, 696 *s*, 661 *m*, 647 *m*, 603 *m*, 560 *m*, 523 *m*, 463 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 213.00 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.3$; $\lambda_{\max 2} = 222.06 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.24$ (3.1 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1 \text{ cm}$);

$[\alpha]_D^{20} = -32.10^\circ$ ($c = 0.49 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; *CHCl*₃); Lit.^[196]: $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$; Lit.^[198]: $[\alpha]_D^{20} = -27.6^\circ$;

Lit.^[196]: $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$;

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 373.1 (M + H, 5), 390.1 (M + NH₄, 90), 395.3 (M + Na, 5), 766.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): m/z (%) = 379.4 (M + Li, 1), 397.1 (M + Li, H₂O, 1), 410.9 (M + Li, MeOH, 50), 751.0 (M₂ + Li, 100).

Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-arabino-hex-2-ulopyranosid (10)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (2.80 g; 35.88 mmol; 557 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (16.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (5.35 g; 25.47 mmol, 395 %) gelöst in absolutem Dichlormethan (6.0 ml) wird über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt.

Danach wird **9** (2.40 g; 6.44 mmol; 100 %) gelöst in absolutem Dichlormethan (40 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt.

Dann wird Triethylamin (3.3 ml; 2.40 g; 23.68 mmol; 367 %) gelöst in absolutem Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

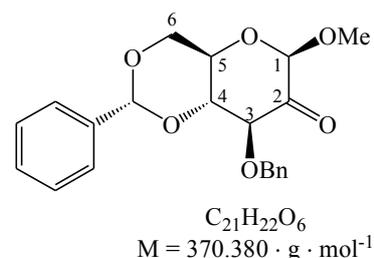
Man erhält 2.38 g (6.43 mmol; 99.7 %) **10** als weißer Feststoff.

Daten zu **10**:

Smp.: 178 – 180 °C (Lit. ^[199] 179 – 180 °C; Lit. ^[200] 175 – 178 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.39 (Keton);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.14 (Hydrat);



Bei längerem Stehenlassen in Lösung erhält man eine Mischung aus Keton und Hydrat; nach säulenchromatographischer Reinigung wird nur die Ketoverbindung erhalten, die wiederum erneut hydratisiert ^[201].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 – 7.45 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.14 – 7.32 (*m*, 6 H, H-aromat.), 7.32 – 7.26 (*m*, 2 H, H-aromat.), 5.57 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.95 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.4, CH^m₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.6, CH^m₂(OBn)), 4.44 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.4 & ²J_{6',6''} = 4.7, H-6''), 4.22 (*d*, 1 H, ³J_{3,4} = 10.2, H-3), 3.93 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 9.5 & ³J_{5,4} = 10.2 & ³J_{5,6''} = 10.4, H-5), 3.84 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 10.2 & ³J_{4,5} = 10.2, H-4), 3.75 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 9.5 & ²J_{6',6''} =

4.7, H-6'), 3.60 (*s*, 1 H, H-1), 3.58 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 196.4 (C=O (C2)), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.2 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 104.2 (CH-Benzyliden), 101.2 (C1), 81.4 (C3), 80.2 (C4), 74.6 (CH₂(OBn)), 68.7 (C6), 66.4 (C5), 57.4 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): ν = 3440 *m*, 3066 *m*, 3028 *m*, 2875 *m*, 1747 *m*, 1574 *w*, 1498 *w*, 1452 *m*, 1367 *m*, 1308 *w*, 1230 *m*, 1165 *m*, 1087 *s*, 1067 *m*, 1029 *m*, 919 *m*, 742 *m*, 692 *m*, 646 *m*, 618 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 212.46 nm, logε = 4.31; λ_{max2} = 223.05 nm, logε = 4.19 (2.8 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -59.95 ° (c = 0.50 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[199]: [α]_D²² = -76 ° (c = 1.00 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[200]: [α]_D²² = -81 °;

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 371.1 (M + H, 2), 388.9 (M + NH₄, 1), 393.4 (M + Na, 1), 402.9 (M + H, MeOH, 8), 420.0 (M + NH₄, MeOH, 10), 425.2 (M + Na, MeOH, 23), 826.9 (M₂ + Na, (MeOH)₂, 100);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): *m* / *z* (%) = 377.4 (M + Li, 1), 409.0 (M + Li, MeOH, 4), 440.9 (M + Li, (MeOH)₂, 45), 811.0 (M₂ + Li, (MeOH)₂, 100).

Methyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (11)

Zu einer Lösung von **10** (700 mg; 1.80 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (2 · ml · (100 mg)⁻¹; 14.0 ml) wird DAST (1.04 ml; 1.28 g; 7.54 mmol; 419 %) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt^[107].^[102] Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (5.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (70 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

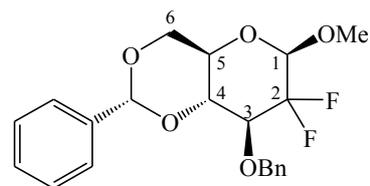
Man erhält 550 mg (1.40 mmol; 77.8 %) **11** als weißen Feststoff.

Daten zu **11**:

Smp.: 164 – 166 °C (Lit.^[107] 164 – 166 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.61;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.46 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.41 – 7.37 (*m*, 6 H, H-aromat.), 7.33 – 7.28 (*m*, 2 H, H-aromat.), 5.57 (*s*, 1 H, CH-Benzylyliden), 4.91 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.1, CH''₂(OBn)), 4.86 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.1, CH'₂(OBn)), 4.47 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.5, H-1), 4.38 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.9 & ²J_{6',6''} = 10.5, H-6''), 3.91 – 3.79 (*m*, 3 H, H-4 & H-3 & H-6''), 3.63 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.47 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.9 & ³J_{5,4} = 10.0 & ³J_{5,6'} = 10.5, H-5) ppm;



C₂₁H₂₂O₅F₂
M = 392.393 · g · mol⁻¹

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 136.9 (C(ar(ipso; Benzylyliden))), 129.1 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 116.0 (*dd*, ¹J_{1,F} = 254.6 & ¹J_{1,F} = 258.7, C2), 101.4 (CH-Benzylyliden), 100.2 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.9 & ²J_{1,F} = 28.0, C1), 79.3 (*d*, ³J_{4,F} = 8.8, C4), 77.6 (*d*, ²J_{3,F} = 20.2, C3), 74.7 (*d*, ⁴J_{5,F} = 1.3, C5), 68.3 (C6), 66.6 (CH₂(OBn)), 58.2 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz; CDCl₃): δ = -118.78 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 5.3 & ²J_{F',F''} = 252.8, F''), -136.42 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',1} = 14.5 & ³J_{F',3} = 19.8 & ²J_{F',F''} = 252.8, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3442 *m*, 3068 *w*, 3033 *w*, 2930 *w*, 2886 *w*, 1628 *w*, 1497 *w*, 1468 *w*, 1451 *w*, 1386 *w*, 1363 *m*, 1335 *w*, 1313 *w*, 1286 *w*, 1236 *m*, 1169 *w*, 1156 *w*, 1142 *m*, 1125 *m*, 1105 *s*, 1076 *m*, 1033 *m*, 1014 *m*, 987 *m*, 963 *w*, 931 *w*, 865 *w*, 779 *w*, 746 *m*, 694 *m*, 656 *w*, 621 *w*, 559 *w*, 516 *w*, 490 *w*, 443 *w*, 421 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224 nm, logε = 4.61; λ_{max2} = 228 nm, logε = 4.62; λ_{max3} = 230 nm, logε = 4.60; λ_{max4} = 274 nm, logε = 3.26 (2.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -34.27 ° (c = 0.32 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[107]: [α]_D²⁰ = -25.5 ° (c = 0.4 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 393.1 (M + H, 45), 410.1 (M + NH₄, 65), 415.2 (M + Na, 100), 430.9 (M + K, 25), 806.7 (M₂ + Na, 70);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): *m* / *z* (%) = 399.3 (M + Li, 15), 430.8 (M + Li, MeOH, 100).

6.2.3 Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-α,β-D-arabino-hexopyranose (12)

Methyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (13)

In Analogie zur Literatur^[117] wird **11** (1.05 g; 2.68 mmol; 100 %) in Dichlormethan (19.6 ml) gelöst und mit Wasser (0.4 ml) (Verhältnis: Dichlormethan : Wasser = 20 : 1) versetzt.

Anschließend wird unter heftigem Rühren eine 30 %ige Lösung (12 ml) von Trifluoressigsäure in Dichlormethan zugetropft und die Reaktionslösung wird für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach werden Dichlormethan (70 ml) und Wasser (50 ml) zugegeben. Organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 670 mg (2.20 mmol; 82.3 %) **13** als weißen Feststoff.

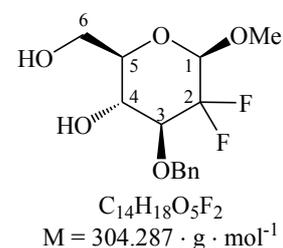
Daten zu **13**:

literaturunbekannt

Smp.: 100 – 101 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.12;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.75;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.30 (*m*, 5 H, H-aromat.), 5.00 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.66 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.5, CH₂(OBn)), 4.44 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.6, H-1), 3.91 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.4 & ²J_{6',6''} = 12.0, H-6''), 3.80 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.7 & ²J_{6',6''} = 12.0, H-6'), 3.76 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F} = 2.1 & ³J_{4,5} = 9.5 & ³J_{4,3} = 9.3, H-4), 3.62 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.55 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F} = 5.1 & ³J_{3,4} = 9.3 & ³J_{3,F'} = 19.5, H-3), 3.40 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 3.4 & ³J_{5,4} = 9.5 & ³J_{5,6'} = 4.7, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C(ar(ipso); OBn)), 128.8 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 116.1 (*dd*, ¹J_{2,F} = 253.9 & ¹J_{2,F} = 258.2, C2), 99.4 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.2 & ²J_{1,F} = 8.7, C1), 80.6 (*dd*, ²J_{3,F} = 18.2 & ²J_{3,F} = 18.2, C3), 75.2 (C5), 75.0 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 3.4, CH₂(OBn)), 69.0 (*d*, ³J_{4,F} = 8.2, C4), 62.1 (C6), 58.1 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.82 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 5.1 & ²J_{F',F''} = 249.0, F''), -138.37 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 2.1 & ³J_{F',1} = 14.6 & ³J_{F',3} = 19.5 & ²J_{F',F''} = 249.0, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3569 *s*, 3489 *s*, 3035 *m*, 2942 *s*, 2875 *m*, 1959 *m*, 1739 *m*, 1661 *m*, 1572 *m*, 1499 *m*, 1454 *s*, 1404 *m*, 1368 *m*, 1347 *m*, 1318 *m*, 1249 *s*, 1228 *s*, 1091 *s*, 1064 *s*, 1046 *s*, 1002 *s*, 916 *m*, 864 *s*, 782 *s*, 751 *m*, 698 *s*, 648 *m*, 630 *m*, 544 *m*, 483 *m*, 424 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 269.06 nm, log ε = 3.39; λ_{max2} = 274.88 nm, log ε = 3.45; λ_{max3} = 338.13 nm, log ε = 3.43 (2.6 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -77.60 ° (c = 0.44 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m* / *z* (%) = 305.2 (M + H, 15), 322.2 (M + NH₄, 75), 327.3 (M

+ Na, 100), 630.8 ($M_2 + Na$, 95);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): m/z (%) = 331.3 ($M + Li$, 100), 342.7 ($M + Li, MeOH$, 15), 614.9 ($M_2 + Li$, 5).

Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (14)

In Analogie zur Literatur^{[118], [132], [133]} wird **13** (1.58 g; 5.19 mmol; 100 %) in absolutem Dimethylformamid (30 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (0.62 g; 20.77 mmol; 400 %) zur Lösung gegeben. Diese Reaktionslösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die nun rotbraune Lösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (1.86 ml; 2.66 g; 15.58 mmol; 300 %) wird langsam zugetropft; aufgrund der zum Teil heftigen Reaktion empfiehlt sich eine maximale Zutropfgeschwindigkeit von 0.5 ml Benzylbromid pro Minute. Nachdem die Gasentwicklung merklich nachgelassen hat, wird das Kühlmittel entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nimmt dabei die Gasentwicklung übermäßig zu, so wird sie gegebenenfalls durch erneute Kühlung vermindert. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird noch für weitere drei Stunden gerührt. Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von 30 ml Methanol und 30 minütiges Rühren vernichtet.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der so erhaltene ölige, rotbraune Rückstand wird in Diethylether (150 ml) aufgenommen und mit Wasser (75 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 2.27 g (4.68 mmol; 90.2 %) **14** als weißen Feststoff.

Daten zu **14**:

literaturunbekannt

Smp.: 54 – 55 °C;

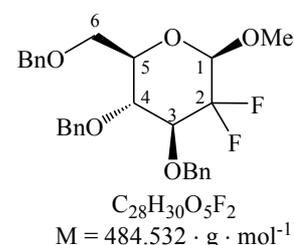
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.47;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.27 (*m*, 10 H, H-aromat.),

7.15 – 7.13 (*m*, 5 H, H-aromat.), 4.96 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.0,

CH''₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.3, CH''₂(OBn)),

4.61 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.54 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 8.0, CH''₂(OBn)), 4.52 (*d*, 1 H,



$^2J_{H,H''} = 8.0$, $CH_2(OBn)$), 4.39 (*d*, 1 H, $^3J_{1,F} = 14.5$, H-1), 3.78 – 3.72 (*m*, 3 H, H-6'' & H-4 & H-3), 3.76 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 5.0$ & $^3J_{6',6''} = 11.0$, H-6'), 3.63 (*s*, 3 H, OCH_3), 3.52 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 1.99$ & $^3J_{5,6'} = 5.3$ & $^3J_{5,4} = 10.1$, H-5) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 137.9$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 116.2 (*dd*, $^1J_{2,F} = 257.1$ & $^1J_{2,F} = 253.3$, C2), 99.2 (*dd*, $^3J_{1,F} = 19.2$ & $^3J_{1,F} = 27.3$, C1), 81.6 (*dd*, $^2J_{3,F} = 18.4$ & $^2J_{3,F} = 18.4$, C3), 76.4 (*dd*, $^3J_{4,F} = 8.4$ & $^3J_{4,F} = 8.4$, C4), 75.3 ($CH_2(OBn)$), 75.3 ($CH_2(OBn)$), 73.6 ($CH_2(OBn)$), 68.7 (C6), 57.8 (OCH_3) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -118.95$ (*d*, 1 F, $^2J_{F',F''} = 248.2$, F''), -138.38 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F,1} = 14.5$ & $J_{F,H} = 21.1$ & $^2J_{F',F''} = 248.2$, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3446$ *m*, 3087 *m*, 3063 *m*, 3029 *s*, 2954 *s*, 2897 *s*, 2867 *s*, 1954 *m*, 1811 *m*, 1748 *m*, 1605 *m*, 1585 *m*, 1496 *m*, 1453 *s*, 1412 *m*, 1362 *s*, 1319 *m*, 1266 *s*, 1248 *s*, 1226 *s*, 1208 *s*, 1067 *s*, 1026 *s*, 996 *s*, 978 *s*, 932 *m*, 912 *m*, 882 *m*, 857 *s*, 822 *m*, 782 *s*, 752 *s*, 737 *s*, 697 *s*, 649 *m*, 610 *m*, 580 *m*, 542 *m*, 512 *m*, 478 *m*, 461 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 223.86$ nm, $\log \epsilon = 4.34$; $\lambda_{max2} = 274.97$ nm, $\log \epsilon = 2.87$ (3.0 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

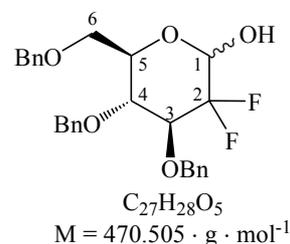
$[\alpha]_D^{20} = -10.21$ ° ($c = 0.36$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 485.0 (M + H, 1), 502.2 (M + NH_4 , 100), 507.3 (M + Na, 40), 523.0 (M + K, 2), 990.5 (M_2 + Na, 20);

MS (ESI – *MeOH* + $LiClO_4$; + Modus): m/z (%) = 491.3 (M + Li, 100), 522.5 (M + Li, *MeOH*, 5), 974.5 (M_2 + Li, 1), 1080.7 (M_2 + Li_2ClO_4 , 3).

Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 329).



6.2.4 Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (19) und Versuche zu dessen Umsetzung

Methyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (17)

Ausgehend von **14**:

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **14** (1.00 g; 2.06 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (70 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 1.00 g) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt. Anschließend wird weiterer Pd/C-Katalysator (10 %ig; 500 mg) zugegeben und die Reaktionslösung wird für weitere 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 420 mg (1.96 mmol; 95.0 %) **17** als weißen Feststoff.

Ausgehend von **13**:

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **13** (670 mg; 2.20 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (40 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 700 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt.

Die Aufarbeitung ist der obigen analog.

Man erhält 443 mg (2.07 mmol; 94.0 %) **17** als weißen Feststoff.

Ausgehend von **11**:

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **11** (550 mg; 1.40 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (30 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 600 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt. Anschließend wird weiterer Pd/C-Katalysator (10 %ig; 500 mg) zugegeben und die Reaktionslösung wird für weitere 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt.

Die Aufarbeitung ist der obigen analog.

Man erhält 290 mg (1.35 mmol; 96.5 %) **17** als weißen Feststoff.

Daten zu **17**:

literaturunbekannt

Smp.: 190 – 191 °C (Zersetzung);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.54;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.54 (*d*, 1 H, ³J_{1,F'} = 15.2, H-1), 3.89 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.3 & ²J_{6'',6'} = 12.1, H-6''), 3.68 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.8 & ²J_{6',6''} = 12.1, H-6'), 3.65 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F''} = 3.8 & ³J_{3,4} = 9.3 & ³J_{3,F'} = 19.5, H-3), 3.57 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.45 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F''} = 1.9 & ³J_{4,5} = 9.5 & ³J_{4,3} = 9.3, H-4), 3.36 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.3 & ³J_{5,4} = 9.5 & ³J_{5,6'} = 5.8, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 117.0 (*dd*, ¹J_{2,F} = 253.6 & ²J_{2,F} = 253.6, C2), 100.5 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.2 & ²J_{1,F} = 27.1, C1), 78.1 (C5), 75.3 (*dd*, ²J_{3,F} = 18.9 & ²J_{3,F} = 18.9, C3), 70.4 (*d*, ³J_{4,F} = 7.3, C4), 62.4 (C6), 57.9 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -124.21 (*ddd*, 1 F, ³J_{4,F''} = 1.9 & ³J_{F',3} = 3.8 & ²J_{F',F'} = 245.7, F''), -143.19 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',1} = 15.2 & ³J_{F',3} = 19.5 & ²J_{F',F'} = 245.7, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3472 *s*, 2949 *s*, 1636 *m*, 1455 *m*, 1410 *m*, 1386 *m*, 1353 *m*, 1327 *m*, 1255 *s*, 1225 *s*, 1121 *s*, 1072 *s*, 1029 *s*, 982 *s*, 898 *m*, 860 *s*, 785 *m*, 706 *m*, 628 *m*, 530 *m*, 503 *m*, 453 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (2.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

[α]_D²⁰ = -33.20 ° (c = 1.0 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 237.3 (M + Na, 100) 341.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 82), 447.9 ((M₄ + K,H)²⁺, 28), 450.9 (M₂ + Na, 52).

Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (18)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **17** (1.85 g; 8.64 mmol; 100 %) in Pyridin vorgelegt (30 ml) und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (3.31 ml; 3.60 g; 34.55 mmol; 400 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

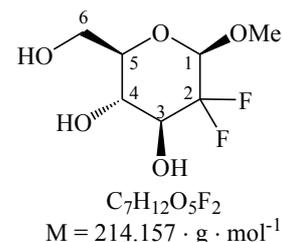
Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 2.26 g (6.65 mmol; 77.0 %) **18** als weißen Feststoff.

Daten zu **18**:

literaturunbekannt

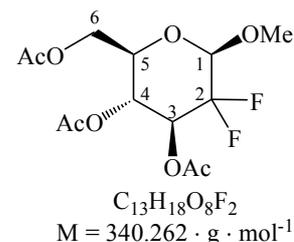
Smp.: 123 – 125 °C;



6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.33;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.30 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F' = 5.2 & ³J_{3,4} = 9.8 & ³J_{3,F} = 19.2, H-3), 5.18 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F' = 1.5 & ³J_{4,3} = 9.8 & ³J_{4,5} = 9.8, H-4), 4.51 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 13.9, H-1), 4.27 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.8 & ²J_{6',6''} = 12.4, H-6''), 4.18 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.6 & ²J_{6',6''} = 12.4, H-6'), 3.76 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 4.8 & ³J_{5,4} = 9.8 & ³J_{5,6''} = 2.6, H-5), 3.63 (*s*, 3 H, OCH₃), 2.12 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.07 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.02 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;}}



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (C=O (OAc)), 169.6 (C=O (OAc)), 169.1 (C=O (OAc)), 115.8 (*dd*, ¹J_{2,F} = 255.4 & ¹J_{2,F} = 255.4, C2), 99.2 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.1 & ²J_{1,F} = 26.8, C1), 72.0 (C5), 70.9 (*dd*, ²J_{3,F} = 18.2 & ²J_{3,F} = 21.6, C3), 67.5 (*d*, ³J_{4,F} = 6.7 Hz), 61.7 (C6), 58.0 (OCH₃), 20.6 (CH₃ (OAc)), 20.5 (CH₃ (OAc)), 20.4 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -121.56 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 5.2 & ²J_{F',F'} = 247.5, F''), -137.53 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.5 & ³J_{F',1} = 13.6 & ³J_{F',3} = 19.2 & ²J_{F',F'} = 247.5, F')

IR (KBr): ν = 3440 *m*, 2958 *m*, 1762 *s*, 1455 *m*, 1384 *m*, 1270 *s*, 1219 *s*, 1132 *m*, 1110 *s*, 1040 *s*, 976 *m*, 926 *m*, 852 *m*, 762 *m*, 703 *w*, 665 *w*, 637 *w*, 598 *m*, 521 *m*, 497 *m*, 461 *w*, 427 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (2.8 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +0.94 ° (c = 0.52 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m* / *z* (%) = 341.2 (M + H, 14), 358.3 (M + NH₄, 58), 363.3 (M + Na, 99), 702.7 (M₂ + Na, 100).

Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonate (19)

Essigsäure (38.0 ml) und Essigsäureanhydrid (4.0 ml) werden unter Argonschutzgasatmosphäre vorgelegt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Zu **18** (1.40 g; 4.79 mmol; 100 %) wird in Analogie zur Literatur [130], [131] die oben beschriebene Lösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid gegeben und zehn Minuten unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird frisch gemörsertes Chrom(VI)oxid (0.640 g · g⁻¹; 900 mg) langsam zugegeben und die entstehende, nun dunkelrote Suspension wird zwei Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird die Suspension über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es wird dreimal mit Essigsäureethylester (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 1.36 g (3.84 mmol; 80.2 %) **19** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **19**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.42;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87$ (*ddd*, 1 H, $^3J_{3,4} = 2.2$ & $^3J_{3,\text{F}''} = 8.3$ & $^3J_{3,\text{F}'} = 14.1$, H-3), 5.78 (*d*, 1 H, $^3J_{4,3} = 2.2$, H-4), 4.91 (*d*, 1 H, $^2J_{6'',6'} = 17.4$, H-6''), 4.69 (*d*, 1 H, $^2J_{6',6''} = 17.4$, H-6'), 3.89 (*s*, 3 H, COOCH_3), 2.20 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.15 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.14 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.8$ (C=O (C5)), 169.5 (C=O (OAc)), 169.2 (C=O (OAc)), 168.7 (C=O (OAc)), 160.0 (C=O (COOCH_3)), 125.5 (*m*, C2), 72.2 (C4), 68.9 (*dd*, $^2J_{3,\text{F}'} = 24.9$, C3), 66.5 (C6), 54.0 (COOCH_3), 20.4 (CH_3 (OAc)), 20.2 (CH_3 (OAc)), 20.0 (CH_3 (OAc)) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -112.51$ (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F}',3} = 8.3$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}'} = 270.1$, F'), -116.24 (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F}',3} = 14.1$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}'} = 270.1$, F'') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3417$ *m*, 2923 *m*, 1748 *s*, 1454 *w*, 1383 *m*, 1269 *m*, 1230 *s*, 1109 *m*, 1039 *s*, 925 *w*, 852 *w*, 761 *w*, 598 *w*, 521 *w* cm^{-1} ;

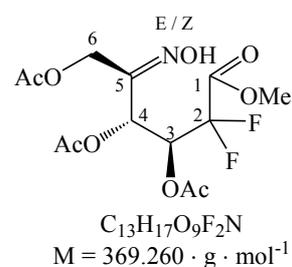
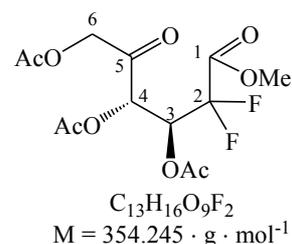
UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 246.35$ nm, $\log \epsilon = 3.45$; $\lambda_{\text{max}2} = 274.84$ nm, $\log \epsilon = 3.43$ (2.3 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.5$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -10.42^\circ$ ($c = 0.16$ g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 355.1 (M + H, 18), 372.2 (M + NH_4 , 48), 377.2 (M + Na, 100), 393.1 (M + K, 4), 409.2 (M + Na, MeOH, 50), 730.6 (M_2 + Na, 95), 759.6 (M_2 + Na, MeOH, 24).

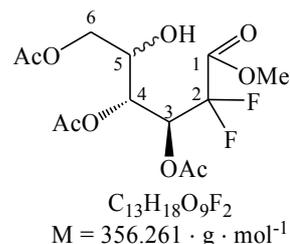
Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonatoxim (**27**)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 331).



Versuch der Reduktion von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**19**)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 331).



6.2.5 Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (21) und Versuche zu dessen Umsetzung

Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (20)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **13** (155 mg; 0.51 mmol; 100 %) in Pyridin (15 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (195 μ l; 212 mg; 2.04 mmol; 400 %) zutropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und zwölf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 40 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

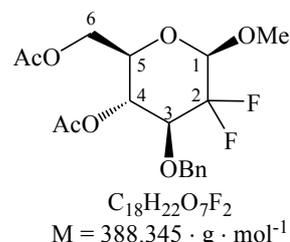
Man erhält 182 mg (0.47 mmol; 92.0 %) **20** als weißen Feststoff.

Daten zu **20**:

literaturunbekannt

Smp.: 117 – 120 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.20;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37 - 7.28$ (*m*, 5 H, H-aromat.),

5.14 (*ddd*, 1 H, ⁴J_{4,F} = 1.51 & ³J_{4,3} = 9.4 & ³J_{4,5} = 9.7, H-4), 4.92 (*d*, 1

H, ²J_{H',H''} = 12.0, CH'₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.0, CH'₂(OBn)), 4.44 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 13.8,

H-1), 4.21 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.2 & ²J_{6',6''} = 12.3, H-6''), 4.15 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.7 & ²J_{6',6''} = 12.3,

H-6'), 3.70 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 5.5 & ³J_{3,4} = 9.4 & ³J_{3,F''} = 18.3, H-3), 3.64 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 5.2 &

³J_{5,4} = 9.7 & ³J_{5,6'} = 2.7, H-5), 3.62 (*s*, 3 H, OCH₃), 2.06 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.95 (*s*, 3 H, CH₃

(OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7$ (C=O (OAc)), 169.0 (C=O (OAc)), 136.9 (C(ar(ipso; OBn))), 129.7 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 115.8 (*dd*,

¹J_{2,F} = 252.3 & ¹J_{2,F} = 252.8, C2), 99.2 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.6 & ²J_{1,F} = 19.2, C1), 77.9 (*dd*, ²J_{3,F} = 19.7

& ²J_{3,F} = 19.7, C3), 74.6 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 2.9, CH₂(OBn)), 72.1 (C5), 68.4 (C4), 62.0 (C6), 57.9

(OCH₃), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.84 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',3} = 5.5 & ²J_{F',F} = 250.3, F''), -130.15 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.5 & ³J_{F',1} = 13.8 & ³J_{F',3} = 18.3 & ²J_{F',F} = 250.3, F')

IR (KBr): ν = 2948 *m*, 1747 *s*, 1455 *m*, 1370 *m*, 1220 *s*, 1094 *s*, 1047 *s*, 854 *m*, 754 *m*, 699 *m*, 600 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 215.00 nm, logε = 4.18; λ_{max2} = 250.00 nm, logε = 3.28 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -42.46 ° (c = 0.54 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 406.3 (M + NH₄, 96), 411.4 (M + Na, 62), 594.1 ((M₃ + Na,H)²⁺, 18), 602.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 36), 798.7 (M₂ + Na, 100).

Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (21)

Essigsäure (38 ml) und Essigsäureanhydrid (4 ml) werden unter Argonschutzgasatmosphäre vorgelegt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Zu **20** (1.79 g; 4.61 mmol; 100 %) wird in Analogie zur Literatur [130], [131] die oben beschriebene Lösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid gegeben und zehn Minuten unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird langsam frisch gemörsertes Chrom(VI)oxid (0.640 g · g⁻¹; 1.15 g) zugegeben und die entstehende, nun dunkelrote Suspension wird vier Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird die Suspension über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es wird sechsmal mit Essigsäureethylester (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

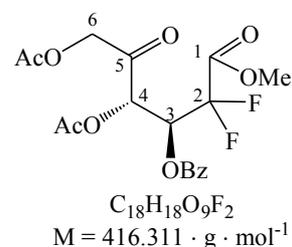
Man erhält 1.50 g (3.60 mmol; 78.17 %) **21** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **21**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.38;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 – 8.02 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.84 – 7.59 (*m*, 1 H, H-aromat.), 7.48 – 7.44 (*m*, 2 H, H-aromat.), 6.08 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,4} = 2.5 & ³J_{3,F'} = 8.1 & ³J_{3,F} = 14.2, H-3), 5.89 (*d*, 1 H, ³J_{4,3} = 2.5, H-4), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{6',6''} = 17.3, H-6''), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{6,6''} = 17.3, H-6'), 3.88 (*s*, 3 H, COOCH₃), 2.18 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.14 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;



6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.6$ ($\text{C}=\text{O}$ (C5)), 169.4 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 169.1 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 164.4 ($\text{C}=\text{O}$ (OBz)), 161.1 ($\text{C}=\text{O}$ (COOCH_3)), 134.0 ($\text{C}(\text{ar}(\text{ipso}; \text{OBz}))$), 130.1 ($\text{C}(\text{ar})$), 128.6 ($\text{C}(\text{ar})$), 128.4 ($\text{C}(\text{ar})$), 112.1 (*dd*, $^1\text{J}_{2,\text{F}} = 256.7$ & $^1\text{J}_{2,\text{F}} = 259.4$, C2), 71.8 (C4), 69.5 (*dd*, $^2\text{J}_{3,\text{F}} = 25.2$ & $^2\text{J}_{3,\text{F}} = 29.9$, C3), 66.5 (C6), 54.0 (COOCH_3), 20.4 (CH_3 (OAc)), 20.3 (CH_3 (OAc)) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -111.82$ (*dd*, 1 F, $^3\text{J}_{\text{F},3} = 8.1$ & $^2\text{J}_{\text{F},\text{F}} = 269.6$, F'), -116.61 (*dd*, 1 F, $^3\text{J}_{\text{F},3} = 14.2$ & $^2\text{J}_{\text{F},\text{F}} = 269.6$, F'') ppm;

IR (kap.): $\nu = 2960$ *m*, 1748 *s*, 1602 *m*, 1585 *w*, 1453 *m*, 1375 *s*, 1318 *m*, 1223 *s*, 1179 *s*, 1095 *s*, 1070 *s*, 1026 *m*, 942 *m*, 825 *w*, 713 *s*, 686 *w*, 600 *w*, 529 *w* cm^{-1} ;

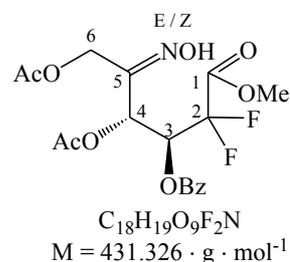
UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 216.2$ nm, $\log \epsilon = 4.49$; $\lambda_{\text{max}2} = 249.73$ nm, $\log \epsilon = 4.17$ (3.2 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +3.30$ ° ($c = 0.68$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 417.1 (M + H, 5), 434.1 (M + NH_4 , 22), 439.2 (M + Na, 24), 466.1 (M + NH_4 , MeOH, 8), 471.3 (M + Na, MeOH, 16), 854.7 (M_2 + Na, 100), 886.5 (M_2 + Na, MeOH, 30).

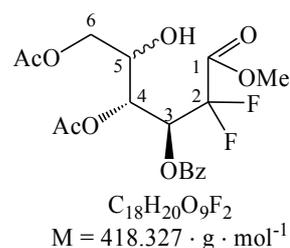
Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylohex-5-ulosonatoxim (26)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 332).



Versuch der Reduktion von Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylohex-5-ulosonat (21)

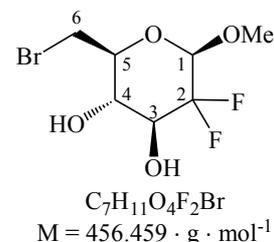
Siehe Anhang (Abschnitt 9, S 332).



6.2.6 Darstellung von (8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9-tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on (47) und (4E/Z)-N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3,5-dideoxy-3,3-difluor-hex-4-en-D-glucoronamid (46)

Versuch der Darstellung von Methyl-6-brom-2,6-dideoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (36)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **17** (1.50 g; 7.00 mmol; 100 %) in Pyridin (30 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend werden Triphenylphosphan (3.49 g; 13.31 mmol; 190 %) und Tetrabromkohlenstoff (3.25 g; 9.81 mmol; 140 %) langsam und portionsweise zugegeben und es wird für 20 Minuten bei 0 °C und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.



Anschließend wird auf 65 °C erwärmt und sieben Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol (30 ml) wird zugegeben.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10: 90) gereinigt.

Es erfolgt keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **17**.

Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-6-O-trityl-β-D-arabino-hexopyranosid (37)

In Analogie zur Literatur ^{[118], [132], [133]} werden **17** (3.10 g; 14.48 mmol; 100 %) und Dimethylaminopyridin (DMAP) (1.00 g; 8.19 mmol; 57 %) in absolutem Pyridin (70 ml) gelöst und portionsweise mit Tritylchlorid (Triphenylchlormethan) (8.07 g; 28.95 mmol; 200 %) versetzt. Die Lösung wird vier Tage bei 40 °C gerührt.

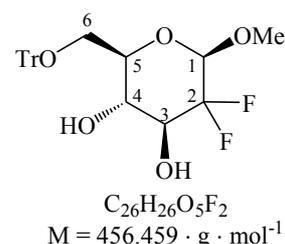
Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (200 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (150 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Daten zu **37**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.48;



Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl-6-O-trityl-β-D-arabino-hexopyranosid (38)

In Analogie zur Literatur ^{[106], [134], [135], [136]} wird **37** (4.77 g; 10.45 mmol; 100 %) in Pyridin (50 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Pivaloylchlorid (3.21 ml; 3.15 g; 26.13 mmol; 250 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 4.84 g (7.75 mmol; 74.1 %) **38** als weißen Feststoff.

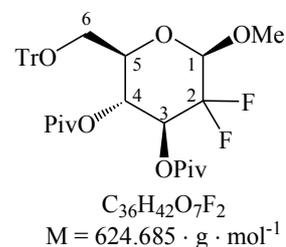
Daten zu **38**:

literaturunbekannt

Smp.: 53 – 54 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.47;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.67;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.44 (*m*, 5 H, H-aromat.), 7.29 – 7.20 (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.29 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F''} = 5.1 & ³J_{3,4} = 9.9 & ³J_{3,F'} = 19.7, H-3), 5.17 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 1.0 & ³J_{4,3} = 9.9 & ³J_{4,5} = 10.0, H-4), 4.60 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.1, H-1), 3.75 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 6.5 & ³J_{5,4} = 10.0 & ³J_{5,6'} = 1.8, H-5), 3.74 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.24 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 6.5 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6''), 3.10 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.8 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6'), 1.18 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 0.86 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.9 (C=O (OPiv)), 176.7 (C=O (OPiv)), 143.4 (C(ar(ipso; Trityl))), 128.6 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 114.3 (*dd*, ¹J_{2,F} = 257.1 & ¹J_{2,F} = 257.1, C2), 99.2 (*dd*, ²J_{1,F} = 18.4 & ²J_{1,F} = 26.5, C1), 86.7 (CPh₃ (Trityl)), 74.2 (C5), 70.9 (*dd*, ²J_{3,F} = 21.5 & ²J_{3,F} = 18.0, C3), 67.3 (*d*, ⁴J_{4,F} = 6.5, C4), 62.2 (C6), 57.5 (OCH₃), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 38.5 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 27.1 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -122.29 (*dd*, 1 F, ³J_{F''3} = 5.1 & ²J_{F',F''} = 247.4, F''), -137.75 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.0 & ³J_{F',1} = 14.1 & ³J_{F',3} = 19.7 & ²J_{F',F'} = 247.4, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3455 *m*, 3061 *s*, 3021 *s*, 2981 *s*, 2943 *s*, 2916 *s*, 2873 *s*, 1966 *m*, 1753 *s*, 1736 *s*, 1596 *m*, 1481 *s*, 1449 *s*, 1399 *s*, 1369 *s*, 1322 *s*, 1281 *s*, 1214 *s*, 1144 *s*, 1064 *s*, 1035 *s*, 1011 *s*, 987 *s*, 938 *m*, 899 *m*, 889 *m*, 859 *s*, 807 *m*, 778 *s*, 764 *s*, 710 *s*, 699 *s*, 671 *m*, 645 *m*, 634 *s*, 592 *w*, 568 *m*, 556 *m*, 544 *m*, 531 *m*, 514 *m*, 482 *w*, 459 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 220.00 nm, log ε = 4.14 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.2 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -1.53^\circ$ ($c = 0.46 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 243.3 (Trityl, 30), 642.0 (M + NH_4 , 23), 647.3 (M + Na, 100), 1270.5 (M_2 + Na, 16).

Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl- β -D-arabino-hexopyranosid (39)

In Analogie zur Literatur^{[148], [149]} wird **38** (1.00 g; 1.60 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (20 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0°C gekühlt. Trimethylsilyliodid (858 μl ; 1.40 g; 6.00 mmol; 375 %) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wird für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Wasser (10 ml) zugegeben und die Lösung wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (80 ml) wird einmal mit einer 10 %igen wäßrigen Lösung von Natriumthiosulfat (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45°C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50: 50) gereinigt.

Man erhält 610 mg (1.60 mmol; 99.7 %) **39** als weißen Feststoff.

Daten zu **39**:

literaturunbekannt

Smp.: $160 - 162^\circ\text{C}$;

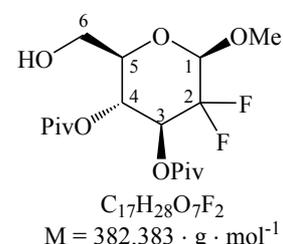
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.65;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.40$ (*ddd*, 1 H, $^3J_{3,\text{F}'} = 5.0$ & $^3J_{3,4} = 10.0$ & $^3J_{3,\text{F}} = 19.6$, H-3), 5.17 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,\text{F}'} = 1.1$ & $^3J_{4,3} = 10.0$ & $^3J_{4,5} = 9.81$, H-4), 4.57 (*d*, 1 H, $^3J_{1,\text{F}'} = 14.1$, H-1), 3.64 (*s*, 3 H, OCH_3), 3.75 (*m*, 1 H, H-6''), $3.62 - 3.56$ (*m*, 2 H, H-5 & H-6'), 1.21 (*s*, 9 H, CH_3 (OPiv)), 1.16 (*s*, 9 H, CH_3 (OPiv)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.3$ (C=O (OPiv)), 177.1 (C=O (OPiv)), 114.1 (*dd*, $^1J_{2,\text{F}} = 257.6$ & $^1J_{2,\text{F}} = 254.7$, C2), 99.2 (*dd*, $^2J_{1,\text{F}} = 19.2$ & $^2J_{1,\text{F}} = 26.9$, C1), 74.4 (C5), 70.4 (*dd*, $^2J_{3,\text{F}} = 18.2$ & $^2J_{3,\text{F}} = 21.5$, C3), 67.1 (C4), 61.1 (C6), 58.1 (OCH_3), 39.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (OPiv)), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (OPiv)), 27.0 (CH_3 (OPiv)), 26.9 (CH_3 (OPiv)) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -122.28$ (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F}'',3} = 5.0$ & $^2J_{\text{F}'',\text{F}'} = 248.5$, F''), -137.81 (*dddd*, 1 F, $^4J_{\text{F}',4} = 1.1$ & $^3J_{\text{F}',1} = 14.1$ & $^3J_{\text{F}',3} = 19.6$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}'} = 248.5$, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3386$ *s*, 2978 *s*, 2876 *m*, 1747 *s*, 1725 *s*, 1482 *m*, 1463 *m*, 1399 *m*, 1372 *m*, 1279 *m*, 1228 *m*, 1147 *s*, 1103 *s*, 1087 *s*, 1045 *s*, 1001 *m*, 941 *w*, 911 *m*, 894 *w*, 860 *m*, 810 *w*, 766



w, 750 w, 663 w, 588 w, 542 m, 450 w cm^{-1} ;

UV (Methanol): keine Absorption (3.0 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -5.54^\circ$ (c = 0.46 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m / z (%) = 383.3 (M + H, 9), 400.3 (M + NH_4 , 52), 405.3 (M + Na, 27), 593.0 ((M₃ + K,H)²⁺, 8), 786.9 (M₂ + Na, 100).

Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl- β -D-arabino-hexopyranosid (40)

In Analogie zur Literatur ^{[106], [138]} wird **39** (610 mg; 1.60 mmol; 100 %) in Pyridin (10 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend werden Triphenylphosphan (837 mg; 3.19 mmol; 200 %) und Tetrabromkohlenstoff (794 mg; 2.39 mmol; 150 %) langsam und portionsweise zugegeben und es wird für 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird auf 65 °C erwärmt und vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol (10 ml) wird zugegeben.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85: 15) gereinigt.

Man erhält 698 mg (1.57 mmol; 98.2 %) **40** als weißen Feststoff.

Daten zu **40**:

literaturunbekannt

Smp.: 160 – 163 °C;

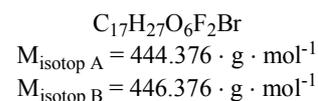
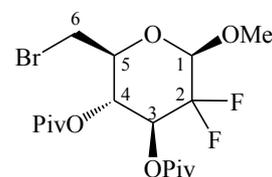
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.39;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.96;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.34$ (ddd, 1 H, ³J_{3,F''} = 5.1 & ³J_{3,4} = 9.6 & ³J_{3,F'} = 19.1, H-3), 5.13 (ddd, 1 H, ³J_{4,F'} = 1.1 & ³J_{4,3} = 9.6 & ³J_{4,5} = 9.6, H-4), 4.57 (d, 1 H, ³J_{1,F} = 13.7, H-1), 3.81 (dt, 1 H, ³J_{5,(6',6'')} = 5.2 & ³J_{5,4} = 9.6, H-5), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.40 (d, 2 H, ³J_{(6',6''),5} = 5.2, H-6'' & H-6'), 1.20 (s, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.17 (s, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.9$ (C=O (OPiv)), 176.4 (C=O (OPiv)), 113.9 (dd, ¹J_{2,F} = 255.0 & ¹J_{2,F} = 257.7, C2), 99.0 (dd, ²J_{1,F} = 19.4 & ²J_{1,F} = 27.4, C1), 74.0 (C5), 70.2 (dd, ²J_{3,F} = 18.5 & ²J_{3,F} = 22.1, C3), 69.4 (d, ³J_{4,F} = 6.8, C4), 57.96 (OCH₃), 39.0 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 38.8 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 29.9 (C6), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -122.80$ (dd, 1 F, ³J_{F'',3} = 5.1 & ²J_{F'',F'} = 249.0, F''), -137.3 (dddd, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.1 & ³J_{F',1} = 13.7 & ³J_{F',3} = 19.1 & ²J_{F',F'} = 249.0, F') ppm;



IR (KBr): $\nu = 3449\ m, 2972\ m, 2946\ m, 1746\ s, 1733\ s, 1630\ w, 1482\ m, 1461\ m, 1400\ m, 1372\ m, 1281\ m, 1232\ m, 1148\ s, 1068\ s, 1033\ m, 1007\ m, 981\ w, 962\ w, 901\ w, 860\ m, 798\ w, 770\ w, 686\ w, 652\ w, 562\ w, 536\ w, 502\ w, 473\ w\ \text{cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 221.00\ \text{nm}, \log \epsilon = 3.23\ (2.5\ \text{mg} / 10\ \text{ml in MeOH}; d = 1.0\ \text{cm})$;

$[\alpha]_D^{20} = -1.89^\circ\ (c = 0.32\ \text{g} / 100\ \text{ml}; \text{CHCl}_3)$;

MS (ESI – MeOH; + Modus): $m / z\ (\%) = 445.1\ (M_{\text{isotop A}} + \text{H}, 10), 447.1\ (M_{\text{isotop B}} + \text{H}, 10), 462.2\ (M_{\text{isotop A}} + \text{NH}_4, 50), 464.2\ (M_{\text{isotop B}} + \text{NH}_4, 50), 467.2\ (M_{\text{isotop A}} + \text{Na}, 56), 469.1\ (M_{\text{isotop B}} + \text{Na}, 64), 685.9\ ((M_{\text{isotop A}})_3 + \text{K,H})^{2+}, 6), 686.9\ ((M_{\text{isotop A}})_2 + M_{\text{isotop B}} + \text{K,H})^{2+}, 10), 687.9\ ((M_{\text{isotop B}})_3 + \text{K,H})^{2+}, 16), 910.6\ (M_{\text{isotop A}})_2 + \text{Na}, 58), 912.5\ (M_{\text{isotop A}} + M_{\text{isotop A}} + \text{Na}, 100), 914.5\ (M_{\text{isotop B}})_2 + \text{Na}, 54).$

Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl-D-arabino-hex-5-ulosonat (41)

Essigsäure (19.0 ml) und Essigsäureanhydrid (2.0 ml) werden unter Argonschutzgasatmosphäre vorgelegt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Zu **40** (698 mg; 1.57 mmol; 100 %) wird in Analogie zur Literatur ^{[130], [131], [106]} die oben beschriebene Lösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid gegeben und zehn Minuten unter Argonschutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird langsam frisch gemörseretes Chrom(VI)oxid (1.09 g; 10.91 mmol; 600 %) zugegeben und die entstehende, nun dunkelrote Suspension wird zwei Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird die Suspension über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es wird dreimal mit Essigsäureethylester (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

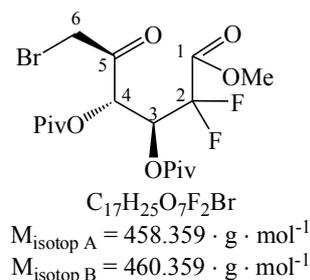
Man erhält 350 mg (7.62 mmol; 48.6 %) **41** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **41**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.44;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87\ (d, 1\ \text{H}, {}^3J_{4,3} = 1.6, \text{H-4}), 5.75\ (ddd, 1\ \text{H}, {}^3J_{3,\text{F}'} = 6.8 \ \& \ {}^3J_{3,4} = 1.6 \ \& \ {}^3J_{3,\text{F}'} = 16.7, \text{H-3}), 4.08\ (d, 1\ \text{H}, {}^2J_{6',6''} = 13.4, \text{H-6}''), 4.02\ (d, 1\ \text{H}, {}^2J_{6',6''} = 13.4, \text{H-6}'), 3.88\ (s, 3\ \text{H}, \text{COOCH}_3), 1.26\ (s, 9\ \text{H}, \text{CH}_3\ (\text{OPiv})), 1.18\ (s, 9\ \text{H}, \text{CH}_3\ (\text{OPiv}))\ \text{ppm}$;



6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 194.7 (C=O (C5)), 176.7 (C=O (OPiv)), 176.5 (C=O (OPiv)), 162.2 (*dd*, ²J_{C,F} = 30.2 & ²J_{C,F} = 32.7, C=O (COOCH₃)), 112.0 (*dd*, ¹J_{2,F} = 255.3 & ¹J_{2,F} = 262.0, C2), 71.1 (C4), 69.1 (*dd*, ²J_{3,F} = 23.0 & ²J_{3,F} = 30.8, C3), 53.9 (COOCH₃), 38.9 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 38.8 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 30.8 (C6), 26.8 (CH₃ (OPiv)), 26.8 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -111.16 (*dd*, 1 F, ³J_{F',F''} = 6.8 & ²J_{F',F''} = 270.4, F''), -118.04 (*dd*, 1 F, ³J_{F',F''} = 16.7 & ²J_{F',F''} = 270.4, F') ppm;

IR (KBr): ν = 2977 *m*, 2876 *m*, 1749 *s*, 1482 *m*, 1462 *m*, 1399 *m*, 1368 *m*, 1275 *m*, 1230 *m*, 1121 *s*, 1038 *m*, 941 *m*, 805 *m*, 765 *m*, 522 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1}$ = 225.0 nm, log ϵ = 3.0; $\lambda_{\max 2}$ = 304.01 nm, log ϵ = 2.06 (4.1 mg / 5 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.93 ° (c = 0.48 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m* / *z* (%) = 459.1 (M_{isotop A} + H, 17), 461.1 (M_{isotop B} + H, 20), 476.2 (M_{isotop A} + NH₄, 34), 478.1 (M_{isotop B} + NH₄, 44), 481.2 (M_{isotop A} + Na, 86), 483.1 (M_{isotop B} + Na, 95), 508.0 (M_{isotop A} + NH₄, *MeOH*, 45), 510.0 (M_{isotop B} + NH₄, *MeOH*, 42), 513.1 (M_{isotop A} + Na, *MeOH*, 88), 515.1 (M_{isotop B} + Na, *MeOH*, 89), 708.9 ((M_{isotop A2} + M_{isotop B} + K, H)²⁺, 15), 938.5 (M_{isotop A2} + Na, 55), 940.5 (M_{isotop A} + M_{isotop A} + Na, 100), 942.5 (M_{isotop B2} + Na, 55).

(8S,9R)-7,7-Difluor-6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (44) und (8S,9S,9aR,S)-7,7-difluor-9a-hydroxy-6-oxo-octahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diyl-bis(2,2-dimethylpropanoat) (42) & (8S,9S,9aR,S)-7,7-difluor-9a-hydroxy-6-oxo-octahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diyl-bis(2,2-dimethylpropanoat) (43) und (8S)-7,7-Difluor-6-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (45)

In Analogie zur Literatur ^{[106], [138]} wird **41** (0.10 g; 0.22 mmol; 100 %) bei Raumtemperatur in absolutem Methanol (4 ml) vorgelegt und mit 2-Aminoethanthiol (Cysteamin) (21 mg; 0.27 mmol; 122 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird Natriumcyanoborhydrid (20 mg; 0.32 mmol; 146 %) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C) und das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält die unten genannten Produkte (**44**, **42** & **43**, **45**).

Temperaturerhöhung sowohl nach der Zugabe des 2-Aminoethanthiols als auch nach der Zugabe des Natriumcyanoborhydrids führten nicht zum erwarteten Produkt.

6 Experimenteller Teil

Verbindung **41** (1.55 g; 3.38 mmol; 100 %) wird bei Raumtemperatur in absolutem Methanol (60 ml) vorgelegt und mit 2-Aminoethanthiol (Cysteamin) (318 mg; 4.1175 mmol; 122 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C) und das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 590 mg (1.39 mmol; 41.3 %) **44**, 340 mg (0.80 mmol; 23.8 %) **42** & **43** und 260 mg (0.61 mmol; 18.2 %) **45**.

Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute der Produkte von 83.3 % (2.81 mmol).

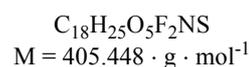
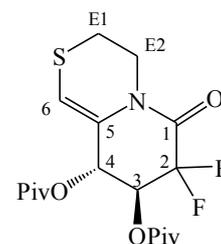
Daten zu **44**:

literaturunbekannt

weißer Feststoff;

Smp.: 167 – 168 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.78;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.79 (*s*, 1 H, H-6), 5.56 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 5.6 & ³J_{4,F} = 5.2, H-4), 5.42 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 8.7 & ³J_{3,4} = 5.6 & ³J_{3,F} = 6.8, H-3), 4.63 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 3.5 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.0 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 13.5, Ethylen-H-1''), 3.67 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1'), 3.05 – 3.02 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 1.21 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.20 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.5 (C=O (OPiv)), 175.7 (C=O (OPiv)), 157.7 (*dd*, ²J_{C,F} = 4.7 & ²J_{C,F} = 4.3, C=O (CONR)), 124.9 (C5), 108.8 (C6), 108.4 (*dd*, ¹J_{2,F} = 249.3 & ¹J_{2,F} = 252.9, C2), 68.1 (C4), 67.7 (*dd*, ²J_{3,F} = 19.5 & ²J_{3,F} = 29.5, C3), 39.7 (Ethylen-C1), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 27.1 (CH₃ (OPiv)), 27.1 (CH₃ (OPiv)), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)), 25.3 (Ethylen-C2) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -106.94 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 8.7 & ²J_{F',F} = 299.1, F''), -114.79 (*ddd*, 1 F, ⁴J_{F,4} = 5.2 & ³J_{F,3} = 6.8 & ²J_{F',F} = 299.1, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3467 *s*, 2973 *s*, 2934 *s*, 2876 *s*, 1752 *s*, 1706 *s*, 1630 *m*, 1483 *s*, 1458 *m*, 1408 *s*, 1372 *m*, 1316 *m*, 1279 *s*, 1225 *s*, 1196 *s*, 1147 *s*, 1073 *s*, 1040 *s*, 1013 *m*, 991 *m*, 932 *m*, 903 *m*, 892 *m*, 878 *m*, 859 *m*, 838 *m*, 821 *m*, 795 *m*, 770 *m*, 759 *m*, 747 *m*, 706 *w*, 678 *w*, 577 *w*, 545 *m*, 532 *m*, 501 *m*, 479 *m*, 441 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 220.00 nm, logε = 3.84; λ_{max2} = 293.36 nm, logε = 3.82 (2.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -14.36 ° (c = 0.36 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 423.1 (M + NH₄, 8), 428.1 (M + Na, 100), 832.8

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

(M₂ + Na, 12).

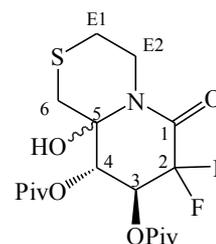
Daten zu **42** & **43** (Mischung):

literaturunbekannt

weißer Feststoff;

Smp.: 132 - 133 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.55;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 17.2 & ³J_{3,4} = 11.0 & ³J_{3,F} = 6.3, H-3a), 5.71 (*d*, 1 H, ³J_{4,3} = 11.3, H-4b), 5.50 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 15.4 & ³J_{3,4} = 11.3 & ³J_{3,F} = 6.2, H-3b), 5.45 (*d*, 1 H, ³J_{4,3} = 11.0, H-4a), 4.72 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1b',Ethylen-H-2b'} = 2.6 & ³J_{Ethylen-H-1b'',Ethylen-H-2b''} = 5.4 & ²J_{Ethylen-H-1b',Ethylen-H-1b'} = 14.4, Ethylen-H-1b''), 4.58 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1a',Ethylen-H-2a'} = 3.0 & ³J_{Ethylen-H-1a'',Ethylen-H-2a''} = 3.0 & ²J_{Ethylen-H-1a',Ethylen-H-1a'} = 14.4, Ethylen-H-1a''), 3.48 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1b',Ethylen-H-2b'} = 1.9 & ³J_{Ethylen-H-1b'',Ethylen-H-2b''} = 4.3 & ²J_{Ethylen-H-1b',Ethylen-H-1b'} = 14.4, Ethylen-H-1b'), 3.27 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1a',Ethylen-H-2a'} = 1.6 & ³J_{Ethylen-H-1a'',Ethylen-H-2a''} = 3.1 & ²J_{Ethylen-H-1a',Ethylen-H-1a'} = 14.3, Ethylen-H-1a'), 3.11 (*d*, 1 H, ²J_{6'',6'} = 13.7, H-6b''), 2.92 (*d*, 1 H, ²J_{6'',6'} = 14.0, H-6a''), 2.82 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2b'',Ethylen-H-1b'} = 4.3 & ³J_{Ethylen-H-2b',Ethylen-H-1b'} = 2.6 & ²J_{Ethylen-H-2b'',Ethylen-H-2b''} = 13.7, Ethylen-H-2b''), 2.78 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2b',Ethylen-H-1b'} = 5.4 & ³J_{Ethylen-H-2b'',Ethylen-H-1b''} = 1.9 & ²J_{Ethylen-H-2b',Ethylen-H-2b''} = 13.7, Ethylen-H-2b'), 2.75 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2a'',Ethylen-H-1a'} = 3.1 & ³J_{Ethylen-H-2a',Ethylen-H-1a'} = 3.0 & ²J_{Ethylen-H-2a'',Ethylen-H-2a''} = 13.8, Ethylen-H-2a''), 2.65 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2a',Ethylen-H-1a'} = 1.6 & ³J_{Ethylen-H-2a'',Ethylen-H-1a''} = 3.0 & ²J_{Ethylen-H-2a',Ethylen-H-2a'} = 13.8, Ethylen-H-2a'), 2.57 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',H} = 2.1 & ²J_{6'',6'} = 14.0, H-6a''), 2.45 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',H} = 1.9 & ²J_{6'',6'} = 13.7, H-6b''), 1.22 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.21 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.21 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.20 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.9 (C=O (OPiv)), 176.7 (C=O (OPiv)), 176.5 (C=O (OPiv)), 175.9 (C=O (OPiv)), 161.5 (*dd*, ²J_{C,F} = 28.7 & ²J_{C,F} = 26.3, C=O (CONR)b), 109.7 (*dd*, ¹J_{2,F} = 246.6 & ¹J_{2,F} = 252.3, C2a), 109.6 (*dd*, ¹J_{2,F} = 246.6 & ¹J_{2,F} = 252.3, C2b), 82.2 (C5b), 80.9 (C5a), 68.6 (*d*, ²J_{4,F} = 9.6, C4a), 68.3 (*d*, ²J_{4,F} = 9.5, C4b), 66.4 (*dd*, ²J_{3,F} = 16.8 & ²J_{3,F} = 23.5, C3a), 66.1 (*dd*, ²J_{3,F} = 16.8 & ²J_{3,F} = 23.5, C3b), 40.0 (Ethylen-C1a), 39.5 (Ethylen-C1b), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.0 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.0 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 37.3 (C6a), 36.0 (C6b), 27.1 (CH₃ (OPiv)), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)), 26.6 (Ethylen-C2), 26.3 (Ethylen-C2) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -111.54 (*dd*, 1 F, ³J_{F'',3} = 17.2 & ²J_{F'',F'} = 281.8, Fa''), -111.12 (*dd*, 1 F, ³J_{F'',3} = 15.4 & ²J_{F'',F'} = 299.1, Fb''), -114.79 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 6.3 & ²J_{F'',F'} = 281.8, Fa'), -113.99 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 6.2 & ²J_{F'',F'} = 299.1, Fb') ppm;

IR (KBr): ν = 3424 *m*, 2974 *m*, 2937 *m*, 2876 *m*, 1751 *s*, 1684 *s*, 1483 *m*, 1462 *m*, 1433 *m*, 1399 *m*, 1372 *m*, 1278 *m*, 1233 *m*, 1148 *s*, 1122 *s*, 1064 *m*, 1043 *m*, 1007 *m*, 980 *m*, 944 *w*, 1064 *m*, 1043 *m*, 1007 *m*, 980 *m*, 944 *w*, 894 *m*, 879 *w*, 864 *w*, 836 *w*, 822 *w*, 796 *w*, 758 *w*,

540 *m*, 520 *w*, 464 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 220.69$ nm, $\log \epsilon = 3.94$ (3.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.2 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -38.49$ ° (c = 0.49 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 424.0 (M + H, 10), 441.3 (M + NH₄, 12), 446.2 (M + Na, 36), 654.6 ((M₃ + K,H)²⁺, 4), 868.9 (M₂ + Na, 100).

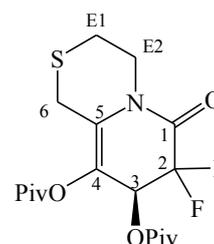
Daten zu **45**:

literaturunbekannt

weißer Feststoff;

Smp.: 257 – 258 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.20;



C₁₈H₂₅O₅F₂NS
M = 405.448 · g · mol⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.72$ (*dd*, 1 H, $J_{6''',H} = 0.9$ & ${}^2J_{6''',6'}$ = 6.6, H-6''), 5.60 (*m*, 1 H, H-6''), 5.55 (*ddd*, 1 H, ${}^3J_{3,F''}$ = 5.2 & ${}^3J_{3,4}$ = 6.5 & ${}^3J_{3,F}$ = 13.8, H-3), 3.72 – 3.69 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1'' & Ethylen-H-1'), 2.90 – 2.88 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 1.22 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.19 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.5$ (C=O (OPiv)), 176.3 (C=O (OPiv)), 176.0 (*dd*, ${}^2J_{C,F}$ = 19.0 & ${}^2J_{C,F}$ = 19.0, C=O (CONR)), 149.3 (C5), 109.6 (*dd*, ${}^1J_{2,F}$ = 251.4 & ${}^1J_{2,F}$ = 251.8, C2), 100.9 (C4), 69.6 (*dd*, ${}^2J_{3,F}$ = 21.1 & ${}^2J_{3,F}$ = 26.9, C3), 68.4 (C6), 43.7 (Ethylen-C1), 39.3 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 27.1 (CH₃ (OPiv)), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 23.0 (Ethylen-C2) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -115.18$ (*dd*, 1 F, ${}^3J_{F'',3}$ = 5.2 & ${}^2J_{F'',F}$ = 280.0, F''), -117.95 (*dd*, 1 F, ${}^3J_{F,3}$ = 13.8 & ${}^2J_{F'',F}$ = 280.0, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3429$ *m*, 2978 *m*, 2934 *m*, 2874 *m*, 1744 *s*, 1652 *m*, 1561 *s*, 1525 *m*, 1480 *m*, 1448 *m*, 1420 *m*, 1400 *m*, 1336 *m*, 1303 *m*, 1276 *m*, 1229 *m*, 1211 *m*, 1151 *s*, 1057 *m*, 1036 *m*, 971 *m*, 909 *m*, 852 *m*, 820 *w*, 754 *m*, 541 *m*, 449 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 263.00$ nm, $\log \epsilon = 3.95$; $\lambda_{\max 2} = 370.90$ nm, $\log \epsilon = 4.12$ (3.1 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.2 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -56.95$ ° (c = 0.43 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 406.2 (M + H, 35), 428.2 (M + Na, 50), 627.6 ((M₃ + K,H)²⁺, 3), 832.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – *MeOH*; - Modus): *m/z* (%) = 404.6 (M - H, 100).

(8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9-tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on (47)

In Analogie zur Literatur ^[138] wird **44** (200 mg; 0.49 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (20 ml) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Natriummethoxid (30 mg; 0.56 mmol; 112.6 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 110 mg (0.46 mmol; 94.0 %) **47** als weißen Feststoff.

Daten zu **47**:

literaturunbekannt

Smp.: > 250 °C (Zersetzung);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.33;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 5.90 (*s*, 1 H, H-6), 4.27 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 0.9 & ³J_{4,3} = 3.8 & ³J_{4,F} = 8.0, H-4), 4.22 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 3.8 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.9 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 13.5, Ethylen-H-1''), 3.94 – 3.88 (*m*, 2 H, H-3 & Ethylen-H-1'), 3.03 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 159.4 (*dd*, ²J_{C,F} = 29.8 & ²J_{C,F} = 29.7, C=O (CONR)), 129.3 (C5), 111.0 (*dd*, ¹J_{2,F} = 245.7 & ¹J_{2,F} = 249.5, C2), 103.9 (C6), 70.9 (*dd*, ²J_{4,F} = 19.7 & ²J_{4,F} = 23.0, C3), 69.5 (*dd*, ²J_{3,F} = 2.9 & ²J_{3,F} = 5.8, C4), 39.7 (Ethylen-C1), 24.2 (Ethylen-C2) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -110.68 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',4} = 0.9 & ³J_{F',3} = 9.1 & ²J_{F',F'} = 290.6, F''), -116.05 (*ddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 8.0 & ³J_{F',3} = 11.7 & ²J_{F',F'} = 290.6, F') ppm;

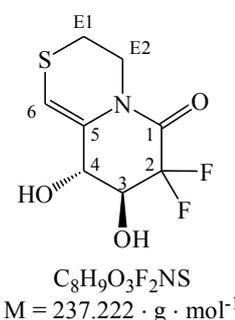
IR (Film): ν = 3387 *m*, 3314 *m*, 3080 *w*, 1664 *s*, 1614 *m*, 1425 *m*, 1404 *m*, 1369 *m*, 1348 *m*, 1277 *w*, 1256 *w*, 1209 *w*, 1192 *w*, 1157 *w*, 1142 *w*, 1132 *w*, 1090 *w*, 1065 *m*, 1051 *m*, 1020 *m*, 999 *m*, 906 *w*, 879 *m*, 839 *m*, 825 *w*, 812 *m*, 793 *w*, 748 *w*, 704 *w*, 656 *w*, 598 *w*, 579 *w*, 513 *w*, 469 *w*, 457 *w*, 434 *w* cm⁻¹;

IR (Film): ν = 3443 *s*, 2087 *w*, 1634 *m*, 1384 *w*, 1215 *w*, 1097 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 221.90 nm, logε = 4.11; λ_{max2} = 287.39 nm, logε = 3.94 (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -75.00 ° (c = 0.18 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m* / *z* (%) = 238.4 (M + H, 8), 255.2 (M + NH₄, 49), 260.2 (M + Na, 92), 291.8 (M + Na, *MeOH*, 100), 493.9 (M₄ + K, H, 10), 496.8 (M₂ + Na, 18).



Umsetzung von (8S)-7,7-Difluor-6-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (45) - Verbindung 46

In Analogie zur Literatur ^[138] wird **45** (200 mg; 0.49 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (15 ml) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Natriummethoxid (20 mg; 0.3702 mmol; 75.05 %) versetzt. Die sich ergebende Reaktionslösung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 90 mg (0.38 mmol; 76.9 %) **46** als weißen Feststoff dessen Struktur nicht aufgeklärt werden kann.

Daten zu **46**:

literaturunbekannt

Smp.: 158 - 160 °C;

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.37;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.40 (*d*, 1 H, J = 9.1), 3.88 (*m*, 1 H), 3.76 (*ddd*, 1 H, J = 5.4 & J = 2.9 & J = 13.9), 3.65 (*ddd*, 1 H, J = 4.9 & J = 4.9 & J = 9.0), 2.87 (*m*, 3 H) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 180.2 (*dd*, J_{C,F} = 30.7 & J_{C,F} = 31.2), 162.8 (C), 116.6 (*dd*, ¹J_{CF₂,F} = 306.4 & ¹J_{CF₂,F} = 310.2, CF₂), 99.3 (C), 77.2 (*dd*, J_{C,F} = 19.7 & J_{C,F} = 23.0), 72.9 (*d*, J_{C,F} = 8.7), 62.8 (C), 47.4 (C), 26.1 (C) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -120.874 (*m*, F'' & F') ppm;

IR (Film): ν = 3429 *m*, 3348 *s*, 2991 *w*, 2959 *w*, 2353 *w*, 1705 *m*, 1632 *m*, 1549 *s*, 1420 *m*, 1327 *s*, 1288 *s*, 1200 *m*, 1157 *w*, 1136 *w*, 1076 *m*, 1041 *m*, 1022 *m*, 997 *m*, 910 *w*, 893 *w*, 852 *m*, 820 *m*, 795 *m*, 741 *w*, 646 *w*, 609 *w*, 582 *w*, 471 *m*, 449 *w*, 376 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 222.81 nm, logε = 4.02; λ_{max2} = 364.59 nm, logε = 3.70;

[α]_D²⁰ = -24.33 ° (c = 0.41 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*): *m/z* (%) = 202.5 (Cluster M²⁺, 68), 218.4 (Cluster M²⁺, 17), 238.3 (M + H, 19), 260.2 (M + Na, 18), 288.9 (M₂ + (MeOH)₂,K,H)²⁺, 36), 291.8 (M + Na,MeOH, 10), 493.9 (M₄ + K,H, 26), 496.8 (M₂ + Na, 24).

6.2.7 Allyl-β-D-glucoopyranosid (48)

Allyl-β-D-glucoopyranosid (48)

D-Glucose **1** (2.00 g; 11.10 mmol; 100 %) wird in Wasser (2 ml) gelöst und mit Allylalkohol

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

(36 ml) versetzt. Danach wird portionsweise β -Glucosidase (50 mg) aus Mandeln ^[123] zugegeben und die Reaktionslösung wird für vier Tage bei 50 °C inkubiert ^[139].

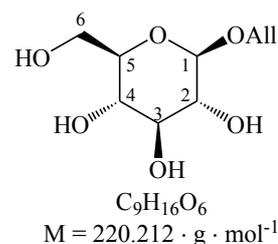
Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 30 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 1.53 g (6.95 mmol; 62.6 %) **48** als weißen Feststoff.

Daten zu **48**:

Smp.: 101 – 102 °C (Lit. ^[163] 146 – 148 °C; Lit. ^[139] 101 – 103 °C; Lit. ^[206] 100 – 101 °C); (α -Anomer: Smp.: Lit. ^[163] 135 – 137 °C; Lit. ^[206] 95 – 97 °C);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.23;



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 5.96 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 2.3 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 6.1 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.2, Allyl-H-2), 5.32 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3' = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2 = 17.2, Allyl-H-3''), 5.15 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.6 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.5, Allyl-H-3''), 4.37 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.3 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1' = 12.9, Allyl-H-1''), 4.29 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.8, H-1), 4.14 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3' = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'' = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 6.1 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.9, Allyl-H-1'), 3.85 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.1 ²J_{6',6'} = 11.9, H-6''), 3.65 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.5 & ²J_{6',6'} = 11.9, H-6''), 3.34 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.1 & ³J_{3,4} = 8.7, H-3), 3.27 – 3.22 (*m*, 2 H, H-4 & H-5), 3.19 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.8 & ³J_{2,3} = 9.1, H-2) ppm;}}}}}}}}}}}}}}}

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 133.1 (Allyl-C2), 114.8 (Allyl-C3), 100.7 (C1), 75.5 (C3), 75.3 (C5), 72.5 (C2), 69.0 (C4), 68.4 (Allyl-C1), 60.1 (C6) ppm;

IR (Film): ν = 3383 *s*, 2923 *s*, 1645 *w*, 1411 *s*, 1277 *m*, 1162 *s*, 1076 *s*, 931 *m*, 615 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (4.9 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -35.46 ° (c = 0.57 g / 100 ml; *MeOH*); Lit. ^[163]: $[\alpha]_D^{23}$ = -57.6 ° (c = 1.02 g / 100 ml; *CHCl*₃); Lit. ^[139]: $[\alpha]_D^{28}$ = -41.4 ° (c = 0.43 g / 100 ml; *H*₂*O*); Lit. ^[206]: $[\alpha]_D^{28}$ = -40.0 ° (c = 3.52 g / 100 ml; *H*₂*O*); (α -Anomer: Lit. ^[163]: $[\alpha]_D^{25}$ = +109.3 ° (c = 1.01 g / 100 ml; *CHCl*₃); Lit. ^[206]: $[\alpha]_D^{25}$ = +133.8 ° (c = 1.65 g / 100 ml; *H*₂*O*));

MS (ESI – *MeOH*; + *Modus*): *m* / *z* (%) = 243.3 (M + Na, 100), 342.0 ((M₃ + Na,H)²⁺, 19), 350.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 41), 462.9 (M₂ + Na, 59).

6.2.8 Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (54)Allyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (49)

In Analogie zur Literatur ^{[111], [112]} wird **48** (10.00 g; 45.41 mmol; 100 %) unter Feuchtigkeitsausschluß in absolutem DMF (50 ml) gelöst, mit Benzaldehyddimethylacetal (50 ml; 50.50 g; 334.05 mmol; 1359 %) versetzt und zehn Minuten bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird HBF₄ · Et₂O (3.00 ml) langsam zugetropft und die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird mit Triethylamin neutralisiert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 40 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

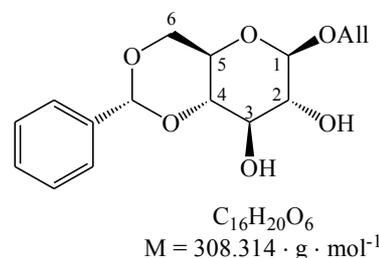
Man erhält 13.64 g (44.24 mmol; 97.4 %) **49** als weißen Feststoff.

Daten zu **49**:

Smp.: 146 - 147 °C (Lit. ^[163] 146 – 148 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.29;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.84;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 – 7.48 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.37 – 7.33 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1''} = 5.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'} = 6.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 10.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3''} = 17.0, Allyl-H-2), 5.52 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.32 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.2 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1''} = 1.2 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.0, Allyl-H-3''), 5.23 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1''} = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3''} = 1.2 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.4, Allyl-H-3'), 4.44 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.7, H-1), 4.37 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.4 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.6, Allyl-H-1''), 4.33 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.9 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6''), 4.14 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.2 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 6.4 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.6, Allyl-H-1'), 3.81 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.7 & ³J_{2,3} = 9.1, H-2), 3.78 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.2 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6'), 3.55 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.4, H-4), 3.52 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.1 & ³J_{3,4} = 9.1, H-3), 3.44 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.9 & ³J_{5,4} = 10.2 & ³J_{5,6'} = 9.4, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 136.9 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 133.4 (Allyl-C2), 129.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 118.3 (Allyl-C3), 102.1 (C1), 101.9 (CH-Benzyliden), 80.5 (C4), 74.5 (C3), 73.2 (C2), 70.6 (Allyl-C1), 68.6 (C6), 66.4 (C5) ppm;

IR (KBr): ν = 3511 *s*, 2925 *m*, 1647 *w*, 1453 *w*, 1374 *m*, 1267 *w*, 1172 *m*, 1087 *m*, 1043 *m*, 1004 *m*, 930 *w*, 748 *w*, 698 *w*, 655 *w*, 609 *w*, 555 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 214.00 nm, log ϵ = 4.1; λ_{max1} = 225.00 nm, log ϵ = 4.00 (3.6 mg / 10 ml

in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -51.68^\circ$ (c = 0.45 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[163]: $[\alpha]_D^{20} = -57.6^\circ$ (c = 1.02 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 309.2 (M + H, 10), 331.3 (M + NH₄, 18), 482.2 ((M₃ + K,H)²⁺, 4), 639.0 (M₂ + Na, 100).

Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-glucofuranosid (50) und Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-glucofuranosid (51)

In Analogie zur Literatur^[113] wird **49** (8.44 g; 27.27 mmol; 100 %) in Dichlormethan (315 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (1.63 g; 4.80 mmol; 17.6 %) versetzt. Danach wird eine 1.3 M Natriumhydroxidlösung (31.59 ml; 41.06 mmol; 1.64 g; 150 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird zum Rückfluß erhitzt. Nun wird Benzylbromid (4.91 ml; 41.06 mmol; 7.02 g; 150 %) langsam und unter starkem Rühren zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird für vier Tage heftig unter Rückfluß gerührt.

Nach Zugabe von Wasser (80 ml) werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Gemisch an Rohprodukten wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) getrennt und gereinigt.

Man erhält 5.22 g (13.10 mmol; 48.1 %) **50** und 2.71 g (6.81 mmol; 25.0 %) **51** als weiße Feststoffe, sowie 2.25 g (7.30 mmol) **49** (Ausgangsstoff).

Somit ergibt sich eine Gesamtmasse der beiden Produkte von 7.94 g (19.90 mmol; 73.0 %).

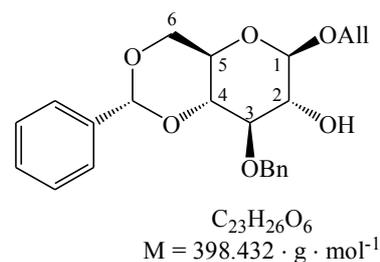
Daten zu **51**:

Smp.: 139 - 140 °C (Lit.^[207] 140 – 141 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.53;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.46 (m, 2 H, H-aromat.), 7.39 – 7.26 (m, 8 H, H-aromat.), 5.93 (dddd, 1 H,

³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'} = 6.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'} = 5.3 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 10.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 17.2, Allyl-H-2), 5.56 (s, 1 H, CH-Benzyliden), 5.32 (dddd, 1 H, ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.2, Allyl-H-3''), 5.22 (dddd, 1 H, ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 10.5, Allyl-H-3'), 4.95 (d, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.7, CH''₂(OBn)), 4.79 (d, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.7, CH''₂(OBn)), 4.44 (d, 1 H, ³J_{1,2} = 7.6, H-1), 4.36 (dddd, 1 H, ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.3 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.8, Allyl-H-1''), 4.33 (dd, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.9 & ²J_{6'',6'} = 10.5, H-6''), 4.14 (dddd, 1 H, ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 6.4 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.7, Allyl-H-1'), 3.79 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 10.1 & ²J_{6',6''} = 10.5, H-6'), 3.67 (m, 2



6 Experimenteller Teil

H, H-3 & H-4), 3.58 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,1} = 7.6$ & $^3J_{2,3} = 9.5$, H-2), 3.43 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6'} = 4.9$ & $^3J_{5,4} = 9.1$ & $^3J_{5,6'} = 10.1$, H-5) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3$ (C(ar(ipso; Benzyliden))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 133.5 (Allyl-C2), 129.0 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 118.2 (Allyl-C3), 102.2 (C1), 101.3 (CH-Benzyliden), 81.4 (C3), 80.2 (C4), 74.6 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.3 (C2), 70.5 (Allyl-C1), 68.7 (C6), 66.4 (C5) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3364$ *s*, 3067 *m*, 3034 *m*, 2971 *m*, 2931 *m*, 2907 *m*, 2860 *s*, 1966 *w*, 1735 *s*, 1643 *m*, 1586 *m*, 1498 *m*, 1452 *s*, 1400 *m*, 1367 *s*, 1303 *m*, 1283 *m*, 1264 *m*, 1209 *m*, 1173 *s*, 1093 *s*, 1066 *s*, 1030 *s*, 1008 *s*, 964 *s*, 932 *s*, 876 *m*, 753 *s*, 697 *s*, 665 *m*, 629 *m*, 593 *m*, 450 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 224.04$ nm, $\log \epsilon = 4.22$ (3.1 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

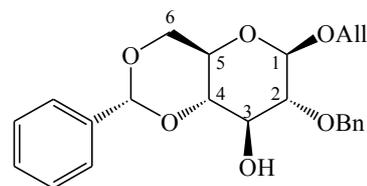
$[\alpha]_D^{20} = -18.96^\circ$ ($c = 0.42$ g / 100 ml; CHCl_3); Lit.^[207]: $[\alpha]_D^{20} = +39.9^\circ$ ($c = 1$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 399.2 (M + H, 18), 416.1 (M + NH_4 , 30), 421.3 (M + Na, 22), 433.9 ((M₂ + K, HMeOH)²⁺, 3), 617.2 ((M₃ + K, H)²⁺, 16), 818.9 (M₂ + Na, 100).

Daten zu **50**:

Smp.: 124 – 125 °C (Lit.^[208] 124 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.63;



$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$
M = 398.432 · g · mol⁻¹

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47 - 7.45$ (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.37 – 7.26 (*m*, 8 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2, Allyl-H-1}''} = 5.2$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2, Allyl-H-1}'} = 5.7$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2, Allyl-H-3}''} = 10.8$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2, Allyl-H-3}''} = 17.3$, Allyl-H-2), 5.50 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.34 (*dd*, 1 H, $^2J_{\text{Allyl-H-3}''', \text{Allyl-H-3}''} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''', \text{Allyl-H-2}} = 17.3$, Allyl-H-3''), 5.22 (*dd*, 1 H, $^2J_{\text{Allyl-H-3}', \text{Allyl-H-3}''} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}', \text{Allyl-H-2}} = 10.8$, Allyl-H-3'), 4.94 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''', \text{H}''} = 12.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.72 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''', \text{H}''} = 12.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.56 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.7$, H-1), 4.40 (*dd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-1}'', \text{Allyl-H-2}} = 5.2$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'', \text{Allyl-H-1}'} = 12.7$, Allyl-H-1''), 4.32 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 4.9$ & $^2J_{6',6'} = 10.5$, H-6''), 4.14 (*dd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-1}', \text{Allyl-H-2}} = 5.7$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}', \text{Allyl-H-1}''} = 12.7$, Allyl-H-1'), 3.82 (*dd*, 1 H, $^3J_{3,2} = 9.1$ & $^3J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.76 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 10.2$ & $^2J_{6',6'} = 10.5$, H-6'), 3.53 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 9.1$ & $^3J_{4,5} = 9.6$, H-4), 3.41 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6'} = 4.9$ & $^3J_{5,4} = 9.6$ & $^3J_{5,6'} = 10.2$, H-5), 3.37 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,1} = 7.7$ & $^3J_{2,3} = 9.1$, H-2) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3$ (C(ar(ipso; Benzyliden))), 137.0 (C(ar(ipso; OBn))), 133.6 (Allyl-C2), 129.2 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 117.7 (Allyl-C3), 102.9 (C1), 101.8 (CH-Benzyliden), 81.8 (C2), 80.4 (C4), 74.8 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.2 (C3), 70.7 (Allyl-C1), 68.7

(C6), 66.1 (C5) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3477$ s, 3288 s, 3063 m, 3030 m, 2978 m, 2877 s, 1736 w, 1645 m, 1497 m, 1454 s, 1400 m, 1384 s, 1366 m, 1348 m, 1306 m, 1266 m, 1216 m, 1180 s, 1099 s, 1046 s, 1028 s, 986 s, 934 s, 911 m, 877 m, 761 s, 750 s, 734 s, 697 s, 658 m, 601 m, 568 m, 512 m, 461 m cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 324.08 nm, $\log \epsilon = 4.27$ (3.4 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -17.70^\circ$ (c = 0.93 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 399.1 (M + H, 7), 416.1 (M + NH_4 , 8), 421.3 (M + Na, 9), 617.2 ((M_3 + K,H) $^{2+}$, 7), 818.9 (M_2 + Na, 100).

Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-arabino-hex-2-ulopyranosid (52)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (4.67 g; 59.80 mmol; 293 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (40.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78°C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (8.92 g; 42.45 mmol, 208 %) gelöst in Dichlormethan (10.0 ml) wird über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78°C gerührt. Danach wird **51** (8.14 g; 20.43 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (40.0 ml) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78°C gerührt. Dann wird Triethylamin (9.0 ml; 6.53 g; 64.57 mmol; 316 %) gelöst in Dichlormethan (40.0 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78°C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (300 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird viermal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45°C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 7.18 g (18.11 mmol; 88.7 %) **52** als weißen Feststoff.

Daten zu **52**:

literaturunbekannt

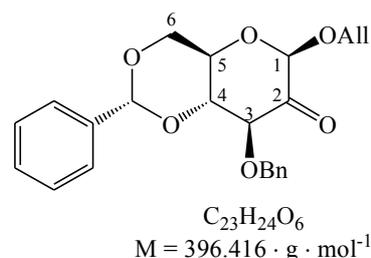
Smp.: $130 - 132^\circ\text{C}$; (α -Anomer (Lit. ^[209]): Smp.: $77 - 79^\circ\text{C}$);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.40 (Keton);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.19 (Hydrat);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50 - 7.28$ (m, 10 H, H-

aromat.), 5.94 (dddd, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.9$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.2$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 10.3$



& $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}''} = 17.2$, Allyl-H-2), 5.58 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.35 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-1}'} = 1.0$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-3}''} = 1.0$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-1}''} = 4.7$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-2}} = 17.2$, Allyl-H-3''), 5.26 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-1}'} = 0.6$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-1}''} = 0.6$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-3}''} = 4.7$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-2}} = 10.3$, Allyl-H-3'), 4.96 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''\text{,H}''} = 12.2$, CH₂(OBn)), 4.89 (*s*, 1 H, H-1), 4.75 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''\text{,H}''} = 12.2$, CH₂(OBn)), 4.44 (*dd*, 1 H, $^3J_{6''\text{,5}} = 4.9$ & $^2J_{6''\text{,6}''} = 10.5$, H-6''), 4.39 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-3}''} = 0.6$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-3}''} = 1.0$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-2}} = 5.2$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-1}''} = 12.9$, Allyl-H-1''), 4.24 – 4.18 (*m*, 2 H, H-4 & Allyl-H-1'), 3.96 (*dd*, 1 H, $^3J_{3\text{,H}} = 0.5$ & $^3J_{3\text{,4}} = 9.9$, H-3), 3.85 (*dd*, 1 H, $^3J_{6''\text{,5}} = 10.2$ & $^2J_{6''\text{,6}''} = 10.5$, H-6'), 3.48 – 3.42 (*m*, 1 H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 196.5$ (C=O (C2)), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 136.8 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 132.9 (Allyl-C2), 129.1 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 118.9 (Allyl-C3), 101.1 (C1), 99.5 (CH-Benzyliden), 82.0 (C3), 80.0 (C4), 73.3 (CH₂(OBn)), 70.2 (Allyl-C1), 68.6 (C6), 66.5 (C5) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3440$ *s*, 3066 *m*, 3035 *m*, 2861 *s*, 1750 *s*, 1665 *m*, 1576 *s*, 1497 *m*, 1452 *s*, 1401 *m*, 1365 *s*, 1262 *s*, 1187 *s*, 1137 *s*, 1094 *s*, 1065 *s*, 1030 *s*, 1009 *s*, 962 *s*, 932 *s*, 880 *m*, 746 *s*, 697 *s*, 642 *m*, 476 *m*, 454 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 223.13$ nm, $\log \epsilon = 4.23$; $\lambda_{\text{max}2} = 275.34$ nm, $\log \epsilon = 2.75$; $\lambda_{\text{max}3} = 341.81$ nm, $\log \epsilon = 3.64$ (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -47.95$ ° (c = 0.73 g / 100 ml; CHCl₃); α -Anomer (Lit.^[209]): $[\alpha]_D^{25} = +28.7$ ° (c = 1.2 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 397.0 (M + H, 4), 414.1 (M + NH₄, 10), 419.3 (M + Na, 4), 446.1 (M + NH₄,MeOH, 28), 451.3 (M + Na,MeOH, 34), 815.0 (M₂ + Na, 40), 847.0 (M₂ + Na,MeOH, 94), 878.9 (M₂ + Na,(MeOH)₂, 100).

Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (53)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **52** (300 mg; 0.72 mmol; 100 %) in Dichlormethan (6.0 ml) gelöst und DAST (417 μ l; 513 mg; 3.03 mmol; 419 %) wird bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Anschließend wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, 1.0 ml trockenes Methanol wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (90 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

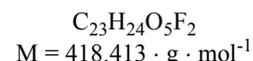
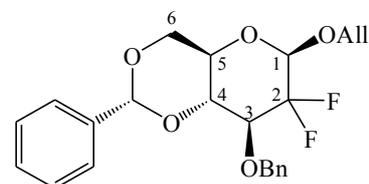
Man erhält 230 mg (5.50 mmol; 76.0 %) **53** als weißen Feststoff.

Daten zu **53**:

literaturunbekannt

Smp.: 79 – 81 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.75;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 – 7.44 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.41 – 7.40 (*m*, 6 H, H-aromat.), 7.32 – 7.27 (*m*, 2 H,

H-aromat.), 5.91 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'} = 5.1 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'} = 6.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 10.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 17.2, Allyl-H-2), 5.56 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.35 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.2, Allyl-H-3''), 5.26 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 10.4, Allyl-H-3'), 4.90 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H''} = 12.0, CH₂(OBn)), 4.84 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H''} = 12.0, CH₂(OBn)), 4.57 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.9, H-1), 4.41 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.1 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1''), 4.35 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 5.0 & ²J_{6'',6''} = 10.6, H-6''), 4.19 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 6.5 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1'), 3.91 – 3.76 (*m*, 3 H, H-3 & H-6' & H-4), 3.44 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 5.0 & ³J_{5,4} = 9.7 & ³J_{5,6''} = 9.6, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.2 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 136.9 (C(ar(ipso; OBn))), 132.7 (Allyl-C2), 129.1 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 118.8 (Allyl-C3), 116.1 (*dd*, ¹J_{2,F} = 254.6 & ¹J_{2,F} = 258.7, C2), 101.4 (CH-Benzyliden), 97.8 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.9 & ²J_{1,F} = 28.3, C1), 79.2 (*dd*, ²J_{3,F} = 8.8 & ²J_{3,F} = 8.8, C3), 77.5 (*dd*, ³J_{4,F} = 18.1 & ³J_{4,F} = 258.2, C4), 74.7 (*d*, ⁵J_{CH2(OBn),F} = 1.1, CH₂(OBn)), 71.0 (Allyl-C1), 68.3 (C6), 66.5 (C5) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.53 (*dd*, 1 F, ³J_{F'',3} = 5.2 & ²J_{F'',F'} = 252.2, F''), -136.37 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',1} = 14.9 & ³J_{F',3} = 20.1 & ²J_{F'',F'} = 252.2, F')

IR (KBr): ν = 3442 *m*, 3066 *m*, 3033 *m*, 2938 *m*, 2886 *m*, 2362 *w*, 1734 *m*, 1677 *m*, 1651 *m*, 1497 *m*, 1452 *m*, 1436 *m*, 1410 *m*, 1386 *m*, 1366 *m*, 1336 *m*, 1314 *m*, 1288 *m*, 1243 *s*, 1200 *s*, 1084 *s*, 1030 *s*, 1000 *s*, 970 *s*, 939 *m*, 867 *m*, 778 *m*, 743 *s*, 722 *m*, 696 *s*, 651 *m*, 561 *m*, 520 *m*, 488 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 223.96 nm, logε = 4.23 (3.4 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -26.10 ° (c = 0.71 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 419.2 (M + H, 28), 436.1 (M + NH₄, 57), 441.3 (M

+ Na, 56), 541.3 (M + H, MeOH, 18), 646.9 ((M₃ + K, H)²⁺, 18), 858.7 (M₂ + Na, 100), 868.8 (M₂ + H, MeOH, 28).

Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (54)

In Analogie zur Literatur^[117] wird **53** (750 mg; 1.79 mmol; 100 %) in Dichlormethan (14.7 ml) gelöst und mit Wasser (0.3 ml) (Verhältnis: Dichlormethan : Wasser = 20 : 1) versetzt. Anschließend wird unter heftigem Rühren eine 30 %igen Lösung (9 ml) von Trifluoressigsäure in Dichlormethan zugetropft und die Lösung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

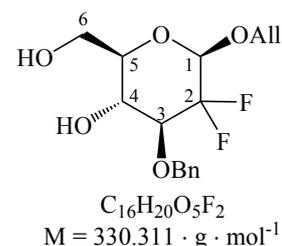
Danach werden Dichlormethan (60 ml) und Wasser (40 ml) zugegeben. Organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 420 mg (1.27 mmol; 70.9 %) **54** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **54**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.16;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.37 (*m*, 3 H, H-aromat.), 7.35 – 7.31 (*m*, 2 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.2 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'' = 6.2 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.2, Allyl-H-2), 5.36 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.2, Allyl-H-3''), 5.27 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.3 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3''} = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.5, Allyl-H-3'), 5.01 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.5, CH₂(OBn)), 4.67 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, CH₂(OBn)), 4.58 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.8, H-1), 4.41 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.3 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.2 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1''), 4.21 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 6.2 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.9, Allyl-H-1'), 3.91 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.5 & ²J_{6',6''} = 12.0, H-6''), 3.79 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.8 & ²J_{6',6''} = 12.0, H-6'), 3.75 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F} = 1.9 & ³J_{4,5} = 9.1 & ³J_{4,3} = 9.5, H-4), 3.66 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F''} = 5.1 & ³J_{3,4} = 9.5 & ³J_{3,F} = 19.4, H-3), 3.40 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 3.5 & ³J_{5,6''} = 4.8 & ³J_{5,4} = 9.1, H-5) ppm;}}}}}}}}}

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C(ar(ipso); OBn)), 132.9 (Allyl-C2), 128.7 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 118.7 (Allyl-C3), 116.2 (*dd*, ¹J_{2,F} = 253.9 & ¹J_{2,F} = 258.1, C2), 97.0 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.2 & ²J_{1,F} = 27.8, C1), 80.7 (*dd*, ²J_{1,F} = 18.2 & ²J_{1,F} = 18.2, C3), 75.2 (C5), 75.0 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 3.3, CH₂(OBn)), 71.0 (Allyl-C1), 69.0 (*d*, ²J_{4,F} = 7.7, C4), 62.2 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -118.74$ (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F},\text{F}'} = 5.1$ & $^2J_{\text{F},\text{F}'} = 248.9$, F''), -138.56 (*dddd*, 1 F, $^4J_{\text{F},\text{F}'} = 1.9$ & $^3J_{\text{F},\text{F}'} = 14.8$ & $^3J_{\text{F},\text{F}'} = 19.4$ & $^2J_{\text{F},\text{F}'} = 248.9$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3408$ s, 3090 m, 3033 m, 2933 s, 2883 s, 1732 s, 1649 m, 1498 w, 1455 s, 1410 s, 1361 s, 1315 s, 1260 s, 1181 s, 1077 s, 1002 s, 936 s, 863 s, 782 s, 747 s, 700 s, 610 m, 481 m cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 214.00$ nm, $\log \epsilon = 4.24$; $\lambda_{\text{max}2} = 225.00$ nm, $\log \epsilon = 3.89$ (2.9 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -62.54$ ° (c = 0.71 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 331.1 (M + H, 5), 348.2 (M + NH_4 , 38), 353.3 (M + Na, 58), 515.2 ((M_3 + K,H) $^{2+}$, 23), 682.7 (M_2 + Na, 100).

6.2.9 Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (12)

Allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid (55)

In Analogie zur Literatur ^{[118], [132], [133]} wird **54** (1.50 g; 4.54 mmol; 100 %) in absolutem Dimethylformamid (40 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (381 mg; 15.89 mmol; 350 %) zur Lösung gegeben. Diese Reaktionslösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die nun rotbraune Lösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (1.63 ml; 2.33 g; 13.62 mmol; 300 %) wird langsam zugetropft. Die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird für weitere vier Stunden gerührt.

Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (10 ml) und 30 minütiges Rühren vernichtet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der so erhaltene Rückstand wird in Diethylether (100 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Man erhält 1.66 g (3.25 mmol; 71.6 %) **55** als farbloses viskoses Öl.

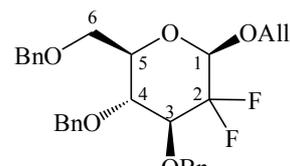
Daten zu **55**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.35;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.73;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.14 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.94 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.0 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 6.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.2, Allyl-H-2), 5.35 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.0 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'' = 1.0 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.2, Allyl-H-3''), 5.25 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'} =}}}}}}}



C₃₀H₃₂O₅F₂
M = 510.547 · g · mol⁻¹

1.0 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1''} = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3''} = 1.0 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.4, Allyl-H-3'), 4.96 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 10.8, CH''₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.61 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 12.1, CH''₂(OBn)), 4.54 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 12.1, CH''₂(OBn)), 4.51 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.8, H-1), 4.53 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 10.8, CH''₂(OBn)), 4.44 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.0 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1''), 4.20 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.0 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.0 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 6.5 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1'), 3.79 – 3.72 (*m*, 3 H, H-3 & H-4 & H-6'), 3.69 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 5.1 & ²J_{6'',6'} = 11.0, H-6'), 3.51 (*m*, 1 H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.0 (C(ar(ipso); OBn)), 137.7 (C(ar(ipso); OBn)), 137.3 (C(ar(ipso); OBn)), 133.1 (Allyl-C2), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.5 (C(ar)), 118.5 (Allyl-C3), 116.3 (*dd*, ¹J_{2,F} = 256.4 & ¹J_{2,F} = 254.8, C2), 96.9 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.2 & ²J_{1,F} = 27.4, C1), 81.6 (*dd*, ²J_{3,F} = 18.2 & ²J_{3,F} = 18.2, C3), 76.3 (*d*, ³J_{4,F} = 8.2, C4), 75.3 (CH₂(OBn)), 75.3 (CH₂(OBn)), 75.3 (C5), 73.5 (CH₂(OBn)), 70.6 (Allyl-C1), 68.6 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.52 (*d*, 1 F, ²J_{F'',F'} = 248.7, F''), -138.32 (*ddd*, 1 F, ³J_{F,1} = 14.8 & ³J_{F,3} = 20.2 & ²J_{F'',F'} = 248.7, F') ppm;

IR (Film): ν = 3453 *m*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2871 *m*, 1956 *w*, 1747 *m*, 1702 *m*, 1648 *w*, 1605 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1406 *m*, 1361 *m*, 1315 *m*, 1262 *s*, 1208 *m*, 1074 *s*, 1028 *s*, 933 *m*, 862 *m*, 779 *m*, 738 *s*, 698 *s*, 607 *w*, 463 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.81 nm, logε = 4.11; λ_{max2} = 270.02 nm, logε = 2.77 (4.5 mg / 5 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -19.25 ° (c = 0.47 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 511.1 (M + H, 4), 528.3 (M + NH₄, 100), 533.3 (M + Na, 58), 1042.7 (M₂ + Na, 6).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluoro-α,β-D-arabino-hexopyranose (12)

In Analogie zur Literatur^{[140], [141]} wird **55** (1.71 g; 3.35 mmol; 100 %) unter

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

Argonschutzgasatmosphäre in HPLC-Methanol (30 ml) gelöst. Nach Zugabe von wasserfreiem PdCl₂ (260 mg; 1.47 mmol; 43.8 %) wird für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird dreimal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Die so erhaltene Mischung von Rohprodukten (Mischung aus α - und β -Anomer) wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 1.01 g (2.15 mmol; 64.1 %) **12** als farbloses viskoses Öl.

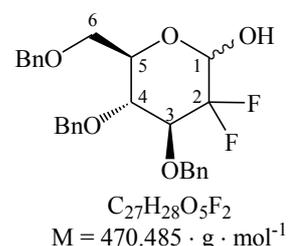
Daten zu **12**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.60 (1. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.56 (2. Anomer);

Das zweite Anomer kann nach der säulenchromatographischen Aufreinigung nicht isoliert werden.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.28 (*m*, 12 H, H-aromat.), 7.13 – 7.11 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.13 (*dd*, 1 H, ³J_{1,F'} = 4.4 & ⁴J_{1,F} = 5.2, H-1), 4.95 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.1, CH''₂(OBn)), 4.80 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.1, CH''₂(OBn)), 4.55 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.2, CH''₂(OBn)), 4.50 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.2, CH''₂(OBn)), 4.46 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.13 (*m*, 1 H, H-4), 4.11 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 4.3 & ³J_{3,4} = 9.0 & ³J_{3,F} = 19.3, H-3), 3.64 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.8 & ²J_{6',6''} = 10.6, H-6''), 3.60 (*m*, 1 H, H-5), 3.56 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 6.5 & ²J_{6',6''} = 10.6, H-6')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 117.8 (*dd*, ¹J_{2,F} = 243.3 & ¹J_{2,F} = 257.7, C2), 91.5 (*dd*, ²J_{1,F} = 28.3 & ²J_{1,F} = 36.4, C1), 79.9 (*dd*, ²J_{3,F} = 17.7 & ²J_{3,F} = 18.7, C3), 76.6 (*d*, ³J_{4,F} = 7.7, C4), 75.6 (*d*, ⁵J_{CH₂(OBn),F} = 2.4, (CH₂(OBn))), 75.3 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 5.8, (CH₂(OBn))), 73.4 (CH₂(OBn)), 70.4 (C5), 68.8 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.73 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',1} = 5.2 & ³J_{F',3} = 4.3 & ²J_{F',F''} = 254.3, F''), -123.01 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',1} = 4.4 & ³J_{F',3} = 19.3 & ²J_{F',F''} = 254.3, F')

IR (Film): ν = 3382 *m*, 3089 *m*, 3064 *m*, 3032 *m*, 2932 *m*, 2871 *m*, 1955 *w*, 1880 *w*, 1813 *w*, 1702 *m*, 1606 *m*, 1586 *m*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1361 *w*, 1326 *m*, 1260 *m*, 1208 *s*, 1072 *s*, 1028 *s*, 913 *m*, 848 *m*, 744 *s*, 698 *s*, 639 *m*, 604 *m*, 467 *m* cm⁻¹;

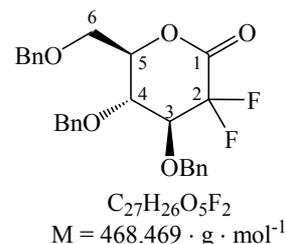
UV (Methanol): λ_{\max} = 224.54 nm, $\log \epsilon$ = 4.43 (2.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = +34.42 ° (c = 0.33 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 488.3 ($M + \text{NH}_4$, 32), 493.3 ($M + \text{Na}$, 35), 725.5 ($(M_3 + \text{K}, \text{H})^{2+}$, 14), 962.7 ($M_2 + \text{Na}$, 100).

Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (56)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 333).



3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabitol (57)

In Analogie zur Literatur ^[103] wird **12** (630 mg; 1.34 mmol; 100 %) in absolutem THF (30 ml) gelöst und bei einer Temperatur von 0 °C portionsweise mit Lithiumaluminiumhydrid (201 mg; 5.36 mmol; 400 %) versetzt. Die sich ergebende Suspension wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

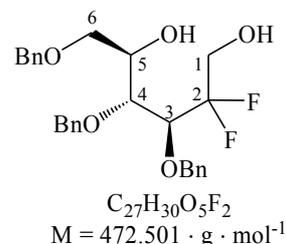
Anschließend wird vorsichtig Methanol (10 ml) zugegeben und es wird für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C), der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (20 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 190 mg (4.02 mmol; 30.0 %) **57** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **57**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.45;

¹H-NMR (500 MHz, *CDCl*₃): δ = 7.37 – 7.22 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.77 (*d*, 1 H, ² $J_{\text{H,H}}$ = 11.1, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.69 (*d*, 1 H, ² $J_{\text{H,H}}$ = 11.1, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.61 (*d*, 1 H, ² $J_{\text{H,H}}$ = 11.1, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.56 – 4.51 (*m*, 3 H, $\text{CH}_2(\text{OBn})$ & $\text{CH}_2(\text{OBn})$ & $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.22 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{3,\text{F}}$ = 8.1 & ³ $J_{3,4}$ = 2.4 & ³ $J_{3,\text{F}}$ = 12.6, H-3), 4.01 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{5,6}$ = 4.5 & ³ $J_{5,4}$ = 8.1 & ³ $J_{5,6}$ = 10.4, H-5), 3.94 – 3.88 (*m*, 2 H,



H-1" & H-1'), 3.87 (*m*, 1 H, H-4), 3.70 – 3.64 (*m*, 2 H, H-6" & H-6') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 122.1 (*dd*, ¹J_{2,F} = 247.2 & ¹J_{2,F} = 251.1, C2), 78.1 (*dd*, ²J_{3,F} = 27.5 & ²J_{3,F} = 27.6, C3), 77.1 (C4), 75.0 (CH₂(OBn)), 73.7 (CH₂(OBn)), 73.5 (CH₂(OBn)), 70.4 (C6), 69.7 (C5), 62.7 (*dd*, ²J_{1,F} = 28.9 & ²J_{1,F} = 30.0, C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -106.54 (*ddd*, 1 F, ³J_{F,1} = 15.2 & ³J_{F,3} = 8.1 & ²J_{F',F''} = 264.1, F''), -114.19 (*ddd*, 1 F, ³J_{F,1} = 11.3 & ³J_{F,3} = 12.6 & ²J_{F',F''} = 264.1, F') ppm;

IR (Film): ν = 3436 *w*, 2999 *w*, 2829 *w*, 1654 *m*, 1408 *w*, 1364 *m*, 1312 *w*, 1264 *w*, 1161 *w*, 1111 *w*, 959 *m*, 922 *m*, 799 *m*, 703 *w*, 617 *m*, 577 *s*, 482 *w*, 421 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.59 nm, logε = 4.34; λ_{max2} = 276.34 nm, logε = 2.79 (3.2 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +24.54 ° (c = 0.57 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*): *m* / *z* (%) = 473.3 (M + H, 4), 490.3 (M + NH₄, 66), 495.5 (M + Na, 39), 725.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 6), 966.9 (M₂ + Na, 100).

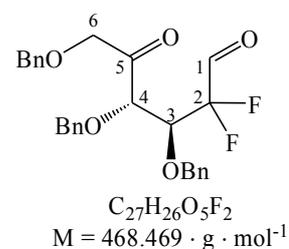
Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-hex-5-ulose (58)

In Analogie zur Literatur^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (1.87 g; 2.39 mmol; 1884 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (1.6 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (339 µl; 348 mg; 1.70 mmol, 1337 %) wird gelöst in Dichlormethan (0.4 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt.

Danach wird **57** (60 mg; 0.13 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (1.6 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt.

Dann wird Triethylamin (440 µl; 323 g; 3.17 mmol; 2500 %) gelöst in Dichlormethan (1.6 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (20 ml) wird mit Wasser (21 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert



(maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 50 mg eines komplexen Produktgemisches.

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.61, 0.53, 0.37 – 0.14;

In Analogie zur Literatur^{[151], [152]} wird **57** (130 mg; 2.75 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (2.0 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (467 g; 1.10 mmol; 400 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (20 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (20 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 110 mg eines komplexen Produktgemisches.

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.61, 0.53, 0.37 – 0.14.

6.2.10 Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (61)

Allyl-4,6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (59)

In Analogie zur Literatur^{[128], [129]} wird **54** (2.35 g; 7.11 mmol; 100 %) in Pyridin (20 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (2.00 ml; 2.18 g; 21.35 mmol; 300 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 40 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 2.14 g (5.16 mmol; 72.6 %) **59** als farbloses viskoses Öl.

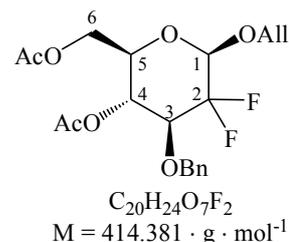
Daten zu **59**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.49;

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.29 (*m*, 5 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.1 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 6.6 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.1, Allyl-H-2), 5.36 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 17.1, Allyl-H-3''), 5.28 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.3 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.4, Allyl-H-3'), 5.14 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.5 & ³J_{4,5} = 9.8 & ⁴J_{4,F'} = 1.3, H-4), 4.93 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 12.0, CH''₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 12.0, CH'₂(OBn)), 4.56 (*d*, 1 H, ³J_{1,F'} = 14.1, H-1), 4.43 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.1 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1''), 4.23 – 4.10 (*m*, 3 H, H-6'' & H-6' & Allyl-H-1'), 3.71 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F''} = 5.5 & ³J_{3,4} = 9.5 & ³J_{3,F'} = 18.3, H-3), 3.62 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.7 & ³J_{5,4} = 5.2 & ³J_{5,6'} = 9.8, H-5), 2.07 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.95 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;}}}}}}}}}}



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.7 (C=O (OAc)), 170.0 (C=O (OAc)), 137.0 (C(ar(ipso; OBn))), 132.8 (Allyl-C2), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 118.9 (Allyl-C3), 114.9 (*dd*, ¹J_{2,F} = 252.8 & ¹J_{2,F} = 258.6, C2), 96.7 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.6 & ²J_{1,F} = 27.8, C1), 78.0 (*dd*, ²J_{3,F} = 19.7 & ²J_{3,F} = 19.7, C3), 74.7 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 2.9, (CH₂(OBn))), 72.1 (C5), 70.7 (Allyl-C1), 68.4 (*d*, ³J_{4,F} = 8.7, C4), 62.1 (C6), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.66 (*dd*, 1 F, ³J_{F'',3} = 5.5 & ²J_{F'',F'} = 250.0, F''), -137.62 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.3 & ³J_{F',1} = 14.1 & ³J_{F',3} = 18.3 & ²J_{F'',F'} = 250.0, F') ppm;

IR (Film): ν = 3470 *m*, 3032 *m*, 2955 *m*, 2888 *m*, 1748 *s*, 1648 *m*, 1498 *m*, 1456 *m*, 1369 *s*, 1237 *s*, 1088 *s*, 1047 *s*, 936 *m*, 853 *m*, 774 *m*, 748 *m*, 700 *m*, 601 *m*, 517 *w*, 454 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.56 nm, logε = 3.97; λ_{max2} = 276.42 nm, logε = 4.47 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -54.02 ° (c = 0.45 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 415.3 (M + H, 5), 432.3 (M + NH₄, 64), 437.3 (M + Na, 70), 641.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 22), 850.6 (M₂ + Na, 100).

4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranose (60)

In Analogie zur Literatur^{[142], [143]} wird **59** (1.87 g; 4.51 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in HPLC-Methanol (38 ml) gelöst. Nach Zugabe von Palladiumtetrakis(triphenylphosphan) (Pd(PPh₃)₄) (160 mg; 1.38 mmol; 3.1 %) und Morpholin (1.99 ml; 1.97 g; 22.56 mmol; 500 %) wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale

Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

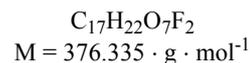
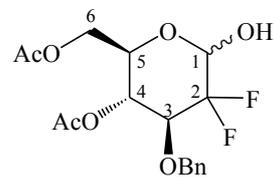
Man erhält 1.24 g (3.31 mmol; 73.4 %) **60** als weißen Feststoff.

Daten zu **60**:

literaturunbekannt

Smp.: > 210 °C (Zersetzung);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.52;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.28 (*m*, 5 H, H-aromat.), 5.20 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 5.8, H-1), 5.16 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.6 & ³J_{4,5} = 8.8, H-4), 4.91 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.9, CH''₂(OBn)), 4.61 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.9, CH₂(OBn)), 4.18 – 4.09 (*m*, 3 H, H-6' & H-6'' & H-5), 4.05 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 4.0 & ³J_{3,4} = 9.6 & ³J_{3,F} = 20.7, H-3), 2.07 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.93 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (C=O (OAc)), 169.4 (C=O (OAc)), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 129.0 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 117.3 (*dd*, ¹J_{2,F} = 245.3 & ¹J_{2,F} = 256.7, C2), 91.5 (*dd*, ²J_{1,F} = 28.3 & ²J_{1,F} = 36.4, C1), 75.5 (*dd*, ²J_{3,F} = 19.2 & ²J_{3,F} = 19.2, C3), 75.0 (CH₂(OBn)), 68.4 (*d*, ³J_{4,F} = 8.5, C4), 68.1 (C5), 62.1 (C6), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -119.42 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',1} = 5.8 & ³J_{F',3} = 4.0 & ²J_{F',F''} = 255.4, F''), -123.15 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',3} = 20.7 & ²J_{F',F''} = 255.4, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3418 *s*, 3032 *m*, 2959 *m*, 2917 *m*, 1732 *s*, 1498 *m*, 1458 *s*, 1390 *s*, 1376 *s*, 1250 *s*, 1222 *s*, 1160 *s*, 1097 *s*, 1049 *s*, 979 *m*, 960 *m*, 916 *m*, 825 *m*, 767 *m*, 757 *s*, 704 *s*, 670 *m*, 591 *m*, 545 *m*, 526 *m*, 486 *m*, 427 *w* cm⁻¹;

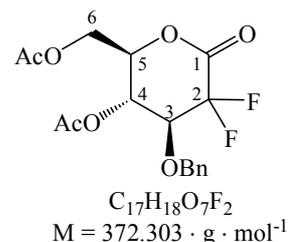
UV (Methanol): λ_{max1} = 215.00 nm, logε = 4.24; λ_{max2} = 224.03 nm, logε = 4.00 (2.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +7.22 ° (c = 0.46 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 375.3 (M + H, 4), 392.3 (M + NH₄, 26), 397.3 (M + Na, 44), 573.1 ((M₃ + Na)²⁺, 10), 581.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 38), 770.7 (M₂ + Na, 100).

Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (**61**)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 335).



6.2.11 Allyl-6-azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (65) und Versuch der Umsetzung

Allyl-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (63) und Allyl-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (62)

In Analogie zur Literatur^[144] wird **53** (3.00 g; 7.17 mmol; 100 %) in absolutem Ether und absolutem Dichlormethan (1 : 1; 60 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Lithiumaluminiumhydrid (490 mg; 12.91 mmol; 180 %) zugegeben und die entstehende Suspension wird zehn Minuten bei 0 °C und danach 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird zum Rückfluß erhitzt und wasserfreies Aluminiumchlorid (1.63 g; 12.19 mmol; 170 %) wird gelöst in absolutem Ether (30 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt, Eis wird langsam zugegeben und die Reaktionslösung für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Ether (150 ml) und Wasser (100 ml) werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Gemisch an Rohprodukten wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) getrennt und gereinigt.

Man erhält 450 mg (1.07 mmol; 14.9 %) **62** und 1.50 g (3.57 mmol; 49.8 %) **63** als farbloses viskose Öle.

Somit ergibt sich eine Gesamtmasse der beiden Produkte von 1.95 g (4.64 mmol; 64.7 %).

Daten zu **63**:

literaturunbekannt

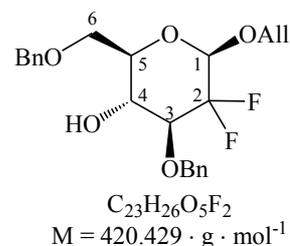
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.51;

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.40 - 7.27$ (m, 10 H, H-aromat.),

5.93 (dddd, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}''} = 5.1$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 6.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 10.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}''} = 17.0$, Allyl-H-2), 5.34 (dddd, 1 H,

$^4J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-1}'} = 1.6$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-3}'} = 1.6$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-1}''} = 1.6$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-2}} = 17.0$,

Allyl-H-3''), 5.25 (dddd, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-1}'} = 1.3$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-1}''} = 1.6$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-3}''} =$



6 Experimenteller Teil

1.6 & $^3J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-2}} = 10.5$, Allyl-H-3'), 4.99 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 11.5$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.72 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 11.5$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.61 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 12.0$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.56 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 12.0$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.52 (*d*, 1 H, $^3J_{1,\text{F}} = 14.8$, H-1), 4.42 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.6$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-3}'}$ = 1.3 & $^3J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-2}} = 5.1$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-1}''} = 12.9$, Allyl-H-1''), 4.19 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-3}'}$ = 1.6 & $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.6$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-2}} = 6.5$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-1}'}$ = 12.9, Allyl-H-1'), 3.80 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.8$ & $^2J_{6',6'} = 10.6$, H-6'), 3.77 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6'} = 3.8$ & $^3J_{5,4} = 5.5$ & $^3J_{5,6'} = 5.3$, H-5), 3.74 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 5.5$ & $^2J_{6',6'} = 10.6$, H-6'), 3.56 (*ddd*, 1 H, $^3J_{3,\text{F}} = 5.2$ & $^3J_{3,4} = 9.0$ & $^3J_{3,\text{F}} = 19.1$, H-3), 3.51 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 9.0$ & $^3J_{4,5} = 5.3$ & $^4J_{4,\text{F}} = 4.3$, H-4) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.7$ (C(ar(ipso); OBn)), 137.2 (C(ar(ipso); OBn)), 133.0 (Allyl-C2), 129.0 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 118.6 (Allyl-C3), 116.1 (*dd*, $^1J_{2,\text{F}} = 253.1$ & $^1J_{2,\text{F}} = 258.2$, C2), 96.8 (*dd*, $^2J_{1,\text{F}} = 19.4$ & $^2J_{1,\text{F}} = 27.4$, C1), 80.6 (*dd*, $^2J_{3,\text{F}} = 18.5$ & $^2J_{3,\text{F}} = 18.2$, C3), 75.0 (*d*, $^4J_{\text{CH}_2(\text{OBn}),\text{F}} = 2.9$, $(\text{CH}_2(\text{OBn}))$), 74.4 (C5), 73.7 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 70.6 (Allyl-C1), 70.2 (*d*, $^3J_{4,\text{F}} = 8.0$, C4), 69.8 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -119.14$ (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F}'',3} = 5.2$ & $^2J_{\text{F}'',\text{F}'} = 248.4$, F''), -138.39 (*dddd*, 1 F, $^4J_{\text{F}',4} = 4.3$ & $^3J_{\text{F}',1} = 14.8$ & $^3J_{\text{F}',3} = 19.1$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}'} = 248.4$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3450$ *m*, 6064 *m*, 3032 *m*, 2876 *m*, 1958 *w*, 1723 *w*, 1648 1605 *w*, 1497 *m*, 1455 *m*, 1408 *m*, 1363 *m*, 1315 *m*, 1260 *m*, 1208 *m*, 1183 *m*, 1075 *s*, 934 *m*, 863 *m*, 781 *m*, 740 *m*, 699 *s*, 608 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 215.00$ nm, $\log \epsilon = 4.35$; $\lambda_{\text{max}2} = 224.17$ nm, $\log \epsilon = 4.22$ (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -48.23$ ° ($c = 0.44$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 438.1 (M + NH_4 , 100), 443.2 (M + Na, 72);

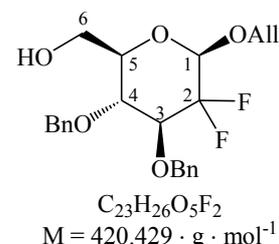
MS (ESI – *MeOH*; Source CID): m/z (%) = 438.5 (M + NH_4 , 6), 443.3 (M + Na, 100).

Daten zu **63**:

literaturunbekannt

DC R_f (*n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.41;

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.24$ (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.92 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2},\text{Allyl-H-1}''} = 5.2$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2},\text{Allyl-H-1}'}$ = 6.3 & $^3J_{\text{Allyl-H-2},\text{Allyl-H-3}'}$ = 10.4 & $^3J_{\text{Allyl-H-2},\text{Allyl-H-3}''} = 17.2$, Allyl-H-2), 5.35 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-1}''} = 1.3$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-3}'}$ = 1.6 & $^4J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-1}''} = 1.6$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-2}} = 17.2$, Allyl-H-3''), 5.29 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-1}'}$ = 1.3 & $^4J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-1}''} = 1.6$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-3}''} =$



6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

1.6 & $^3J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-2}} = 10.4$, Allyl-H-3'), 4.96 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 11.3$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.86 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 10.9$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.76 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 11.3$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.62 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}',\text{H}'} = 10.9$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.54 (*d*, 1 H, $^3J_{1,\text{F}} = 14.7$, H-1), 4.40 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.3$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}'}$ = 1.3 & $^3J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-2}} = 5.2$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-1}'}$ = 12.9, Allyl-H-1''), 4.20 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}'}$ = 1.6 & $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''}$ = 1.6 & $^3J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-2}} = 6.3$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-1}'}$ = 12.9, Allyl-H-1''), 3.87 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 2.6$ & $^2J_{6'',6'}$ = 12.2, H-6''), 3.78 – 3.69 (*m*, 3 H, H-3 & H-5 & H-6'), 3.39 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 9.0$ & $^3J_{4,5} = 4.4$ & $^4J_{4,\text{F}} = 2.6$, H-4) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.6$ (C(ar(ipso); OBn)), 137.2 (C(ar(ipso); OBn)), 132.9 (Allyl-C2), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 118.7 (Allyl-C3), 116.3 (*dd*, $^1J_{2,\text{F}} = 254.4$ & $^1J_{2,\text{F}} = 257.2$, C2), 97.0 (*dd*, $^2J_{1,\text{F}} = 19.1$ & $^2J_{1,\text{F}} = 27.8$, C1), 81.4 (*dd*, $^2J_{3,\text{F}} = 18.2$ & $^2J_{3,\text{F}} = 18.7$, C3), 75.8 (*d*, $^3J_{4,\text{F}} = 8.2$, C4), 75.4 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 75.3 (*d*, $^4J_{\text{CH}_2(\text{OBn}),\text{F}} = 2.9$, ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 71.0 (C5), 61.6 (Allyl-C1), 69.8 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -118.69$ (*d*, 1 F, $^2J_{\text{F}',\text{F}'} = 248.5$, F''), -138.52 (*dddd*, 1 F, $^4J_{\text{F}',4} = 2.6$ & $^3J_{\text{F}',1} = 14.7$ & $^3J_{\text{F}',3} = 18.8$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}'} = 248.5$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3456$ *m*, 3065 *m*, 3032 *m*, 2926 *s*, 2877 *m*, 2360 *w*, 1957 *w*, 1728 *m*, 1648 *w*, 1605 *w*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1407 *m*, 1358 *s*, 1313 *m*, 1261 *s*, 1211 *m*, 1180 *m*, 1087 *s*, 1029 *s*, 932 *m*, 861 *m*, 780 *m*, 739 *s*, 699 *s*, 668 *m*, 609 *m*, 465 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 216.00$ nm, $\log \epsilon = 4.40$; $\lambda_{\text{max}2} = 224.0$ nm, $\log \epsilon = 4.31$ (3.8 mg / 10 ml in *MeOH*; *d* = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -18.27^\circ$ (*c* = 0.52 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 420.9 (M + H, 4), 438.2 (M + NH_4 , 100), 443.3 (M + Na, 62).

Allyl-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor-6-iod- β -D-arabino-hexopyranosid (64)

In Analogie zur Literatur^{[145], [146], [147]} werden **63** (1.50 g; 3.57 mmol; 100 %), Triphenylphosphan (2.06 g; 7.85 mmol; 220 %) und Imidazol (1.09 g; 16.06 mmol; 450 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Toluol (30 ml) gelöst. Die entstehende Lösung wird portionsweise mit Iod (1.81 g; 7.14 mmol; 200 %) versetzt. Die Zugabe des Iods darf nicht allzu langsam erfolgen, da dieses sonst sublimiert. Die nun dunkel gefärbte Lösung wird zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Anschließend wird heiß vom Rückstand dekantiert und das verbleibende Öl wird vorsichtig dreimal mit Diethylether (je 100 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

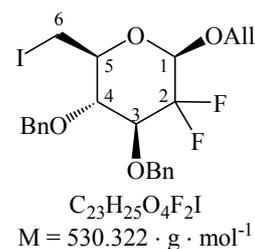
Man erhält 990 mg (1.87 mmol; 52.3 %) **64** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **64**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.56;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.69;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.24 (*m*, 10 H, H-aromat.),

5.95 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.0 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 6.8 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.2, Allyl-H-2), 5.40 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.7 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2 = 17.3, Allyl-H-3''), 5.29 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.6 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2 = 10.4, Allyl-H-3'), 4.97 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.2, CH''₂(OBn)), 4.90 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.2, CH''₂(OBn)), 4.65 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.56 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 14.7, H-1), 4.46 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.7 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.2 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.0 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1' = 12.9, Allyl-H-1''), 4.25 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.6 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 6.8 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1' = 12.9, Allyl-H-1'), 3.76 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F''} = 5.3 & ³J_{3,4} = 9.0 & ³J_{3,F} = 19.2, H-3), 3.52 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F} = 1.3 & ³J_{4,5} = 10.0 & ³J_{4,3} = 9.0, H-4), 3.48 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.4 & ²J_{6',6''} = 10.7, H-6''), 3.29 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.4 & ³J_{5,6'} = 8.0 & ³J_{5,4} = 10.0, H-5), 3.17 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 8.0 & ²J_{6',6''} = 10.7, H-6')}}}}}}}}}}}}}}

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.3 (C(ar(ipso); OBn)), 137.1 (C(ar(ipso); OBn)), 132.8 (Allyl-C2), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 119.1 (Allyl-C3), 116.4 (*dd*, ¹J_{2,F} = 254.0 & ¹J_{2,F} = 257.1, C2), 96.6 (*dd*, ²J_{1,F} = 19.1 & ²J_{1,F} = 27.6, C1), 81.2 (*dd*, ²J_{1,F} = 18.5 & ²J_{1,F} = 18.4, C3), 79.5 (*d*, ²J_{4,F} = 8.4, C4), 75.7 (CH₂(OBn)), 75.3 (CH₂(OBn)), 74.8 (C5), 70.7 (Allyl-C1), 4.5 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.70 (*dd*, 1 F, ³J_{F'',3} = 5.3 & ²J_{F'',F'} = 248.5, F''), -138.52 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.3 & ³J_{F',1} = 14.7 & ³J_{F',3} = 19.2 & ²J_{F',F'} = 248.5, F')

IR (Film): ν = 3064 *m*, 3031 *m*, 2876 *m*, 1727 *m*, 1648 *w*, 1605 *w*, 1498 *m*, 1455 *m*, 1408 *m*, 1359 *m*, 1260 *m*, 1182 *m*, 1083 *s*, 1028 *m*, 935 *m*, 861 *m*, 778 *m*, 739 *m*, 699 *m*, 464 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 225.16 nm, log ε = 4.25 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -25.32 ° (c = 0.44 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 548.4 (M + H, 35), 553.3 (M + Na, 100).

Allyl-6-azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-dideoxy-2,2-difluor-β-D-arabino-hexopyranosid (**65**)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird **64** (940 g; 1.77 mmol; 100 %) in trockenem DMF (19 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter starkem Rühren tropfenweise mit einer

6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

20 %igen Lösung von Lithiumazid in destilliertem Wasser (2.17 ml; 434 mg; 8.86 mmol; 500 %) versetzt. Anschließend wird für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

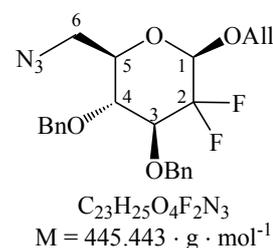
Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 700 mg (1.57 mmol; 88.7 %) **65** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **65**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.39;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.21 (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.1 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 6.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 17.1, Allyl-H-2), 5.37 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2 = 17.1, Allyl-H-3''), 5.28 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2 = 10.5, Allyl-H-3'), 4.98 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.2, CH₂(OBn)), 4.87 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.1, CH₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.2, CH₂(OBn)), 4.57 – 4.54 (*m*, 2 H, CH₂(OBn) & H-1), 4.44 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'' = 1.2 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.1 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1' = 12.9, Allyl-H-1''), 4.21 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 6.5 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1'' = 12.9, Allyl-H-1'), 3.76 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F'} = 5.2 & ³J_{3,4} = 8.8 & ³J_{3,F'} = 19.4, H-3), 3.58 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 1.2 & ³J_{4,5} = 9.7 & ³J_{4,3} = 8.8, H-4), 3.52 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.8 & ³J_{5,6''} = 6.2 & ³J_{5,4} = 9.7, H-5), 3.36 – 3.34 (*m*, 2 H, H-6' & H-6'') ppm;}}}}}}}}}}}}}}}}}}

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 132.7 (Allyl-C2), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 118.8 (Allyl-C3), 116.2 (*dd*, ¹J_{2,F} = 256.5 & ¹J_{2,F} = 256.5, C2), 96.7 (*dd*, ²J_{1,F} = 20.9 & ²J_{1,F} = 27.4, C1), 81.7 (*dd*, ²J_{3,F} = 17.1 & ²J_{3,F} = 19.3, C3), 77.3 (*m*, C4), 75.4 (CH₂(OBn)), 75.3 (CH₂(OBn)), 75.0 (C5), 70.5 (Allyl-C1), 51.1 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.43 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 5.2 & ²J_{F',F'} = 249.5, F''), -138.52 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',4} = 1.2 & ³J_{F',1} = 14.6 & ³J_{F',3} = 19.4 & ²J_{F',F'} = 249.5, F') ppm;

IR (Film): ν = 3065 *m*, 3032 *m*, 2923 *m*, 2876 *m*, 2101 *s*, 1733 *w*, 1648 *w*, 1606 *w*, 1498 *m*, 1455 *m*, 1407 *m*, 1358 *m*, 1319 *m*, 1262 *s*, 1213 *m*, 1181 *m*, 1077 *s*, 1029 *s*, 996 *s*, 931 *m*, 887 *m*, 860 *m*, 778 *m*, 750 *m*, 699 *s*, 558 *w*, 463 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 224.50 nm, $\log \epsilon$ = 4.24 (3.2 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.01 ° (c = 0.35 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 463.5 (M + NH₄, 68), 468.3 (M + Na, 100);

MS MS von m/z = 468 (= M + Na); Isolation-Width 5 amu:

m/z (%) = 440.1 (M + Na – N₂, 100), 468.0 (M + Na, 74)

MS MS von m/z = 468 (= M + Na); Isolation-Width 2 amu:

m/z (%) = 440.2 (M + Na – N₂, 50), 468.0 (M + Na, 100)

MS MS MS-Exp. von m/z = 468 (= M + Na); Coll.-Energie 12 %:

m/z (%) = 398.0 (M + Na – N₂ – Propen, 22), 440.2 (M + Na – N₂, 100)

MS MS MS-Exp. von m/z = 468 (= M + Na); Coll.-Energie 13.5 %:

m/z (%) = 398.0 (M + Na – N₂ – Propen, 100), 440.1 (M + Na – N₂, 38).

n-Propyl-6-amino-2,6-dideoxy-2,2-difluor- β -D-glucopyranosid (66)

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **65** (280 mg; 0.69 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (20 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (270 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 2.43 atm und einer Temperatur von 40 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 80 mg (0.33 mmol; 48.0 %) **66** als weißen Schaum.

Daten zu **66**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.14;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.25;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.69 (*d*, 1 H, ³J_{1,F} = 15.3,

H-1), 3.92 (*m*, 1 H, Propyl-H-1"), 3.69 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,F} = 6.0 & ³J_{3,4} = 9.2 & ³J_{3,F} = 20.6, H-3),

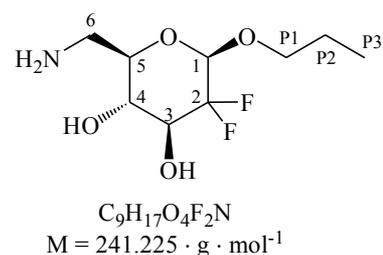
3.62 – 3.51 (*m*, 2 H, Propyl-H-1' & H-5), 3.41 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.1 & ²J_{6',6''} = 13.3, H-6"), 3.36

(*m*, 1 H, H-4), 3.07 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 8.8 & ²J_{6',6''} = 13.3, H-6'), 1.68 – 1.61 (*m*, 2 H, n-Propyl-

H-2" & n-Propyl-H-2"), 0.95 (*dd*, 3 H, ³J_{n-Propyl-H-3,H-2} = 7.4 & ³J_{n-Propyl-H-3,H-2} = 7.4, n-Propyl-H-3)

ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 116.8 (*dd*, ¹J_{2,F} = 251.8 & ¹J_{2,F} = 253.3, C2), 99.6 (*dd*, ²J_{1,F}



6.2 Darstellung und Umsetzung von C2 difluorierten Glycosiden

= 19.2 & $^2J_{1,F} = 27.8$, C1), 75.0 (*dd*, $^2J_{1,F} = 19.6$ & $^2J_{1,F} = 18.7$, C3), 73.5 (Propyl-C1), 73.4 (C5), 72.0 (*d*, $^2J_{4,F} = 7.7$, C4), 41.9 (C6), 23.8 (Propyl-C2), 10.6 (Propyl-C3) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -124.03$ (*dd*, 1 F, $^3J_{F,3} = 6.0$ & $^2J_{F',F} = 247.8$, F''), -142.98 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F,1} = 15.3$ & $^3J_{F,3} = 20.6$ & $^2J_{F',F} = 247.9$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3384$ *s*, 2361 *w*, 1622 *m*, 1384 *s*, 1071 *s*, 955 *m*, 854 *m*, 752 *m*, 643 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): keine Absorption (59.4 mg / 5 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm (verdünnt 0.5 / 10 ml))

$[\alpha]_D^{20} = -20.26^\circ$ ($c = 1.19$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 242.3 (M + H, 100).

6-Azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-dideoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (67)

In Analogie zur Literatur ^{[140], [141]} wird **65** (290 mg; 0.65 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (6.0 ml) vorgelegt und unter Argonschutzgasatmosphäre mit wasserfreiem Palladium(II)chlorid (90 mg; 0.51 mmol; 78.0 %) versetzt. Die entstehende Suspension wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Die so erhaltene Mischung von Rohprodukten (Mischung aus α - und β -Anomer) wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 200 mg (0.49 mmol; 75.8 %) **67** als farbloses viskoses Öl. Das zweite Anomer kann nach erfolgter Säulenchromatographie nicht isoliert werden. DC-Versuche zeigen, daß die beiden Anomere bereits unter schwach sauren Bedingungen Gleichgewichte verschiedener Verhältnisse miteinander bilden.

Daten zu **67**:

literaturunbekannt

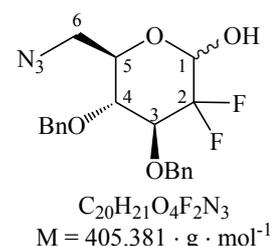
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.24 (1. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.13 (2. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.64 (1. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.56 (2. Anomer);

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.21$ (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.16 (*d*, 1 H, $^3J_{1,F} = 5.8$, H-1), 4.95 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.2$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.87 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.75 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.1$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.56 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.10 (*ddd*, 1 H, $^3J_{3,F''} = 3.7$ & $^3J_{3,4} = 9.2$ & $^3J_{3,F'} = 21.1$, H-3), 4.08 (*m*, 1 H, H-4), 3.66 (*m*, 1 H, H-5), 3.48 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 2.1$ & $^2J_{6',6'} = 13.1$, H-6''), 3.33 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 5.8$ & $^2J_{6',6'} = 13.1$, H-6')



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.5$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.4 (C(ar(ipso; OBn))), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 117.4 (*dd*, $^1J_{2,\text{F}} = 243.7$ & $^1J_{2,\text{F}} = 258.2$, C2), 91.5 (*dd*, $^2J_{1,\text{F}} = 28.4$ & $^2J_{1,\text{F}} = 37.0$, C1), 78.6 (*dd*, $^2J_{3,\text{F}} = 17.7$ & $^2J_{3,\text{F}} = 18.7$, C3), 76.6 (*d*, $^2J_{4,\text{F}} = 7.7$, C4), 75.5 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 75.5 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 70.6 (C5), 51.0 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -118.70$ (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F}''',3} = 3.7$ & $^2J_{\text{F}''',\text{F}} = 255.9$, F'''), -122.91 (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}',1} = 5.8$ & $^3J_{\text{F}',3} = 21.1$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}} = 255.9$, F')

IR (Film): $\nu = 3425$ w, 3393 w, 2937 w, 2883 w, 2257 w, 2108 s, 1740 w, 1502 w, 1458 w, 1445 w, 1364 w, 1285 w, 1074 s, 1032 s, 916 w, 849 w, 741 m, 698 s, 636 w, 608 w, 590 w, 467 w cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 291.04 nm, $\log \epsilon = 3.01$ (4.1 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +13.83^\circ$ ($c = 0.17$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 423.3 (M + NH_4 , 96), 428.2 (M + Na, 100);

MS MS von $m/z = 428$ (= M + Na); Isolation-Width 5 amu:

m/z (%) = 400.1 (M + Na – N_2 , 8), 428.1 (M + Na, 100);

MS MS von $m/z = 428$ (= M + Na); Isolation-Width 2 amu:

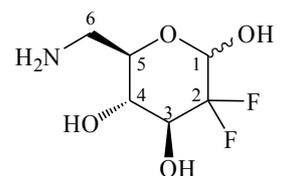
m/z (%) = 400.1 (M + Na – N_2 , 32), 428.1 (M + Na, 100).

Versuch der Umsetzung von 6-Azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-dideoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**67**)

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **67** (560 mg; 1.38 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (40 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (340 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 2.57 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 40 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Es ergibt sich ein komplexes Stoffgemisch, aus dem kein Produkt **68** isoliert werden kann.



$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4\text{F}_2\text{N}$
 $M = 199.147 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

6.3.1 Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor-β-D-ribohexopyranosid (70)

Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-ribohex-3-uloxyranosid (69)

In Analogie zur Literatur^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (2.80 g; 35.88 mmol; 512 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (16.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (5.35 g; 25.47 mmol, 363 %) wird gelöst in Dichlormethan (6.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wird **8** (2.61 g; 7.01 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (40.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und die Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wird Triethylamin (3.3 ml; 2.40 g; 23.68 mmol; 338 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 2.59 g (6.99 mmol; 99.8 %) **69** als weißen Feststoff.

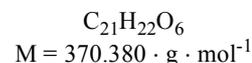
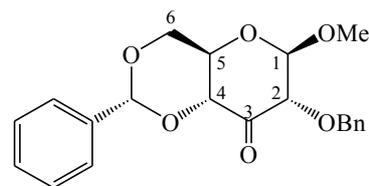
Daten zu **69**:

Smp.: 176 – 177 °C (Lit.^[214] 176 - 177 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.53;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 – 7.48 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.42 – 7.40 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.36 – 7.32 (*m*, 5 H, H-aromat.), 7.29 – 7.26 (*m*, 1 H, H-aromat.), 5.53 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H^r,H^r} = 11.8, CH²(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H^r,H^r} = 11.8, CH²(OBn)), 4.58 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.4, H-1), 4.47 (*dd*, 1 H, ³J_{6^r,5} = 4.9 & ²J_{6^r,6^r} = 10.4, H-6^r), 4.22 (*dd*, 1 H, ⁴J_{4,2} = 1.5 & ⁴J_{4,5} = 10.0, H-4), 3.96 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.4 & ⁴J_{2,4} = 1.5, H-2), 3.86 (*dd*, 1 H, ³J_{6^r,5} = 10.3 & ²J_{6^r,6^r} = 10.4, H-6^r), 3.60 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.58 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6^r} = 4.90 & ³J_{5,4} = 10.0 & ³J_{5,6^r} = 10.4, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 196.4 (C=O (C3)), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 136.3 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.4 (C(ar)), 128.9 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3



(C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 126.2 (C(ar)), 106.0 (C1), 101.8 (CH-Benzyliden), 82.8 (C2), 81.8 (C4), 73.6 (CH₂(OBn)), 69.2 (C6), 66.5 (C5), 57.8 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3460\ m, 3060\ m, 3033\ m, 2976\ m, 2884\ m, 1737\ s, 1662\ m, 1576\ m, 1498\ m, 1452\ m, 1388\ s, 1349\ m, 1324\ m, 1300\ m, 1279\ m, 1253\ m, 1213\ m, 1128\ s, 1096\ s, 1065\ s, 1035\ s, 1000\ m, 980\ m, 921\ m, 762\ m, 750\ s, 724\ m, 693\ s, 666\ m, 653\ m, 624\ w, 594\ m, 508\ w\ \text{cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 222.05\ \text{nm}, \log\epsilon = 4.33$; $\lambda_{\text{max}2} = 274.01\ \text{nm}, \log\epsilon = 2.76$; $\lambda_{\text{max}3} = 340.23\ \text{nm}, \log\epsilon = 3.12$ (2.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -89.58^\circ$ (c = 0.41 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[214]: $[\alpha]_D^{22} = -96^\circ$ (c = 1 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 371.1 (M + H, 10), 388.1 (M + NH₄, 15), 393.2 (M + Na, 7), 420.1 (M + NH₄, MeOH, 28), 425.3 (M + Na, MeOH, 33), 762.9 (M₂ + Na, 100), 794.9 (M₂ + Na, MeOH, 60), 826.9 (M₂ + Na, (MeOH)₂, 80);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): m/z (%) = 377.1 (M + Li, 1), 409.0 (M + Li, MeOH, 30), 440.9 (M + Li, (MeOH)₂, 100), 747.0 (M₂ + Li, 15), 779.0 (M₂ + Li, MeOH, 40), 810.9 (M₂ + Li, (MeOH)₂, 80).

Methyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (70)

Verbindung **69** (150 mg; 4.05 mmol; 100 %) wird in absolutem Benzol (2.0 ml) gelöst und unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit DAST (200 μ l; 246 mg; 1.45 mmol; 360 %) versetzt ^{[107], [102]}. Anschließend wird vier Stunden unter Rückfluß gerührt. Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (20 ml) wird mit Wasser (10 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 40 mg (1.02 mmol; 25.2 %) **70** als weißen Feststoff.

Der Versuch, Verbindung **70** in Dichlormethan bei Raumtemperatur bzw. unter Rückfluß herzustellen, führt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **69**.

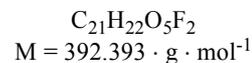
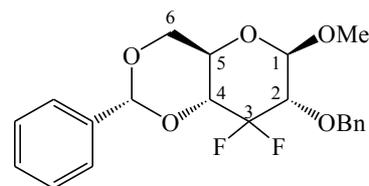
Daten zu **70**:

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

Smp.: 119 - 121 °C (Lit.^[107] 110 – 111 °C (aus Hexan)); (α -

Anomer: Smp.: Lit.^[107]: 107 – 108 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.72;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 – 7.47 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.40 – 7.27 (*m*, 8 H, H-aromat.), 5.52 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.86 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.7, CH₂(OBn)), 4.83 (*d*, 1

H, ²J_{H,H'} = 11.7, CH₂(OBn)), 4.56 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.8 & ⁴J_{1,F'} = 1.2, H-1), 4.42 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.8 & ²J_{6',6''} = 10.1, H-6'), 3.79 – 3.68 (*m*, 3 H, H-6' & H-5 & H-4), 3.58 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.49 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.8 & ²J_{2,F} = 3.9 & ²J_{2,F} = 20.9, H-2) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.2 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 136.4 (C(ar(ipso; OBn))), 129.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 117.2 (*dd*, ¹J_{3,F} = 249.7 & ¹J_{3,F} = 253.4, C3), 103.6 (*d*, ³J_{1,F} = 9.7, C1), 102.0 (CH-Benzyliden), 78.7 (*dd*, ²J_{4,F} = 18.8 & ²J_{4,F} = 18.8, C4), 78.0 (*dd*, ²J_{2,F} = 18.5 & ²J_{2,F} = 18.5, C2), 75.2 (CH₂(OBn)), 68.8 (C6), 64.4 (*d*, ³J_{5,F} = 6.9, C5), 57.8 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.40 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 4.2 & ³J_{F',4} = 4.1 & ²J_{F',F'} = 242.3, F'), -132.71 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.2 & ³J_{F,2} = 20.9 & ³J_{F,4} = 20.9 & ²J_{F,F'} = 242.3, F'') ppm;

IR (KBr): ν = 3436 *m*, 3064 *w*, 3032 *w*, 2936 *m*, 1724 *m*, 1702 *m*, 1598 *w*, 1585 *w*, 1497 *w*, 1455 *m*, 1390 *m*, 1342 *m*, 1312 *m*, 1206 *m*, 1090 *s*, 914 *w*, 880 *w*, 853 *w*, 829 *m*, 749 *m*, 700 *m*, 649 *m*, 609 *w*, 469 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 260.27 nm, log ϵ = 3.75 (2.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -22.99 ° (c = 0.39 g / ml; CHCl₃); Lit.^[107]: $[\alpha]_D^{20}$ = -26.6 ° (c = 0.79 g / 100 ml; CHCl₃); (α -Anomer: Lit.^[107]: $[\alpha]_D^{20}$ = -20 ° (c = 0.50 g / 100 ml; CHCl₃));

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 393.1 (M + H, 50), 410.1 (M + NH₄, 30), 415.2 (M + Na, 100), 806.9 (M₂ + Na, 85);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): *m/z* (%) = 399.3 (M + Li, 45), 430.9 (M + Li, MeOH, 100).

6.3.2 Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexopyranose (91)

Methyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribohexopyranosid (71)

In Analogie zur Literatur ^[117] wird **70** (1.11 g; 2.83 mmol; 100 %) in Dichlormethan (19.6 ml) gelöst und mit Wasser (0.4 ml) (Verhältnis: Dichlormethan : Wasser = 20 : 1) versetzt. Anschließend wird unter heftigem Rühren eine 30 %igen Lösung (12 ml) von

Trifluoressigsäure in Dichlormethan zugetropft und die Lösung wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach werden Dichlormethan (70 ml) und Wasser (50 ml) zugegeben. Organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 420 mg (1.38 mmol; 48.8 %) **71** als farbloses viskoses Öl

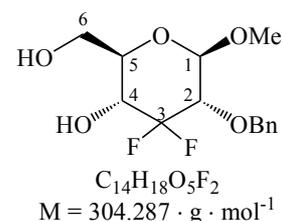
Daten zu **71**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.10;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.16;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.84;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.26 (*m*, 5 H, H-aromat.), 4.85 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.6, CH²(OBn)), 4.80 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.6, CH²(OBn)), 4.49 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.7 & ³J_{1,2} = 7.9, H-1), 3.92 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.8, ²J_{6',6'} = 12.1, H-6''), 3.83 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.9 & ²J_{6',6'} = 12.1, H-6'), 3.80 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F} = 4.1 & ³J_{4,5} = 10.8 & ³J_{4,F} = 14.3, H-4), 3.56 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.50 – 3.47 (*m*, 1 H, H-5), 3.41 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 4.2 & ³J_{2,1} = 7.9 & ³J_{2,F} = 20.4, H-2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.2 (C(ar(ipso); OBn)), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 119.5 (*dd*, ¹J_{3,F} = 245.4 & ¹J_{3,F} = 252.6, C3), 102.7 (*d*, ³J_{1,F} = 10.1, C1), 77.8 (*d*, ²J_{2,F} = 18.5, C2), 74.3 (CH₂(OBn)), 73.7 (*d*, ³J_{5,F} = 6.4, C5), 68.5 (*d*, ²J_{4,F} = 20.2, C4), 61.5 (C6), 57.6 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.14 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 4.2 & ³J_{F',4} = 4.1 & ²J_{F',F'} = 243.2, F''), -133.72 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.7 & ³J_{F,2} = 20.4 & ³J_{F,4} = 14.3 & ²J_{F,F'} = 243.2, F') ppm;

IR (Film): ν = 3386 *s*, 2937 *m*, 1732 *m*, 1634 *w*, 1498 *m*, 1455 *m*, 1394 *m*, 1351 *m*, 1210 *m*, 1084 *s*, 853 *m*, 742 *m*, 699 *m*, 638 *m*, 551 *m*, 469 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 214.16 nm, logε = 4.06; λ_{max2} = 223.89 nm, logε = 3.89; λ_{max3} = 276.09 nm, logε = 2.60 (4.4 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -26.59 ° (c = 0.40 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 327.3 (M + Na, 100);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): *m* / *z* (%) = 311.1 (M + Li, 100).

2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (72)

In Analogie zur Literatur ^{[118], [132], [133]} wird **71** (1.31 g; 4.31 mmol; 100 %) in Dimethylformamid (30 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (517 mg; 17.22 mmol; 400 %) zur Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (1.54 ml; 2.21 g; 12.92 mmol; 300 %) wird langsam zutropft; aufgrund der zum Teil heftigen Reaktion empfiehlt sich eine maximale Zutropfgeschwindigkeit von 0.5 ml Benzylbromid pro Minute. Nachdem die Gasentwicklung merklich nachgelassen hat, wird das Kühlmittel entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nimmt dabei die Gasentwicklung übermäßig zu, so wird sie gegebenenfalls durch erneute Kühlung vermindert. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird noch für weitere drei Stunden gerührt. Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (25 ml) und 30 minütiges Rühren vernichtet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C), der ölige Rückstand wird in Diethylether (150 ml) aufgenommen und mit Wasser (75 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 1.75 g (3.61 mmol; 83.9 %) **72** als farbloses viskoses Öl.

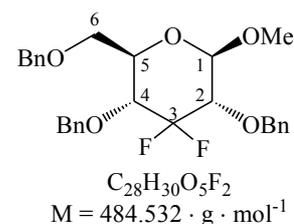
Daten zu **72**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.63;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.23 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.87 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.7, CH'₂(OBn)), 4.85 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.3, CH'₂(OBn)), 4.81 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.7, CH'₂(OBn)), 4.60 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.2, CH'₂(OBn)), 4.54 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.3, CH₂(OBn)), 4.51 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.2, CH₂(OBn)), 4.44 (*dd*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.9 & ³J_{1,F} = 1.7, H-1), 3.75 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 3.9 & ³J_{4,5} = 9.8 & ³J_{4,F''} = 19.8, H-4), 3.72 – 3.68 (*m*, 2 H, H-6' & H-6''), 3.62 – 3.58 (*m*, 1 H, H-5), 3.56 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.46 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.9 & ³J_{2,F'} = 4.5 & ³J_{2,F''} = 19.9, H-2) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.9 (C(ar(ipso); OBn)), 137.5 (C(ar(ipso); OBn)), 137.3 (C(ar(ipso); OBn)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 120.6 (*dd*, ¹J_{3,F} = 247.8 & ¹J_{3,F'} = 247.8, C3), 102.8 (*d*, ²J_{1,F} = 10.4, C1), 78.3 (*dd*, ²J_{2,F} = 18.8 & ²J_{2,F'} = 18.8, C2), 75.0 (*dd*, ²J_{4,F} =



17.3 & $^2J_{4,F} = 18.3$, C4), 75.0 (d , $^3J_{CH_2(OBn),F} = 5.0$, CH₂ (OBn)), 73.6 (CH₂ (OBn)), 73.1 (d , $^3J_{5,F} = 8.0$, C5), 72.2 (CH₂ (OBn)), 68.3 (C6), 57.4 (OCH₃) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -112.18$ (ddd , 1 F, $^3J_{F'',4} = 3.9$ & $^3J_{F'',2} = 4.5$ & $^2J_{F'',F'} = 245.8$, F''), -130.78 ($dddd$, 1 F, $^4J_{F',1} = 1.7$ & $^3J_{F',4} = 19.8$ & $^3J_{F',2} = 19.9$ & $^2J_{F',F''} = 245.8$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3064$ *m*, 3032 *m*, 2919 *m*, 1745 *m*, 1606 *w*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1364 *m*, 1309 *m*, 1239 *m*, 1211 *m*, 1102 *s*, 1029 *s*, 911 *w*, 860 *m*, 738 *m*, 698 *s*, 606 *m*, 464 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 215.0$ nm, $\log \epsilon = 4.62$; $\lambda_{\max 2} = 224.46$ nm, $\log \epsilon = 4.44$ (3.2 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

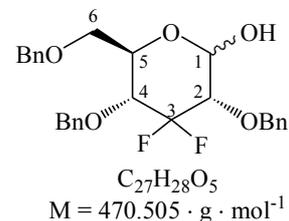
$[\alpha]_D^{20} = +10.50$ ° ($c = 0.31$ g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 502.3 (M + NH₄, 100), 507.4 (M + Na, 52), 990.7 (M₂ + Na, 90);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄; + Modus): m/z (%) = 491.2 (M + Li, 100), 522.6 (M + Li, MeOH, 65).

Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexopyranose (91)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 336).



6.3.3 Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohex-5-ulosonat (75) und Versuche zu dessen Umsetzung

4,6-Di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribohexopyranosid (77)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **71** (116 mg; 3.81 mmol; 100 %) in Pyridin (15 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird zu dieser Reaktionslösung Essigsäureanhydrid (146 μ l; 159 mg; 1.52 mmol; 400 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und zwölf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 40 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie

(Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

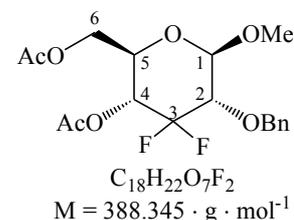
Man erhält 141 mg (3.63 mmol; 95.2 %) **77** als weißen Feststoff.

Daten zu **77**:

literaturunbekannt

Smp.: 105 – 107 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.52;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 – 7.23 (*m*, 5 H, H-aromat.),

5.07 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F' = 3.0 & ³J_{4,5} = 10.1 & ³J_{4,F} = 20.2, H-4), 4.78 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.43 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F'} = 1.8 & ³J_{1,2} = 7.8, H-1), 4.25 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.3 & ²J_{6',6''} = 12.4, H-6''), 4.07 – 4.07 (*m*, 1 H, H-6'), 3.76 – 3.72 (*m*, 1 H, H-5), 3.51 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.46 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,F''} = 4.09 & ³J_{2,1} = 7.8 & ³J_{2,F'} = 20.1, H-2), 2.08 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.01 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;}

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (C=O (OAc)), 169.1 (C=O (OAc)), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 118.2 (*dd*, ¹J_{3,F} = 253.0 & ¹J_{3,F} = 253.0, C3), 102.9 (*d*, ³J_{1,F} = 10.1, C1), 77.8 (*dd*, ²J_{2,F} = 18.7 & ²J_{2,F} = 18.7, C2), 75.0 (CH₂(OBn)), 70.2 (*d*, ³J_{5,F} = 6.8, C5), 66.9 (*dd*, ²J_{4,F} = 18.7 & ²J_{4,F} = 19.6, C4), 61.6 (C6), 57.6 (OCH₃), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.4 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -115.32 (*ddd*, 1 F, ³J_{F'',2} = 4.1 & ³J_{F'',4} = 3.0 & ²J_{F'',F'} = 245.5, F''), -130.147 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F',1} = 1.8 & ³J_{F',2} = 20.1 & ³J_{F',4} = 20.2 & ²J_{F',F''} = 245.5, F') ppm;

IR (Film): ν = 2927 *s*, 2857 *s*, 1744 *s*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1372 *s*, 1225 *s*, 1053 *s*, 896 *m*, 777 *m*, 745 *s*, 699 *s*, 669 *m*, 590 *m*, 546 *w*, 460 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 216.0 nm, logε = 4.27; λ_{max2} = 250.0 nm, logε = 3.36 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -11.36 ° (c = 0.60 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 389.1 (M + H, 15), 406.3 (M + NH₄, 100), 411.3 (M + Na, 99), 428.1 (M + NH₄, MeOH, 5), 433.4 (M + Na, MeOH, 80), 799.0 (M + Na, 95).

Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-β-D-ribo-hexopyranosid (73)

Ausgehend von **72**:

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **72** (230 mg; 0.47 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (20 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird dreimal mit HPLC-Methanol (jeweils

50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 95 mg (4.48 mmol; 94.3 %) **73** als farbloses viskoses Öl.

Ausgehend von **71**:

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **71** (500 mg; 1.64 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (30 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (550 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird dreimal mit HPLC-Methanol (jeweils 75 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 338 mg (1.58 mmol; 96.0 %) **73** als farbloses viskoses Öl.

Ausgehend von **70**:

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **70** (1.45 g; 3.70 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (80 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (1.00 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt. Anschließend wird weiterer Pd/C-Katalysator (10 %ig) (1.00 g) zugegeben und die Reaktionslösung wird für weitere 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.14 atm und einer Temperatur von 50 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

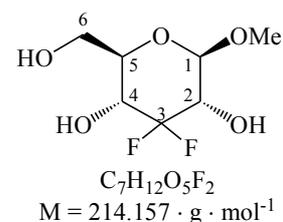
Man erhält 769 mg (3.59 mmol; 97.1 %) **73** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **73**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.42;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.33 (*dd*, 1 H, ³J_{1,2} = 8.0 & ³J_{1,F'} = 1.9, H-1), 3.86 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.8 & ²J_{6'',6'} = 12.1, H-6''), 3.71 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.92 & ²J_{6'',6'} = 12.1, H-6'), 3.67 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,5} = 10.0 & ²J_{4,F''} = 4.6 & ²J_{4,F'} = 20.6, H-4), 3.53 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.52 – 3.40 (*m*, 2 H, H-2 & H-5) ppm;



6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 121.0$ (*dd*, $^1\text{J}_{3,\text{F}} = 243.8$ & $^1\text{J}_{3,\text{F}} = 245.0$, C3), 103.8 (*d*, $^3\text{J}_{1,\text{F}} = 10.1$, C1), 76.1 (*d*, $^3\text{J}_{2,\text{F}} = 7.3$, C2), 73.0 (*dd*, $^3\text{J}_{5,\text{F}} = 19.1$ & $^3\text{J}_{5,\text{F}} = 19.1$, C5), 69.0 (*dd*, $^2\text{J}_{4,\text{F}} = 19.6$ & $^2\text{J}_{4,\text{F}} = 19.6$, C4), 61.9 (C6), 57.5 (OCH_3) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -118.68$ (*ddd*, 1F, $^3\text{J}_{\text{F}''_4} = 4.6$ & $^3\text{J}_{\text{F}''_2} = 4.5$ & $^2\text{J}_{\text{F}''_1\text{F}''} = 242.5$, F''), -137.23 (*dddd*, 1F, $^4\text{J}_{\text{F},1} = 1.9$ & $^3\text{J}_{\text{F},4} = 20.6$ & $^3\text{J}_{\text{F}''_2} = 19.9$ & $^2\text{J}_{\text{F}''_1\text{F}''} = 242.5$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3382$ *s*, 2941 *s*, 1713 *m*, 1644 *w*, 1454 *s*, 1207 *s*, 1041 *s*, 899 *s*, 844 *s*, 757 *s*, 638 *s*, 460 *s* cm^{-1} ;

UV (Methanol): keine Absorption (3.2 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 1.0$ cm)

$[\alpha]_D^{20} = -30.92^\circ$ ($c = 0.48$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 237.3 (M + Na, 100), 341.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 28), 447.9 ((M₄ + K,H)²⁺, 10), 450.9 (M₂ + Na, 18).

Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (74)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **73** (630 mg; 2.94 mmol; 100 %) in Pyridin (10 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (1.13 ml; 1.22 g; 11.77 mmol; 400 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 680 mg (2.00 mmol; 67.9 %) **74** als farbloses viskoses Öl.

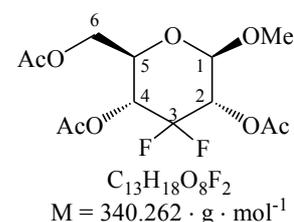
Daten zu **74**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.51;

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.25$ (*ddd*, 1 H, $^3\text{J}_{4,\text{F}'} = 3.1$ & $^3\text{J}_{4,5} = 12.0$ & $^3\text{J}_{4,\text{F}'} = 20.3$, H-4), 5.13 (*ddd*, 1 H, $^2\text{J}_{2,\text{F}''} = 3.4$ & $^3\text{J}_{2,1} = 8.1$ & $^2\text{J}_{2,\text{F}''} = 20.9$, H-2), 4.53 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{1,\text{F}'} = 1.7$ & $^3\text{J}_{1,2} = 8.1$, H-1), 4.31 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{6',5} = 4.2$ & $^2\text{J}_{6',6''} = 12.5$, H-6''), 4.16 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{6',5} = 1.9$ & $^2\text{J}_{6',6''} = 12.5$, H-6'), 3.83 (*ddd*, 1 H, $^3\text{J}_{5,6''} = 1.9$ & $^3\text{J}_{5,4} = 12.0$ & $^3\text{J}_{5,6''} = 4.2$, H-5), 3.51 (*s*, 3 H, OCH_3), 2.17 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.14 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.09 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$ (C=O (OAc)), 168.8 (C=O (OAc)), 168.7 (C=O (OAc)), 119.0 (*dd*, $^1\text{J}_{3,\text{F}} = 256.7$ & $^1\text{J}_{3,\text{F}} = 256.7$, C3), 100.6 (*d*, $^3\text{J}_{1,\text{F}} = 9.0$, C1), 70.5 (*d*, $^3\text{J}_{5,\text{F}} =$



6.3, C5), 69.8 (*dd*, $^2J_{2,F} = 18.2$ & $^2J_{2,F} = 18.2$, C2), 66.8 (*dd*, $^2J_{4,F} = 18.6$ & $^2J_{4,F} = 18.6$, C4), 61.3 (C6), 57.2 (OCH₃), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.5 (CH₃ (OAc)), 20.3 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -116.27$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',2} = 3.4$ & $^3J_{F',4} = 3.1$ & $^2J_{F',F'} = 244.2$, F'), -128.98 (*dddd*, 1 F, $^4J_{F,1} = 1.7$ & $^3J_{F,2} = 20.9$ & $^3J_{F,4} = 20.3$ & $^2J_{F',F'} = 244.2$, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3500$ *m*, 2967 *m*, 1748 *s*, 1453 *m*, 1377 *m*, 1217 *m*, 1045 *m*, 906 *m*, 850 *m*, 764 *m*, 681 *m*, 599 *m*, 552 *m*, 494 *m*, 466 *m*, 410 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (2.4 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -41.48^\circ$ (c = 0.42 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 340.3 (M + H, 3), 358.2 (M + NH₄, 32), 363.2 (M + Na, 40), 702.7 (M₂ + Na, 100).

Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat (75)

Essigsäure (13.5 ml) und Essigsäureanhydrid (1.5 ml) werden unter Argonschutzgasatmosphäre vorgelegt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Zu **74** (950 mg; 2.79 mmol; 100 %) wird in Analogie zur Literatur^{[130], [131]} die oben beschriebene Lösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid gegeben und zehn Minuten unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird langsam frisch gemörseretes Chrom(VI)oxid (0.640 g · g⁻¹; 608 mg) zugegeben und die entstehende, nun dunkelrote Suspension wird vier Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Danach wird die Suspension über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es wird viermal mit Essigsäureethylester (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 810 mg (2.28 mmol; 81.9 %) **75** als weißen Feststoff.

Daten zu **75**:

literaturunbekannt

Smp.: 108 – 110 °C;

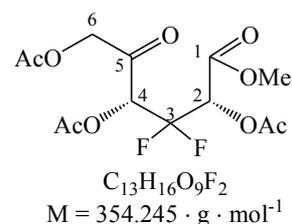
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.53;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.70$ (*dd*, 1 H, $^3J_{4,F} = 10.3$ & $^3J_{4,F'} =$

12.6, H-4), 5.47 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,F'} = 9.6$ & $^3J_{2,F} = 15.1$, H-2), 4.92 (*dd*, 1 H, $^2J_{6'',6'} = 17.3$, H-6''),

4.86 (*dd*, 1 H, $^2J_{6',6''} = 17.3$, H-6'), 3.83 (*s*, 3 H, COOCH₃), 2.20 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.17 (*s*, 3

H, CH₃ (OAc)), 2.16 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;



6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.3$ ($\text{C}=\text{O}$ (C5)), 169.8 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 168.6 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 168.4 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 164.2 ($\text{C}=\text{O}$ (COOCH_3)), 117.0 (dd , $^1J_{3,\text{F}} = 253.0$ & $^1J_{3,\text{F}} = 253.0$, C3), 74.8 (dd , $^2J_{4,\text{F}} = 29.7$ & $^2J_{4,\text{F}} = 29.7$, C4), 70.1 (dd , $^2J_{2,\text{F}} = 26.4$ & $^2J_{2,\text{F}} = 31.7$, C2), 66.4 (dd , $^4J_{6,\text{F}} = 3.4$ & $^4J_{6,\text{F}} = 5.3$, C6), 53.3 (COOCH_3), 20.1 (CH_3 (OAc)), 20.1 (CH_3 (OAc)), 20.1 (CH_3 (OAc)) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -108.87$ (ddd , 1 F, $^3J_{\text{F},2} = 9.6$ & $^3J_{\text{F},4} = 12.2$ & $^2J_{\text{F},\text{F}} = 270.1$, F"), -112.66 (ddd , 1 F, $^3J_{\text{F},4} = 10.3$ & $^3J_{\text{F},2} = 15.1$ & $J = 270.1$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3486$ m, 2960 m, 1748 s, 1440 s, 1375 s, 1213 s, 1096 s, 921 m, 736 m, 600 cm^{-1} ;

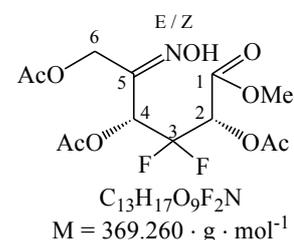
UV (Methanol): keine Absorption (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +51.82$ ° ($c = 0.67$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 355.1 (M + H, 16), 372.2 (M + NH_4 , 93), 377.2 (M + Na, 85), 409.1 (M + Na, *MeOH*, 55), 550.9 ($(\text{M}_3 + \text{K}, \text{H})^{2+}$, 16), 730.6 ($\text{M}_2 + \text{Na}$, 100).

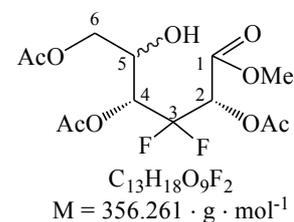
Versuch der Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohex-5-ulonatoxim (76)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 338).



Versuch der Reduktion von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohex-5-ulonat (75)

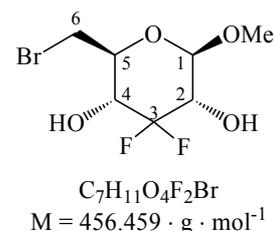
Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 338).



6.3.4 Darstellung von (7S,9R,9aS)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (85) und (7S,9R,9aR)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (86) und Versuch der Umsetzung

Versuch der Darstellung von 3,6-Desoxy-6-brom-3,3-difluor-β-D-ribohexopyranosid (79)

In Analogie zur Literatur^{[128], [129]} wird **73** (2.55 g; 11.91 mmol; 100 %) in Pyridin (51 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend werden Triphenylphosphan (3.49 g; 22.62 mmol; 190 %) und Tetrabromkohlenstoff (4.55 g; 16.67 mmol; 140 %) langsam und portionsweise zugegeben und es wird für 40 Minuten bei 0 °C und eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 65 °C erwärmt und zehn Stunden bei dieser Temperatur gerührt.



Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol (50 ml) wird zugegeben. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10: 90) gereinigt.

Es erfolgt keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **73**.

Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-6-O-trityl-β-D-ribohexopyranosid (80)

In Analogie zur Literatur^{[118], [132], [133]} werden **73** (2.55 g; 11.91 mmol; 100 %) und Dimethylaminopyridin (DMAP) (800 mg; 6.55 mmol; 55 %) in absolutem Pyridin (50 ml) gelöst und portionsweise mit Tritylchlorid (6.64 g; 23.81 mmol; 200 %) versetzt. Die Lösung wird 48 Stunden bei 40 °C gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (200 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (150 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50: 50) gereinigt.

Man erhält 4.04 g (8.85 mmol; 74.3 %) **80** als weißen Feststoff.

Daten zu **80**:

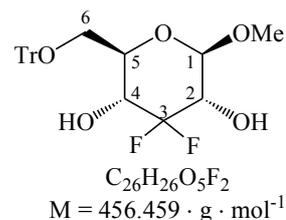
literaturunbekannt

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

Smp.: 177 – 178 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.51;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 – 7.45 (*m*, 5 H, H-aromat.), 7.32 – 7.23 (*m*, 10 H, H-aromat.), 4.38 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.8 & ³J_{1,2} = 7.9, H-1), 3.86 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 4.2 & ³J_{4,5} = 9.7 & ³J_{4,F} = 19.5, H-4), 3.66 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 4.3 & ³J_{2,1} = 7.9 & ³J_{2,F} = 20.2, H-2), 3.60 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.55 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 3.6 & ³J_{5,4} = 9.7 & ³J_{5,6'} = 4.7, H-5), 3.48 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.7 & ²J_{6',6''} = 10.2, H-6''), 3.41 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.7 & ²J_{6',6''} = 10.2, H-6')



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (C(ar(ipso; Trityl))), 128.5 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 118.9 (*dd*, ¹J_{3,F} = 245.2 & ¹J_{3,F} = 252.2, C3), 102.2 (*d*, ³J_{1,F} = 9.2, C1), 87.1 (CPh₃ (Trityl)), 73.1 (C5), 72.2 (*dd*, ²J_{2,F} = 19.1 & ²J_{2,F} = 19.2, C2), 68.8 (*dd*, ²J_{4,F} = 19.6 & ²J_{4,F} = 19.5, C4), 63.3 (C6), 57.1 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -118.50 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 4.3 & ³J_{F',4} = 4.2 & ²J_{F',F'} = 241.1, F'), -136.62 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.8 & ³J_{F,2} = 20.2 & ³J_{F,4} = 19.5 & ²J_{F',F'} = 241.1, F')

IR (KBr): ν = 3484 *s*, 3056 *s*, 3033 *m*, 2939 *s*, 2885 *s*, 1964 *m*, 1738 *w*, 1596 *m*, 1490 *s*, 1448 *s*, 1416 *m*, 1393 *m*, 1366 *m*, 1303 *m*, 1265 *m*, 1229 *s*, 1144 *s*, 1100 *s*, 1063 *s*, 1032 *s*, 972 *s*, 916 *m*, 902 *m*, 847 *s*, 776 *s*, 765 *s*, 707 *s*, 662 *m*, 640 *s*, 633 *s*, 596 *m*, 567 *m*, 549 *m*, 510 *m*, 482 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 218.46 nm, logε = 3.91 (2.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.2 cm);

[α]_D²⁰ = -20.33 ° (c = 0.49 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 243.4 (Trityl, 46), 479.3 (M + Na, 100), 934.7 (M₂ + Na, 42).

Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl-6-O-trityl-β-D-ribo-hexopyranosid (81)

In Analogie zur Literatur ^[106], ^[134], ^[135], ^[136] wird **80** (4.04 g; 8.85 mmol; 100 %) in Pyridin (40 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Pivaloylchlorid (2.72 ml; 2.67 g; 22.13 mmol; 250 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für vier Tage bei einer Temperatur von 40 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 4.48 g (7.17 mmol; 81.0 %) **81** als weißen Feststoff.

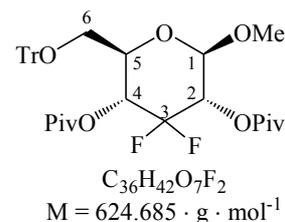
Daten zu **81**:

literaturunbekannt

Smp.: 170 – 171 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.49;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.73;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.45 (*m*, 5 H, H-aromat.), 7.30 – 7.20 (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.29 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 3.0 & ³J_{4,5} = 10.6 & ³J_{4,F} = 20.8, H-4), 5.16 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 3.5 & ³J_{2,1} = 8.0 & ³J_{2,F} = 20.8, H-2), 4.59 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.4 & ³J_{1,2} = 8.0, H-1), 3.81 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 1.1 & ³J_{5,4} = 10.6 & ³J_{5,6'} = 5.4, H-5), 3.60 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.21 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.1 & ²J_{6',6'} = 10.5, H-6''), 3.14 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.4 & ²J_{6',6'} = 10.5, H-6'), 1.25 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 0.97 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.3 (C=O (OPiv)), 175.7 (C=O (OPiv)), 143.5 (C(ar(ipso; Trityl))), 128.7 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 117.5 (*dd*, ¹J_{3,F} = 245.5 & ¹J_{3,F} = 255.1, C3), 100.7 (*d*, ³J_{1,F} = 9.3, C1), 86.7 (CPh₃ (Trityl)), 72.3 (*d*, ²J_{5,F} = 6.1, C5), 70.1 (*dd*, ³J_{2,F} = 18.0 & ³J_{2,F} = 18.0, C2), 67.0 (*dd*, ²J_{4,F} = 18.4 & ²J_{4,F} = 18.4, C4), 62.0 (C6), 56.7 (OCH₃), 39.2 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 38.9 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 27.1 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.51 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 3.5 & ³J_{F',4} = 3.0 & ²J_{F',F} = 244.0, F''), -129.72 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.4 & ³J_{F,2} = 20.8 & ³J_{F,4} = 20.8 & ²J_{F',F} = 244.2, F')

IR (KBr): ν = 3441 *m*, 2972 *m*, 1755 *m*, 1481 *m*, 1450 *m*, 1398 *w*, 1367 *w*, 1278 *m*, 1245 *m*, 1129 *s*, 1044 *m*, 899 *w*, 763 *w*, 748 *w*, 702 *m*, 676 *w*, 645 *w*, 633 *w*, 576 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 218.06 nm, logε = 4.81 (2.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -12.27 ° (c = 0.42 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 243.4 (Trityl, 46), 642.1 (M + NH₄, 22), 647.3 (M + Na, 100), 1270.7 (M₂ + Na, 16).

Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl-β-D-ribo-hexopyranosid (**82**)

In Analogie zur Literatur^{[148], [149]} wird **81** (3.48 g; 5.57 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (69.6 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Trimethylsilyliodid (3.04 ml; 4.96 g; 21.27 mmol; 382 %) wird langsam zugetropft und die Lösung wird für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Wasser (20 ml) zugegeben und die Lösung wird für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (140 ml) wird einmal mit einer

10 %igen wäßrigen Lösung von Natriumthiosulfat (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird fünfmal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50: 50) gereinigt.

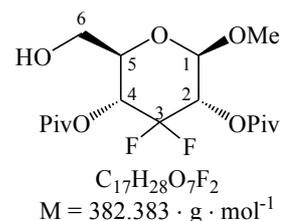
Man erhält 2.09 g (5.47 mmol; 98.2 %) **82** als weißer Feststoff.

Daten zu **82**:

literaturunbekannt

Smp.: 137 – 139 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.71;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.15 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F' = 3.24 & ³J_{4,5} = 10.1 & ³J_{4,F} = 20.0, H-4), 5.07 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,F''} = 3.6 & ³J_{2,1} = 8.1 & ³J_{2,F} = 20.9, H-2), 4.55 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.6 & ³J_{1,2} = 8.1, H-1), 3.77 (*d*, 1 H, ²J_{6',6''} = 12.7, H-6''), 3.67 (*m*, 1 H, H-5), 3.57 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.6 & ²J_{6',6''} = 12.7, H-6'), 3.50 (*s*, 3 H, OCH₃), 1.23 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.23 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;}

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 177.2 (C=O (OPiv)), 176.3 (C=O (OPiv)), 119.4 (*dd*, ¹J_{3,F} = 247.2 & ¹J_{3,F} = 256.3, C3), 100.9 (*d*, ³J_{1,F} = 9.2, C1), 72.8 (*d*, ²J_{2,F} = 5.3, C2), 69.8 (*dd*, ³J_{5,F} = 18.7 & ³J_{5,F} = 17.7, C5), 67.0 (*dd*, ²J_{4,F} = 18.7 & ²J_{4,F} = 18.7, C4), 61.0 (C6), 57.3 (OCH₃), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.0 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.42 (*ddd*, 1 F, ³J_{F'',2} = 3.6 & ³J_{F'',4} = 3.0 & ²J_{F'',F} = 244.2, F''), -129.72 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.6 & ³J_{F,2} = 20.9 & ³J_{F,4} = 20.0 & ²J_{F',F} = 244.2, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3441 *m*, 2976 *m*, 1752 *m*, 1630 *w*, 1482 *w*, 1400 *w*, 1370 *w*, 1279 *m*, 1140 *s*, 1081 *m*, 1036 *m*, 895 *w*, 764 *w*, 656 *w*, 579 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -18.73 ° (c = 0.46 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m / z (%) = 383.2 (M + H, 2), 400.3 (M + NH₄, 36), 405.3 (M + Na, 20), 593.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 1), 786.9 (M₂ + Na, 100).

Methyl-3,6-dideoxy-6-brom-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl-β-D-ribo-hexopyranosid (**83**)

In Analogie zur Literatur^{[106], [138]} wird **82** (2.13 g; 5.57 mmol; 100 %) in Pyridin (40 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend werden Triphenylphosphan (2.92 g; 11.14 mmol; 200 %) und Tetrabromkohlenstoff (2.77 g; 8.36 mmol; 150 %) langsam und portionsweise zugegeben und es wird für zehn Minuten bei

0 °C gerührt. Anschließend wird auf 65 °C erwärmt und vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol (20 ml) wird zugegeben. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85: 15) gereinigt.

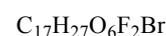
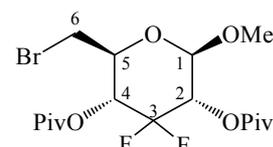
Man erhält 1.47 g (3.30 mmol; 59.3 %) **83** als weißen Feststoff.

Daten zu **83**:

literaturunbekannt

Smp.: 116 – 118 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.58;



$$M_{\text{isotop A}} = 444.376 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$M_{\text{isotop B}} = 446.376 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 – 5.06 (*m*, 2 H, H-4 & H-2),

4.55 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.6 & ³J_{1,2} = 8.1, H-1), 3.85 (*m*, 1 H, H-5),

3.52 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.43 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.6 & ²J_{6'',6'} = 11.4, H-6''), 3.37 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 7.1 &

²J_{6',6''} = 11.4, H-6'), 1.23 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.23 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.4 (C=O (OPiv)), 176.2 (C=O (OPiv)), 117.0 (*dd*, ¹J_{3,F} = 247.6 & ¹J_{3,F} = 256.8, C3), 100.7 (*d*, ³J_{1,F} = 9.2, C1), 71.9 (*d*, ²J_{2,F} = 6.3, C2), 69.7 (*dd*, ³J_{5,F} = 19.2 & ³J_{5,F} = 17.7, C5), 69.3 (*dd*, ²J_{4,F} = 19.2 & ²J_{4,F} = 18.7, C4), 61.6 (C6), 57.2 (OCH₃), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.0 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.45 (*d*, 1 F, ²J_{F',F''} = 244.9, F''), -128.77 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.6 & ³J_{F,2} = 20.3 & ³J_{F,4} = 20.3 & ²J_{F',F''} = 244.9, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3442 *m*, 2977 *s*, 2878 *m*, 2361 *m*, 1748 *s*, 1636 *m*, 1482 *m*, 1465 *m*, 1399 *m*, 1371 *m*, 1297 *m*, 1279 *m*, 1248 *m*, 1132 *s*, 1069 *s*, 1038 *m*, 1022 *m*, 972 *m*, 943 *w*, 900 *m*, 844 *w*, 812 *w*, 765 *w*, 751 *w*, 660 *m*, 581 *w*, 558 *w*, 531 *m*, 480 *w*, 444 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 222.0 nm, log ε = 3.1 (3.4 mg / 10 ml in MeOH; d = 1.0 cm);

[α]_D²⁰ = -7.55 ° (c = 0.50 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 445.1 (M_{isotop A} + H, 12), 447.1 (M_{isotop B} + H, 14), 462.3 (M_{isotop A} + NH₄, 62), 464.3 (M_{isotop B} + NH₄, 72), 467.3 (M_{isotop A} + Na, 62), 469.1 (M_{isotop B} + Na, 71), 687.9 ((M_{isotop B 3} + K,H)²⁺, 24), 910.7 (M_{isotop A 2} + Na, 57), 912.7 (M_{isotop A} + M_{isotop A} + Na, 100), 914.5 (M_{isotop B 2} + Na, 58).

Methyl-6-brom-3,6-didesoxy-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl-D-ribo-hex-5-ulosonat (**84**)

Essigsäure (38.0 ml) und Essigsäureanhydrid (4.0 ml) werden unter Argonschutzgasatmosphäre vorgelegt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

gerührt. Zu **83** (1.47 g; 3.30 mmol; 100 %) wird in Analogie zur Literatur ^{[130], [131], [106]} die oben beschriebene Lösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid gegeben und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird langsam frisch gemörstertes Chrom(VI)oxid (1.98 g; 19.81 mmol; 600 %) zugegeben und die entstehende, nun dunkelrote Suspension wird 24 Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird die Suspension über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es wird dreimal mit Essigsäureethylester (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 1.08 g (2.35 mmol; 71.2 %) **84** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **84**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.54;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (*dd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 12.4 & ³J_{4,F''} = 12.4, H-4), 5.52 (*dd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 12.0 & ³J_{2,F''} = 14.4, H-2), 4.13 (*s*, 2 H, H-6' & H-6''), 3.80 (*s*, 3 H, COOCH₃), 1.28 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.25 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 192.0 (C=O (C5)), 176.2 (C=O (OPiv)), 176.0 (C=O (OPiv)), 164.3 (*d*, ²J_{C,F} = 3.9, C=O (COOCH₃)), 117.5 (*dd*, ¹J_{3,F} = 251.3 & ¹J_{3,F} = 256.1, C3), 73.2 (*dd*, ²J_{4,F} = 26.4 & ²J_{4,F} = 29.3, C4), 70.1 (*dd*, ²J_{2,F} = 25.4 & ²J_{2,F} = 30.2, C2), 53.2 (COOCH₃), 38.8 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 38.8 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 31.9 (*dd*, ⁵J_{6,F} = 3.4 & ⁵J_{6,F} = 3.4, C6), 26.8 (CH₃ (OPiv)), 26.8 (CH₃ (OPiv)) ppm;

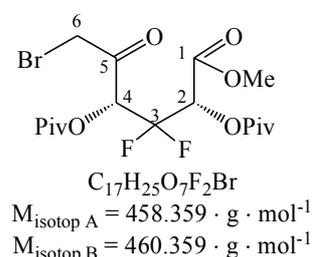
¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -109.58 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 12.0 & ³J_{F',4} = 12.4 & ²J_{F',F''} = 267.8, F'), -112.10 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 14.4 & ³J_{F',4} = 12.4 & ²J_{F',F''} = 267.8, F'') ppm;

IR (Film): ν = 3485 *m*, 2978 *s*, 2877 *m*, 2361 *w*, 1750 *s*, 1482 *m*, 1462 *m*, 1439 *m*, 1399 *m*, 1275 *s*, 1211 *m*, 1127 *s*, 917 *m*, 765 *m*, 679 *m*, 529 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3.9 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

[α]_D²⁰ = +5.83 ° (c = 0.48 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 459.1 (M_{isotop A} + H, 8), 461.1 (M_{isotop B} + H, 10), 476.2 (M_{isotop A} + NH₄, 25), 478.2 (M_{isotop B} + NH₄, 25), 481.2 (M_{isotop A} + Na, 37), 483.1 (M_{isotop B} + Na, 40), 508.1 (M_{isotop A} + NH₄,*MeOH*, 42), 510.0 (M_{isotop B} + NH₄,*MeOH*, 45), 513.1 (M_{isotop A} + Na,*MeOH*, 96), 515.1 (M_{isotop B} + Na,*MeOH*, 100), 708.8 ((M_{isotop A2} + M_{isotop B} + K,*H*)²⁺, 12), 723.9 ((M_{isotop A2} + M_{isotop B} + K,*H*,*MeOH*)²⁺, 16), 938.5 (M_{isotop A2} + Na, 26), 940.4 (M_{isotop A} + M_{isotop A} + Na, 48), 972.5 (M_{isotop B2} + Na, 40), 1004.5 (M₂ + Na,*MeOH*, 34).



(7S,9R,9aS)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (85) und (7S,9R,9aR)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat) (86)

In Analogie zur Literatur ^{[106], [138]} wird **84** (500 mg; 1.09 mmol; 100 %) bei Raumtemperatur in absolutem Methanol (15 ml) vorgelegt und mit 2-Aminoethanthiol (Cysteamin) (102 mg; 1.33 mmol; 122 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird Natriumcyanoborhydrid (103 mg; 1.63 mmol; 150 %) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 130 mg (0.32 mmol; 29.3 %) **85** und 200 mg (0.49 mmol; 45.1 %) **86**.

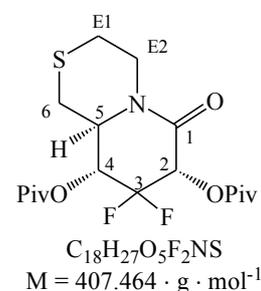
Daten zu **85**:

literaturunbekannt

weißer Feststoff;

Smp.: 169 – 170 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.33;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (*dd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 4.6 & ³J_{2,F} = 25.2, H-2), 5.66 (*m*, 1 H, H-4), 4.98 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 2.2 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 2.9 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1'} = 13.8, Ethylen-H-1'), 3.88 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 1.8 & ²J_{5,6''} = 3.9 & ³J_{5,4} = 11.0, H-5), 2.90 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1'), 2.69 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.9 & ³J_{6',6''} = 13.5, H-6''), 2.64 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.8 & ²J_{6',6''} = 13.5, H-6'), 2.58 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 5.4 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 2.9 & ²J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-2'} = 13.9, Ethylen-H-2''), 2.45 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 2.3 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 2.2 & ²J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-2''} = 13.9, Ethylen-H-2''), 1.30 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.28 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 177.0 (C=O (OPiv)), 176.4 (C=O (OPiv)), 163.7 (*d*, ³J_{C,F} = 8.7, C=O (CONR)), 115.7 (*dd*, ¹J_{3,F} = 243.7 & ¹J_{3,F} = 258.6, C3), 67.4 (*dd*, ²J_{4,F} = 23.0 & ²J_{4,F} = 34.6, C4), 66.5 (*dd*, ²J_{2,F} = 19.2 & ²J_{2,F} = 21.5, C2), 57.4 (*d*, ³J_{5,F} = 4.8, C5), 45.2 (Ethylen-C1), 39.2 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 28.6 (C6), 27.1 (Ethylen-C2), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 27.0 (CH₃ (OPiv)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -117.6 (*ddd*, 1 F, ³J_{F,2} = 4.6 & ³J_{F,4} = 8.6 & ²J_{F',F'} = 249.5, F''), -123.3 (*ddd*, 1 F, ³J_{F,4} = 2.8 & ³J_{F,2} = 25.2 & ²J_{F',F'} = 249.5, F') ppm;

IR (Film): ν = 2970 *w*, 2935 *w*, 2876 *w*, 1744 *s*, 1684 *s*, 1479 *m*, 1462 *w*, 1437 *w*, 1398 *w*, 1369 *m*, 1298 *w*, 1275 *m*, 1256 *w*, 1242 *w*, 1231 *w*, 1177 *w*, 1117 *s*, 1088 *s*, 1030 *m*, 1005 *w*, 987 *w*, 976 *w*, 943 *w*, 920 *m*, 872 *w*, 822 *w*, 806 *w*, 760 *w*, 744 *w*, 733 *w*, 683 *w*, 602 *w*, 567 *w*, 530 *m*, 455 *w*, 438 *w*, 417 *w*, 378 *w*, 361 *w*, 320 *w*, 307 *w* cm⁻¹;

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

UV (Methanol): keine Absorption (3.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +26.4^\circ$ (c = 0.14 g / 100 ml; *MeOH*);

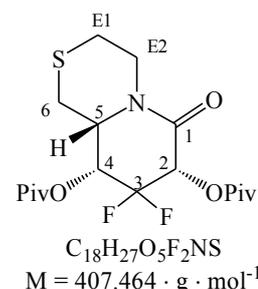
MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 408.3 (M + H, 28), 430.3 (M + Na, 62), 816.9 (M₂ + H, 50), 836.8 (M₂ + Na, 100).

Daten zu **86**:

weißer Feststoff;

Smp.: > 245 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.33;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.67 (*dd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 3.7 & ³J_{2,F''} = 23.8, H-2), 5.31 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F''} = 0.77 & ³J_{4,5} = 9.6 & ³J_{4,F'} = 8.4, H-4), 4.98 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 2.9 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 2.9 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 13.6, Ethylen-H-1''), 3.61 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 2.4 & ²J_{5,6''} = 8.9 & ³J_{5,4} = 9.6, H-5), 2.90 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 2.6 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 11.6 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''} = 13.6, Ethylen-H-1'), 2.68 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1'} = 11.6 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 2.9 & ²J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-2'} = 13.8, Ethylen-H-2''), 2.63 – 2.55 (*m*, 3 H, H-6'' & H-6' & Ethylen-H-2'), 1.30 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)), 1.30 (*s*, 9 H, CH₃ (OPiv)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 177.0 (CH₃ (OPiv)), 176.8 (CH₃ (OPiv)), 162.8 (*d*, ³J_{C,F} = 8.2, C=O (CONR)), 114.4 (*dd*, ¹J_{3,F} = 248.1 & ¹J_{3,F} = 255.4, C3), 68.7 (*dd*, ²J_{4,F} = 19.7 & ²J_{4,F} = 19.6, C4), 67.6 (*dd*, ²J_{2,F} = 19.6 & ²J_{2,F} = 19.7, C2), 58.4 (*d*, ³J_{5,F} = 3.9, C5), 44.7 (Ethylen-C1), 39.1 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 39.0 (C(CH₃)₃ (OPiv)), 31.2 (C6), 27.0 (CH₃ (OPiv)), 26.9 (CH₃ (OPiv)), 26.8 (Ethylen-C2) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -117.12 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',2} = 3.7 & ³J_{F',4} = 8.4 & ²J_{F',F''} = 237.6, F''), -130.87 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',4} = 0.8 & ³J_{F',2} = 23.8 & ²J_{F'',F'} = 249.5, F') ppm;

IR (Film): ν = 2974 *w*, 2935 *w*, 2876 *w*, 1744 *s*, 1686 *s*, 1481 *w*, 1458 *w*, 1435 *w*, 1398 *w*, 1367 *w*, 1296 *w*, 1273 *m*, 1248 *w*, 1207 *w*, 1119 *s*, 1086 *s*, 1038 *m*, 1003 *w*, 974 *w*, 939 *w*, 920 *w*, 872 *w*, 827 *w*, 822 *w*, 775 *w*, 762 *w*, 733 *w*, 700 *w*, 685 *w*, 660 *w*, 577 *w*, 565 *w*, 552 *w*, 528 *w*, 492 *w*, 440 *w*, 407 *w*, 399 *w*, 359 *m*, 305 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (2.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +64.0^\circ$ (c = 0.18 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 408.4 (M + H, 18), 430.5 (M + Na, 36), 630.7 ((M₃ + K,H)²⁺, 5), 816.9 (M₂ + H, 11), 836.9 (M₂ + Na, 100).

Umsetzung von **85**

In Analogie zur Literatur ^[215] wird **85** (30 mg; 0.07 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (5 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird langsam Acetylchlorid (50 µl) zugetropft, die Lösung wird für eine Stunde bei 0 °C und danach für zwei Tage bei Raumtemperatur und anschließend für zwei Tage unter Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **85** statt.

In Analogie zur Literatur ^[138] wird **85** (100 mg; 0.25 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Natriummethoxid (40 mg; 3.70 mmol; 1508 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **85**.

Umsetzung von **86**

In Analogie zur Literatur ^[215] wird **86** (30 mg; 0.07 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (5 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird langsam Acetylchlorid (50 µl) zugetropft, die Lösung wird für eine Stunde bei 0 °C und danach für zwei Tage bei Raumtemperatur und anschließend für zwei Tage unter Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **86** statt.

In Analogie zur Literatur ^[138] wird **86** (170 mg; 0.42 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (15 ml) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Natriummethoxid (60 mg; 5.55 mmol; 1331 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **86**.

6.3.5 Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor-β-D-ribo-hexopyranosid (88)

Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-β-D-ribo-hexo-3-ulo-pyranosid (87)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (8.41 g; 107.64 mmol; 292 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (72.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (16.05 g; 76.41 mmol, 208 %) wird gelöst in Dichlormethan (18.0 ml) über einen Zeitraum von zwanzig Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wird **50** (14.67 g; 36.82 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (40.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt.

Dann wird Triethylamin (13.0 ml; 9.44 g; 93.27 mmol; 253 %) gelöst in Dichlormethan (30.0 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (300 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird viermal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

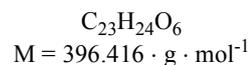
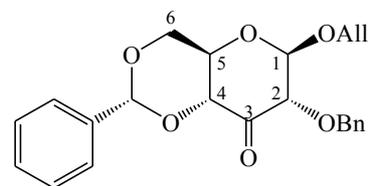
Man erhält 10.90 g (27.50 mmol; 74.7 %) **87** als weißen Feststoff.

Daten zu **87**:

literaturunbekannt

Smp.: 125 - 127 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.73;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 – 7.47 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.41 – 7.39 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.36 – 7.26 (*m*, 6 H,

H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.3 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.6 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 10.8 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'} = 17.2, Allyl-H-2), 5.52 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.36 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'} = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'} = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 17.2, Allyl-H-3"), 5.24 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'} = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'} = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.8, Allyl-H-3'), 4.89 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.9, CH₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.9, CH₂(OBn)), 4.72 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.4, H-1), 4.45 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.9 & ²J_{6',6'} = 10.4, H-6"), 4.40 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.3 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.7, Allyl-H-1"), 4.24 – 4.18 (*m*, 2 H, H-4 & Allyl-H-1'), 4.00 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.4 & ⁴J_{2,4} = 1.5, H-2), 3.85 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 9.9 & ²J_{6',6'} = 10.4, H-6'), 3.57 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.9 & ³J_{5,4} = 9.9 & ³J_{5,6'} = 9.9, H-5) ppm;}}

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 196.4 (C=O (3)), 137.1 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 136.3 (C(ar(ipso; OBn))), 133.2 (Allyl-C2), 129.3 (C(ar)), 128.8 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.3 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 126.1 (C(ar)), 118.1 (Allyl-C3), 104.1 (C1), 101.7 (CH-Benzyliden), 82.8 (C2), 81.8 (C4), 73.6 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 71.0 (Allyl-C1), 69.2 (C6), 66.5 (C5) ppm;

IR (KBr): ν = 3426 *m*, 3066 *m*, 3032 *m*, 2882 *m*, 1746 *s*, 1645 *m*, 1497 *m*, 1452 *m*, 1401 *m*, 1384 *m*, 1370 *m*, 1362 *m*, 1327 *m*, 1276 *m*, 1251 *m*, 1216 *m*, 1176 *s*, 1162 *m*, 1148 *m*, 1128 *s*, 1093 *s*, 1074 *s*, 1043 *s*, 1030 *s*, 1011 *s*, 979 *s*, 936 *m*, 753 *s*, 729 *m*, 696 *s*, 668 *w*, 654 *m*, 630 *w*, 569 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 224.06 nm, $\log \epsilon$ = 4.25 (3.2 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -64.84 ° (c = 0.49 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 397.0 (M + H, 6), 414.1 (M + NH_4 , 14), 446.1 (M + NH_4 , MeOH, 34), 451.3 (M + Na, MeOH, 38), 815.0 (M_2 + Na, 100), 846.9 (M_2 + Na, MeOH, 60), 878.9 (M_2 + Na, (MeOH) $_2$, 52).

Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (88)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **87** (150 mg; 3.78 mmol; 100 %) in absolutem Benzol (2.00 ml) gelöst und unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit DAST (200 μl ; 246 mg; 1.45 mmol; 384 %) versetzt. Anschließend wird vier Stunden unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (20 ml) wird mit Wasser (10 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 27 mg (0.06 mmol; 17.1 %) **88** als farbloses viskoses Öl.

Alternativweg:

Eine vereinfachende Umsetzung von **87** zu **88** in Dichlormethan bei Raumtemperatur ist im Gegensatz zum Versuch der Umsetzung von **69** zu **70** möglich und führt hier zusätzlich zu einer Steigerung der Ausbeute.

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

In Analogie zur Literatur^[102] wird **87** (300 mg; 0.72 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan ($2 \cdot \text{ml} \cdot (100 \text{ mg})^{-1}$; 6.0 ml) gelöst und DAST (417 μl ; 513 mg; 3.03 mmol; 419 %) wird langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt.

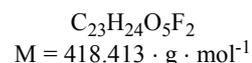
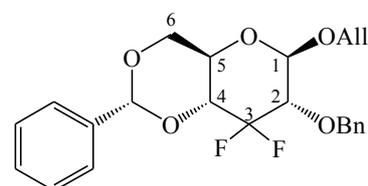
Nach Zugabe von Dichlormethan (50 ml) wird mit Wasser (40 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 167 mg (0.40 mmol; 55.2 %) **88** als weißen Schaum.

Daten zu **88**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.67;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50 - 7.48$ (*m*, 2 H, H-aromat.), $7.41 - 7.28$ (*m*, 8 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H,

$^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}''} = 0.7$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.8$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} =$

10.5 & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}''} = 17.2$, Allyl-H-2), 5.53 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.35 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-}}$

H-3'',Allyl-H-1'' = 1.5 & $^2J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-3}'} = 1.5$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-1}''} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}'',\text{Allyl-H-2}} = 17.2$, Allyl-

H-3''), 5.24 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-1}'} = 1.3$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-1}''} = 1.5$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-3}''} = 1.3$ &

$^3J_{\text{Allyl-H-3}',\text{Allyl-H-2}} = 10.5$, Allyl-H-3'), 4.89 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}'',\text{H}'} = 11.5$, CH₂(OBn)), 4.86 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}'',\text{H}''} =$

11.5 , CH₂(OBn)), 4.70 (*dd*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.8$ & $^4J_{1,\text{F}} = 1.1$, H-1), $4.42 - 4.37$ (*m*, 2 H, H-6'',

Allyl-H-1''), 4.18 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-3}''} = 1.3$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-3}'} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-2}} = 5.8$

& $^2J_{\text{Allyl-H-1}',\text{Allyl-H-1}''} = 12.7$, Allyl-H-1'), $3.79 - 3.68$ (*m*, 3 H, H-6' & H-4 & H-5), 3.55 (*ddd*, 1 H,

$^3J_{2,1} = 7.8$ & $^3J_{2,\text{F}''} = 4.7$ & $^3J_{2,\text{F}} = 18.9$, H-2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.1$ (C(ar(ipso; Benzyliden))), 136.4 (C(ar(ipso; OBn))),

133.3 (Allyl-C2), 129.3 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.0 (C(ar)),

128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 126.2 (C(ar)), 117.9 (Allyl-C3), 117.2 (*dd*, $^1J_{3,\text{F}} = 250.0$ & $^1J_{3,\text{F}} =$

255.5 , C3), 101.9 (CH-Benzyliden), 101.6 (*d*, $^3J_{1,\text{F}} = 5.7$, C1), 78.5 (*dd*, $^2J_{2,\text{F}} = 18.3$ & $^2J_{2,\text{F}} =$

18.5 , C2), 77.9 (*dd*, $^2J_{4,\text{F}} = 18.5$ & $^2J_{4,\text{F}} = 18.9$, C4), 75.1 (CH₂(OBn)), 71.0 (Allyl-C1), 68.7

(C6), 64.3 (*d*, $^3J_{5,\text{F}} = 6.9$, C5) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -119.01$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}'',2} = 4.7$ & $^3J_{\text{F}'',4} = 4.7$ & $^2J_{\text{F}'',\text{F}''} = 243.6$,

F''), -132.73 (*dddd*, 1 F, $^4J_{\text{F},1} = 1.1$ & $^3J_{\text{F},4} = 17.8$ & $^2J_{\text{F},2} = 18.9$ & $^2J_{\text{F},\text{F}''} = 243.6$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 2927$ *m*, 1736 *m*, 1454 *m*, 1384 *m*, 1252 *m*, 1093 *s*, 745 *w*, 698 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 214.00$ nm, $\log \epsilon = 4.41$; $\lambda_{\max 2} = 224.46$ nm, $\log \epsilon = 4.29$ (2.9 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -27.89^\circ$ (c = 0.39 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 419.1 (M + H, 56), 436.1 (M + NH₄, 52), 441.3 (M + Na, 53), 647.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 18), 853.8 (M₂ + NH₄, 35), 858.7 (M₂ + Na, 100).

Allyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-β-D-ribo-hexopyranosid (89)

In Analogie zur Literatur [117] wird **88** (2.25 g; 5.68 mmol; 100 %) in Dichlormethan (14.7 ml) gelöst und mit Wasser (0.3 ml) (Verhältnis: Dichlormethan : Wasser = 20 : 1) versetzt. Anschließend wird unter heftigem Rühren eine 30 %ige Lösung von Trifluoressigsäure (8.0 ml) in Dichlormethan zugetropft und die Lösung wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach werden Dichlormethan (60 ml) und Wasser (40 ml) zugegeben. Organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

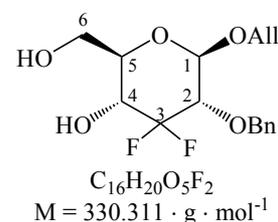
Man erhält 830 mg (2.51 mmol; 44.3 %) **89** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **89**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.06;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.75;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.22$ (m, 5 H, H-aromat.),

5.86 (dddd, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'' = 5.4 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.8 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.2, Allyl-H-2), 5.27 (dddd, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.3 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2 = 17.2, Allyl-H-3''), 5.16 (dddd, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.3 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.4 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2 = 10.5, Allyl-H-3'), 4.81 (d, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.76 (d, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.57 (dd, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.4 & ³J_{1,2} = 7.9, H-1), 4.31 (dddd, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.3 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.4 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.8, Allyl-H-1''), 4.10 (dddd, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'} = 1.3 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.3 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 5.8 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.8, Allyl-H-1'), 3.86 (m, 1 H, H-6''), 3.76 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 4.0 & ²J_{6',6''} = 12.0, H-6'), 3.73 (ddd, 1 H, ³J_{4,F''} = 4.3 & ³J_{4,5} = 9.9 & ³J_{4,F'} = 17.9, H-4), 3.42 (m, 1 H, H-5), 3.38 (ddd, 1 H, ³J_{2,F''} = 4.4 & ³J_{2,1} = 7.9 & ³J_{2,F'} = 17.9, H-2) ppm;}}}}}}}}}}}}

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.2$ (C(ar(ipso); OBn)), 133.4 (Allyl-C2), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 119.5 (*dd*, $^1\text{J}_{3,\text{F}} = 245.3$ & $^1\text{J}_{3,\text{F}} = 253.1$, C3), 117.8 (Allyl-C3), 100.9 (*d*, $^3\text{J}_{1,\text{F}} = 10.1$, C1), 77.8 (*dd*, $^2\text{J}_{2,\text{F}} = 19.0$ & $^2\text{J}_{2,\text{F}} = 18.1$, C2), 74.9 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.7 (*d*, $^3\text{J}_{5,\text{F}} = 6.5$, C5), 70.9 (Allyl-C1), 68.5 (*dd*, $^2\text{J}_{4,\text{F}} = 20.1$ & $^2\text{J}_{4,\text{F}} = 20.1$, C4), 61.6 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -116.08$ (*ddd*, 1 F, $^3\text{J}_{\text{F},2} = 4.4$ & $^3\text{J}_{\text{F},4} = 4.3$ & $^2\text{J}_{\text{F},\text{F}'} = 243.5$, F"), -133.69 (*dddd*, 1 F, $^4\text{J}_{\text{F},1} = 1.4$ & $^3\text{J}_{\text{F},2} = 17.9$ & $^3\text{J}_{\text{F},4} = 17.9$ & $^2\text{J}_{\text{F},\text{F}'} = 243.5$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3396$ *s*, 3033 *m*, 2883 *m*, 1677 *m*, 1498 *m*, 1455 *m*, 1407 *m*, 1351 *m*, 1237 *s*, 1070 *s*, 930 *m*, 854 *m*, 745 *m*, 699 *s*, 552 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 214.00$ nm, $\log \epsilon = 4.26$; $\lambda_{\text{max}2} = 224.03$ nm, $\log \epsilon = 3.96$ (2.5 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -20.67^\circ$ ($c = 0.53$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 331.1 (M + H, 4), 348.3 (M + NH_4 , 52), 353.3 (M + Na, 100), 515.0 (($\text{M}_3 + \text{K}, \text{H}$) $^{2+}$, 46), 672.0 (($\text{M}_4 + \text{Na}, \text{H}$) $^{2+}$, 26), 682.8 ($\text{M}_2 + \text{Na}$, 74).

6.3.6 Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexopyranose (91) und Untersuchung dessen Reaktivität

Allyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribohexopyranosid (90)

In Analogie zur Literatur ^[118], ^[132], ^[133] wird **89** (2.79 g; 8.45 mmol; 100 %) in Dimethylformamid (40 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (1.01 g; 33.79 mmol; 400 %) zur Lösung gegeben. Diese Reaktionslösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (3.03 ml; 4.33 g; 25.34 mmol; 300 %) wird langsam zutropft; aufgrund der zum Teil heftigen Reaktion empfiehlt sich eine maximale Zutropfgeschwindigkeit von 0.5 ml Benzylbromid pro Minute. Nachdem die Gasentwicklung merklich nachgelassen hat, wird das Kühlmittel entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nimmt dabei die Gasentwicklung übermäßig zu, so wird sie gegebenenfalls durch erneute Kühlung vermindert. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird für weitere zwölf Stunden gerührt. Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (30 ml) und einstündiges Rühren vernichtet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der Rückstand wird in Diethylether (200 ml) aufgenommen und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen

6 Experimenteller Teil

Lösung von Natriumchlorid (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

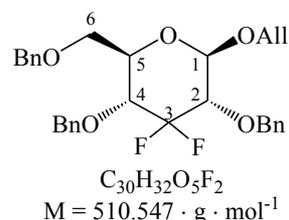
Man erhält 3.08 g (6.03 mmol; 71.4 %) **90** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **90**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.74;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.79;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.23 (*m*, 15 H, H-aromat.),

5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.1 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 6.1 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.3, Allyl-H-2), 5.32 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'' = 1.6 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2 = 17.3, Allyl-H-3''), 5.19 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.3 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3'' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2 = 10.5, Allyl-H-3'), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H' = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.84 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H' = 11.1, CH''₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H' = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.58 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H' = 12.2, CH''₂(OBn)), 4.56 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.5 & ³J_{1,2} = 7.9, H-1), 4.53 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H' = 11.1, CH''₂(OBn)), 4.50 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H' = 12.2, CH''₂(OBn)), 4.39 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'' = 1.6 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.1 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1' = 12.9, Allyl-H-1''), 4.13 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.3 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'} = 1.4 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 6.1 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.9, Allyl-H-1'), 3.74 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F} = 3.4 & ³J_{4,5} = 9.8 & ³J_{4,F} = 19.3, H-4), 3.68 – 3.65 (*m*, 2 H, H-6'' & H-6'), 3.58 (*m*, 1 H, H-5), 3.49 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,F} = 4.4 & ³J_{2,1} = 7.9 & ³J_{2,F} = 20.0, H-2) ppm;}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.9 (C(ar(ipso); OBn)), 137.4 (C(ar(ipso); OBn)), 137.2 (C(ar(ipso); OBn)), 133.7 (Allyl-C2), 128.7 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 122.5 (*dd*, ¹J_{3,F} = 248.1 & ¹J_{3,F} = 252.8, C3), 117.4 (Allyl-C3), 100.9 (*d*, ³J_{1,F} = 10.2, C1), 78.1 (*dd*, ²J_{2,F} = 18.2 & ²J_{2,F} = 18.7, C2), 74.9 (CH₂(OBn)), 74.9 (CH₂(OBn)), 74.8 (CH₂(OBn)), 73.5 (C4), 72.9 (*d*, ³J_{5,F} = 8.2, C5), 70.5 (Allyl-C1), 68.1 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -112.16 (*ddd*, 1 F, ³J_{F'',4} = 3.4 & ³J_{F'',2} = 4.4 & ¹J_{F'',F'} = 246.6, F''), -130.80 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.5 & ³J_{F,4} = 19.3 & ³J_{F,2} = 20.0 & ¹J_{F,F''} = 246.6, F') ppm;

IR (Film): ν = 3356 *m*, 3032 *m*, 2921 *m*, 1723 *m*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1404 *m*, 1351 *m*, 1239 *m*, 1061 *s*, 860 *w*, 739 *m*, 698 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 215.00 nm, logε = 4.58; λ_{max2} = 224.30 nm, logε = 4.40 (2.6 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +11.32^\circ$ ($c = 0.38$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 528.3 (M + NH_4 , 52), 533.3 (M + Na, 46), 565.1 (M + Na, MeOH, 24), 597.1 (M + Na, (MeOH)₂, 16), 631.0 (M + Na, (MeOH)₃, 8), 1042.7 (M₂ + Na, 100), 1074.7 (M₂ + Na, MeOH, 20), 1106.5 (M₂ + Na, (MeOH)₃, 10), 1140.7 (M₂ + Na, (MeOH)₄, 3).

2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose (91)

In Analogie zur Literatur^{[140], [141]} wird **90** (2.84 g; 5.56 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in HPLC-Methanol (40 ml) gelöst. Nach Zugabe von wasserfreiem Palladium(II)chlorid (PdCl₂) (400 mg; 2.26 mmol; 40.6 %) wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 2.61 g (5.55 mmol; 99.7 %) **91** als weißen Feststoff.

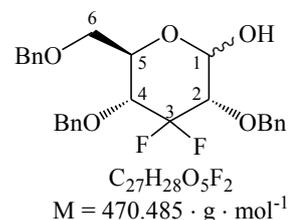
Daten zu **91**:

literaturunbekannt

Smp.: 128 – 130 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.08 und 0.04;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.51 und 0.41;



Es handelt sich um eine Mischung der beiden möglichen Anomere, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40 - 7.21$ (*m*, 30 H, H-aromat.), 5.20 (*m*, 1 H), 4.90 – 4.80 (*m*, 6 H), 4.72 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 12.1, CH₂(OBn)), 4.57 – 4.51 (*m*, 4 H), 4.47 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 12.0, CH₂(OBn)), 4.45 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 12.2, CH₂(OBn)), 4.10 (*ddd*, 1 H, J = 1.6 & J = 3.3 & J = 5.8), 3.81 (*ddd*, 1 H, J = 4.5 & J = 9.7 & J = 19.4), 3.77 – 3.62 (*m*, 7 H), 3.42 (*ddd*, J = 4.2 & J = 7.7 & J = 19.9) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.6$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 128.6 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 121.4 (*m*, C3), 120.8 (*m*, C3), 95.6 (*d*, ³J_{1,F} = 10.6, C1),

91.3 (*d*, $^3J_{1,F} = 8.5$, C1), 78.9 (*m*), 75.1 – 74.0 (*m*, CH₂(OBn)), 73.6 (CH₂(OBn)), 73.0 (*d*, $^3J_{5,F} = 8.2$, C5), 68.3 (*d*, $^3J_{5,F} = 7.2$, C5), 68.2 (6), 67.7 (6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -107.81$ (*d*, 1 F, $^1J_{F,F'} = 247.6$, F''), -111.89 (*d*, 1 F, $^1J_{F,F''} = 247.1$, F''), -125.74 (*ddd*, 1 F, $J_{F,H} = 20.3$ & $J_{F,H} = 20.3$ & $^1J_{F,F'} = 247.6$, F'), -130.83 (*ddd*, 1 F, $J_{F,H} = 19.4$ & $J_{F,H} = 19.4$ & $^1J_{F,F''} = 247.1$, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3442$ *m*, 3031 *m*, 2919 *m*, 2864 *m*, 1734 *w*, 1497 *w*, 1454 *m*, 1405 *w*, 1362 *m*, 1265 *m*, 1237 *m*, 1187 *m*, 1094 *s*, 1073 *m*, 1049 *m*, 1029 *m*, 1003 *m*, 914 *w*, 864 *w*, 788 *w*, 756 *m*, 734 *m*, 699 *m*, 649 *w*, 620 *w*, 523 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 215.00$ nm, $\log \epsilon = 4.53$; $\lambda_{\max} = 224.99$ nm, $\log \epsilon = 4.39$ (2.5 mg / 10 ml in *MeOH*; *d* = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +27.17$ ° (*c* = 0.43 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + *Modus*): *m* / *z* (%) = 488.3 (M + NH₄, 15), 493.3 (M + Na, 15), 725.5 ((M₃ + K,H)²⁺, 3), 962.8 (M₂ + Na, 100);

Source CID: *m* / *z* (%) = 488.5 (M + NH₄, 2), 493.4 (M + Na, 100), 962.7 (M₂ + Na, 2).

Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexono-1,5-lacton (93) - Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-2,3-didesoxy-3-fluor-D-erythro-hex-2-eno-1,5-lacton (92)

In Analogie zur Literatur^[150] wird **91** (100 mg; 2.13 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (2 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit Molsieb 3 A (100 mg) und 4-Methylmorpholin-N-oxid (37 mg; 0.32 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Tetra-n-propylammoniumpererruthenat (4 mg; 0.01 mmol; 5 %) zugegeben und die entstehende Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt, jeweils einmal mit einer 5 %igen Natriumsulfitlösung in gesättigter Natriumchloridlösung (10 ml), gesättigter Natriumchloridlösung (10 ml) und gesättigter Cupfersulfatlösung (15 ml) gewaschen und über eine dünne Schicht Kieselgel (2 cm) filtriert. Es wird dreimal mit Dichlormethan (je 20 ml) gespült. Die vereinigten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 80 mg (0.18 mmol; 83.9 %) **92** als farbloses viskoses Öl.

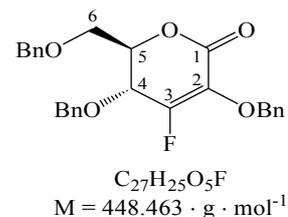
Daten zu **92**:

literaturunbekannt

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.68;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.19 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.08 (*s*, 2 H, CH^{''}₂(OBn) & CH₂(OBn)), 4.61 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.5, CH^{''}₂(OBn)), 4.50 (*m*, 2 H, CH^{''}₂(OBn) & H-5), 4.45 (*m*, 1 H, H-4), 4.41 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.9, CH^{''}₂(OBn)), 4.37 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.9, CH₂(OBn)), 3.50 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.0 & ²J_{6'',6'} = 10.3, H-6''), 3.27 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 6.3 & ²J_{6',6''} = 10.3, H-6')



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.1 (*d*, ³J_{1,F} = 11.1, C1), 156.1 (*d*, ²J_{3,F} = 288.8, C3), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 136.0 (C(ar(ipso; OBn))), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 112.4 (*d*, ²J_{2,F} = 14.1, C2), 77.9 (*d*, ²J_{4,F} = 8.9, C4), 74.4 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 3.4, CH₂(OBn)), 73.6 (CH₂(OBn)), 72.3 (CH₂(OBn)), 70.5 (*d*, ³J_{5,F} = 21.1, C5), 68.2 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.12 (*m*, 1 F, F);

IR (Film): ν = 3452 *w*, 3089 *m*, 3064 *m*, 3032 *m*, 2870 *m*, 1958 *w*, 1739 *s*, 1700 *s*, 1604 *w*, 1586 *w*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1382 *m*, 1353 *m*, 1272 *m*, 1208 *s*, 1171 *s*, 1094 *s*, 1028 *s*, 914 *m*, 807 *m*, 744 *s*, 699 *s*, 603 *m*, 464 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 215.00 nm, logε = 4.29; λ_{max2} = 225.00 nm, logε = 4.16 (4.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +81.29 ° (c = 0.50 g / 100 ml; CHCl₃);

[α]_D²⁰ = +12.04 ° (c = 0.15 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 449.0 (M + H, 8), 466.1 (M + NH₄, 16), 471.2 (M + Na, 20), 692.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 2), 918.9 (M₂ + Na, 100).

2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexono-1,5-lacton (93)

In Analogie zur Literatur^{[151], [152]} wird **91** (2.70 g; 5.74 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (40 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (3.65 g; 8.61 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (60 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

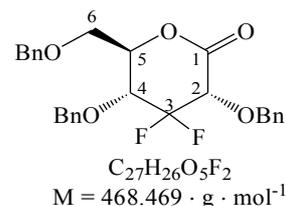
Man erhält 1.96 g (4.18 mmol; 72.9 %) **93** als weißen Feststoff.

Daten zu **93**:

literaturunbekannt

Smp.: 151 - 152 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.70;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.22 (*m*, 15 H, H-aromat.),

5.04 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.9, CH'₂(OBn)), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.1, CH'₂(OBn)), 4.87 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.9, CH'₂(OBn)), 4.54 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.1, CH'₂(OBn)), 4.47 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.9, CH'₂(OBn)), 4.39 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.9, CH'₂(OBn)), 4.33 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 1.6 & ³J_{5,4} = 2.2 & ³J_{5,6'} = 9.3, H-5), 4.12 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 4.2 & ³J_{4,5} = 9.3 & ³J_{4,F} = 22.8, H-4), 4.10 (*dd*, 1 H, ³J_{2,F'} = 4.2 & ³J_{2,F} = 21.9, H-2), 3.71 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.6 & ²J_{6',6''} = 11.2, H-6'), 3.63 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.2 & ²J_{6',6''} = 11.2, H-6') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (*d*, ³J_{1,F} = 9.7, C1), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 136.5 (C(ar(ipso; OBn))), 136.0 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 128.1 (*dd*, ¹J_{3,F} = 252.5 & ¹J_{3,F} = 251.4, C3), 77.4 (*d*, ³J_{5,F} = 5.8, C5), 75.2 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 2.5, CH₂(OBn)), 74.4 (CH₂(OBn)), 74.2 (*dd*, ³J_{4,F} = 23.1 & ³J_{4,F} = 21.6, C4), 73.6 (CH₂(OBn)), 72.4 (*dd*, ¹J_{2,F} = 19.1 & ¹J_{2,F} = 21.1, C2), 67.1 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -111.46 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',4} = 4.2 & ³J_{F'',2} = 4.2 & ¹J_{F',F''} = 243.5, F''), -129.14 (*ddd*, 1 F, & ³J_{F',4} = 22.8 & ³J_{F',2} = 21.9 & ¹J_{F',F''} = 243.5, F')

IR (KBr): ν = 3065 *m*, 3033 *m*, 2873 *m*, 1958 *w*, 1770 *s*, 1700 *m*, 1604 *m*, 1584 *m*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1364 *m*, 1256 *s*, 1211 *s*, 1089 *s*, 1029 *s*, 913 *m*, 884 *m*, 803 *m*, 741 *s*, 699 *s*, 635 *m*, 601 *m*, 561 *m*, 468 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 215.00 nm, log ε = 4.61; λ_{max2} = 224.53 nm, log ε = 4.51 (2.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +89.60 ° (c = 0.71 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 958.8 (M₂ + Na, 100);

Source CID: *m* / *z* (%) = 491.3 (M + Na, 100), 722.5 ((M₃ + K,H)²⁺, 10), 958.9 (M₂ + Na, 20).

Versuch der Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexo-ulosonat (**94**) - Darstellung von Methyl-(2E/Z)-3,5-anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl-D-erythro-hex-2-enonat (**95**)

Zu einer Lösung von **93** (650 mg; 1.39 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (20 ml) wird p-Toluensulfonsäure (300 mg) langsam portionsweise zugegeben und die entstehende Lösung

wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Ionenaustauscher Amberlite IRA-420 (OH⁻-Form) neutralisiert.

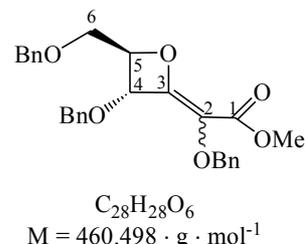
Die Lösung wird filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 420 mg (0.91 mmol; 65.7 %) **95** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **95**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.63;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.25 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.92 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.56 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.7, CH'₂(OBn)), 4.54 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.7 & ³J_{5,4} = 3.0 & ³J_{5,6'} = 7.0, H-5), 4.44 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.34 (*d*, 1 H, ³J_{4,5} = 3.0, H-4), 3.89 (*s*, 3 H, COOCH₃), 3.57 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.4 & ²J_{6'',6'} = 10.1, H-6''), 3.33 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 7.0 & ²J_{6',6''} = 10.1, H-6')



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.3 (C=O (COOCH₃)), 153.7 (C3), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 136.5 (C(ar(ipso; OBn))), 129.0 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 126.1 (C2), 76.5 (C5), 74.5 (CH₂(OBn)), 73.4 (CH₂(OBn)), 71.9 (C4), 71.8 (CH₂(OBn)), 68.4 (C6), 59.2 (COOCH₃) ppm;

IR (Film): ν = 3434 *m*, 3088 *m*, 3064 *m*, 3031 *s*, 2952 *s*, 2868 *s*, 1957 *w*, 1879 *w*, 1719 *s*, 1654 *s*, 1606 *m*, 1586 *m*, 1497 *s*, 1454 *s*, 1383 *s*, 1347 *s*, 1241 *s*, 1162 *s*, 1069 *s*, 1028 *s*, 914 *m*, 848 *m*, 741 *s*, 699 *s*, 602 *m*, 466 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 225.79 nm, logε = 4.33; λ_{max2} = 273.21 nm, logε = 3.76;

[α]_D²⁰ = +58.47 ° (c = 0.33 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH): *m* / *z* (%) = 461.1 (M + H, 24), 483.1 (M + Na, 100).

Methyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexo-ulosonat (**94**)

In Analogie zur Literatur ^[153] wird zu einer Lösung von **93** (50 mg; 0.11 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (1.0 ml) p-Toluensulfonsäure (30 mg) langsam portionsweise zugegeben und die entstehende Lösung wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

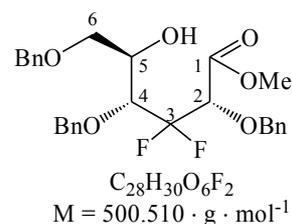
Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 45 mg (0.09 mmol; 84.2 %) **94** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **94**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.60;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.19 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.8, CH''₂(OBn)), 4.56 – 4.48 (*m*, 3 H, CH''₂(OBn) & H-4 & H-2), 4.44 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.11 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 14.2, CH''₂(OBn)), 4.09 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 14.2, CH''₂(OBn)), 4.01 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 3.7 & ³J_{5,4} = 4.7 & ³J_{5,6'} = 6.9, H-5), 3.62 – 3.60 (*m*, 2 H, H-6'' & H-6'), 3.68 (*s*, 3 H, COOCH₃), ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 167.5 (C=O (COOCH₃)), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.4 (C(ar(ipso; OBn))), 136.2 (C(ar(ipso; OBn))), 129.0 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 118.1 (*dd*, ¹J_{3,F} = 251.3 & ¹J_{3,F} = 252.5, C3), 75.3 (CH₂(OBn)), 74.4 (CH₂(OBn)), 74.2 (*dd*, ³J_{4,F} = 22.5 & ³J_{4,F} = 22.5, C4), 73.6 (CH₂(OBn)), 72.4 (*dd*, ¹J_{2,F} = 21.1 & ¹J_{2,F} = 19.2, C2), 69.3 (C5), 67.1 (C6), 52.5 (COOCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -111.46 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F''} = 243.9, F''), -129.14 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',4} = 20.3 & ³J_{F',2} = 20.3 & ¹J_{F',F''} = 243.9, F') ppm;

IR (Film): ν = 3065 *m*, 3032 *m*, 2926 *s*, 2871 *s*, 1955 *w*, 1770 *s*, 1738 *s*, 1604 *m*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1364 *m*, 1258 *s*, 1211 *s*, 1091 *s*, 1028 *s*, 912 *m*, 884 *m*, 803 *m*, 739 *s*, 698 *s*, 605 *m*, 467 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 216.35 nm, logε = 4.57; λ_{max2} = 223.75 nm, logε = 4.53 (2.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +66.80 ° (c = 0.35 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH): *m* / *z* (%) = 501.1 (M + H, 6), 518.2 (M + NH₄, 47), 523.3 (M + Na, 28), 769.9 ((M₃ + K,H)²⁺, 3), 1022.7 (M₂ + Na, 100).

2,4,6-Tri-O-benzyl-2,3-dideoxy-3-fluor-D-erythro-hex-2-eno-1,5-lacton (**92**)

In Analogie zur Literatur^[160] wird **93** (50 mg; 0.11 mmol; 100 %) gelöst in trockenem Toluol (1.00 ml) mit Molsieb 4 A (150 mg) und Ionenaustauscher Amberlite IR-120 H⁺ (katalytische Menge) versetzt und zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird Benzylamin (12 µl; 11 mg; 0.11 mmol; 100 %) langsam zugetropft und die entstehende Mischung wird für drei Stunden unter Rückfluß gerührt.

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

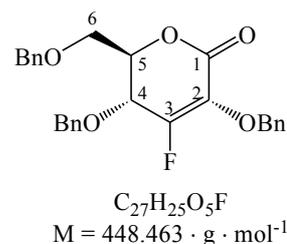
Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt, Toluol (9 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (5 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Toluol (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 41 mg (0.09 mmol; 85.7 %) **92** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **92**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.68;

Die analytischen Daten stimmen mit denen von **92** überein.



N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexonamid (**96**)

Zu einer Lösung von **93** (50 mg; 0.11 mmol; 100 %) in trockenem Toluol (1.00 ml) wird Benzylamin (20 µl; 20 mg; 0.18 mmol; 171 %) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Die entstehende Lösung wird für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Toluol (9 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (5 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Toluol (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 48 mg (0.08 mmol; 78.1 %) **96** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **96**:

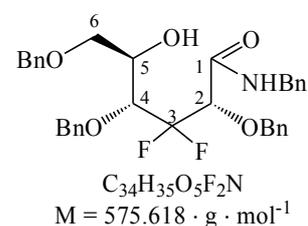
literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.45;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.20 (*m*, 20 H, H-aromat.),

6.93 (*dd*, 1 H, ³J_{NH,CH²(NBn)}} = 5.8 & ³J_{NH,CH₂(NBn)}} = 5.7, *NH*), 4.85 (*d*,

1 H, ²J_{H,H} = 11.0, CH₂(OBn)), 4.71 – 4.69 (*m*, 2 H, CH₂(OBn) & CH₂(OBn)), 4.56 (*d*, 1 H, ²J_{H,H} = 11.3, CH₂(OBn)), 4.56 (*d*, 1 H, ²J_{H,H} = 11.8, CH₂(OBn)), 4.58 – 4.52 (*m*, 2 H, CH₂(OBn) & H-2), 4.49 (*dd*, 1 H, ³J_{CH²(NBn),NH}} = 5.8 & ²J_{H',H'}} = 15.0, CH²(NBn)), 4.38 (*dd*, 1 H, ³J_{CH₂(NBn),NH}} = 5.7 & ²J_{H',H'}} = 15.0, CH₂(NBn)), 4.27 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F'} = 10.6 & ³J_{4,5}} = 5.5 & ³J_{4,F'} = 15.4, H-4), 4.19 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6'} = 3.0 & ³J_{5,4}} = 5.5 & ³J_{5,6'} = 6.6, H-5), 3.72 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5}} = 3.0 & ²J_{6',6'} = 9.8, H-6"), 3.67 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5}} = 6.6 & ²J_{6',6'} = 9.8, H-6') ppm;



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (*d*, $^3J_{1,\text{F}} = 4.4$, C1), 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 136.1 (C(ar(ipso; NBn))), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 121.3 (*dd*, $^1J_{3,\text{F}} = 254.8$ & $^1J_{3,\text{F}} = 253.0$, C3), 78.7 – 78.1 (*m*, C2 & C4), 75.1 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.6 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.5 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 70.7 (C6), 69.5 (C5), 43.2 ($\text{CH}_2(\text{NBn})$) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -115.61$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}^{\prime},4} = 10.6$ & $^3J_{\text{F}^{\prime},2} = 11.0$ & $^1J_{\text{F}^{\prime},\text{F}^{\prime}} = 259.6$, F''), -117.13 (*ddd*, 1 F, & $^3J_{\text{F},4} = 15.4$ & $^3J_{\text{F},2} = 12.1$ & $^1J_{\text{F},\text{F}^{\prime}} = 259.6$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3415$ *m*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2923 *m*, 1679 *s*, 1526 *s*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1361 *m*, 1210 *s*, 1174 *m*, 110 *s*, 1028 *s*, 914 *m*, 801 *m*, 752 *s*, 699 *s*, 603 *m*, 488 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 223.40 nm, $\log \epsilon = 4.64$ (2.7 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.70^\circ$ ($c = 0.44$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 576.3 (M + H, 40), 598.3 (M + Na, 32), 883.0 ((M₃ + K,H)²⁺, 1), 1172.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – *MeOH*; - Modus): m/z (%) = 574.3 (M - H, 49), 620.3 (M + HCO₂, 100), 911.1 (Cluster²⁻, 50).

N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-hex-5-ulo-D-erythronamid (98)

Zu einer Lösung von **96** (50 mg; 0.07 mmol; 100 %) in Dichlormethan (1.0 ml) wird bei Raumtemperatur portionsweise DESS-MARTIN-Periodinan (52 mg; 0.12 mmol; 140 %) gegeben und die entstehende Lösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (9 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (5 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 45 mg (0.08 mmol; 90.3 %) **98** als farbloses viskoses Öl.

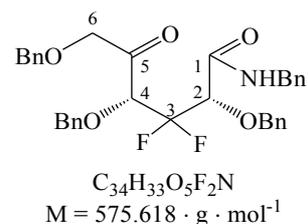
Daten zu **98**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.56;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.26$ (*m*, 16 H, H-aromat.), 7.21 – 7.18 (*m*, 4 H, H-aromat.), 6.95 (*dd*, 1 H, $^3J_{\text{NH},\text{CH}^2(\text{NBn})} = 5.7$ &

$^3J_{\text{NH},\text{CH}^2(\text{NBn})} = 5.9$, *NH*), 4.75 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}} = 11.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.63 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,\text{F}^{\prime}} = 7.3$ & $^3J_{2,\text{F}}$



6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

= 18.2, H-2), 4.60 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.1$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.52 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.1$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.50 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,\text{F}''} = 9.9$ & $^3J_{4,\text{F}'} = 15.7$, H-4), 4.53 – 4.44 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2(\text{OBn})$ & $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.48 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.46 (*dd*, 1 H, $^3J_{\text{CH}''_2(\text{NBn}),\text{NH}} = 5.7$ & $^2J_{\text{H}'',\text{H}'} = 14.2$, $\text{CH}''_2(\text{NBn})$), 4.37 (*dd*, 1 H, $^3J_{\text{CH}''_2(\text{NBn}),\text{NH}} = 5.9$ & $^2J_{\text{H}'',\text{H}'} = 14.2$, $\text{CH}''_2(\text{NBn})$), 4.32 (*dd*, 1 H, $^2J_{6'',6'}$ = 18.3, H-6''), 4.27 (*dd*, 1 H, $^2J_{6'',6'}$ = 18.3, H-6') ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.2$ (C5 (C=O)), 165.8 (*d*, $^3J_{1,\text{F}} = 4.8$, C1), 137.4 (C(ar(ipso; OBn))), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 136.2 (C(ar(ipso; OBn))), 135.7 (C(ar(ipso; NBn))), 128.8 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 119.7 (*dd*, $^1J_{3,\text{F}} = 253.9$ & $^1J_{3,\text{F}} = 256.3$, C3), 81.1 (*dd*, $^1J_{2,\text{F}} = 24.0$ & $^1J_{2,\text{F}} = 27.9$, C2), 77.8 (*dd*, $^1J_{4,\text{F}} = 22.5$ & $^1J_{4,\text{F}} = 25.9$, C4), 75.2 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.4 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.7 (C6), 73.3 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 43.2 ($\text{CH}_2(\text{NBn})$) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -114.20$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}''_4} = 9.9$ & $^3J_{\text{F}''_2} = 7.3$ & $^1J_{\text{F}''_4,\text{F}''_2} = 263.6$, F''), -116.32 (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}''_4} = 15.7$ & $^3J_{\text{F}''_2} = 12.1$ & $^1J_{\text{F}''_4,\text{F}''_2} = 263.6$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3408$ *s*, 3065 *s*, 3033 *s*, 2918 *s*, 1957 *w*, 1732 *s*, 1682 *s*, 1604 *m*, 1585 *m*, 1532 *s*, 1498 *s*, 1455 *s*, 1402 *s*, 1209 *s*, 1103 *s*, 1028 *s*, 914 *m*, 826 *m*, 747 *s*, 698 *s*, 604 *m*, 489 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 212.99$ nm, $\log \epsilon = 4.15$ (3.8 mg / 100 ml in *MeOH*; *d* = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +1.37$ ° (*c* = 0.35 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 574.2 (M + H, 34), 596.5 (M + Na, 32), 880.2 ((M₃ + K,H)²⁺, 6), 1168.9 (M₂ + Na, 100).

Darstellung von (4E/Z)-N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3,5-didesoxy-3,3-difluor-hex-4-en-D-glucoronamid (97)

In Analogie zur Literatur^{[161], [162]} wird **96** (50 mg; 0.87 mmol; 100 %) in trockenem THF (2.0 ml) gelöst und DEAD (134 μl ; 148 mg; 0.85 mmol; 980 %) wird bei einer Temperatur von 0 °C langsam zugetropft Die entstehende Lösung wird für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Lösung von Triphenylphosphan (228 mg; 0.87 mmol; 1000 %) in trockenem THF (1.0 ml) wird langsam zugetropft. Die entstehende Lösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird THF (18 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (10 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit THF (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan :

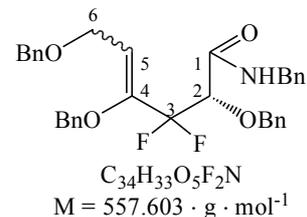
Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 40 mg (0.07 mmol; 82.6 %) **97** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **97**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.63;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.17 (*m*, 20 H, H-aromat.), 6.82 (*dd*, 1 H, ³J_{NH,CH²(NBn)}} = 5.4 & ³J_{NH,CH²(NBn)}} = 5.8, *NH*), 5.13 (*dd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 6.4 & ³J_{5,6'} = 6.4, H-5), 4.79 (*d*, 1 H, ²J_{H,H}} = 11.4, CH₂(OBn)), 4.71 (*d*, 1 H, ²J_{H,H}} = 11.4, CH₂(OBn)), 4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H,H}} = 11.3, CH₂(OBn)), 4.55 (*d*, 1 H, ²J_{H,H}} = 11.3, CH₂(OBn)), 4.46 (*m*, 2 H, CH₂(OBn) & CH₂(OBn)), 4.44 – 4.41 (*m*, 2 H, H-2 & CH₂(NBn)), 4.27 (*m*, 3 H, CH₂(NBn) & H-6'' & H-6') ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (C1), 147.6 (*dd*, ¹J_{4,F}} = 28.3 & ¹J_{4,F}} = 28.8, C4), 138.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 136.7 (C(ar(ipso; OBn))), 135.9 (C(ar(ipso; NBn))), 129.8 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.5 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 118.0 (*dd*, ¹J_{3,F}} = 251.0 & ¹J_{3,F}} = 251.0, C3), 104.9 (C5), 79.2 (*dd*, ¹J_{2,F}} = 27.8 & ¹J_{2,F}} = 25.4, C2), 74.6 (CH₂(OBn)), 72.1 (CH₂(OBn)), 70.3 (CH₂(OBn)), 64.4 (C6), 43.1 (CH₂(NBn)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -106.90 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F'}} = 267.6, F''), -108.61 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F'}} = 267.6, F') ppm;

IR (Film): ν = 3408 *m*, 3065 *m*, 3032 *m*, 2933 *m*, 1732 *s*, 1531 *m*, 1497 *m*, 1455 *m*, 1384 *m*, 1270 *m*, 1104 *m*, 1028 *m*, 826 *m*, 741 *m*, 699 *m*, 605 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 216.2 nm, log ε = 4.61 (2.8 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -39.73 ° (c = 0.48 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + *Modus*): *m* / *z* (%) = 575.1 (M + NH₄, 40), 580.3 (M + Na, 100), 1131.8 (M₂ + NH₄, 18), 1136.8 (M₂ + Na, 86).

(2E/Z)-3,5-Anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl-hex-2-en-D-erythronamid (**100**) und (2E/Z)-2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor-hex-2-en-D-erythronamid (**99**)

Zu einer Lösung von **93** (200 mg; 0.43 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (2 ml) wird eine 8 M Lösung von Ammoniak in trockenem Methanol (10 ml) gegeben und die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan :

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 50 mg (0.11 mmol; 26.3 %) **100** und 50 mg (0.11 mmol; 25.1 %) **99** als farblose viskose Öle.

Daten zu **100**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.71;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.20$ (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.91 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.3$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.86 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.3$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.68 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.8$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.64 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.5$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.58 (*d*, 1 H, $^3J_{4,5} = 9.5$, H-4), 4.55 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.8$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.48 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.5$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.23 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 3.0$ & $^3J_{5,4} = 3.0$ & $^3J_{5,6'} = 9.5$, H-5), 3.81 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 3.0$ & $^2J_{6'',6'} = 11.3$, H-6''), 3.74 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.0$ & $^2J_{6',6''} = 11.3$, H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.4$ (C=O (COONH₂)), 147.7 (C2), 137.5 (C(ar(ipso; OBn))), 137.5 (C(ar(ipso; OBn))), 136.8 (C(ar(ipso; OBn))), 128.8 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 117.5 (C3), 77.8 (C5), 73.8 (CH₂(OBn)), 73.7 (CH₂(OBn)), 73.6 (CH₂(OBn)), 70.2 (C4), 67.7 (C6) ppm;

IR (Film): $\nu = 3474$ *m*, 3345 *m*, 3063 *w*, 3031 *m*, 2919 *m*, 2869 *m*, 1694 *s*, 1633 *s*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1370 *m*, 1296 *m*, 1249 *m*, 1212 *m*, 1094 *s*, 1028 *m*, 916 *w*, 744 *s*, 699 *s*, 605 *w*, 646 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 214.14$ nm, $\log \epsilon = 4.41$; $\lambda_{\text{max}2} = 226.27$ nm, $\log \epsilon = 4.18$; $\lambda_{\text{max}3} = 302.09$ nm, $\log \epsilon = 3.80$ (2.6 mg / 10 ml in *MeOH*; *d* = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -22.38^\circ$ (*c* = 0.32 g / 100 ml; *CHCl*₃);

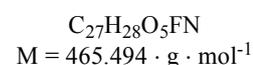
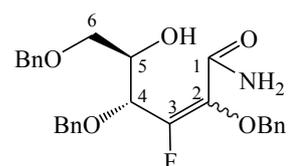
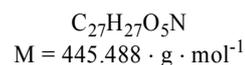
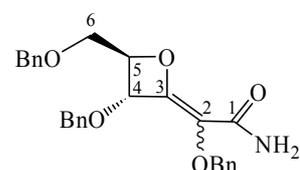
MS (ESI – *MeOH*; + *Modus*): *m/z* (%) = 446.2 (M + H, 20), 468.3 (M + Na, 100), 890.9 (M₂ + H, 10), 912.9 (M₂ + Na, 58).

Daten zu **99**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.30;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39 - 7.25$ (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.41 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,5} = 8.8$ & $^3J_{4,\text{F}} = 28.5$, H-4), 4.90 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.55 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.7$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.50 (*d*, 1 H,



$^2J_{H^r,H^r} = 11.5$, $CH''_2(OBn)$, 4.48 (*d*, 1 H, $^2J_{H^r,H^r} = 11.7$, $CH''_2(OBn)$), 4.41 (*d*, 1 H, $^2J_{H^r,H^r} = 11.5$, $CH''_2(OBn)$), 3.96 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 2.9$ & $^3J_{5,4} = 8.8$ & $^3J_{5,6'} = 4.5$, H-5), 3.68 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 2.9$ & $^2J_{6'',6'} = 9.7$, H-6''), 3.63 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 4.5$ & $^2J_{6',6''} = 9.7$, H-6') ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 165.7$ (*d*, $^3J_{1,F} = 11.1$, C1), 156.3 (*d*, $^1J_{3,F} = 272.1$, C3), 137.9 (*d*, $^2J_{2,F} = 29.2$, C2), 136.1 (C(ar(ipso; OBn))), 136.0 (C(ar(ipso; OBn))), 135.9 (C(ar(ipso; OBn))), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 75.8 (*d*, $^4J_{CH_2(OBn),F} = 7.4$, $CH_2(OBn)$), 74.1 (*d*, $^3J_{4,F} = 20.2$, C4), 73.3 ($CH_2(OBn)$), 71.7 ($CH_2(OBn)$), 70.5 (C6), 69.9 (C5) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -125.17$ (*d*, $^3J_{F,4} = 28.5$, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3334$ *m*, 3032 *w*, 2925 *w*, 1694 *s*, 1651 *s*, 1586 *w*, 1497 *w*, 1454 *s*, 1385 *m*, 1245 *m*, 1168 *m*, 1072 *s*, 1028 *m*, 911 *w*, 739 *m*, 698 *s* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 215.08$ nm, $\log \epsilon = 4.57$; $\lambda_{max2} = 223.13$ nm, $\log \epsilon = 4.47$ (2.2 mg / 10 ml in *MeOH*; *d* = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +0.15$ ° (*c* = 0.17 g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 466.2 (M + H, 16), 488.3 (M + Na, 70), 718.0 ((M₃ + K, H)²⁺, 4), 952.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – *MeOH*; - Modus): *m/z* (%) = 464.5 (M - H, 100), 510.3 (M + HCO₂⁻, 67).

2,4,6-Tri-O-benzyl-1-(benzylamino)-1,3-dideoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexitol (101)

Zu einer Lösung von **91** (100 mg; 0.21 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (1.0 ml) wird eine Lösung von Benzylamin (37 μ l; 36 mg; 0.34 mmol; 160 %) und Essigsäure (60 μ l; 62 mg; 1.04 mmol; 489 %) in trockenem Methanol (0.5 ml) wird langsam zugetropft. Die entstehende Reaktionslösung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Natriumcyanoborhydrid (21 mg; 0.34 mmol; 160 %) portionsweise zugegeben und die entstehende Reaktionslösung wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C), der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (30 ml) aufgenommen und je einmal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung (jeweils 10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

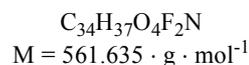
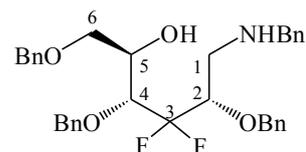
Man erhält 80 mg (0.14 mmol; 67.0 %) **101** als weißen Schaum.

Daten zu **101**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.15;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.30;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.22 (*m*, 20 H, H-aromat.),

7.16 (*m*, 1 H, NH), 4.73 – 4.70 (*m*, 2 H, CH₂(OBn) & CH₂(OBn)),

4.61 (*s*, 2 H, CH₂(OBn) & CH₂(OBn)), 4.50 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.8, CH''₂(OBn)), 4.48 (*m*, 1 H, H-2), 4.46 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.8, CH''₂(OBn)), 4.14 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.7 & ³J_{5,4} = 10.9 & ³J_{5,6'} = 6.7, H-5), 3.96 (*m*, 1 H, H-4), 3.88 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 13.2, CH''₂(NBn)), 3.82 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 13.2, CH''₂(NBn)), 3.56 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.7 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6''), 3.53 (*dd*, 1 H, ³J_{6,5} = 6.7 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6'), 3.25 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 5.1 & ²J_{1',1''} = 13.1, H-1''), 3.06 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 6.3 & ²J_{1',1''} = 13.1, H-1')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 136.8 (C(ar(ipso; OBn))), 136.6 (C(ar(ipso; OBn))), 129.4 (C(ar)), 129.2 (C(ar)), 129.1 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 122.0 (*dd*, ¹J_{3,F} = 252.3 & ¹J_{3,F} = 253.0, C3), 78.4 (*dd*, ³J_{4,F} = 25.5 & ³J_{4,F} = 25.9, C4), 75.7 (*dd*, ¹J_{2,F} = 24.0 & ¹J_{2,F} = 24.6, C2), 75.1 (CH₂(OBn)), 74.4 (CH₂(OBn)), 73.4 (CH₂(OBn)), 70.3 (C6), 69.2 (C5), 52.0 (CH₂(NBn)), 46.2 (C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -112.77 (*m*, 2 F, F'' & F')

IR (Film): ν = 3432 *w*, 3000 *w*, 2824 *w*, 2292 *w*, 2113 *w*, 2093 *w*, 1984 *w*, 1946 *w*, 1911 *w*, 1880 *w*, 1566 *w*, 1408 *w*, 1364 *m*, 1286 *m*, 1218 *m*, 1108 *w*, 1079 *w*, 988 *s*, 971 *s*, 921 *m*, 886 *m*, 802 *w*, 742 *w*, 709 *w*, 660 *w*, 635 *m*, 618 *s*, 576 *s*, 474 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.81 nm, logε = 4.47; λ_{max2} = 272.77 nm, logε = 3.21 (2.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

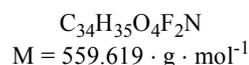
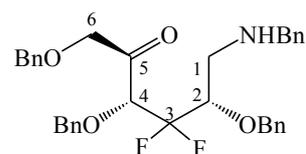
[α]_D²⁰ = +7.33 ° (c = 0.28 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m* / *z* (%) = 562.4 (M + H, 100), 1144.6 (M₂ + Na, 2).

Versuch der Darstellung von 1,3,5-Tri-O-benzyl-6-benzylamino-4,6-didesoxy-4,4-difluor-L-erythro-hex-2-ulose (102)

In Analogie zur Literatur^{[212], [213], [150]} wird **101** (40 mg; 0.07 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (500 µl) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (45 mg; 0.11 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (10 ml) zugegeben und es wird mit



einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (10 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **101** zum Produkt **102** statt.

6.3.7 Darstellung von 3,3-Difluor-1,3-didesoxyojirimycin (**107**) und 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin (**108**)

2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexitol (**103**)

In Analogie zur Literatur^[103] wird **91** (1.99 g; 4.23 mmol; 100 %) in absolutem THF (150 ml) gelöst und bei einer Temperatur von 0 °C portionsweise mit Lithiumaluminiumhydrid (642 mg; 16.92 mmol; 400 %) versetzt. Die so erhaltene Suspension wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird vorsichtig Methanol (30 ml) zugegeben und es wird für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C), der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 1.52 g (3.22 mmol; 76.1 %) **103** als farbloses viskoses Öl.

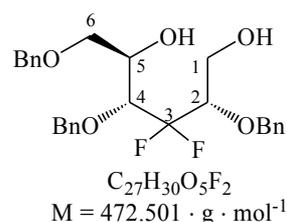
Daten zu **103**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.36;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.22 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.78 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.69 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH''₂(OBn)), 4.54 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.8, CH''₂(OBn)), 4.48 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.8, CH''₂(OBn)), 4.14 – 3.97 (*m*, 3 H, H-5 & H-4 & H-2), 3.85 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 2.0 & ²J_{1',1''} = 11.5, H-1''), 3.78 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 5.7 & ²J_{1',1''} = 11.5, H-1'), 3.68 – 3.61 (*m*, 2 H, H-6'' & H-6')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.4 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8



(C(ar)), 122.7 (*dd*, $^1J_{3,F} = 253.4$ & $^1J_{3,F} = 250.5$, C3), 79.4 (*dd*, $^3J_{4,F} = 24.4$ & $^3J_{4,F} = 26.4$, C4), 77.9 (*dd*, $^3J_{2,F} = 22.5$ & $^3J_{2,F} = 24.9$, C2), 75.4 (CH₂(OBn)), 74.2 (CH₂(OBn)), 73.5 (CH₂(OBn)), 70.5 (C6), 69.7 (C5), 60.6 (*dd*, $^4J_{1,F} = 4.4$ & $^4J_{1,F} = 4.8$, C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -112.78$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',4} = 12.2$ & $^3J_{F',2} = 12.2$ & $^1J_{F',F} = 269.9$, F'), -114.80 (*ddd*, 1 F, & $^3J_{F',4} = 12.0$ & $^3J_{F',2} = 12.0$ & $^1J_{F',F} = 269.9$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3453$ *s*, 3090 *m*, 3065 *m*, 3032 *m*, 2926 *m*, 1732 *m*, 1644 *m*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1360 *s*, 1211 *m*, 1102 *s*, 1028 *s*, 912 *m*, 822 *m*, 738 *s*, 699 *s*, 605 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 224.81 nm, log ϵ = 4.41 (2.9 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +5.28$ ° (c = 0.40 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 473.3 (M + H, 6), 490.3 (M + NH₄, 28), 495.4 (M + Na, 36), 728.6 ((M₃ + K,H)²⁺, 7), 966.9 (M₂ + Na, 100).

2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-erythro-hexos-5-ulose (104)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (1.23 g; 15.86 mmol; 1136 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (11.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (2.29 ml; 2.36 g; 11.26 mmol, 806 %) wird gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wird **103** (660 mg; 1.40 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (11.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wird Triethylamin (2.9 ml; 2.13 g; 20.94 mmol; 150 %) gelöst in Dichlormethan (11.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (50 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 370 mg (0.79 mmol; 56.5 %) **104** als weißen Schaum.

Es handelt sich um eine Mischung aus Dicarbonylverbindung und den entsprechenden Hydraten, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

Daten zu **104**:

literaturunbekannt

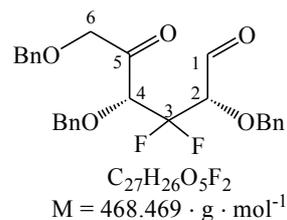
DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.35;

IR (KBr): $\nu = 3418$ s, 2919 s, 1732 s, 1583 w, 1454 m, 1384 m, 1268 s, 1097 s, 738 w, 712 m cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 249.24 nm, log ϵ = 4.07 (2.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.2 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -13.22^\circ$ (c = 0.25 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 504.3 (M + NH₄,H₂O, 43), 509.5 (M + Na,H₂O, 76), 518.3 (M + NH₄,MeOH, 58), 523.4 (M + Na,MeOH, 100), 567.3 (M + NH₄,(MeOH)₂,H₂O, 58), 599.4 (M + NH₄,(MeOH)₃,H₂O, 30), 994.9 (M₂ + Na,(H₂O)₂, 58), 1008.9 (M₂ + NH₄,(H₂O)₂, 44).



N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-1,3,5-trideoxy-3,3-difluor-1,5-imino-D-ribo-hexitol (105) und N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-1,3,5-trideoxy-3,3-difluor-1,5-imino-L-lyxo-hexitol (106)

In Analogie zur Literatur^[103] wird **104** (370 mg; 0.79 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (7.0 ml) gelöst und mit trockenem Natriumsulfat (1.00 g) versetzt. Die Suspension wird auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und eine Lösung von Benzylamin (103 µl; 101 mg; 0.95 mmol; 120 %) und Essigsäure (135 µl; 140 mg; 2.34 mmol; 296 %) in HPLC-Methanol (7.0 ml) wird langsam zugetropft. Die Reaktionslösung zwei Stunden bei -78 °C gerührt wurde, wird Natriumcyanoborhydrid (109 mg; 1.74 mmol; 220 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für weitere zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur, sowie weitere 48 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird Methanol (30 ml) zugegeben und Feststoffe werden mittels Filtration über einer dünne Schicht Kieselgel entfernt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C), der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und jeweils einmal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung (jeweils 20 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 100 mg (0.18 mmol; 23.3 %) **105** und 70 mg (0.13 mmol; 16.3 %) **106**.

Daten zu **105**:

literaturunbekannt

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

farbloses viskoses Öl;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.51;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.86;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.12 (*m*, 20 H, H-aromat.), 4.68 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 11.9, CH^o₂(OBn)), 4.67 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 11.9, CH^o₂(OBn)), 4.60 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 12.0, CH^o₂(OBn)), 4.50 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 11.9, CH^o₂(OBn)), 4.44 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 12.0, CH^o₂(OBn)), 4.40 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 11.9, CH^o₂(OBn)), 3.91 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 13.9, CH^o₂(NBn)), 3.85 (*dd*, 1 H, ³J_{6^o,5} = 4.07 & ²J_{6^o,6^o} = 10.8, H-6^o), 3.70 (*dd*, 1 H, ³J_{6^o,5} = 1.6 & ²J_{6^o,6^o} = 10.8, H-6^o), 3.67 (*m*, 1 H, H-4), 3.61 (*d*, 1 H, ²J_{H^o,H^o} = 13.9, CH^o₂(NBn)), 3.49 (*dddd*, 1 H, ³J_{2,F^o} = 5.4 & ³J_{2,1^o} = 5.2 & ³J_{2,1^o} = 10.4 & ³J_{2,F} = 19.5, H-2), 3.37 (*m*, 1 H, H-5), 2.65 (*ddd*, 1 H, ⁴J_{1^o,F} = 2.2 & ³J_{1^o,2} = 5.2 & ²J_{1^o,1^o} = 11.7, H-1^o), 2.57 (*dd*, 1 H, ³J_{1^o,2} = 10.4 & ²J_{1^o,1^o} = 11.7, H-1^o) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.1 (C(ar(ipso; OBn))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.5 (C(ar(ipso; NBn))), 128.8 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.5 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 121.1 (*dd*, ¹J_{3,F} = 251.5 & ¹J_{3,F} = 251.0, C3), 75.8 (*dd*, ³J_{4,F} = 18.7 & ³J_{4,F} = 18.7, C4), 74.5 (*dd*, ³J_{2,F} = 18.7 & ³J_{2,F} = 19.2, C2), 73.4 (CH₂(OBn)), 73.4 (CH₂(OBn)), 73.1 (CH₂(OBn)), 66.8 (C6), 60.6 (*d*, ⁴J_{5,F} = 6.3, C5), 58.9 (CH₂(NBn)), 46.9 (C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -114.02 (*d*, 1 F, ¹J_{F^o,F^o} = 245.6, F^o), -130.10 (*dd*, 1 F, ³J_{F^o,H} = 15.9 & ¹J_{F^o,F^o} = 245.6, F^o) ppm;

IR (Film): ν = 3088 *m*, 3063 *m*, 3030 *m*, 2922 *m*, 2872 *m*, 2360 *w*, 1953 *w*, 1875 *w*, 1812 *w*, 1737 *w*, 1604 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1368 *s*, 1321 *m*, 1238 *s*, 1207 *m*, 1070 *s*, 1028 *s*, 1002 *s*, 909 *w*, 853 *w*, 736 *s*, 698 *s*, 607 *w*, 464 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 225.79 nm, logε = 4.50; λ_{max2} = 273.83 nm, logε = 2.78 (3.2 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -33.47 ° (c = 0.30 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 544.3 (M + H, 100), 566.4 (M + Na, 4).

Daten zu **106**:

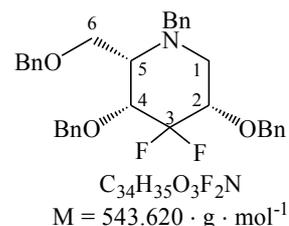
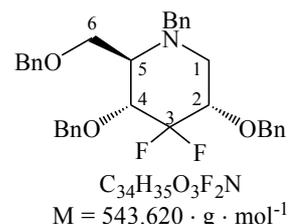
literaturunbekannt

farbloses viskoses Öl;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.43;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.84;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.18 (*m*, 20 H, H-aromat.),



4.89 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 10.9$, $CH^a_2(OBn)$), 4.74 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 12.0$, $CH^a_2(OBn)$), 4.57 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 12.0$, $CH^a_2(OBn)$), 4.51 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 10.9$, $CH^a_2(OBn)$), 4.44 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 12.1$, $CH^a_2(OBn)$), 4.38 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 12.1$, $CH^a_2(OBn)$), 4.02 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 13.6$, $CH^a_2(NBn)$), 3.79 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,F^a} = 3.8$ & $^3J_{4,5} = 9.9$ & $^3J_{4,F^b} = 19.9$, H-4), 3.77 (*dd*, 1 H, $^3J_{6^a,5} = 1.8$ & $^2J_{6^a,6^b} = 10.7$, H-6^a), 3.72 (*dd*, 1 H, $^3J_{6^b,5} = 3.3$ & $^2J_{6^b,6^a} = 10.7$, H-6^b), 3.63 (*m*, 1 H, $^3J_{2,F} = 19.9$, H-2), 3.33 (*d*, 1 H, $^2J_{H^a,H^b} = 12.6$, $CH^a_2(NBn)$), 2.88 (*ddd*, 1 H, $^4J_{1^a,F} = 3.58$ & $^3J_{1^a,2} = 4.6$ & $^2J_{1^a,1^b} = 11.2$, H-1^a), 2.55 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6^a} = 1.8$ & $^3J_{5,4} = 9.9$ & $^3J_{5,6^b} = 3.3$, H-5), 2.26 (*dd*, 1 H, $^3J_{1^a,2} = 1.2$ & $^2J_{1^a,1^b} = 11.2$, H-1^b) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 137.9$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 137.5 (C(ar(ipso; OBn))), 128.9 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.1 (C(ar)), 121.7 (*dd*, $^1J_{3,F} = 246.1$ & $^1J_{3,F} = 246.1$, C3), 76.0 (*m*, C4), 75.4 ($CH_2(OBn)$), 74.1 (*dd*, $^3J_{2,F} = 17.3$ & $^3J_{2,F} = 18.7$, C2), 73.3 ($CH_2(OBn)$), 73.3 ($CH_2(OBn)$), 65.5 (C6), 62.7 (*d*, $^4J_{5,F} = 6.3$, C5), 56.1 ($CH_2(NBn)$), 52.3 (*d*, $^4J_{1,F} = 3.0$, C1) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -113.95$ (*d*, 1 F, $^1J_{F^a,F^b} = 238.1$, F^a), -135.63 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F^a,4} = 19.9$ & $^3J_{F^b,2} = 19.9$ & $^1J_{F^a,F^b} = 238.1$, F^b) ppm;

IR (Film): $\nu = 3063$ *m*, 3031 *m*, 2920 *m*, 1738 *w*, 1604 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1365 *m*, 1318 *m*, 1241 *s*, 1107 *s*, 1028 *s*, 1004 *m*, 844 *m*, 737 *s*, 698 *s* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 224.46$ nm, $\log \epsilon = 4.49$; $\lambda_{max2} = 276.64$ nm, $\log \epsilon = 2.88$ (3.0 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +5.00$ ° ($c = 0.35$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 544.3 (M + H, 100), 566.3 (M + Na, 10).

3,3-Difluor-1,3-didesoxyojirimycin (107)

(1,3,5-Tridesoxy-3,3-difluor-1,5-imino-D-ribo-hexitol)

In Analogie zur Literatur ^[125], ^[126], ^[127] wird **105** (170 mg; 0.31 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (22 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 250 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.43 atm und einer Temperatur von 35 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 30 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 50 mg (0.27 mmol; 87.3 %) **107** als weißen Schaum.

Daten zu **107**:

literaturunbekannt

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.10;

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.32;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.00 (*m*, 2 H, H-2 & H-4), 3.77 (*m*, 2 H, H-6" & H-6'), 2.80 (*m*, 1 H, H-1"), 3.15 – 3.10 (*m*, 2 H, H-5 & H-1') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 116.4 (*dd*, ¹J_{3,F} = 242.4 & ¹J_{3,F} = 260.6, C3), 67.9 – 66.7 (*m*, C4 & C2), 59.5 (C6), 59.3 (*d*, ⁴J_{5,F} = 5.7, C5), 47.1 (*d*, ⁴J_{1,F} = 5.3, C1) ppm;

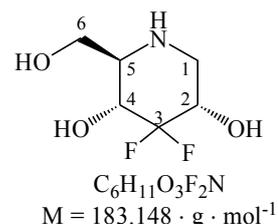
¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -114.81 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F'} = 261.0, F"), -119.80 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F'} = 261.0, F') ppm;

IR (Film): ν = 3257 *s*, 2010 *w*, 1822 *w*, 1457 *s*, 1363 *s*, 1317 *s*, 1274 *s*, 1242 *s*, 1110 *w*, 1058 *m*, 977 *s*, 935 *s*, 708 *w*, 541 *w*, 491 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (2.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +3.71 ° (c = 0.59 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 181.0 (Cluster, 44), 184.3 (M + H, 100), 194.9 ((M₂ + H,Na)²⁺, 24).



3,3-Difluor-1,3-dideoxy-L-idonojirimycin (108)

(1,3,5-Trideoxy-3,3-difluor-1,5-imino-L-lyxo-hexitol)

In Analogie zur Literatur^{[125], [126], [127]} wird **106** (110 mg; 0.20 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (25 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.64 atm und einer Temperatur von 35 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 30 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 30 mg (0.14 mmol; 81.0 %) **108** als weißen Schaum.

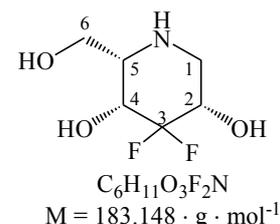
Daten zu **108**:

literaturunbekannt

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.08;

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.23;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 3.86 – 3.75 (*m*, 3 H, H-6'' & H-6' & H-2), 3.68 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,F''} = 4.1 & ³J_{4,5} = 10.5 & ³J_{4,F'} = 21.1, H-4), 3.20 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.8 & ³J_{5,4} = 10.5 & ³J_{5,6'} = 4.53, H-5), 2.85 (*ddd*, 1 H, ⁴J_{1'',F} = 3.9 & ³J_{1'',2} = 3.4 & ²J_{1'',1'} = 11.3, H-1''), 2.78 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 11.9 & ²J_{1',1''} = 11.3, H-1') ppm;



¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 119.5 (*dd*, ¹J_{3,F} = 249.1 & ¹J_{3,F} = 246.2, C3), 67.8 – 66.4 (*m*, C4 & C2), 59.1 (C5), 59.0 (C6), 46.7 (*d*, ⁴J_{1,F} = 6.3, C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -121.98 (*d*, 1 F, ¹J_{F,F''} = 237.7, F''), -141.67 (*dd*, 1 F, ³J_{F,4} = 21.1 & ³J_{F,2} = 21.1 & ¹J_{F,F''} = 237.7, F') ppm;

IR (Film): ν = 3264 *m*, 2019 *w*, 1806 *w*, 1570 *w*, 1455 *m*, 1319 *m*, 1242 *m*, 1140 *m*, 1010 *m*, 944 *s*, 912 *s*, 850 *s*, 705 *m*, 604 *w*, 540 *w*, 491 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3.8 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.19 ° (c = 0.35 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 181.0 (Cluster, 40), 184.3 (M + H, 100), 194.9 ((M₂ + H, Na)²⁺, 40).

6.3.8 Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-Acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribofuranose (111)

Alllyl-4,6-di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-β-D-ribo-hexopyranosid (109)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **89** (780 mg; 2.36 mmol; 100 %) in Pyridin (20 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (665 μl; 723 mg; 70.84 mmol; 300 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 40 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

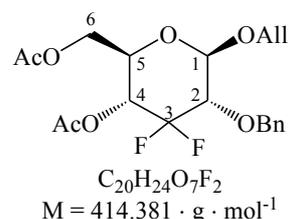
Man erhält 2.14 g (5.16 mmol; 72.6 %) **109** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **109**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.65;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.84;



6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.27$ (*m*, 5 H, H-aromat.), 5.92 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}''} = 5.3$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 6.0$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 10.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}''} = 17.3$, Allyl-H-2), 5.33 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-1}'} = 1.2$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-3}'} = 1.5$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-1}''} = 1.4$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''\text{,Allyl-H-2}} = 17.3$, Allyl-H-3''), 5.22 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}'\text{,Allyl-H-1}'} = 1.2$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}'\text{,Allyl-H-1}''} = 1.3$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}'\text{,Allyl-H-3}''} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}'\text{,Allyl-H-2}} = 10.5$, Allyl-H-3'), 5.12 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,\text{F}''} = 2.9$ & $^3J_{4,5} = 10.2$ & $^3J_{4,\text{F}'} = 20.16$, H-4), 4.85 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''\text{,H}'} = 11.5$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.80 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''\text{,H}''} = 11.5$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.61 (*dd*, 1 H, $^4J_{1,\text{F}'} = 1.6$ & $^3J_{1,2} = 7.9$, H-1), 4.38 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-3}''} = 1.4$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-3}'} = 1.3$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-2}} = 5.3$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}''\text{,Allyl-H-1}'} = 12.9$, Allyl-H-1''), 4.28 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 4.4$ & $^2J_{6'',6'} = 12.4$, H-6''), 4.15 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}'\text{,Allyl-H-3}'} = 1.2$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}'\text{,Allyl-H-3}''} = 1.4$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}'\text{,Allyl-H-2}} = 6.0$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'\text{,Allyl-H-1}''} = 12.9$, Allyl-H-1'), 4.10 (*m*, 1 H, H-6'), 3.78 (*m*, 1 H, H-5), 3.55 (*ddd*, 1 H, $^3J_{2,\text{F}''} = 4.0$ & $^3J_{2,1} = 7.9$ & $^3J_{2,\text{F}'} = 20.1$, H-2), 2.12 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.06 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$ ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 169.1 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 137.0 ($\text{C}(\text{ar}(\text{ipso}; \text{OBn}))$), 133.3 (Allyl-C2), 128.4 ($\text{C}(\text{ar})$), 128.2 ($\text{C}(\text{ar})$), 128.1 ($\text{C}(\text{ar})$), 118.2 (*dd*, $^1J_{3,\text{F}} = 247.6$ & $^1J_{3,\text{F}} = 255.3$, C3), 117.9 (Allyl-C3), 100.9 (*d*, $^3J_{1,\text{F}} = 10.1$, C1), 78.0 (*dd*, $^2J_{2,\text{F}} = 18.6$ & $^2J_{2,\text{F}} = 18.3$, C2), 75.0 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 70.8 (Allyl-C1), 70.2 (*d*, $^3J_{5,\text{F}} = 6.3$, C5), 67.0 (*dd*, $^2J_{4,\text{F}} = 18.7$ & $^2J_{4,\text{F}} = 19.2$, C4), 61.6 (C6), 20.7 (CH_3 (OAc)), 20.4 (CH_3 (OAc)) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -115.29$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}''\text{,4}} = 2.9$ & $^3J_{\text{F}''\text{,2}} = 4.0$ & $^1J_{\text{F}''\text{,F}'} = 245.8$, F''), -130.16 (*dddd*, 1 F, $^4J_{\text{F},1} = 1.6$ & $^3J_{\text{F},4} = 20.2$ & $^3J_{\text{F},2} = 20.1$ & $^1J_{\text{F},\text{F}''} = 245.8$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3468$ *w*, 3066 *m*, 3033 *m*, 2880 *m*, 1748 *s*, 1648 *m*, 1498 *m*, 1455 *s*, 1373 *s*, 1229 *s*, 1179 *s*, 1056 *s*, 916 *m*, 857 *m*, 743 *m*, 700 *s*, 598 *m*, 546 *m*, 483 *m* cm^{-1} ;

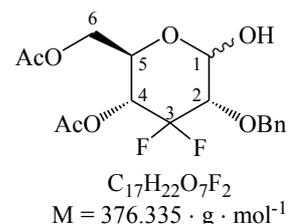
UV (Methanol): λ_{max} = 226.22 nm, $\log \epsilon = 4.05$ (3.8 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -23.21$ ° ($c = 0.46$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 432.6 (M + NH_4 , 25), 437.5 (M + Na, 55), 453.1 (M + Na, H_2O , 6), 641.1 ($(\text{M}_3 + \text{K}, \text{H})^{2+}$, 3), 850.8 (M₂ + Na, 100).

Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexopyranose (110)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 339).



6.3.9 Darstellung von Allyl-6-azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (115) und dessen Umsetzung

Allyl-2,6-di-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (113) und Allyl-2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (112)

In Analogie zur Literatur^[144] wird **88** (4.21 g; 10.06 mmol; 100 %) in absolutem Ether und absolutem Dichlormethan (1 : 1; 80 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Lithiumaluminiumhydrid (687 mg; 18.11 mmol; 180 %) zugegeben und die entstehende Suspension wird 15 Minuten bei 0 °C und danach 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird zum Rückfluß erhitzt und wasserfreies Aluminiumchlorid (2.28 g; 17.11 mmol; 170 %) wird gelöst in absolutem Ether (30 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 72 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt, Eis wird langsam zugegeben und die Reaktionslösung für 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Ether (200 ml) und Wasser (100 ml) werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird viermal mit Ether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Gemisch an Rohprodukten wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) getrennt und gereinigt.

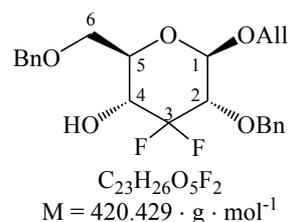
Man erhält 490 mg (1.17 mmol; 11.6 %) **113** und 1.82 g (4.33 mmol; 43.0 %) **112** als farblose viskose Öle.

Somit ergibt sich eine Gesamtmasse der beiden Produkte von 2.31 g (5.49 mmol; 54.6 %).

Daten zu **112**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.61;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40 - 7.28$ (*m*, 10 H, H-aromat.),

5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1''} = 5.5 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1'} = 5.5 & ³J_{Allyl-}

H-2,Allyl-H-3' = 10.7 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3''} = 17.3, Allyl-H-2), 5.33 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.5 &

²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.3, Allyl-H-3''), 5.21 (*dddd*, 1

H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'} = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1''} = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3'} = 1.3 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 10.7,

Allyl-H-3'), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.5, CH'₂(OBn)),

4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 12.1, CH''₂(OBn)), 4.59 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.3 & ³J_{1,2} = 8.0, H-1), 4.57 (*d*, 1

H, ²J_{H'',H'} = 12.1, CH'₂(OBn)), 4.39 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.4 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.5 &

³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.5 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9, Allyl-H-1''), 4.15 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.3

& ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.5 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1''} = 12.9, Allyl-H-1'), 3.81 (*ddd*, 1

H, ³J_{4,F''} = 3.9 & ³J_{4,5} = 9.9 & ³J_{4,F'} = 19.4, H-4), 3.77 - 3.75 (*m*, 2 H, H-6'' & H-6'), 3.57 (*m*, 1

6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

H, H-5), 3.49 (*ddd*, 1 H, $^3J_{2,F'} = 4.2$ & $^3J_{2,1} = 8.0$ & $^3J_{2,F} = 20.4$, H-2) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.6$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 133.6 (Allyl-C2), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 119.4 (*dd*, $^1J_{3,F} = 245.6$ & $^1J_{3,F} = 253.1$, C3), 117.5 (Allyl-C3), 100.9 (*d*, $^2J_{1,F} = 10.4$, C1), 77.9 (*dd*, $^2J_{2,F} = 18.7$ & $^2J_{2,F} = 18.3$, C2), 74.9 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.7 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 72.9 (*d*, $^3J_{5,F} = 6.8$, C5), 70.6 (Allyl-C1), 69.8 (*dd*, $^3J_{4,F} = 20.0$ & $^3J_{4,F} = 20.0$, C4), 69.2 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -116.30$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',4} = 3.9$ & $^3J_{F',2} = 4.2$ & $^1J_{F',F'} = 243.8$, F"), -133.84 (*dddd*, 1 F, $^4J_{F,1} = 1.6$ & $^3J_{F,4} = 19.4$ & $^3J_{F,2} = 20.4$ & $^1J_{F,F'} = 243.8$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3386$ *m*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2876 *m*, 1703 *w*, 1606 *w*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1406 *m*, 1364 *m*, 1238 *m*, 1209 *m*, 1178 *m*, 1072 *s*, 914 *m*, 853 *m*, 738 *m*, 698 *s*, 596 *m*, 463 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 225.16$ nm, $\log \epsilon = 4.31$ (3.7 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -17.26$ ° ($c = 0.42$ g / 100 ml; *CHCl*₃);

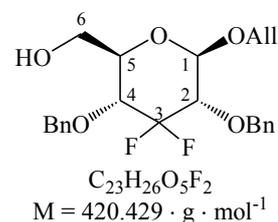
MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 438.1 (M + NH_4 , 100), 443.2 (M + Na, 70);

MS (ESI – *MeOH*; Source CID): m/z (%) = 443.3 (M + Na, 100).

Daten zu **113**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.47;



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41 - 7.25$ (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.92 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.4$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.8$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 10.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 17.2$, Allyl-H-2), 5.33 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-1}'} = 1.2$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-3}'} = 1.6$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-1}'} = 1.3$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-2}} = 17.2$, Allyl-H-3'''), 5.22 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-1}'} = 1.2$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-1}'} = 1.3$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-3}'} = 1.6$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}''',\text{Allyl-H-2}} = 10.5$, Allyl-H-3'), 4.90 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''',\text{H}'} = 11.1$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.89 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''',\text{H}'} = 11.4$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.84 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''',\text{H}'} = 11.4$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.65 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}''',\text{H}'} = 11.1$, $\text{CH}''_2(\text{OBn})$), 4.62 (*dd*, 1 H, $^4J_{1,F} = 1.3$ & $^3J_{1,2} = 7.9$, H-1), 4.37 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.3$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.3$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-2}} = 5.4$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-1}'} = 12.8$, Allyl-H-1''), 4.16 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.2$ & $^4J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-3}''} = 1.2$ & $^3J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-2}} = 5.8$ & $^2J_{\text{Allyl-H-1}'',\text{Allyl-H-1}'} = 12.9$, Allyl-H-1'), 3.85 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 1.7$ & $^2J_{6'',6'} = 12.1$, H-6''), 3.71 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 3.6$ & $^2J_{6'',6'} = 12.1$, H-6'), 3.68 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,F} = 3.5$ & $^3J_{4,5} = 9.8$ & $^3J_{4,F} = 19.4$, H-4), 3.52 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 1.7$ & $^3J_{5,4} = 9.8$ & $^3J_{5,6'} = 3.6$, H-5), 3.46 (*ddd*, 1 H, $^3J_{2,F'} = 4.0$ & $^3J_{2,1} = 7.9$ & $^3J_{2,F} = 20.2$, H-2) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.3$ (C(ar(ipso; OBn))), 137.0 (C(ar(ipso; OBn))), 133.5 (Allyl-C2), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9

(C(ar)), 120.5 (*dd*, $^1J_{3,F} = 248.0$ & $^1J_{3,F} = 253.1$, C3), 117.6 (Allyl-C3), 100.9 (*dd*, $^2J_{1,F} = 1.0$ & $^2J_{1,F} = 10.3$, C1), 78.2 (*dd*, $^2J_{2,F} = 18.1$ & $^2J_{2,F} = 18.8$, C2), 74.9 (CH₂(OBn)), 74.9 (CH₂(OBn)), 74.3 (*dd*, $^3J_{4,F} = 18.5$ & $^3J_{4,F} = 18.9$, C4), 73.3 (*d*, $^3J_{5,F} = 7.7$, C5), 70.8 (C6), 61.3 (Allyl-C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -112.09$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',4} = 3.5$ & $^3J_{F',2} = 4.0$ & $^1J_{F',F''} = 246.5$, F'), -130.66 (*dddd*, 1 F, $^4J_{F,1} = 1.3$ & $^3J_{F,4} = 19.4$ & $^3J_{F,2} = 20.2$ & $^1J_{F,F''} = 246.5$, F'') ppm;

IR (Film): $\nu = 3444$ *m*, 3065 *w*, 3032 *w*, 2880 *m*, 2360 *w*, 1703 *w*, 1648 *w*, 1498 *m*, 1455 *m*, 1405 *m*, 1353 *m*, 1239 *m*, 1175 *m*, 1094 *s*, 1038 *s*, 930 *m*, 861 *w*, 739 *m*, 699 *m*, 668 *w*, 610 *w*, 544 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 225.16 nm, log $\epsilon = 4.28$ (3.3 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +14.57^\circ$ (c = 0.36 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 438.2 (M + NH₄, 100), 443.2 (M + Na, 50);

MS (ESI – MeOH; Source CID): *m/z* (%) = 443.3 (M + Na, 100).

Allyl-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor-6-iod- β -D-ribo-hexopyranosid (114)

In Analogie zur Literatur [145], [146], [147] werden **112** (1.82 g; 4.33 mmol; 100 %), Triphenylphosphan (2.50 g; 9.52 mmol; 220 %) und Imidazol (1.33 g; 19.48 mmol; 450 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Toluol (40 ml) gelöst. Die entstehende Lösung wird portionsweise mit Iod (2.20 g; 3.66 mmol; 200 %) versetzt. Die Zugabe des Iods darf nicht allzu langsam erfolgen, da dieses sonst sublimiert. Die nun dunkel gefärbte Lösung wird eine Stunde bei 90 °C gerührt. Anschließend wird heiß vom Rückstand dekantiert und das verbleibende Öl wird vorsichtig viermal mit Diethylether (je 100 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 1.80 g (3.39 mmol; 78.4 %) **114** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **114**:

literaturunbekannt

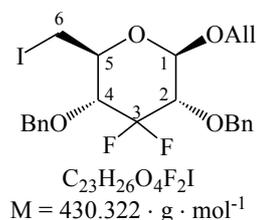
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.51;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41 - 7.29$ (*m*, 10 H, H-aromat.),

5.95 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.7$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-1}'} = 5.8$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 10.9$ & $^3J_{\text{Allyl-H-2,Allyl-H-3}'} = 17.2$, Allyl-H-2),

5.36 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-1}'} = 1.5$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-3}'} = 1.5$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-1}'} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-2}'} = 17.2$, Allyl-H-3''),

5.24 (*dddd*, 1 H, $^4J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-1}'} = 1.5$ & $^4J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-1}'} = 1.5$ & $^2J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-3}'} = 1.5$ & $^3J_{\text{Allyl-H-3}',Allyl-H-2}'} = 10.9$,



6.3 Darstellung und Umsetzung von C3 difluorierten Glycosiden

Allyl-H-3'), 4.95 (*d*, 1 H, $^2J_{H'',H'} = 11.1$, $CH''_2(OBn)$), 4.90 (*d*, 1 H, $^2J_{H'',H'} = 11.6$, $CH''_2(OBn)$), 4.83 (*d*, 1 H, $^2J_{H'',H'} = 11.6$, $CH''_2(OBn)$), 4.66 (*d*, 1 H, $^2J_{H'',H'} = 11.1$, $CH''_2(OBn)$), 4.63 (*dd*, 1 H, $^4J_{1,F} = 1.1$ & $^3J_{1,2} = 7.9$, H-1), 4.41 (*dddd*, 1 H, $^4J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.5$ & $^4J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.5$ & $^3J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.7$ & $^2J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.9$, Allyl-H-1''), 4.18 (*dddd*, 1 H, $^4J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'} = 1.5$ & $^4J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.5$ & $^3J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 5.8$ & $^2J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.9$, Allyl-H-1'), 3.50 (*ddd*, 1 H, $^3J_{2,F''} = 4.7$ & $^3J_{2,1} = 7.9$ & $^3J_{2,F} = 20.2$, H-2), 3.48 (*m*, 1 H, H-4), 3.45 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.3$ & $^2J_{6',6''} = 10.7$, H-6''), 3.31 (*m*, 1 H, H-5), 3.21 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 6.7$ & $^2J_{6',6''} = 10.7$, H-6') ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 137.2$ (C(ar(ipso); OBn)), 136.8 (C(ar(ipso); OBn)), 133.4 (Allyl-C2), 129.0 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 120.2 (*dd*, $^1J_{3,F} = 249.6$ & $^1J_{3,F} = 249.6$, C3), 117.9 (Allyl-C3), 100.4 (*dd*, $^2J_{1,F} = 10.7$, C1), 78.6 (*m*, C2 & C4), 75.1 ($CH_2(OBn)$), 74.9 ($CH_2(OBn)$), 71.8 (*d*, $^3J_{5,F} = 7.7$, C5), 70.6 (Allyl-C1), 5.6 (C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -111.66$ (*dd*, 1 F, $^3J_{F'',2} = 4.7$ & $^1J_{F'',F} = 247.3$, F''), -129.65 (*dddd*, 1 F, $^4J_{F,1} = 1.1$ & $^3J_{F,4} = 19.6$ & $^3J_{F,2} = 20.2$ & $^1J_{F,F''} = 247.3$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3065$ *m*, 3032 *m*, 2879 *m*, 2101 *w*, 1954 *w*, 1876 *w*, 1648 *w*, 1606 *w*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1407 *m*, 1347 *s*, 1302 *m*, 1285 *m*, 1238 *s*, 1212 *m*, 1188 *m*, 1088 *s*, 1028 *s*, 998 *s*, 931 *m*, 864 *m*, 819 *w*, 777 *m*, 739 *s*, 698 *s*, 662 *m*, 610 *w*, 545 *m*, 487 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 224.16$ nm, $\log \epsilon = 4.23$ (3.9 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +23.79$ ° ($c = 0.36$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m / z (%) = 548.0 (M + H, 100), 553.1 (M + Na, 67), 1082.3 (M₂ + Na, 18).

Allyl-6-azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (115)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird **114** (1.45 g; 2.73 mmol; 100 %) in trockenem DMF (29 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter starkem Rühren tropfenweise mit einer 20 %igen Lösung von Lithiumazid in destilliertem Wasser (3.35 ml; 669 mg; 13.67 mmol; 500 %) versetzt. Anschließend wird für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

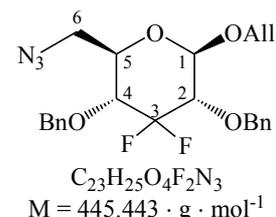
Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 1.16 g (2.60 mmol; 77.3 %) **115** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **115**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.48;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.31 (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.93 (*dddd*, 1 H, ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.3 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-1' = 5.9 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3' = 10.8 & ³J_{Allyl-H-2,Allyl-H-3'' = 17.2, Allyl-H-2), 5.34 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-3' = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-1'' = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3'',Allyl-H-2} = 17.2, Allyl-H-3''), 5.23 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1' = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-3',Allyl-H-1'' = 1.5 & ²J_{Allyl-H-3',Allyl-H-3''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-3',Allyl-H-2} = 10.8, Allyl-H-3'), 4.92 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.2, CH''₂(OBn)), 4.90 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.84 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.62 (*dd*, 1 H, ⁴J_{1,F} = 1.2 & ³J_{1,2} = 8.0, H-1), 4.59 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H'} = 11.2, CH''₂(OBn)), 4.39 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3''} = 1.2 & ⁴J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-3'} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-2} = 5.3 & ²J_{Allyl-H-1'',Allyl-H-1'} = 12.8, Allyl-H-1''), 4.16 (*dddd*, 1 H, ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3'} = 1.5 & ⁴J_{Allyl-H-1',Allyl-H-3''} = 1.5 & ³J_{Allyl-H-1',Allyl-H-2} = 5.9 & ²J_{Allyl-H-1',Allyl-H-1''} = 12.8, Allyl-H-1'), 3.66 (*m*, 1 H, H-5), 3.58 – 3.44 (*m*, 3 H, H-4 & H-2 & H-6''), 3.33 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.9 & ²J_{6',6''} = 13.2, H-6') ppm;}}}}}}}}}

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.3 (C(ar(ipso); OBn)), 136.7 (C(ar(ipso); OBn)), 133.4 (Allyl-C2), 128.5 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 122.2 (*dd*, ¹J_{3,F} = 248.6 & ¹J_{3,F} = 252.9, C3), 117.7 (Allyl-C3), 100.6 (*dd*, ²J_{1,F} = 10.4, C1), 78.2 (*dd*, ²J_{2,F} = 18.8 & ²J_{2,F} = 18.4, C2), 75.3 (*dd*, ³J_{4,F} = 19.1 & ³J_{4,F} = 18.8, C4), 75.0 (CH₂(OBn)), 74.9 (*d*, ⁴J_{CH₂(OBn),F} = 3.5, CH₂(OBn)), 72.7 (*d*, ³J_{5,F} = 8.0, C5), 70.5 (Allyl-C1), 51.1 (C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -111.98 (*d*, 1 F, ¹J_{F'',F'} = 247.5, F''), -130.66 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,1} = 1.2 & ³J_{F,4} = 19.8 & ³J_{F,2} = 19.8 & ¹J_{F,F'} = 247.5, F') ppm;

IR (Film): ν = 3089 *m*, 3065 *m*, 3032 *m*, 2919 *m*, 2879 *m*, 2104 *s*, 1877 *w*, 1735 *w*, 1648 *w*, 1606 *w*, 1498 *m*, 1455 *s*, 1405 *m*, 1353 *s*, 1287 *s*, 1239 *s*, 1176 *m*, 1095 *s*, 1028 *s*, 1001 *s*, 932 *m*, 892 *m*, 859 *m*, 740 *s*, 699 *s*, 676 *m*, 610 *m*, 546 *m*, 465 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 225.32 nm, log ε = 4.26 (3.3 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +33.95 ° (c = 0.40 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 463.5 (M + NH₄, 100), 468.3 (M + Na, 78);

MS MS von *m* / *z* = 468 (= M + Na); Isolation-Width 5 amu:

m / *z* (%) = 440.2 (M + Na – N₂, 92), 468.0 (M + Na, 100);

MS MS von *m* / *z* = 468 (= M + Na); Isolation-Width 2 amu:

m / *z* (%) = 440.1 (M + Na – N₂, 100), 468.0 (M + Na, 92);

MS MS MS-Exp. von *m* / *z* = 440 (= M + Na – N₂); Isolation-Width 5 amu:

m / *z* (%) = 398.1 (M + Na – N₂ – Propen, 24), 419.9 (M + Na – N₂ – X, 26),

440.0 (M + Na – N₂, 100);

MS MS MS-Exp. von $m/z = 468 (= M + Na)$; Isolation-Width 2 amu:

$$m/z (\%) = 398.0 (M + Na - N_2 - \text{Propen}, 26), 420.1 (M + Na - N_2 - X \\ 12), 440.0 (M + Na - N_2, 100).$$

n-Propyl-6-amin-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid (116)

In Analogie zur Literatur^{[125], [126], [127]} wird **115** (200 mg; 0.45 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (20 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 2.43 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 100 mg (0.42 mmol; 93.1 %) **116** als farbloser Schaum.

Daten zu **116**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.13;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.46$ (*dd*, 1 H, $^4J_{1,F} = 1.7$ &

$^3J_{1,2} = 8.0$, H-1), 3.91 (*ddd*, 1 H, $^3J_{\text{n-Propyl-H-1"}, \text{n-Propyl-H-2}} = 3.1$ &

$^3J_{\text{n-Propyl-H-1"}, \text{n-Propyl-H-2}} = 6.7$ & $^3J_{\text{n-Propyl-H-1"}, \text{n-Propyl-H-3}'} = 9.3$, n-Propyl-H-1"), 3.70 – 3.56 (*m*, 3 H, H-2 & H-4 & H-5), 3.53 (*ddd*, 1 H, $^3J_{\text{n-Propyl-H-1"}, \text{n-Propyl-H-2}} = 3.2$ & $^3J_{\text{n-Propyl-H-1"}, \text{n-Propyl-H-2}} = 6.6$ & $^3J_{\text{n-Propyl-H-1"}, \text{n-Propyl-H-3}'} = 9.3$, n-Propyl-H-1'), 3.38 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.1$ & $^2J_{6',6'} = 13.2$, H-6"), 3.09 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 8.6$ & $^2J_{6',6'} = 13.2$, H-6'), 1.64 (*m*, 2 H, n-Propyl-H-2" & n-Propyl-H-2"), 0.95 (*m*, 3 H, n-Propyl-H-3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 119.0$ (*m*, C3), 101.5 (*d*, $^3J_{1,F} = 10.1$, C1), 71.4 (Propyl-C1), 71.4 – 69.6 (*m*, C2 & C4 & C5), 40.4 (C6), 22.4 (Propyl-C2), 9.3 (Propyl-C3) ppm;

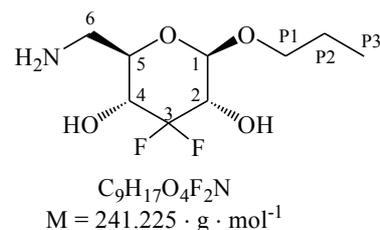
$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -119.49$ (*d*, 1 F, $^1J_{F',F} = 244.8$, F"), -138.00 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',4} = 18.8$ & $^3J_{F',2} = 18.8$ & $^1J_{F',F'} = 244.8$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3458$ *w*, 2515 *w*, 1639 *w*, 1414 *m*, 1319 *s*, 1111 *w*, 1063 *m*, 1040 *m*, 972 *s*, 881 *w*, 820 *m*, 741 *w*, 590 *w*, 503 *w*, 467 *w*, 445 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 220.11 nm, $\log \epsilon = 4.16$ (3.0 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -27.95^\circ$ ($c = 0.33$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): $m/z (\%) = 242.2$ (M + H, 100).



6-Azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-dideoxy-3,3-difluor- α,β -D-ribo-hexopyranose (117)

In Analogie zur Literatur ^{[140], [141]} wird **115** (250 mg; 0.56 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (5.0 ml) vorgelegt und unter Argonschutzgasatmosphäre mit wasserfreiem Palladium(II)chlorid (75 mg; 0.43 mmol; 65.1 %) versetzt. Die entstehende Suspension wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Die so erhaltene Mischung von Rohprodukten (Mischung aus α - und β -Anomer) wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 180 mg (0.44 mmol; 79.1 %) **117** als farbloses viskoses Öl.

DC-Versuche zeigen, daß die beiden Anomere bereits unter schwach sauren Bedingungen Gleichgewichte verschiedener Verhältnisse miteinander bilden und sich zersetzen. Daher erfolgten keine weiteren Reinigungs- bzw. Isolierungsversuche.

Daten zu **117**:

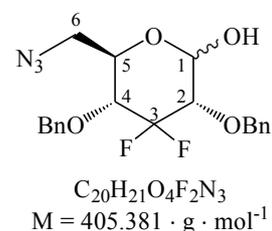
literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.14 (1. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.12 (2. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.67 (1. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.61 (2. Anomer);



¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -109.25$ (*d*, 1 F, ¹J_{F',F''} = 244.5, F''), -113.21 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F''} = 248.1, F''), -127.97 (*d*, 1 F, ¹J_{F',F''} = 244.5, F'), -132.55 (*ddd*, 1 F, ³J_{F,4} = 19.3 & ³J_{F,2} = 19.3 & ¹J_{F',F''} = 248.1, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3442$ *s*, 2362 *w*, 2107 *w*, 1636 *m*, 1384 *s*, 1240 *w*, 1094 *w*, 823 *w*, 739 *w*, 698 *w*, 540 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 223.75 nm, log $\epsilon = 4.42$ (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +18.18^\circ$ (c = 0.29 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – MeOH): *m/z* (%) = 378.3 (M + H – N₂, 100), 423.3 (M + NH₄, 53), 428.3 (M + Na, 50), 627.6 ((M₃ + K,H)²⁺, 46), 832.7 (M₂ + Na, 16);

MS MS von *m/z* = 378 (= M + H – N₂); Isolation-Width 5amu:

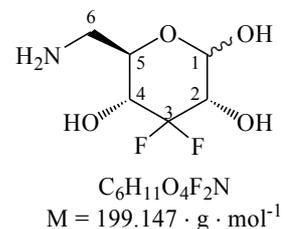
m/z (%) = 181.3 (M + H – N₃, (Benzyl)₂, 6), 270.2 (M + H – N₃, Benzyl, 22),
360.2 (M + H – N₃, 52), 378.3 (M + H – N₂, 100).

Versuch der Umsetzung von 6-Azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-dideoxy-3,3-difluor- α,β -D-ribo-hexopyranose (117)

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **117** (160 mg; 0.95 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (20 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (250 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 2.50 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 30 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Es ergibt sich ein komplexes Stoffgemisch, aus dem kein Produkt **118** isoliert werden kann.



6.4 Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden

6.4.1 Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylo-hexopyranosid (122)

Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid (119) & Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid (120)

Methyl- α -D-glucopyranosid **5** (15.00 g; 77.25 mmol; 100 %) wird in absolutem Pyridin (100 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend werden Benzoylchlorid (30.94 ml; 37.44 g; 266.50 mmol; 345 %) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird für fünf Stunden bei 0 °C und anschließend für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt ^[165].

Danach wird überschüssiges Benzoylchlorid durch Zugabe einer eisgekühlten Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) zersetzt. Die wäßrige Mischung wird dreimal mit Chloroform (jeweils 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Die Rohprodukte werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) getrennt und gereinigt.

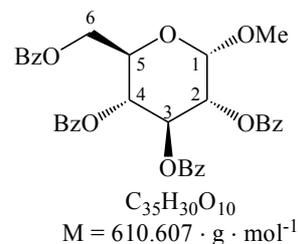
Man erhält 26.05 g (51.43 mmol; 66.6 %) **120** sowie 15.71 g (25.73 mmol; 33.3 %) **119**.

Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute der beiden Produkte von 99.9 %.

Daten zu **119**:

Smp.: 104 – 106 °C (Lit.^[216] 127 – 129 °C; Lit.^[217] 105 – 108 °C;
Lit.^[218] 102 – 103 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.70;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.05 - 7.85$ (*m*, 8 H, H-aromat.), $7.56 - 7.26$ (*m*, 12 H, H-aromat.), 6.18 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 10.0 & ³J_{3,4} = 9.8, H-3), 5.67 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.8 & ³J_{4,5} = 9.9, H-4), 5.30 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.5 & ³J_{2,3} = 10.0, H-2), 5.24 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.5, H-1), 4.59 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.9 & ²J_{6',6''} = 12.1, H-6''), 4.49 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.3 & ²J_{6',6''} = 12.1, H-6'), 4.42 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.9 & ³J_{5,4} = 9.9 & ³J_{5,6'} = 5.3, H-5), 3.48 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.1$ (C(ar(ipso; OBz))), 165.8 (C(ar(ipso; OBz))), 165.8 (C(ar(ipso; OBz))), 165.3 (C(ar(ipso; OBz))), 133.3 (C(ar)), 133.3 (C(ar)), 133.1 (C(ar)), 133.0 (C(ar)), 128.9 (C(ar)), 128.8 (C(ar)), 129.7 (C(ar)), 129.6 (C(ar)), 126.6 (C(ar)), 129.2 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 128.8 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 97.0 (C1), 72.0 (C2), 70.4 (C3), 69.6 (C4), 67.6 (C5), 63.0 (C6), 55.6 (OCH₃) ppm;

6.4 Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden

IR (KBr): $\nu = 3432\ m, 3060\ m, 3032\ m, 2980\ m, 2951\ m, 2936\ m, 2835\ m, 1969\ w, 1921\ w, 1724\ s, 1601\ m, 1584\ m, 1490\ m, 1452\ s, 1378\ m, 1340\ s, 1316\ s, 1274\ s, 1194\ m, 1178\ s, 1115\ s, 1095\ s, 1070\ s, 1049\ s, 1032\ s, 980\ m, 937\ m, 921\ m, 910\ m, 857\ m, 804\ m, 755\ m, 709\ s, 606\ m, 572\ m, 530\ m, 484\ m, 456\ m, 431\ m\ \text{cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 217.69\ \text{nm}$, $\log \epsilon = 4.82$, $\lambda_{\text{max}2} = 248.16\ \text{nm}$, $\log \epsilon = 4.76$ (2.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +92.05^\circ$ (c = 0.91 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[216]: $[\alpha]_D^{25} = +149.4^\circ$ (c = 0.49 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[219]: $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$; Lit.^[217]: $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$;

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 628.1 (M + NH₄, 38), 633.2 (M + Na, 72), 934.8 ((M₃ + K,H)²⁺, 6), 1242.5 (M₂ + Na, 100).

Daten zu **120**:

Smp.: 129 – 131 °C (Lit.^[220] 132 – 133 °C; Lit.^[216] 127 – 129 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.60;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09 - 7.95$ (m, 5 H, H-aromat.),

7.59 – 7.33 (m, 10 H, H-aromat.), 5.76 (dd, 1 H, ³J_{3,2} = 10.0 & ³J_{3,4} =

9.5, H-3), 5.26 (dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.7 & ³J_{2,3} = 10.0, H-2), 5.13 (d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.7, H-1), 4.77 (dd,

1 H, ³J_{6',5} = 4.6 & ²J_{6',6''} = 12.2, H-6''), 4.63 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 2.1 & ²J_{6',6''} = 12.2, H-6''), 4.09 (ddd,

1 H, ³J_{5,6''} = 4.6 & ³J_{5,4} = 9.6 & ³J_{5,6'} = 2.1, H-5), 3.86 (dd, 1 H, ³J_{4,3} = 9.5 & ³J_{4,5} = 9.6, H-4),

3.44 (s, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.3$ (C(ar(ipso; OBz))), 166.9 (C(ar(ipso; OBz))), 165.9

(C(ar(ipso; OBz))), 133.4 (C(ar)), 133.3 (C(ar)), 133.3 (C(ar)), 129.8 (C(ar)), 129.8 (C(ar)),

129.1 (C(ar)), 129.1 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 97.1 (C1), 73.9 (C3), 71.3 (C2), 70.1

(C4), 69.7 (C5), 63.4 (C6), 55.4 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3481\ m, 3065\ m, 2926\ m, 1724\ s, 1602\ m, 1585\ m, 1492\ m, 1452\ s, 1383\ m,$

1334 m, 1315 s, 1275 s, 1196 m, 1178 m, 1119 s, 1069 s, 1028 s, 994 m, 917 m, 859 m, 804 m,

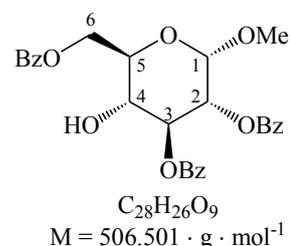
757 s, 711 s, 687 m cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 246.85\ \text{nm}$, $\log \epsilon = 4.56$ (2.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +143.37^\circ$ (c = 0.57 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[220]: $[\alpha]_D^{18} = +141.1^\circ$; Lit.^[216]: $[\alpha]_D^{25}$

= +149.4 °; Lit.^[221]: $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$; Lit.^[219]: $[\alpha]_D^{20} = +141^\circ$;

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 507.0 (M + H, 41), 529.2 (M + Na, 49), 1034.8 (M₂



+ Na, 100).

Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-xylo-hex-4-ulopyranosid (**121**)

In Analogie zur Literatur^{[151], [152]} wird **120** (2.00 g; 3.95 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (20.0 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (2.50 g; 5.88 mmol; 149 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (70 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 1.52 g (3.01 mmol; 76.3 %) **121** als weißen Feststoff.

Daten zu **121**:

Smp.: 119 – 121 °C (Lit.^[222] 121 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.46;

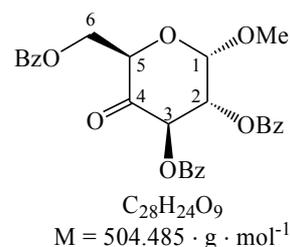
Es handelt sich um eine Mischung aus Keton und Hydrat, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

IR (KBr): $\nu = 3436 m, 3065 m, 2938 m, 2362 w, 1725 s, 1602 m, 1585 m, 1493 m, 1452 m, 1317 m, 1273 s, 1197 m, 1178 m, 1095 s, 1068 s, 1026 s, 853 m, 803 w, 709 s \text{ cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 216.81 \text{ nm}, \log \epsilon = 4.76, \lambda_{\text{max}2} = 247.31 \text{ nm}, \log \epsilon = 4.59$ (2.1 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

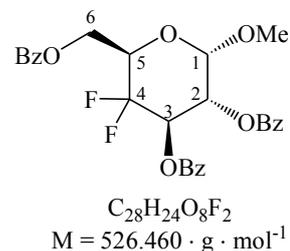
$[\alpha]_D^{20} = +149.64^\circ$ (c = 0.54 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[222]: $[\alpha]_D^{20} = +172^\circ$ (c = 1.8 g / 100 ml; CH₂Cl₂).

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 505.1 (M + H, 37), 522.2 (M + NH₄, 25), 527.2 (M + Na, 94), 545.3 (M + Na, H₂O, 40), 559.2 (M + Na, MeOH, 52), 908.9 (Cluster¹⁺, 24), 1030.8 (M₂ + Na, 100), 1048.7 (M₂ + Na, H₂O, 83), 1062.8 (M₂ + H, (H₂O)₃, 94), 1080.8 (M₂ + H, H₂O)₄, 67).



Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylohexopyranosid (122)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 341).

**6.4.2 Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylohexopyranosid (127)****Methyl-(R)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (123)**

In Analogie zur Literatur^{[111], [112]} wird **5** (15.00 g; 77.25 mmol; 100 %) mit Benzaldehyddimethylacetal (41.63 ml; 42.04 g; 278.10 mmol; 400 %) versetzt und zehn Minuten bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird p-Toluensulfonsäure-Monohydrat (200 mg; katalyt.) zugegeben und die Reaktionslösung wird für fünf Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

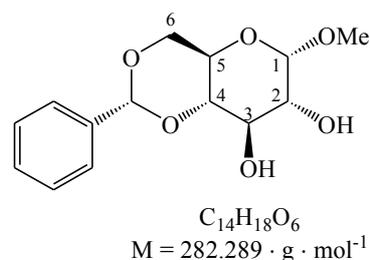
Danach wird mit Triethylamin neutralisiert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 30 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 20.91 g (74.07 mmol; 95.9 %) **123** als weißen Feststoff.

Daten zu **123**:

Smp.: 167 – 168 °C (Lit.^[223] 166 – 167 °C; Lit.^[224] 163 – 164 °C; Lit.^[225] 162 – 164 °C);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.66;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.48 - 7.24$ (*m*, 5 H, H-aromat.), 5.80 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.76 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.8, H-1), 4.26 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.5 & ²J_{6',6''} = 9.9, H-6''), 3.90 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.1 & ³J_{3,4} = 9.3, H-3), 3.78 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.5 & ³J_{5,4} = 9.7 & ³J_{5,6'} = 9.7, H-5), 3.71 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 9.7 & ²J_{6',6''} = 9.9, H-6'), 3.60 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.8 & ³J_{2,3} = 9.1, H-2), 3.46 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.3 & ³J_{4,5} = 9.7, H-4), 3.43 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.0$ (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.2 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 101.9 (CH-Benzyliden), 99.8 (C1), 80.9 (C4), 72.8 (C2), 71.7 (C3), 68.9 (C6), 63.3 (C5), 55.5 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3463$ *s*, 3356 *s*, 2915 *m*, 1451 *m*, 1372 *m*, 1335 *m*, 1292 *w*, 1217 *m*, 1193 *m*,

1152 *m*, 1117 *m*, 1078 *s*, 1060 *s*, 1043 *m*, 998 *s*, 933 *m*, 921 *m*, 748 *m*, 696 *m*, 648 *m*, 516 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 267.12 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3.27$, $\lambda_{\text{max}2} = 272.94 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3.38$, $\lambda_{\text{max}3} = 278.52 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3.32$, $\lambda_{\text{max}4} = 282.91 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3.1$ (2.7 mg / 10 ml in *MeOH*; *d* = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +100.51^\circ$ (*c* = 0.54 g / 100 ml; *CHCl*₃); Lit. ^[226]: $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ (*c* = 2 g / 100 ml; *CHCl*₃); Lit. ^[224]: $[\alpha]_D^{20} = +110.8^\circ$; Lit. ^[227]: $[\alpha]_D^{20} = +159^\circ$;

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 283.1 (M + H, 5), 300.0 (M + NH₄, 11), 305.2 (M + Na, 21), 336.9 (M + Na, *MeOH*, 12), 586.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – *MeOH* + LiClO₄): *m/z* (%) = 321 (M + Li, *MeOH*, 100);

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 282 (26), 251 (4), 207 (4), 191 (5), 179 (41), 167 (3), 162 (21), 149 (11), 145 (11), 133 (40), 127 (7), 116 (7), 107 (100), 91 (26), 87 (16), 79 (21), 73 (33).

Methyl-2,3-di-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (124)

In Analogie zur Literatur ^{[166], [118], [132], [133]} wird **123** (4.32 g; 15.30 mmol; 100 %) in Dimethylformamid (100 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (1.73 g; 61.22 mmol; 400 %) zur Lösung gegeben. Diese Reaktionslösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (5.49 ml; 7.85 g; 45.91 mmol; 300 %) wird langsam zugetropft. Das Kühlmittel wird entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird noch für weitere sechs Stunden gerührt. Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (20 ml) und einstündiges Rühren vernichtet.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der ölige Rückstand wird in Diethylether (200 ml) aufgenommen und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (150 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 7.07 g (15.29 mmol; 99.9 %) **124** als weißen Feststoff.

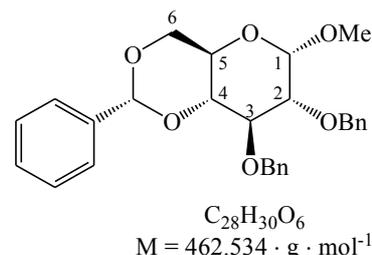
Daten zu **124**:

6.4 Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.69;

Smp.: 84 – 85 °C (Lit.^[196] 85 – 86 °C);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.25 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.53 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.90 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.84 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 12.2, CH''₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.3, CH₂(OBn)), 4.68 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 12.2, CH₂(OBn)), 4.58 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.7, H-1), 4.25 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.8 & ²J_{6',6'} = 10.2, H-6''), 4.03 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.3 & ³J_{3,4} = 9.3, H-3), 3.81 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.8 & ³J_{5,4} = 9.5 & ³J_{5,6'} = 10.0, H-5), 3.69 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.0 & ²J_{6',6''} = 10.2, H-6'), 3.59 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.3 & ³J_{4,5} = 9.5, H-4), 3.54 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.7 & ³J_{2,3} = 9.3, H-2), 3.39 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.7 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 138.1 (C(ar(ipso; OBn))), 137.4 (C(ar(ipso; OBn))), 128.9 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 101.3 (CH-Benzyliden), 99.2 (C1), 82.1 (C3), 79.2 (C2), 78.6 (C4), 75.3 (CH₂(OBn)), 73.8 (CH₂(OBn)), 69.1 (C6), 62.3 (C5), 55.3 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): ν = 3422 *s*, 3064 *s*, 3032 *s*, 2925 *s*, 2871 *s*, 1496 *s*, 1453 *s*, 1369 *s*, 1329 *s*, 1176 *s*, 1088 *s*, 1053 *s*, 1029 *s*, 966 *s*, 735 *s*, 695 *s*, 652 *s*, 461 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 223.40 nm, logε = 4.42; λ_{max2} = 271.36 nm, logε = 2.83 (2.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -22.65 ° (c = 0.58 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[196]: [α]_D²⁰ = -32 ° (CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 463.1 (M + H, 40), 480.1 (M + NH₄, 50), 485.2 (M + Na, 25), 946.8 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄): *m* / *z* (%) = 469.3 (M + Li, 60), 500.7 (M + Li, MeOH, 45), 574.9 (M + Li₂, ClO₄, 25), 930.9 (M₂ + Li, 100).

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosid (125)

In Analogie zur Literatur^[167] wird Natriumcyanoborhydrid (12.80 g; 203.67 mmol; 1340 %) wird in absolutem THF (100 ml) unter Argonschutzgasatmosphäre gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von **124** (7.03 g; 15.20 mmol; 100 %) wird langsam Trifluorsulfonsäure (15 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung für drei Stunden bei 0 °C gerührt. Danach wird eine eisgekühlte, gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) langsam zugegeben und es wird für weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und letztere wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

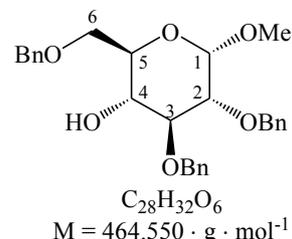
Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 6.32 g (13.61 mmol; 89.5 %) **125** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **125**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.59;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.26 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.99 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.76 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.1, CH''₂(OBn)), 4.73 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.65 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.1, CH''₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.5, H-1), 4.58 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.2, CH''₂(OBn)), 4.53 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.2, CH''₂(OBn)), 3.78 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.5 & ³J_{3,4} = 9.2, H-3), 3.72 – 3.69 (*m*, 1 H, H-5), 3.67 – 3.67 (*m*, 2 H, H-6' & H-6''), 3.60 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.2 & ³J_{4,5} = 9.0, H-4), 3.53 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.5 & ³J_{2,3} = 9.5, H-2), 3.38 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.8 (C(ar(ipso; OBn))), 138.0 (C(ar(ipso; OBn))), 138.0 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 98.2 (C1), 81.4 (C3), 79.5 (C2), 75.4 (CH₂(OBn)), 73.6 (CH₂(OBn)), 73.1 (CH₂(OBn)), 70.7 (C5), 69.9 (C4), 69.5 (C6), 55.2 (OCH₃) ppm;

IR (Film): ν = 3473 *m*, 3063 *m*, 3031 *m*, 2916 *m*, 2120 *m*, 1738 *m*, 1606 *m*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1362 *m*, 1194 *m*, 1056 *s*, 913 *m*, 853 *w*, 7368 *s*, 698 *s*, 608 *m*, 538 *m*, 465 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 225.09 nm, logε = 4.36 (4.2 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +14.29 ° (c = 0.43 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[228]: [α]_D²² = +13.4 ° (c = 2.97 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[229]: [α]_D²⁰ = +14 ° (c = 1.1 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 482.1 (M + NH₄, 20), 487.3 (M + Na, 4), 950.9 (M₂ + Na, 100);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄): *m* / *z* (%) = 471.3 (M + Li, 35), 502.7 (M + Li, MeOH, 10), 935.0 (M₂ + Li, 100).

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-α-D-xylo-hex-4-ulopyranosid (126)

In Analogie zur Literatur^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (0.85 ml; 0.93 g; 11.96 mmol; 556 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (8.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (1.19 ml; 1.78 g; 8.49 mmol,

6.4 Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden

394 %) wird gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird **125** (1.00 g; 2.15 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft und die Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird Triethylamin (2.2 ml; 1.60 g; 15.78 mmol; 733 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: $45\text{ }^{\circ}\text{C}$). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 0.99 g (2.14 mmol; 99.4 %) **126** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **126**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.76;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42 - 7.26$ (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.94 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 11.3$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.84 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 12.1$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.79 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.66 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 11.3$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.64 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 12.1$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.59 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 12.1$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.54 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 12.1$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.41 (*d*, 1 H, $^3J_{3,2} = 10.0$, H-3), 4.27 (*dd*, 1 H, $^3J_{5,6^{\prime\prime}} = 3.5$ & $^3J_{5,4} = 6.3$, H-5), 3.90 (*dd*, 1 H, $^3J_{6^{\prime\prime},5} = 3.5$ & $^2J_{6^{\prime\prime},6^{\prime}} = 10.9$, H-6''), 3.79 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ & $^3J_{2,3} = 10.0$, H-2), 3.67 (*dd*, 1 H, $^3J_{6^{\prime\prime},5} = 6.3$ & $^2J_{6^{\prime\prime},6^{\prime}} = 10.9$, H-6'), 3.47 (*s*, 3 H, OCH_3) ppm;

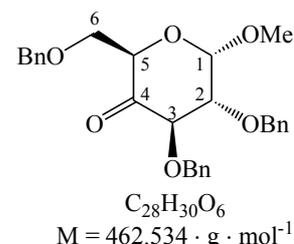
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.0$ (C=O (C4)), 137.8 (C(ar(ipso); OBn)), 137.8 (C(ar(ipso); OBn)), 137.7 (C(ar(ipso); OBn)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 98.4 (C1), 82.5 (C3), 80.1 (C2), 74.4 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.9 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.6 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 72.7 (C5), 67.6 (C6), 56.1 (OCH_3) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3444$ *m*, 3031 *m*, 2925 *m*, 1735 *m*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1368 *m*, 1270 *m*, 1198 *m*, 1098 *s*, 1053 *s*, 916 *m*, 738 *m*, 698 *m*, 606 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 223.26 nm, $\log \epsilon = 4.43$ (3.9 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +62.31$ $^{\circ}$ ($c = 0.47$ g / 100 ml; CHCl_3); Lit.^[230]: $[\alpha]_D^{20} = +62$ $^{\circ}$ ($c = 1$ g / 100 ml; CHCl_3);

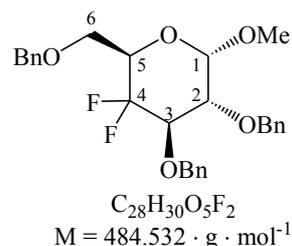
MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 463.1 (M + H, 5), 480.2 (M + NH_4 , 42), 481.2 (M +



H,NH₄, 14), 485.3 (M + Na, 18), 503.3 (M + Na,H₂O, 10), 512.1 (M + NH₄,MeOH, 25), 517.3 (M + Na,MeOH, 56), 713.3 ((M₃ + K,H)²⁺, 4), 722.2 ((M₃ + K,H,H₂O)²⁺, 4), 724.2 ((M₃ + Na,K)²⁺, 4), 729.1 ((M₃ + K,H,MeOH)²⁺, 6), 733.1 ((M₃ + Na,K,H₂O)²⁺, 2), 744.9 (Cluster²⁺, 4), 946.8 (M₂ + Na, 37), 965 (M₂ + Na,H₂O, 22), 978.9 (M₂ + Na,MeOH, 86), 1010.9 (M₂ + Na,MeOH)₂, 100), 1024.8 (M₂ + NH₄,H₂O,(MeOH)₂, 24).

Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylohexopyranosid (127)

In Analogie zur Literatur ^[102] wird **126** (100 mg; 0.21 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (2.0 ml) gelöst und DAST (60 μ l; 73 mg; 0.43 mmol; 210 %) wird langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird fünf Tage bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt. Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (1.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt.



Nach Zugabe von Dichlormethan (15 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **121** statt.

In Analogie zur Literatur ^[102] wird **126** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in absolutem Benzol (2.0 ml) gelöst und unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit DAST (60 μ l; 73 mg; 0.43 mmol; 420 %) versetzt. Anschließend wird vier Stunden unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (1.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (15 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **126** zum Produkt **121** statt.

6.4.3 Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylohexopyranosid (132)

Methyl-2,3-di-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (128)

In Analogie zur Literatur ^{[166], [118], [132], [133]} wird **7** (4.00 g; 14.17 mmol; 100 %) in Dimethylformamid (150 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (1.60 g; 56.8 mmol; 400 %) zur Lösung gegeben. Diese Reaktionslösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (5.08 ml; 7.27 g; 42.51 mmol; 300 %) wird langsam zugetropft. Das Kühlmittel entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird noch für weitere acht Stunden gerührt. Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (30 ml) und zweistündiges Rühren vernichtet.

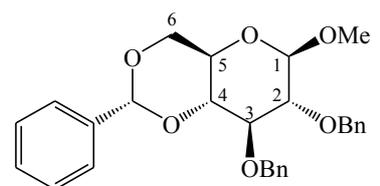
Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der ölige Rückstand wird in Diethylether (200 ml) aufgenommen und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (150 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 6.55 g (14.16 mmol; 99.9 %) **128** als weißen Feststoff;

Daten zu **128**:

Smp.: 119 – 120 °C (Lit. ^[231] 119 – 120 °C; Lit. ^[232] 119 – 120 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.65;



$C_{28}H_{30}O_6$
M = 462.534 · g · mol⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 – 7.24 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.57 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.90 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.4, CH^m₂(OBn)), 4.86 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH^m₂(OBn)), 4.79 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.4, CH^m₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH^m₂(OBn)), 4.42 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.7, H-1), 4.36 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.0 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6''), 3.78 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.4 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6'), 3.74 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.4, H-4), 3.68 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.2 & ³J_{3,4} = 9.1, H-3), 3.58 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.44 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.7 & ³J_{2,3} = 9.2, H-2), 3.41 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 5.0 & ³J_{5,4} = 9.4 & ³J_{5,6'} = 10.4, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.4 (C(ar(ipso); OBn)), 138.4 (C(ar(ipso); OBn)), 138.3

(C(ar(ipso; OBn))), 129.7 (C(ar)), 128.9 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 105.2 (C1), 101.1 (CH-Benzyliden), 82.2 (C3), 81.5 (C2), 80.8 (C4), 76.7 (CH₂(OBn)), 75.2 (CH₂(OBn)), 68.8 (C6), 65.9 (C5), 57.4 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3442\ m, 3062\ m, 3024\ m, 2886\ m, 1720\ m, 1497\ w, 1452\ m, 1391\ m, 1364\ m, 1274\ m, 1217\ m, 1201\ m, 1173\ m, 1100\ s, 1073\ m, 1029\ m, 997\ m, 975\ m, 927\ w, 746\ m, 727\ m, 710\ m, 692\ m, 668\ w, 614\ w, 516\ w, 453\ w\ \text{cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 222.00\ \text{nm}, \log\epsilon = 4.38$; $\lambda_{\text{max}2} = 225.00\ \text{nm}, \log\epsilon = 4.35$; $\lambda_{\text{max}3} = 245.0\ \text{nm}, \log\epsilon = 3.65$;

$[\alpha]_D^{20} = -24.21^\circ$ (c = 0.58 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[233]: $[\alpha]_D^{20} = -35.0^\circ$ (c = 1.00 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[231]: $[\alpha]_D^{20} = -35.8^\circ$ (c = 3.00 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 463.0 (M + H, 14), 480.0 (M + NH₄, 100), 485.2 (M + Na, 18);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄): m/z (%) = 469.3 (M + Li, 100).

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (129) und Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (130)

In Analogie zur Literatur ^[167] wird Natriumcyanoborhydrid (11.93 g; 188.90 mmol; 1340 %) wird in absoltem THF (130 ml) unter Argonschutzgasatmosphäre gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von **128** (6.55 g; 14.16 mmol; 100 %) wird Trifluorsulfonsäure (10 ml) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung für vier Stunden bei 0 °C gerührt.

Danach wird eine eisgekühlte, gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) langsam zugegeben und es wird für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und letztere wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Gemisch an Rohprodukten wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 2.87 g (6.17 mmol; 43.6 %) **129** und 160 mg (0.34 mmol; 2.4 %) **130** als weiße Feststoffe.

Somit ergibt sich eine Gesamtmasse der beiden Produkte von 3.03 g (6.52 mmol; 46.1 %).

Daten zu **129**:

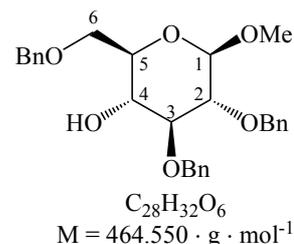
Smp.: 72 – 73 °C (Lit.^[234] 64 – 65 °C; Lit.^[233] 71 – 73 °C; Lit.^[235] 72 – 73 °C; Lit.^[236] 72 – 73

6.4 Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden

°C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.57;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.26$ (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.92 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime\prime},\text{H}^{\prime}} = 11.5$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.91 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.1$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.73 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.5$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.70 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.1$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.61 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 12.0$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.57 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 12.0$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.32 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.5$, H-1), 3.77 (*dd*, 1 H, $^3J_{6^{\prime},5} = 3.8$ & $^2J_{6^{\prime},6^{\prime\prime}} = 10.4$, H-6'), 3.71 (*dd*, 1 H, $^3J_{6^{\prime},5} = 5.4$ & $^2J_{6^{\prime},6^{\prime\prime}} = 10.4$, H-6''), 3.59 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 8.8$ & $^3J_{4,5} = 9.5$, H-4), 3.56 (*s*, 3 H, OCH_3), 3.47 – 3.38 (*m*, 3 H, H-2 & H-3 & H-5) ppm;



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.6$ (C(ar(ipso); OBn)), 138.5 (C(ar(ipso); OBn)), 137.9 (C(ar(ipso); OBn)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 104.7 (C1), 84.0 (C3), 81.8 (C2), 75.2 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.6 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.0 (C5), 73.7 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 71.6 (C4), 70.3 (C6), 57.1 (OCH_3) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3363$ *s*, 3088 *m*, 3063 *s*, 3032 *s*, 2921 *s*, 2871 *s*, 1723 *m*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1453 *s*, 1388 *m*, 1359 *m*, 1315 *m*, 1276 *m*, 1247 *m*, 1218 *s*, 1190 *m*, 1174 *m*, 1143 *s*, 1101 *s*, 1056 *s*, 967 *s*, 909 *m*, 863 *m*, 729 *s*, 696 *s*, 648 *m*, 598 *m*, 455 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 214.27$ nm, $\log \epsilon = 4.62$ (2.4 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -20.79$ ° ($c = 0.44$ g / 100 ml; CHCl_3); Lit.^[233]: $[\alpha]_D^{20} = -12.6$ ° ($c = 1$ g / 100 ml; CHCl_3); Lit.^[236]: $[\alpha]_D^{20} = -17$ ° ($c = 1.8$ g / 100 ml; CHCl_3); Lit.^[236]: $[\alpha]_D^{20} = -17$ ° ($c = 1.8$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 482.1 (M + NH_4 , 73), 487.3 (M + Na, 40), 716.0 ((M₃ + K,H)²⁺, 45), 950.7 (M₂ + Na, 100);

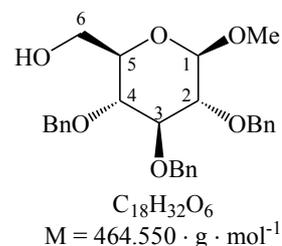
MS (ESI – MeOH + LiClO_4): m/z (%) = 471.4 (M + Li, 100), 934.9 (M₂ + Li, 30).

Daten zu **130**:

Smp.: 89 - 90 °C (Lit.^[237] 91 – 92 °C; Lit.^[238] 90 – 91 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.24;

Die analytischen Daten entsprechen denen von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid **153**.



Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-xylo-hex-4-ulopyranosid (131)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (0.85 ml; 0.93 g; 11.96 mmol; 412 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (8.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (1.20 ml; 1.78 g; 8.49 mmol, 292 %) wird gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Dann wird **130** (1.35 g; 2.91 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Danach wird Triethylamin (2.2 ml; 1.60 g; 15.78 mmol; 543 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

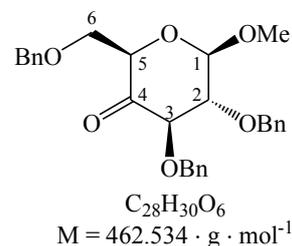
Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 1.23 g (2.66 mmol; 91.5 %) **131** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **131**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.62 (Keton);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.46 (Hydrat);



Es handelt sich um eine Mischung aus Keton und Hydrat, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

IR (Film): $\nu = 3395$ s, 2925 s, 1732 s, 1604 s, 1496 m, 1454 m, 1271 s, 1119 s, 848 w, 699 m cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 217.18$ nm, $\log \epsilon = 4.47$; $\lambda_{\max 2} = 228.19$ nm, $\log \epsilon = 4.30$; $\lambda_{\max 3} = 244.94$ nm, $\log \epsilon = 3.96$ (3.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +4.77$ ° (c = 0.13 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 480.2 (M + NH₄, 88), 485.3 (M + Na, 31), 498.1 (M + NH₄,H₂O, 3), 503.3 (M + Na,H₂O, 5), 512.0 (M + NH₄,H₂O,MeOH, 7), 517.2 (M + Na,H₂O,MeOH, 22), 946.7 (M₂ + Na, 100), 978.7 (M₂ + Na,MeOH, 35);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄): m / z (%) = 469.3 (M + Li, 70), 501.3 (M + Li,MeOH, 39),

532.8 (M + Li,(MeOH)₂, 7), 930.9 (M₂ + Li, 100), 962.8 (M₂ + Li,MeOH, 65).

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-β-D-xylo-hexopyranosid (**132**)

In Analogie zur Literatur ^[102] wird **131** (100 mg; 0.21 mmol; 100 %) in absolutem Benzol (2.0 ml) gelöst, unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit DAST (400 µl; 492 mg; 2.91 mmol; 1345 %) versetzt. Anschließend wird 72 Stunden unter Rückfluß gerührt. Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (20 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 45 mg (0.09 mmol; 43.0 %) **132** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **132**:

literaturunbekannt

DC R_F (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.51;

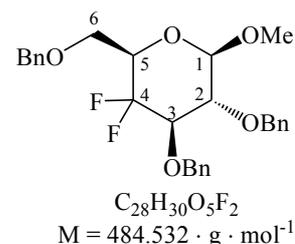
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.25 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.82 – 4.77 (*m*, 2 H, CH₂(OBn) & H-1), 4.67 – 4.53 (*m*, 5 H, CH₂(OBn) & CH₂(OBn) & CH₂(OBn) & CH₂(OBn) & CH₂(OBn)), 4.29 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6} = 2.7 & ³J_{5,6} = 7.9 & ³J_{5,F} = 24.6, H-5), 3.90 – 3.85 (*m*, 2 H, H-3 & H -6''), 3.74 (*m*, 1 H, H-6'), 3.60 (*m*, 1 H, H-2), 3.44 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.5 (C(ar)), 118.6 (*dd*, ¹J_{4,F} = 253.9 & ¹J_{4,F} = 254.4, C4), 101.6 (C1), 77.9 (C2), 75.8 (*dd*, ²J_{3,F} = 25.9 & ²J_{3,F} = 25.9, C3), 74.3 (CH₂(OBn)), 73.5 (CH₂(OBn)), 73.3 (CH₂(OBn)), 69.7 (*dd*, ²J_{5,F} = 24.5 & ²J_{5,F} = 29.7, C5), 67.0 (C6), 55.8 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.73 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 6.0 & ²J_{F',F'} = 249.7, F''), -133.18 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',3} = 18.8 & ³J_{F',5} = 24.6 & ²J_{F',F'} = 249.7, F') ppm;

IR (Film): ν = 3089 *w*, 3064 *m*, 3032 *m*, 2928 *s*, 1954 *w*, 1876 *w*, 1812 *w*, 1728 *m*, 1660 *w*, 1604 *w*, 1586 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1365 *m*, 1315 *m*, 1272 *m*, 1207 *s*, 1164 *s*, 1109 *s*, 1028 *s*, 911 *w*, 821 *w*, 738 *s*, 698 *s*, 608 *w*, 465 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.84 nm, logε = 4.40 (3.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);



$[\alpha]_D^{20} = -11.29^\circ$ ($c = 0.41$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 502.3 (M + NH_4 , 100), 507.3 (M + Na, 48), 990.7 (M₂ + Na, 6).

6.4.4 Darstellung von Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylohexopyranosid (139)

Phenyl- β -D-glucopyranosid (134)

In Analogie zur Literatur^[215] wird Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid **133** (16.56 g; 39.03 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (100 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird langsam Acetylchlorid (1.00 ml) zugetropft, die Lösung wird für eine Stunde bei 0 °C und danach für zwei Tage bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 35 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 9.95 g (38.83 mmol; 99.5 %) **134** als weißen Feststoff.

Daten zu **134**:

Smp.: 173 – 174 °C (Lit.^[240] 176 °C; Lit.^[241] 176 °C; Lit.^[242] 172 – 173 °C); (α -Anomer: Smp.: Lit.^[243] 174 – 175 °C; Lit.^[244] 173 – 174 °C; Lit.^[245] 172 – 173 °C);

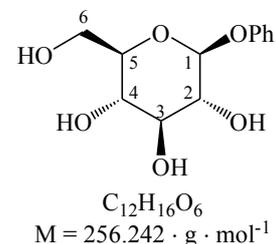
DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.28;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.28 - 7.25$ (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.09 – 7.08 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.00 – 6.97 (*m*, 1 H, H-aromat.), 4.90 – 4.88 (*m*, 1 H, H-1), 3.88 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.1 & ²J_{6',6} = 12.1, H-6''), 3.69 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.33 & ²J_{6',6} = 12.1, H-6'), 3.46 – 3.36 (*m*, 4 H, H-2 & H-3 & H-4 & H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 159.2$ (C(ar(ipso; OPh))), 130.4 (C(ar(m))), 123.4 (C(ar(p))), 117.8 (C(ar(o))), 102.3 (C1), 78.1 (C5), 78.0 (C3), 74.9 (C2), 71.4 (C4), 62.5 (C6) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3489$ *s*, 2894 *m*, 2855 *m*, 1600 *m*, 1591 *m*, 1496 *s*, 1410 *m*, 1363 *m*, 1295 *m*, 1228 *s*, 1174 *m*, 1105 *s*, 1072 *s*, 1048 *s*, 1030 *s*, 991 *m*, 922 *w*, 890 *m*, 819 *m*, 747 *s*, 691 *s*, 650 *m*, 630 *m*, 609 *m*, 572 *m*, 539 *m*, 506 *m*, 466 *m*, 418 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 213.91$ nm, log $\epsilon = 4.24$; $\lambda_{\max 2} = 229.23$ nm, log $\epsilon = 3.91$; $\lambda_{\max 3} = 285.90$



nm, $\log \epsilon = 3.07$ (2.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -68.59^\circ$ (c = 0.54 g / 100 ml; *MeOH*); Lit.^[242]: $[\alpha]_D^{20} = -73.2^\circ$ (c = 0.92 g / 100 ml; *H₂O*); Lit.^[241]: $[\alpha]_D^{26} = -72^\circ$; (α -Anomer: Lit.^[244]: $[\alpha]_D^{21} = 180^\circ$; Lit.^[245]: $[\alpha]_D^{25} = 179.5^\circ$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 279.5 (M + Na, 50), 404.3 ((M₃ + K,H)²⁺, 6), 534.9 (M₂ + Na, 100).

Phenyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**135**)

In Analogie zur Literatur^{[111], [112]} wird **134** (7.50 g; 29.27 mmol; 100 %) mit Benzaldehyddimethylacetal (6.62 ml; 6.68 g; 44.22 mmol; 151 %) und trockenem DMF (30 ml) versetzt und zwanzig Minuten bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird p-Toluensulfonsäure-Monohydrat (100 mg) zugegeben und die Reaktionslösung wird für fünf Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

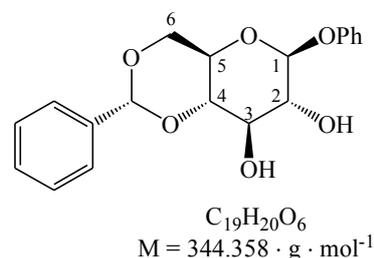
Danach wird mit Triethylamin neutralisiert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 30 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 9.50 g (27.59 mmol; 94.3 %) **135** als weißen Feststoff.

Daten zu **135**:

Smp.: 163 – 165 °C (Lit.^[117] 163 – 165 °C); (α -Anomer: Smp.: Lit.^[246] 194 – 196 °C; Lit.^[244] 173 – 174 °C; Lit.^[245] 172 – 173 °C);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.56;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50 - 7.29$ (m, 7 H, H-aromat.), 7.08 – 7.04 (m, 3 H, H-aromat.), 5.54 (s, 1 H, CH-Benzyliden), 5.02 (d, 1 H, ³J_{1,2} = 7.9, H-1), 4.36 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 5.1 & ²J_{6',6''} = 10.1, H-6''), 3.90 (dd, 1 H, ³J_{3,2} = 9.3 & ³J_{3,4} = 9.4, H-3), 3.80 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 10.0 & ²J_{6',6''} = 10.1, H-6'), 3.78 (dd, 1 H, ³J_{2,1} = 7.9 & ⁴J_{2,4} = 9.3, H-2), 3.63 (dd, 1 H, ³J_{4,3} = 9.3 & ³J_{4,5} = 9.4, H-4), 3.57 (ddd, 1 H, ³J_{5,6''} = 5.1 & ³J_{5,4} = 9.4 & ³J_{5,6'} = 10.0, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.8$ (C(ar(ipso; OPh))), 136.8 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.6 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 123.2 (C(ar)), 116.9 (C(ar)), 102.0 (CH-Benzyliden), 101.1 (C1), 80.3 (C4), 74.3 (C2), 73.2 (C3), 68.6 (C6), 66.5 (C5) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3424$ m, 2881 m, 1662 m, 1591 m, 1496 m, 1452 m, 1387 m, 1308 m, 1236 s, 1180 m, 1090 s, 1016 s, 974 m, 817 m, 750 s, 693 m, 654 m, 630 m, 556 m, 509 m cm⁻¹;

UV (Methanol): $\lambda_{\max 1} = 211.75$ nm, $\log \epsilon = 4.32$; $\lambda_{\max 2} = 225.31$ nm, $\log \epsilon = 3.97$; $\lambda_{\max 3} = 283.97$ nm, $\log \epsilon = 2.83$ (2.4 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -53.50^\circ$ ($c = 0.37$ g / 100 ml; $CHCl_3$); Lit.^[117]: $[\alpha]_D^{23} = -51.5^\circ$ ($c = 2.00$ g / 100 ml; *Aceton*); (α -Anomer: Lit.^[246]: $[\alpha]_D^{27} = +202.7^\circ$ ($c = 0.23$ g / 100 ml; *Aceton*));

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 345.1 (M + H, 11), 362.1 (M + NH₄, 9), 367.2 (M + Na, 15), 398.8 (M + Na, MeOH, 14), 710.9 (M₂ + Na, 100 %);

MS (ESI – MeOH + LiClO₄): m/z (%) = 351.3 (M + Li, 1), 369.0 (M + Li, H₂O, 8), 382.9 (M + Li, MeOH, 100), 695.0 (M₂ + Li, 40).

Phenyl-2,3-di-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**136**)

In Analogie zur Literatur^{[166], [118], [132], [133]} wird **135** (3.82 g; 11.09 mmol; 100 %) in Dimethylformamid (50 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (85 %ige Suspension) (1.06 g; 44.37 mmol; 400 %) zur Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wird 20 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C, und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (3.98 ml; 5.629 g; 33.28 mmol; 300 %) wird langsam zugetropft. Das Kühlmittel wird entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird noch für weitere zwei Stunden gerührt. Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (10 ml) und zweistündiges Rühren vernichtet.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der ölige Rückstand wird in Diethylether (100 ml) aufgenommen und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid 100 ml gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

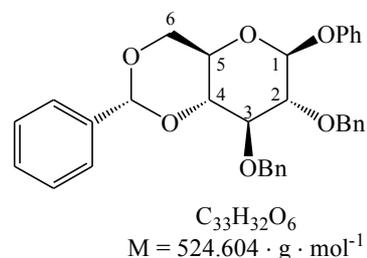
Man erhält 5.81 g (11.08 mmol; 99.8 %) **136** als weißen Feststoff.

Daten zu **136**:

Smp.: 165 – 166 °C (Lit.^[247] 166 °C); (α -Anomer (Lit.^[144]):

Smp.: 139 – 139.5 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.43;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50 - 7.48$ (*m*, 4 H, H-aromat.), 7.40 – 7.27 (*m*, 12 H, H-aromat.), 7.08 – 7.04 (*m*, 4 H, H-aromat.), 5.60 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.13 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.6, H-1), 4.97 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH^{''}₂(OBn)), 4.94 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.4, CH^{''}₂(OBn)), 4.85 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH^{''}₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.4,

$CH_2(OBn)$), 4.38 (*dd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 5.0$ & $^2J_{6'',6'} = 10.5$, H-6''), 3.86 – 3.74 (*m*, 4 H, H-2 & H-3 & H-4 & H-6'), 3.48 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 5.0$ & $^3J_{5,4} = 9.7$ & $^3J_{5,6'} = 9.9$, H-5) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 157.1$ (C(ar(ipso; OPh))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 138.1 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.6 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 123.0 (C(ar)), 116.9 (C(ar)), 102.0 (C1), 101.2 (CH-Benzyliden), 81.8 (C3), 81.6 (C2), 80.9 (C4), 75.5 ($CH_2(OBn)$), 75.1 ($CH_2(OBn)$), 68.7 (C6), 66.2 (C5) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3032$ *s*, 2922 *s*, 1600 *s*, 1590 *m*, 1494 *s*, 1472 *m*, 1452 *s*, 1388 *s*, 1370 *s*, 1349 *m*, 1331 *m*, 1305 *m*, 1280 *m*, 1240 *s*, 1173 *m*, 1090 *s*, 1028 *s*, 1009 *s*, 973 *m*, 933 *m*, 889 *m*, 819 *m*, 747 *s*, 696 *s*, 662 *m*, 646 *m*, 630 *m*, 614 *m*, 557 *w*, 525 *w*, 500 *m*, 483 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 223.75$ nm, $\log \epsilon = 4.53$; $\lambda_{max2} = 280.00$ nm, $\log \epsilon = 3.02$ (2.8 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -28.53$ ° ($c = 0.39$ g / 100 ml; $CHCl_3$); Lit.^[247]: $[\alpha]_D^{20} = -36$ ° ($c = 2.00$ g / 100 ml; $CHCl_3$); (α -Anomer (Lit.^[144]): $[\alpha]_D^{20} = +84$ ° ($c = 0.76$ g / 100 ml; $CHCl_3$));

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 524.9 (M + H, 67), 542.0 (M + NH_4 , 100), 547.0 (M + Na, 75), 1070.6 (M_2 + Na, 58);

MS (ESI – *MeOH* + $LiClO_4$): m/z (%) = 531.3 (M + Li, 100), 1054.6 (M_2 + Li, 5).

Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (137)

In Analogie zur Literatur^[167] werden Natriumcyanoborhydrid (9.34 g; 148.63 mmol; 1340 %) in absolutem THF (100 ml) unter Argonschutzgasatmosphäre gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von **136** (5.81 g; 11.08 mmol; 100 %) wird Trifluorsulfonsäure (12 ml) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung für drei Stunden bei 0 °C gerührt.

Danach wird eine eisgekühlte, gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) langsam zugegeben und es wird für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend werden organische und wässrige Phase voneinander getrennt und letztere wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

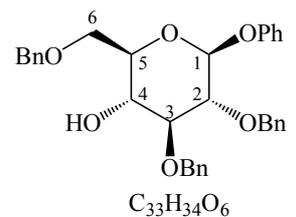
Man erhält 4.04 g (7.67 mmol; 69.3 %) **137** als weißen Feststoff.

Daten zu **137**:

literaturunbekannt

Smp.: 81 – 83 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.59;



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.25 (*m*, 16 H, H-aromat.), 7.08 – 7.00 (*m*, 4 H, H-aromat.), 5.04 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}'} = 10.4$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 5.02 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.7$, H-1), 4.95 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}'} = 11.5$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.81 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}'} = 10.4$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.75 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}'} = 11.5$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.58 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}'} = 12.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.55 (*d*, 1 H, $^2J_{\text{H},\text{H}'} = 12.0$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 3.81 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.7$ & $^2J_{6',6} = 10.5$, H-6"), 3.73 – 3.65 (*m*, 3 H, H-2 & H-6' & H-4), 3.58 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 3.7$ & $^3J_{5,4} = 9.6$ & $^3J_{5,6'} = 5.7$, H-5), 3.54 (*dd*, 1 H, $^3J_{3,2} = 8.9$ & $^3J_{3,4} = 8.9$, H-3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 157.3 (C(ar(ipso; OPh))), 138.1 (C(ar(ipso; OBn))), 138.0 (C(ar(ipso; OBn))), 138.0 (C(ar(ipso; OBn))), 129.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 122.7 (C(ar)), 116.8 (C(ar)), 101.7 (C1), 84.0 (C3), 81.4 (C5), 75.3 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.9 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.4 (C2), 73.6 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 71.3 (C4), 70.1 (C6) ppm;

IR (KBr): ν = 3342 *m*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2910 *m*, 2866 *m*, 1600 *m*, 1590 *m*, 1495 *s*, 1453 *m*, 1390 *m*, 1357 *m*, 1309 *m*, 1275 *m*, 1241 *s*, 1148 *m*, 1094 *s*, 1066 *s*, 1028 *m*, 965 *m*, 908 *m*, 882 *w*, 832 *w*, 746 *s*, 732 *m*, 695 *m*, 686 *m*, 668 *m*, 541 *w*, 511 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 224.70$ nm, $\log \epsilon = 4.51$; $\lambda_{\text{max}2} = 283.96$ nm, $\log \epsilon = 3.22$ (2.8 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -41.70$ ° ($c = 0.42$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 544.1 (M + NH_4 , 100), 549.2 (M + Na, 30), 1074.5 (M₂ + Na, 30);

MS (ESI – *MeOH* + LiClO_4): m/z (%) = 533.3 (M + Li, 100), 1058.7 (M₂ + Li, 50).

Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-xylo-hex-4-ulopyranosid (138)

In Analogie zur Literatur^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (1.70 ml; 1.87 g; 23.92 mmol; 312 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (16.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (2.40 ml; 3.57 g; 16.98 mmol, 221 %) wird gelöst in Dichlormethan (4.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Dann wird **137** (4.04 g; 7.67 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (16.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Danach wird Triethylamin

(4.4 ml; 3.19 g; 31.57 mmol; 411 %) gelöst in Dichlormethan (16.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: $45\text{ }^{\circ}\text{C}$). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 3.92 g (7.47 mmol; 97.4 %) **138** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **138**:

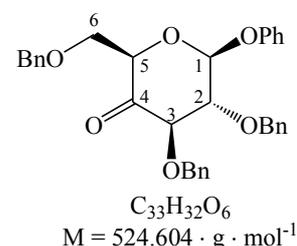
literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.40 (Keton);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0 (Hydrat);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.78 (Keton);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.24 (Hydrat);



Es handelt sich um eine Mischung aus Keton und Hydrat, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

IR (Film): $\nu = 3064\text{ }m$, $3032\text{ }m$, $2925\text{ }m$, $1732\text{ }m$, $1622\text{ }s$, $1496\text{ }m$, $1455\text{ }s$, $1361\text{ }m$, $1270\text{ }s$, $1184\text{ }s$, $1072\text{ }s$, $1028\text{ }s$, $848\text{ }m$, $739\text{ }s$, $698\text{ }s$, $600\text{ }w$, $512\text{ }m\text{ cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 227.71\text{ nm}$, $\log\epsilon = 4.50$; $\lambda_{\text{max}2} = 293.27\text{ nm}$, $\log\epsilon = 3.93$ (3.0 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -7.86\text{ }^{\circ}$ (c = 0.36 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 524.9 (M + H, 7), 542.1 (M + NH_4 , 27), 547.1 (M + Na, 4), 579.1 (M + Na, MeOH, 100), 1070.7 (M_2 + Na, 47);

MS (ESI – MeOH + LiClO_4): m / z (%) = 531.2 (M + Li, 42), 563.1 (M + Li, MeOH, 100).

Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (**139**)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **138** (2.00 mg; 3.80 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (20.0 ml) gelöst und auf einer Temperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird langsam DAST (3.31 ml; 3.86 g; 22.79 mmol; 600 %) zugetropft. Dann wird vier Stunden bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt.

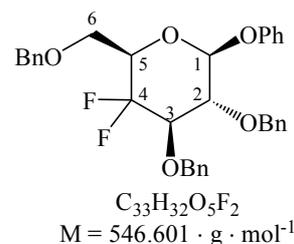
Danach wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, trockenes Methanol (20.0 ml) wird langsam zugetropft und es

wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (100 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 2.07 g (3.79 mmol; 39.0 %) **139** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **139**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.43;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.19 (*m*, 15 H, H-aromat.), 7.03 – 6.94 (*m*, 5 H, H-aromat.), 4.96 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.8, H-1), 4.92 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.7, CH'₂(OBn)), 4.85 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.4, CH'₂(OBn)), 4.75 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.4, CH'₂(OBn)), 4.73 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.7, CH'₂(OBn)), 4.54 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.8, CH'₂(OBn)), 4.47 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.8, CH'₂(OBn)), 3.93 – 3.66 (*m*, 5 H, H-6' & H-5 & H-2 & H-3 & H-6'') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 157.1 (C(ar(ipso; OPh))), 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 129.6 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 123.1 (C(ar)), 118.0 (*dd*, ¹J_{4,F} = 251.7 & ¹J_{4,F} = 254.6, C4), 116.9 (C(ar)), 101.2 (C1), 80.1 (*d*, ³J_{2,F} = 9.3, C2), 79.8 (*dd*, ²J_{3,F} = 19.4 & ²J_{3,F} = 19.7, C3), 75.6 (CH₂(OBn)), 75.5 (CH₂(OBn)), 74.3 (*dd*, ²J_{5,F} = 22.5 & ²J_{5,F} = 29.0, C5), 73.8 (CH₂(OBn)), 66.4 (*d*, ³J_{6,F} = 4.7, C6) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -116.64 (*dd*, 1 F, ³J_{F',3} = 6.3 & ²J_{F',F'} = 249.5, F''), -131.98 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',3} = 20.5 & ³J_{F',5} = 20.5 & ²J_{F',F'} = 249.5, F') ppm;

IR (Film): ν = 3089 *m*, 3064 *m*, 3032 *s*, 2919 *s*, 2873 *s*, 1953 *m*, 1875 *w*, 1811 *w*, 1746 *m*, 1600 *s*, 1590 *s*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1361 *s*, 1314 *m*, 1227 *s*, 1072 *s*, 1029 *s*, 911 *m*, 852 *m*, 754 *s*, 697 *s*, 606 *m*, 508 *m*, 464 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 225.18 nm, logε = 4.57; λ_{max2} = 285.22 nm, logε = 3.68 (3.3 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -41.87 ° (c = 0.54 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m* / *z* (%) = 564.1 (M + NH₄, 100), 569.2 (M + Na, 50), 1114.3 (M₂ + Na, 13);

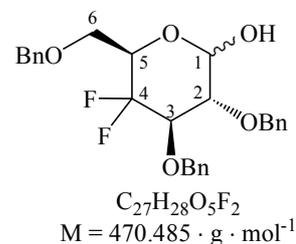
MS (ESI – *MeOH* + LiClO₄): *m* / *z* (%) = 553.2 (M + Li, 100).

6.4.5 Versuch der Darstellung von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-D-xylohexopyranose (140)

Versuch der Darstellung von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-D-xylohexopyranose (140)

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **139** (20 mg; 0.09 mmol; 100 %) bei Raumtemperatur in Eisessig (0.86 ml) und 4 N Schwefelsäure (0.48 ml) (Verhältnis Eisessig : 4 N Schwefelsäure = 3.2 : 1.8) gelöst. Anschließend wird die Reaktionslösung auf eine Temperatur von 85 °C erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **139** statt.



6.4.6 Versuch der Darstellung von Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor-L-threo-hex-5-ulosonat (143)

Phenyl-4-desoxy-4,4-difluor-β-D-xylohexopyranosid (141)

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **139** (900 mg; 1.65 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (70 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 3.00 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 450 mg (1.63 mmol; 98.9 %) **141** als weißen Feststoff.

Daten zu **141**:

literaturunbekannt

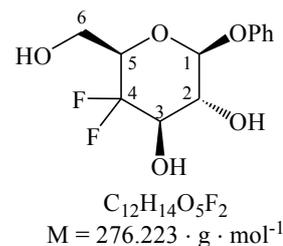
Smp.: 187 – 188 °C;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.96;

1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.30 - 7.26$ (*m*, 2 H, H-aromat.),

$7.12 - 7.10$ (*m*, 2 H, H-aromat.), $7.03 - 7.00$ (*m*, 1 H, H-aromat.),

5.02 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.8$, H-1), $3.92 - 3.62$ (*m*, 5 H, H-2 & H-3 & H-5 & H-6" & H-6')



^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 159.1$ (C(ar(ipso; OPh))), 130.5 (C(ar)), 123.9 (C(ar)), 119.4 (*dd*, $^1J_{4,\text{F}} = 251.2$ & $^1J_{4,\text{F}} = 248.9$, C4), 118.1 (C(ar)), 102.3 (C1), 76.5 (*dd*, $^3J_{2,\text{F}} = 22.8$ & $^3J_{2,\text{F}} = 29.2$, C2), 74.6 – 74.0 (*m*, C3 & C5), 59.6 (*d*, $^3J_{6,\text{F}} = 5.2$, C6) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -121.69$ (*dd*, 1F, $^3J_{\text{F}''',3} = 7.2$ & $^2J_{\text{F}''',\text{F}} = 248.3$, F'''), -136.73 (*ddd*, 1F, $^3J_{\text{F}',3} = 21.7$ & $^3J_{\text{F}',5} = 21.7$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}} = 248.3$, F') ppm;

IR (KBr): $\nu = 3406$ *s*, 2933 *m*, 1601 *m*, 1495 *m*, 1391 *m*, 1232 *m*, 1098 *s*, 1049 *m*, 899 *w*, 857 *w*, 756 *m*, 693 *m*, 582 *w*, 510 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 213.65$ nm, $\log \epsilon = 3.19$; $\lambda_{\text{max}2} = 228.32$ nm, $\log \epsilon = 3.76$; $\lambda_{\text{max}3} = 285.60$ nm, $\log \epsilon = 2.88$; $\lambda_{\text{max}4} = 292.12$ nm, $\log \epsilon = 2.78$ (2.9 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -27.64$ ° ($c = 0.28$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*): m/z (%) = 299.4 (M + Na, 100), 434.2 ((M₃ + K,H)²⁺, 20), 574.6 (M₂ + Na, 10).

Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid (142)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **141** (790 mg; 3.04 mmol; 100 %) in Pyridin vorgelegt (30 ml) und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (1.16 ml; 1.26 g; 12.14 mmol; 400 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für weitere 24 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / *n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 1.00 g (2.49 mmol; 86.9 %) **142** als weißen Feststoff.

Daten zu **142**:

literaturunbekannt

Smp.: 150 – 151 °C;

DC R_f (*n*-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.70;

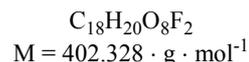
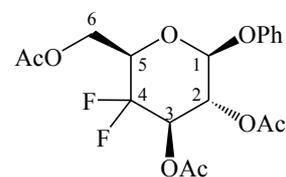
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ – 7.28 (*m*, 2 H, H-aromat.),

7.10 – 7.07 (*m*, 1 H, H-aromat.), 7.00 – 6.98 (*m*, 2 H, H-aromat.),

5.46 – 5.35 (*m*, 2 H, H-3 & H-2), 5.13 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 7.8$, H-1), 4.48 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.4$ &

$^2J_{6',6'} = 12.0$, H-6''), 4.37 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 7.8$ & $^2J_{6',6'} = 12.0$, H-6'), 4.04 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6'} = 3.4$ &

$^3J_{5,\text{F}} = 21.7$ & $^3J_{5,6'} = 7.8$, H-5), 2.09 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.08 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.06 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;



6.4 Darstellung und Umsetzung von C4 difluorierten Glycosiden

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0$ (C=O (OAc)), 169.6 (C=O (OAc)), 169.0 (C=O (OAc)), 156.6 (C(ar(ipso; OPh))), 129.6 (C(ar)), 129.5 (C(ar)), 123.6 (C(ar)), 117.7 (*dd*, $^1J_{4,\text{F}} = 255.9$ & $^1J_{4,\text{F}} = 255.9$, C4), 117.0 (C(ar)), 116.8 (C(ar)), 99.0 (C1), 72.2 (*dd*, $^2J_{5,\text{F}} = 23.0$ & $^2J_{5,\text{F}} = 27.9$, C5), 70.3 – 69.9 (*m*, C2 & C3), 59.7 (*d*, $^3J_{6,\text{F}} = 4.8$, C6), 20.5 (CH_3 (OAc)), 20.5 (CH_3 (OAc)), 20.4 (CH_3 (OAc)) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -119.09$ (*dd*, 1 F, $^3J_{\text{F}''',\text{F}} = 5.3$ & $^2J_{\text{F}''',\text{F}} = 251.0$, F'''), -130.70 (*ddd*, 1 F, $^3J_{\text{F}',\text{F}} = 21.7$ & $^3J_{\text{F}',\text{F}} = 21.1$ & $^2J_{\text{F}',\text{F}} = 251.0$, F')

IR (Film): $\nu = 2929$ *m*, 1760 *s*, 1591 *s*, 1494 *s*, 1372 *s*, 1220 *s*, 1050 *s*, 898 *m*, 838 *m*, 758 *m*, 693 *m*, 624 *m*, 595 *m*, 562 *w*, 530 *m*, 496 *m*, 425 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 225.89$ nm, $\log \epsilon = 3.98$; $\lambda_{\text{max}2} = 284.69$ nm, $\log \epsilon = 4.04$; $\lambda_{\text{max}3} = 291.42$ nm, $\log \epsilon = 2.94$ (6.9 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -38.75^\circ$ ($c = 0.66$ g / 100 ml; CHCl_3);

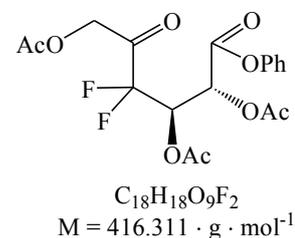
MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 420.3 (M + NH_4 , 72), 425.4 (M + Na, 76), 826.6 (M₂ + Na, 100).

Versuch der Darstellung von Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor-L-threo-hex-5-ulosonat (143)

Essigsäure (19.0 ml) und Essigsäureanhydrid (2.0 ml) werden unter Argonschutzgasatmosphäre vorgelegt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Zu **142** (1.00 g; 2.49 mmol; 100 %) wird in Analogie zur Literatur ^{[130], [131]} die oben beschriebene Lösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid gegeben und zehn Minuten unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Anschließend wird langsam frisch gemörstertes Chrom(VI)oxid (0.640 g · g⁻¹; 640 mg) zugegeben und die entstehende, nun dunkelrote Suspension wird eineinhalb Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird die Suspension über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es wird dreimal mit Essigsäureethylester (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **142**.



6.5 Darstellung und Umsetzung von C6 difluorierten Glycosiden

6.5.1 Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid (149)

Methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (144)

Eine Lösung von Methyl- α -D-glucopyranosid **5** (9.71 g; 50.00 mmol; 100 %) und Dimethylaminopyridin (DMAP) (1.02 g; 8.35 mmol; 17 %) in absolutem Pyridin (100 ml) wird portionsweise mit Tritylchlorid (Triphenylchlormethan) (17.42 g; 62.50 mmol; 125 %) versetzt. Die Lösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt ^{[118], [132], [133]}.

Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (200 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (150 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 13.44 g (30.79 mmol; 61.6 %) **144** als weißen Feststoff.

Daten zu **144**:

Smp.: 153 – 155 °C (Lit.^[248] 156 – 157 °C; Lit.^[249] 151 – 152 °C);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.53;

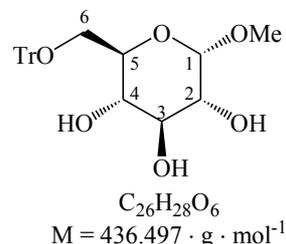
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.44 (*m*, 5 H, H-aromat.), 7.33 – 7.22 (*m*, 10 H, H-aromat.), 4.77 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.8, H-1), 3.70 – 3.64 (*m*, 2 H, H-5 & H-4), 3.52 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.8 & ³J_{2,3} = 8.5, H-2), 3.50 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 8.5 & ³J_{3,4} = 8.5, H-3), 3.43 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.41 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.8 & ²J_{6'',6'} = 10.0, H-6''), 3.37 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.1 & ²J_{6'',6'} = 10.0, H-6') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.6 (C(ar(ipso; Trityl))), 128.6 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 99.0 (C1), 87.1 (CPh₃ (Trityl)), 74.7 (C5), 72.2 (C2), 71.9 (C3), 69.8 (C4), 64.0 (C6), 55.3 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): ν = 3405 *s*, 3059 *s*, 2927 *s*, 1962 *m*, 1737 *m*, 1597 *m*, 1491 *s*, 1449 *s*, 1371 *s*, 1224 *s*, 1192 *s*, 1152 *s*, 1050 *s*, 900 *s*, 853 *m*, 765 *s*, 747 *s*, 708 *s*, 648 *m*, 633 *s*, 554 *s*, 440 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 215.33 nm, log ϵ = 4.50 (2.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm;

$[\alpha]_D^{20}$ = +55.68 ° (c = 0.45 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[248]: $[\alpha]_D^{16}$ = +86.3 ° (Pyridin); Lit.^[249]:



$[\alpha]_D^{26} = +83^\circ$ ($c = 1 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; *Essigsäureethylester*); Lit.^[250]: $[\alpha]_D^{20} = +59.4^\circ$ ($c = 0.7 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; CHCl_3); Lit.^[251]: $[\alpha]_D^{20} = +59.4^\circ$ ($c = 0.7 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 243.3 (Trityl, 16), 459.3 (M + Na, 18), 895.1 (M_2 + Na, 100).

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (145)

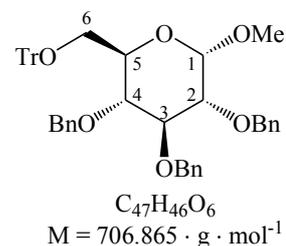
In Analogie zur Literatur^{[118], [132], [133]} wird **144** (13.44 g; 30.79 mmol; 100 %) in absolutem Dimethylformamid (150 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0°C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (4.62 g; 15.40 mmol; 500 %) zur Lösung gegeben. Diese Reaktionslösung wird eine Stunde bei einer Temperatur von 0°C , und weitere eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung abermals auf 0°C gekühlt und Benzylbromid (14.73 ml; 21.06 g; 12.32 mmol; 400 %) wird langsam zugetropft. Das Kühlmittel wird entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird für weitere drei Stunden gerührt.

Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (70 ml) und 30minütiges Rühren vernichtet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45°C). Der so erhaltene ölige rotbraune Rückstand wird in Diethylether (300 ml) aufgenommen und mit Wasser (150 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45°C).

Das so erhaltene Rohprodukt (27.28 g) wird ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

Daten zu **145**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.73;



Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (146)

Das Rohprodukt von **145** (27.28 g) wird in Methanol (200 ml) und Methylenchlorid (100 ml) (2 : 1) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von p-Toluensulfonsäure-Monohydrat (1.36 g) auf $\text{pH} \approx 1$ eingestellt und die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt^{[169], [118]}.

Anschließend wird mit N-Methylmorpholin (alternativ: Triethylamin) neutralisiert. Das

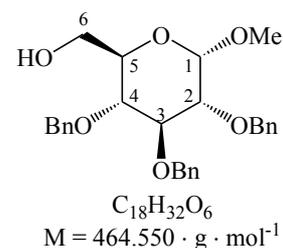
Lösungsmittels wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der Rückstand wird in Diethylether (300 ml) aufgenommen und die etherische Phase einmal mit Wasser (150 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden abschließend mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (150 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und der so erhaltene Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan/Ethylacetat 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 13.20 g [28.42 mmol; 92.3 % (bezogen auf **144**)] **146** als weißen Feststoff.

Daten zu **146**

Smp.: 62 – 65 °C (Lit.^[252] 62 – 65 °C, Lit.^[253] 54 – 55 °C, Lit.^[196] 53 – 54 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.29;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.27 (*m*, 15 H, H-aromat.),

4.98 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH₂(OBn)), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH₂(OBn)), 4.83 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH₂(OBn)), 4.79 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.1, CH₂(OBn)), 4.66 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.1, CH₂(OBn)), 4.64 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH₂(OBn)), 4.57 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6, H-1), 4.00 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.3 & ³J_{3,4} = 9.3, H-3), 3.76 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.6 & ²J_{6',6''} = 11.7, H-6''), 3.69 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.0 & ²J_{6',6''} = 11.7, H-6'), 3.65 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.6 & ³J_{5,4} = 9.3 & ³J_{5,6'} = 4.0, H-5), 3.52 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.3 & ³J_{4,5} = 9.3, H-4), 3.50 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.6 & ³J_{2,3} = 9.3, H-2), 3.36 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.7 (C(ar(ipso; OBn))), 138.1 (C(ar(ipso; OBn))), 138.1 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 98.2 (C1), 82.0 (C3), 78.0 (C4), 77.4 (C2), 75.7 (CH₂(OBn)), 75.0 (CH₂(OBn)), 73.4 (CH₂(OBn)), 70.7 (C5), 61.9 (C6), 55.2 (OCH₃) ppm;

IR (Film): ν = 3474 *s*, 3088 *m*, 3063 *s*, 3031 *s*, 2924 *s*, 1954 *m*, 1877 *m*, 1811 *m*, 1729 *m*, 1605 *m*, 1586 *m*, 1497 *s*, 1454 *s*, 1361 *s*, 1329 *s*, 1193 *s*, 1160 *s*, 1072 *s*, 911 *s*, 845 *m*, 739 *s*, 698 *s*, 608 *s*, 530 *m*, 461 *s* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 215.00 nm, log ε = 4.55; λ_{max2} = 224.81 nm, log ε = 4.33 (3.1 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +22.40 ° (c = 1.1 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[228]: [α]_D²⁰ = +19.2 °; Lit.^[254]: [α]_D²⁰ = +24.7 °; Lit.^[252]: [α]_D²⁰ = +22.7 °; Lit.^[253]: [α]_D²⁰ = +23.8 °; Lit.^[196]: [α]_D²⁰ = +22.5 °;

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 482.2 (M + NH₄, 100), 487.4 (M + Na, 62), 716.1

$((M_3 + K, H)^{2+}, 27)$, 950.8 ($M_2 + Na$, 84).

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-gluco-hexodialdo-1,5-pyranosid (147)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (0.93 g; 11.96 mmol; 556 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (8.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (1.99 ml; 1.78 g; 8.49 mmol, 394 %) wird gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wird **146** (1.00 g; 2.15 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wird Triethylamin (2.2 ml; 1.60 g; 15.78 mmol; 733 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 810 mg (1.75 mmol; 81.3 %) **147** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **147**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.50 – 0.33;

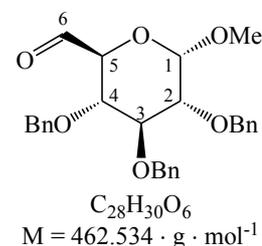
Es handelt sich um eine Mischung aus Keton und Hydrat, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

IR (Film): $\nu = 3031 m, 2932 s, 1704 s, 1640 w, 1497 w, 1454 s, 1383 m, 1096 s, 739 m, 698 m$ cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 226.27$ nm, $\log \epsilon = 4.39$; $\lambda_{max2} = 276.05$ nm, $\log \epsilon = 3.62$ (3.4 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +55.97^\circ$ (c = 0.34 g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 498.1 (M + NH_4, H_2O), 503.3 (M + Na, H_2O , 15), 512.1 (M + $NH_4, MeOH$, 70), 517.3 (M + $Na, MeOH$, 100);



MS (ESI – MeOH + LiClO₄): m/z (%) = 469.5 (M + Li, 5), 487.3 (M + Li, H₂O, 15), 501.3 (M + Li, MeOH, 100).

Methyl-(6S)-3,4,5-tri-O-benzyl-L-threo-hex-2-enodialdo-6,2-pyranosid (148)

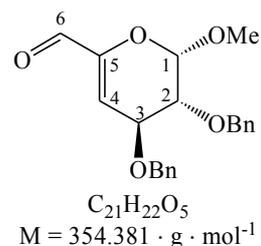
Die Lagerung der Verbindung **147** bei Raumtemperatur führt durch Eliminierung und zu Methyl-(6S)-3,4,5-tri-O-benzyl-L-threo-hex-2-enodialdo-6,2-pyranosid **148** als farblosem Öl.

Daten zu **148**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.50 – 0.33;

Es handelt sich um eine Mischung aus Keton und Hydrat, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.



IR (Film): ν = 3450 *m*, 3063 *m*, 3030 *s*, 2923 *s*, 1720 *s*, 1603 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1370 *s*, 1274 *s*, 1072 *s*, 914 *w*, 739 *s*, 698 *s*, 608 *w*, 462 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 220.00 nm, log ϵ = 4.38 (3.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = +36.47 ° (c = 0.33 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 404.2 (M + NH₄, MeOH, 48), 409.3 (M + Na, MeOH, 94), 794.9 (M₂ + Na, (MeOH)₂, 100);

MS (ESI – EtOH; + Modus): m/z (%) = 377.3 (M + Na, 36), 423.4 (M + Na, EtOH, 100), 730.9 (M₂ + Na, 25), 776.8 (M₂ + Na, EtOH, 20), 822.9 (M₂ + Na, (EtOH)₂, 62).

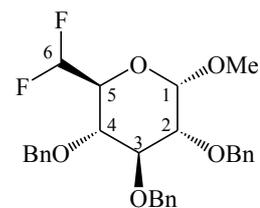
Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucofuranosid (149)

In Analogie zur Literatur ^[102] wird **147** (1.00 g; 2.16 mmol; 100 %) in Dichlormethan (40 ml) gelöst und DAST (446 μ l; 549 mg; 3.24 mmol; 150 %) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (5.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (100 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 529 mg (1.09 mmol; 50.8 %) **149** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **149**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.80;



C₂₈H₃₀O₅F₂
M = 484.532 · g · mol⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.23 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.89 (*dd*, 1 H, ²J_{6,F'} = 54.4 & ²J_{6,F''} = 54.5, H-6), 4.99 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH'₂(OBn)), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH₂(OBn)), 4.81 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.8, CH'₂(OBn)), 4.79 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.0, CH'₂(OBn)), 4.64 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.0, CH₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.5, H-1), 4.59 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.8, CH₂(OBn)), 4.00 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.2 & ³J_{4,5} = 9.2, H-4), 3.84 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,F'} = 8.8 & ³J_{5,4} = 9.2 & ³J_{5,F''} = 18.8, H-5), 3.57 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.7 & ³J_{3,4} = 9.2, H-3), 3.53 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.5 & ³J_{2,3} = 9.7, H-2), 3.38 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34 – 7.20 (*m*, 15 H, H-aromat.), 6.15 (*dd*, 1 H, ²J_{6,F'} = 53.7 & ²J_{6,F''} = 53.7, H-6), 4.93 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 3.4, H-1), 4.83 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.2, CH'₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH'₂(OBn)), 4.69 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.2, CH₂(OBn)), 4.66 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.9, CH'₂(OBn)), 4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.9, CH₂(OBn)), 4.58 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 11.0, CH₂(OBn)), 3.79 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.3 & ³J_{4,5} = 9.3, H-4), 3.72 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,F'} = 8.6 & ³J_{5,4} = 9.3 & ³J_{5,F''} = 18.6, H-5), 3.50 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 3.4 & ³J_{2,3} = 6.5, H-2), 3.48 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 6.5 & ³J_{3,4} = 9.3, H-3), 3.30 (*s*, 3 H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 128.8 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 113.7 (*dd*, ¹J_{6,F} = 247.3 & ¹J_{6,F} = 243.9, C6), 98.2 (C1), 81.7 (C4), 79.5 (C2), 77.2 (C3), 75.8 (CH₂(OBn)), 75.1 (CH₂(OBn)), 73.5 (CH₂(OBn)), 68.8 (*dd*, ²J_{5,F} = 19.9 & ²J_{5,F} = 20.2, C5), 55.4 (OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 138.2 (C(ar(ipso; OBn))), 138.7 (C(ar(ipso; OBn))), 138.3 (C(ar(ipso; OBn))), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 113.6 (*dd*, ¹J_{6,F} = 247.3 & ¹J_{6,F} = 243.9, C6), 97.4 (C1), 81.2 (C4), 79.5 (C2), 76.8 (C3), 75.0 (CH₂(OBn)), 74.4 (CH₂(OBn)), 72.0 (CH₂(OBn)), 68.1 (*dd*, ²J_{5,F} = 19.9 & ²J_{5,F} = 20.2, C5), 55.3 (OCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -132.46 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',5} = 8.81 & ²J_{F',6} = 54.4 & ²J_{F',F''} = 283.4, F''), -134.97 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',5} = 18.3 & ²J_{F',6} = 54.5 & ²J_{F',F''} = 283.4, F') ppm;

IR (Film): ν = 3388 *m*, 3089 *m*, 3064 *s*, 3032 *s*, 3005 *m*, 2919 *s*, 1954 *m*, 1877 *w*, 1811 *w*, 1732 *m*, 1606 *m*, 1586 *m*, 1497 *s*, 1454 *s*, 1404 *s*, 1361 *s*, 1328 *s*, 1196 *s*, 1156 *s*, 1051 *s*, 918 *m*, 821 *m*, 788 *m*, 737 *s*, 697 *s*, 631 *m*, 554 *m*, 531 *m*, 463 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.04 nm, logε = 4.39 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +10.46^\circ$ ($c = 0.45$ g / 100 ml; $CHCl_3$); Lit.^[255]: $[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$ ($c = 0.1$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 502.1 (M + NH_4 , 100), 507.2 (M + Na, 55), 990.5 (M₂ + Na, 20).

Methyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-dideoxy-6,6-difluor-β-L-threo-hex-4-enopyranosid (150)

Verbindung **150** entsteht bei der Umsetzung von **148** als Hauptprodukt sowie bei der Darstellung von **149** als Nebenprodukt als farbloses Öl.

Daten zu **150**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.80;

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37 - 7.27$ (*m*, 10 H, H-aromat.), 5.90 (*t*, 1 H, ² $J_{6,F} = 54.4$, H-6), 5.34 (*m*, 1 H, H-4), 4.89 (*d*, 1 H, ³ $J_{1,2} = 2.5$, H-1), 4.80 (*d*, 1 H, ² $J_{H',H''} = 12.2$, $CH'_2(OBn)$), 4.73 (*d*, 1 H, ² $J_{H',H''} = 12.2$, $CH''_2(OBn)$), 4.65 (*m*, 2 H, 1 H, $CH''_2(OBn)$ & $CH'_2(OBn)$), 4.27 (*m*, 1 H, H-3), 3.79 (*dd*, 1 H, ³ $J_{2,1} = 2.5$ & ³ $J_{2,3} = 7.3$, H-2), 3.48 (*s*, 3 H, OCH_3) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 143.9$ (*dd*, ² $J_{5,F} = 23.5$ & ² $J_{5,F} = 24.0$, C5), 138.0 (C(ar(ipso; OBn))), 137.9 (C(ar(ipso; OBn))), 137.9 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 110.4 (*dd*, ¹ $J_{6,F} = 239.4$ & ¹ $J_{6,F} = 239.3$, C6), 102.6 (*dd*, ³ $J_{6,F} = 6.0$ & ³ $J_{6,F} = 6.0$, C4), 99.9 (C1), 76.0 (C2), 73.3 ($CH_2(OBn)$), 72.7 (C3), 71.8 (*d*, ⁵ $J_{CH_2(OBn),F} = 10.6$, ($CH_2(OBn)$), 56.7 (OCH_3) ppm;

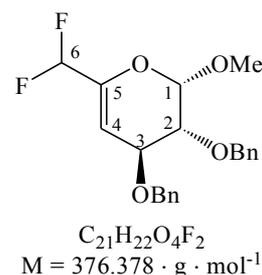
¹⁹F-NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -122.94$ (*d*, 2 F, ² $J_{F,6} = 54.4$, F);

IR (Film): $\nu = 3442$ *m*, 3065 *m*, 3032 *s*, 2934 *s*, 1724 *w*, 1694 *s*, 1600 *w*, 1585 *m*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1385 *s*, 1346 *s*, 1278 *s*, 1197 *s*, 1158 *s*, 1106 *s*, 1049 *s*, 925 *m*, 811 *m*, 739 *s*, 698 *s*, 650 *m*, 608 *m*, 536 *m*, 462 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{max1} = 218.00$ nm, $\log \epsilon = 4.46$ (3.4 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

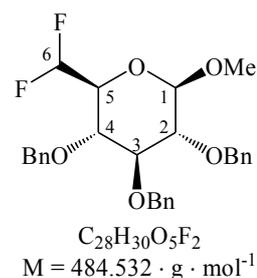
$[\alpha]_D^{20} = +118.89^\circ$ ($c = 0.51$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 394.3 (M + NH_4 , 100), 399.3 (M + Na, 88), 774.7 (M₂ + Na, 64).



6.5.2 Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor-β-D-glucopyranosid (155)

Siehe Anhang (Abschnitt 9, S. 342 - 346).



6.5.3 Darstellung von 1,6-Dideoxy-6,6-difluor-nojirimycin (162)

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α,β -D-glucopyranose (156)

In Analogie zur Literatur ^{[119], [120]} wird **149** (350 mg; 7.22 mmol; 100 %) in einer Mischung von Essigsäure und 4 N Schwefelsäure (Verhältnis: 3.2 : 1.8; 2.56 ml : 1.44 ml) vorgelegt und langsam auf eine Temperatur von 85 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wird 9 Tage bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gekühlt und langsam in eine heftig gerührte eisgekühlte, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 ml) gegeben.

Nach Erreichen von Raumtemperatur wird viermal mit Chloroform (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Die so erhaltene Mischung von Rohprodukten (Mischung aus α - und β -Anomer) wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

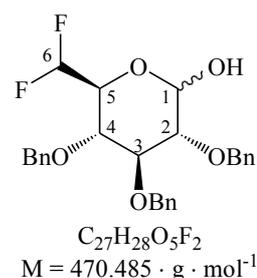
Man erhält 270 mg (0.57 mmol; 79.5 %) **156** als weißen Feststoff.

Daten zu **156**:

Smp.: 118 – 120 °C

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.72 (1. Anomer);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.66 (2. Anomer);



Das zweite Anomer kann nach der säulenchromatographischen Aufreinigung nicht isoliert werden. DC-Versuche zeigen, daß die beiden Anomere bereits unter schwach sauren Bedingungen Gleichgewichte verschiedener Verhältnisse miteinander bilden.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.29 - 7.17$ (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.84 (*dd*, 1 H, $^2J_{6,F} = 54.1$ & $^2J_{6,H} = 54.1$, H-6), 5.17 (*d*, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.89 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H''} = 10.9$, $CH''_2(OBn)$), 4.81 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H''} = 10.8$, $CH''_2(OBn)$), 4.77 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H''} = 10.9$, $CH_2(OBn)$), 4.71 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H''} = 11.8$, $CH''_2(OBn)$), 4.61 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H''} = 11.8$, $CH_2(OBn)$), 4.55 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H''} = 10.8$, $CH_2(OBn)$), 4.07 (*dd*, 1 H, $^3J_{3,2} = 9.4$ & $^3J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.94 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 9.2$ & $^3J_{4,5} = 9.2$, H-4), 3.54 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,4} = 9.2$ & $^3J_{5,F} = 9.9$, $^3J_{5,H} = 16.8$, H-5), 3.50 (*dd*, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ & $^3J_{2,3}$

= 9.4, H-2) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 130.8 (C(ar)), 128.8 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 113.9 (*dd*, $^1J_{6,F} = 242.8$ & $^1J_{6,F} = 242.8$, C6), 91.3 (C1), 81.2 (C2), 79.7 (C4), 75.8 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 75.1 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.5 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 71.8 (C3), 69.3 (*dd*, $^2J_{5,F} = 20.3$ & $^2J_{5,F} = 20.3$, C5) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): δ = -132.23 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',5} = 9.9$ & $^2J_{F',6} = 54.1$ & $^2J_{F',F} = 283.1$, F"), -134.20 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F,5} = 16.8$ & $^2J_{F,6} = 54.1$ & $^2J_{F,F} = 283.1$, F') ppm;

IR (KBr): ν = 3425 *s*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2918 *m*, 1748 *w*, 1607 *w*, 1498 *m*, 1454 *m*, 1364 *m*, 1328 *m*, 1218 *m*, 1157 *m*, 1132 *m*, 1098 *m*, 1040 *s*, 910 *w*, 792 *w*, 728 *m*, 694 *m*, 632 *m*, 552 *w*, 528 *w*, 458 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 220.0$ nm, $\log \epsilon = 4.58$ (3.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +3.32$ ° (c = 0.35 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 488.3 (M + NH_4 , 100), 493.3 (M + Na, 23), 962.8 (M₂ + Na, 52).

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor-D-glucitol (157)

In Analogie zur Literatur^[144] wird **156** (370 mg; 0.79 mmol; 100 %) in absolutem THF (20 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Dann wird Lithiumaluminiumhydrid (118 mg; 3.15 mmol; 400 %) portionsweise zugegeben und die entstehende Suspension wird für 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird erneut auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt und nicht umgesetztes Lithiumaluminiumhydrid wird durch tropfenweise Zugabe von absolutem Methanol (1 ml) vernichtet. Die entstehende Lösung wird zehn Minuten bei 0 °C und weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser (30 ml) gewaschen und die wäßrige Phase wird viermal mit Dichlormethan (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

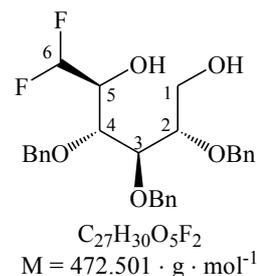
Man erhält 370 mg (0.78 mmol; 99.6 %) **157** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **157**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.12;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.26 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.84 (*ddd*, 1 H, ³J_{6,5} = 2.7 & ²J_{6,F'} = 54.9 & ²J_{6,F''} = 54.9, H-6), 4.70 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H''} = 11.3, CH''₂(OBn)), 4.65 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.65 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.3, CH'₂(OBn)), 4.57 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.01 (*dddd*, 1 H, ³J_{5,6} = 2.7 & ³J_{5,4} = 7.1 & ³J_{5,F'} = 9.0 & ³J_{5,F''} = 16.3, H-5), 3.90 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 7.1 & ³J_{3,4} = 4.2, H-3), 3.85 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 4.2 & ³J_{4,5} = 7.1, H-4), 3.81 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1'} = 4.5 & ³J_{2,1''} = 4.7 & ³J_{2,3} = 7.1, H-2), 3.79 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 4.7 & ²J_{1',1'} = 11.9, H-1''), 3.64 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 4.5 & ²J_{1',1'} = 11.9, H-1')



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 115.1 (*dd*, ¹J_{6,F} = 243.3 & ¹J_{6,F} = 243.7, C6), 78.7 (C3), 78.6 (C4), 75.9 (C2), 74.4 (CH₂(OBn)), 73.2 (CH₂(OBn)), 73.2 (CH₂(OBn)), 70.8 (*dd*, ²J_{5,F} = 21.6 & ²J_{5,F} = 21.5, C5), 61.6 (C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -130.80 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',5} = 9.0 & ²J_{F',6} = 54.9 & ²J_{F',F'} = 286.5, F''), -133.28 (*ddd*, 1 F, ³J_{F',5} = 16.3 & ²J_{F',6} = 55.9 & ²J_{F',F'} = 286.5, F')

IR (KBr): ν = 3418 *m*, 3064 *m*, 3032 *m*, 2929 *m*, 1704 *m*, 1604 *m*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1398 *m*, 1211 *m*, 1059 *s*, 1028 *s*, 915 *w*, 737 *m*, 699 *s*, 606 *w*, 462 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 228.0 nm, log ε = 4.09 (3.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +5.23 ° (c = 0.74 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 473.2 (M + H, 5), 490.3 (M + NH₄, 16), 495.4 (M + Na, 38), 966.8 (M₂ + Na, 100).

Versuch der Darstellung von 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor-D-xylo-hexos-5-ulose (158) - Darstellung von 3,4,5-Tri-O-benzyl-1-desoxy-1,1-difluor-L-sorbopyranose (159)

In Analogie zur Literatur^[151] wird **157** (420 mg; 0.89 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (10 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (1.13 g; 2.67 mmol; 300 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (40 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (40 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 360 mg (7.65 mmol; 86.1 %) **159** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **159**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.24;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.71;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.26 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.55 (*dd*, 1 H, ²J_{6,F'} = 55.3 & ²J_{6,F''} = 55.3, H-6), 4.98 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH''₂(OBn)), 4.86 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.7, CH''₂(OBn)), 4.82 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.9, CH''₂(OBn)), 4.72 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.7, CH''₂(OBn)), 4.69 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.7, CH''₂(OBn)), 4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 10.7, CH''₂(OBn)), 3.87 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 10.5 & ³J_{3,4} = 9.0, H-3), 3.81 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.5 & ²J_{1'',1'} = 11.0, H-1''), 3.75 (*m*, 1 H, H-4), 3.74 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 6.1 & ²J_{1'',1'} = 11.0, H-1'), 3.65 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 6.1 & ³J_{2,1'} = 5.5 & ³J_{2,3} = 10.5, H-2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.9 (C(ar(ipso; OBn))), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 128.6 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 113.6 (*dd*, ¹J_{6,F} = 249.2 & ¹J_{6,F} = 250.2, C6), 94.7 (*dd*, ²J_{5,F} = 24.0 & ²J_{5,F} = 29.7, C5), 82.6 (C3), 77.6 (C2), 77.3 (C4), 75.8 (CH₂(OBn)), 75.5 (CH₂(OBn)), 73.2 (CH₂(OBn)), 61.1 (C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -133.86 (*dd*, 1 F, ²J_{F'',6} = 55.1 & ²J_{F'',F'} = 283.4, F''), -138.35 (*dd*, 1 F, ²J_{F',6} = 55.5 & ²J_{F',F''} = 283.4, F')

IR (Film): ν = 2899 *w*, 1970 *w*, 1634 *m*, 1496 *w*, 1408 *w*, 1364 *w*, 1339 *w*, 1302 *w*, 1267 *w*, 1170 *m*, 1110 *w*, 965 *m*, 908 *m*, 677 *m*, 618 *m*, 604 *m*, 578 *s*, 510 *m*, 432 *m* cm⁻¹;

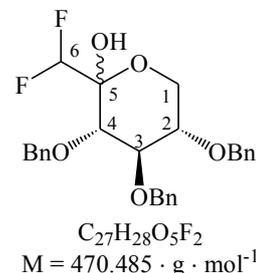
UV (Methanol): λ_{max1} = 226.64 nm, logε = 4.43; λ_{max2} = 308.00 nm, logε = 3.06 (3.3 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -25.09 ° (c = 0.26 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*): *m* / *z* (%) = 488.3 (M + NH₄, 70), 493.4 (M + Na, 100), 509.2 (M + K, 14), 567.3 (M + H₃(*MeOH*)₃, 18), 724.9 ((M₃ + K,H)²⁺, 27), 763.0 (Cluster²⁺, 30), 962.7 (M₂ + Na, 49).

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor-D-xylo-hexos-5-ulose (158)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (1.05 g; 13.53 mmol; 1142 %) unter



6.5 Darstellung und Umsetzung von C6 difluorierten Glycosiden

Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (9.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und wird Trifluoressigsäureanhydrid (1.91 ml; 1.95 g; 9.36 mmol, 789 %) gelöst in Dichlormethan (2.2 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird **157** (560 mg; 1.19 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (9.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird Triethylamin (2.46 ml; 1.81 g; 17.73 mmol; 150 %) gelöst in Dichlormethan (9.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (50 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: $45\text{ }^{\circ}\text{C}$). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 600 mg (Rohprodukt) **158** als farbloses bis leicht gelbes viskoses Öl.

Es handelt sich um eine Mischung aus Dicarbonylverbindung und den entsprechenden Hydraten, die aufgrund des sich sehr schnell einstellenden Gleichgewichtes säulenchromatographisch zwar gereinigt, nicht aber getrennt werden kann, was eine NMR-Auswertung nicht möglich macht.

Daten zu **158**:

literaturunbekannt

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.78 – 0.41;

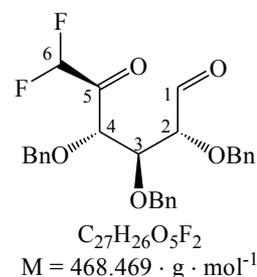
IR (Film): $\nu = 3033\text{ w}, 2923\text{ w}, 1770\text{ m}, 1498\text{ w}, 1455\text{ m}, 1362\text{ w}, 1211\text{ m}, 1092\text{ s}, 739\text{ m}, 699\text{ w}, 605\text{ w cm}^{-1}$;

UV (Methanol): λ_{max} = 224.16 nm, $\log \epsilon = 3.3$ (13.7 mg / 5 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

= $+31.15\text{ }^{\circ}$ (c = 0.27 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 486.3 (M + NH_4 , 12), 491.4 (M + Na, 18), 504.2 (M + $\text{NH}_4, \text{H}_2\text{O}$, 14), 509.4 (M + Na, H_2O , 24), 518.3 (M + NH_4, MeOH , 38), 523.4 (M + Na, MeOH , 68), 958.7 (M_2 + Na, 22), 990.0 (M_2 + $\text{NH}_4, (\text{H}_2\text{O})_2$, 20), 1008.8 (M_2 + $\text{NH}_4, (\text{H}_2\text{O})_2$, 34), 1022.7 (M_2 + Na, $(\text{MeOH})_2$, 100).

MS (ESI – EtOH; + Modus): m/z (%) = 491.4 (M + Na, 25), 531.5 (M + NH_4, EtOH , 33), 537.5 (M + Na, EtOH , 53), 553.3 (M + K, EtOH , 30), 599.4 (M + K, $(\text{EtOH})_2$, 100).



2,3,4-Tri-O-benzyl-1,6-dideoxy-6,6-difluor-nojirimycin (160) und 2,3,4-Tri-O-benzyl-1,6-dideoxy-6,6-difluor-L-idonojirimycin (161)

In Analogie zur Literatur^[103] wird **158** (250 mg; 0.53 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (5.0 ml) gelöst und mit trockenem Natriumsulfat (650 mg) versetzt. Die Suspension wird auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und eine Lösung von Benzylamin (70 µl; 69 mg; 0.65 mmol; 121 %) und Essigsäure (111 µl; 115 mg; 1.92 mmol; 360 %) in HPLC-Methanol (5.0 ml) wird langsam zugetropft. Es wird zwei Stunden bei -78 °C gerührt, Natriumcyanoborhydrid (74 mg; 1.17 mmol; 220 %) wird zugegeben und die Reaktionslösung wird für weitere zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur, sowie weitere 48 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird Methanol (20 ml) zugegeben und die Feststoffe werden mittels Filtration über einer dünnen Schicht Kieselgel entfernt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (40 ml) aufgenommen und jeweils einmal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung (jeweils 20 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 110 mg (2.35 mmol; 44.0 %) **160** und 20 mg (0.04 mmol; 6.9 %) **161**. Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute von 50.9 %.

Daten zu **160**:

literaturunbekannt

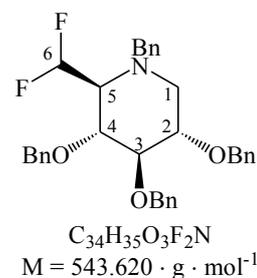
farbloses viskoses Öl;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.56;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.92;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.22 (*m*, 20 H, H-aromat.), 6.22 (*dt*, 1 H, ³J_{6,5} = 2.0 & ²J_{6,F} = 54.3, H-6), 4.89 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 10.9, CH'₂(OBn)), 4.86 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 10.9, CH'₂(OBn)), 4.71 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.63 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.61 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.55 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.02 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 14.2, CH'₂(NBn)), 3.92 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 14.2, CH'₂(NBn)), 3.84 – 3.77 (*m*, 2 H, H-4 & H-3), 3.58 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1'} = 7.0 & ³J_{2,1''} = 11.1 & ³J_{2,3} = 7.2, H-2), 3.27 (*m*, 1 H, H-5), 2.95 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 11.1 & ²J_{1',1'} = 11.4, H-1''), 2.87 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 7.0 & ²J_{1',1'} = 11.4, H-1')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.0 (C(ar(ipso; NBn))), 138.9 (C(ar(ipso; OBn))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7



6.5 Darstellung und Umsetzung von C6 difluorierten Glycosiden

(C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.5 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 119.1 (*dd*, $^1J_{6,F} = 245.7$ & $^1J_{6,F} = 248.1$, C6), 83.0 (C4 o. C3), 78.8 (*d*, $J_{C,F} = 5.3$, C3 o. C4), 78.5 (C2), 75.5 (CH₂(OBn)), 73.6 (CH₂(OBn)), 72.7 (CH₂(OBn)), 58.9 (*t*, $^1J_{5,F} = 18.2$, C5), 59.2 (CH₂(NBn)), 49.4 (*d*, $J_{1,F} = 3.4$, C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -119.93$ (*dt*, 2 F, $^3J_{F,5} = 16.0$ & $^2J_{F,6} = 54.3$, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3081$ w, 2883 w, 2225 w, 1919 s, 1879 s, 1653 w, 1511 w, 1323 w, 1285 m, 1229 w, 969 m, 735 w, 617 w, 577 w, 564 w, 509 m, 451 s cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 225.52 nm, log $\epsilon = 4.19$ (3.8 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +85.56$ ° (c = 0.29 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 544.3 (M + H, 100), 566.3 (M + Na, 18), 1086.1 (M₂ + H, 1).

Daten zu 161:

literaturunbekannt

farbloses viskoses Öl;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.90;

DC R_F (Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.52;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34 - 7.19$ (*m*, 20 H, H-aromat.),

6.04 (*ddd*, 1 H, $^3J_{6,5} = 1.8$ & $^2J_{6,F'} = 55.5$ & $^2J_{6,F} = 55.3$, H-6), 4.87 (*d*, 1

H, $^2J_{H',H'} = 10.7$, CH₂(OBn)), 4.85 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 10.7$, CH₂(OBn)), 4.74 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} =$

11.1, CH₂(OBn)), 4.58 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.1$, CH₂(OBn)), 4.50 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.7$,

CH₂(OBn)), 4.45 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 11.7$, CH₂(OBn)), 4.14 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 13.6$, CH₂(NBn)),

3.69 – 3.56 (*m*, 3 H, H-4 & H-3 & H-2), 3.56 (*d*, 1 H, $^2J_{H',H'} = 13.6$, CH₂(NBn)), 2.98 (*dd*, 1 H,

$^3J_{1',2} = 4.6$ & $^2J_{1',1'} = 12.1$, H-1''), 2.93 (*m*, 1 H, H-5), 2.23 (*dd*, 1 H, $^3J_{1',2} = 9.5$ & $^2J_{1',1'} = 12.1$,

H-1') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.4$ (C(ar(ipso; NBn))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 128.1

(C(ar(ipso; OBn))), 137.8 (C(ar(ipso; OBn))), 128.8 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)),

128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8

(C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.12 (C(ar)), 115.8 (*dd*,

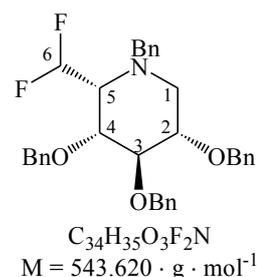
$^1J_{6,F} = 245.7$ & $^1J_{6,F} = 245.2$, C6), 84.9 (C4 o. C3), 77.7 (C2), 76.8 (*d*, $J_{C,F} = 5.3$, C3 o. C4),

74.6 (CH₂(OBn)), 74.4 (CH₂(OBn)), 72.1 (CH₂(OBn)), 65.9 (*dd*, $^1J_{5,F} = 19.2$ & $^1J_{5,F} = 19.2$,

C5), 58.0 (CH₂(NBn)), 51.4 (C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -119.9$ (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',5} = 9.3$ & $^2J_{F',6} = 55.5$ & $^2J_{F',F} = 280.7$,

F''), -129.4 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F',5} = 18.1$ & $^2J_{F',6} = 55.3$ & $^2J_{F',F} = 280.7$, F') ppm;



IR (Film): $\nu = 2999 w, 2887 w, 2014 w, 1649 w, 1519 w, 1407 w, 1363 m, 1272 w, 1165 w, 1109 w, 956 s, 920 s, 800 w, 692 w, 617 s, 578 s, 498 w \text{ cm}^{-1}$;

UV (Methanol): λ_{max} = 225.52 nm, $\log \epsilon = 4.17$ (5.9 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +0.06^\circ$ ($c = 0.30$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 544.3 (M + H, 100), 566.3 (M + Na, 20).

1,6-Dideoxy-6,6-difluor-nojirimycin (162)

(1,5,6-Trideoxy-6,6-difluor-1,5-imino-D-glucitol)

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **160** (90 mg; 0.17 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (25 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 210 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.64 atm und einer Temperatur von 35 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird dreimal mit HPLC-Methanol (jeweils 25 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 30 mg (0.16 mmol; 98.9 %) **162** als weißen Schaum.

Daten zu **162**:

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.38;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.02$ (*ddd*, 1 H, $^3J_{6,5} = 6.6$ & $^2J_{6,F''} = 55.9$ & $^2J_{6,F'} = 56.6$, H-6), 3.89 (*m*, 1 H, H-2), 3.85 (*m*, 1 H, H-3), 3.77 (*m*, 1 H, H-4), 3.34 (*m*, 1 H, H-5), 3.20 (*dd*, 1 H, $^3J_{1'',2} = 1.9$ & $^2J_{1'',1'} = 13.0$, H-1''), 3.07 (*dd*, 1 H, $^3J_{1'',2} = 2.0$ & $^2J_{1'',1'} = 13.1$, H-1')

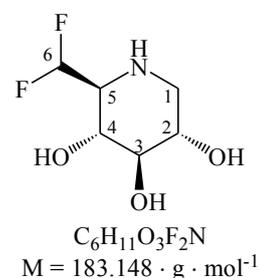
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 116.6$ (*dd*, $^1J_{6,F} = 240.9$ & $^1J_{6,F} = 240.4$, C6), 69.6 – 68.3 (*m*, C2 & C3 & C4), 58.8 (*dd*, $^2J_{5,F} = 20.6$ & $^2J_{5,F} = 20.6$, C5), 46.7 (C1) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -128.77$ (*dd*, 1 F, $^2J_{F',6} = 55.2$ & $^2J_{F'',6} = 297.7$, F''), -131.59 (*dd*, 1 F, $^2J_{F',6} = 57.1$ & $^2J_{F'',6} = 298.5$, F')

IR (Film): $\nu = 3457 w, 2449 w, 2171 w, 2015 w, 1563 w, 1325 s, 1245 s, 1010 m, 939 w, 861 m, 705 m, 628 w \text{ cm}^{-1}$;

UV (Methanol): keine Absorption (3.3 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +0.48^\circ$ ($c = 0.35$ g / 100 ml; *MeOH*); Lit.^[257]: $[\alpha]_D^{20} = +31.3^\circ$ ($c = 0.5$ g / 100 ml);



MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 181.0 (Cluster, 100), 184.3 (M + H, 36), 195.0 ((M₂ + H,Na)²⁺, 17).

6.5.4 Darstellung von N-Butyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (165)

N-Butyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (163) und N-Butyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-L-idonojirimycin (164)

In Analogie zur Literatur^[103] wird **158** (350 mg; 0.74 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (7.0 ml) gelöst und mit trockenem Natriumsulfat (910 mg) versetzt. Die Suspension wird auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und eine Lösung von Butylamin (90 µl; 88 mg; 0.83 mmol; 121 %) und Essigsäure (400 µl; 415 mg; 6.93 mmol; 360 %) in HPLC-Methanol (7.0 ml) wird langsam zugetropft. Es wird zwei Stunden bei -78 °C gerührt, Natriumcyanoborhydrid (103 mg; 1.64 mmol; 220 %) wird zugegeben und die Reaktionslösung wird für weitere zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur, sowie weitere 48 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird Methanol (20 ml) zugegeben und die Feststoffe werden mittels Filtration über einer dünne Schicht Kieselgel entfernt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan (40 ml) aufgenommen und jeweils einmal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung (jeweils 20 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 70 mg (0.14 mmol; 18.6 %) **163** und 30 mg (0.06 mmol; 8.0 %) **164**. Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute von 26.6 %.

Daten zu **163**:

literaturunbekannt

farbloses viskoses Öl;

DC R_F (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.53;

DC R_F (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.76;

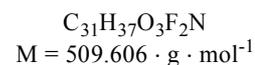
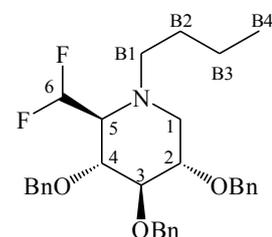
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.25 (*m*, 15 H, H-aromat.),

6.17 (*dt*, 1 H, ³J_{6,5} = 0.9 & ²J_{6,F} = 54.3, H-6), 4.85 (*m*, 1 H,

CH²(OBn)), 4.73 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.9, CH²(OBn)), 4.70 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.8, CH²(OBn)),

4.67 (*m*, 1 H, CH²(OBn)), 4.64 (*d*, 1 H, ²J_{H,H} = 11.2, CH₂(OBn)), 4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H,H} = 10.2,

CH₂(OBn)), 3.77 – 3.71 (*m*, 2 H, H-4 & H-3), 3.54 (*m*, 1 H, H-2), 3.18 (*dt*, 1 H, ³J_{5,4} = 0.9 &



6 Experimenteller Teil

$^3J_{5,F} = 16.0$, H-5), 2.91 – 2.78 (*m*, 2 H, H-1" & B-H-1"), 2.68 - 2.65 (*m*, 2 H, H-1' & B-H-1'), 1.33 – 1.22 (*m*, 4 H, B-H-2' & B-H-2" & B-H-3" & B-H-3'), 0.87 (*t*, 1 H, $^3J_{B-H-4, B-H-3} = 7.3$, B-H-4) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8$ (C(ar(ipso; OBn))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 137.9 (C(ar(ipso; OBn))), 129.4 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.4 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 114.3 (*dd*, $^1J_{6,F} = 241.4$ & $^1J_{6,F} = 248.1$, C6), 83.0 (*m*, C4 o. C3), 78.6 (*m*, C3 o. C4), 78.4 (C2), 75.4 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 73.7 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 72.9 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 60.3 (*t*, $^1J_{5,F} = 18.1$, C5), 54.9 (C1), 50.0 (B1), 20.2 (B2), 20.2 (B3), 14.0 (B4) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -119.82$ (*dt*, 2 F, $^3J_{F,5} = 16.0$ & $^2J_{F,6} = 54.3$, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3063$ *m*, 3031 *s*, 2929 *s*, 2863 *s*, 1737 *m*, 1605 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1383 *s*, 1207 *m*, 1075 *s*, 102 *s*, 911 *w*, 735 *s*, 698 *s*, 607 *w*, 461 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}1} = 224.06$ nm, $\log \epsilon = 4.45$; $\lambda_{\text{max}2} = 276.28$ nm, $\log \epsilon = 2.97$ (2.7 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.2$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -10.54$ ° ($c = 0.31$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*): m/z (%) = 510.3 (M + H, 100), 532.2 (M + Na, 4).

Daten zu **164**:

farbloses viskoses Öl;

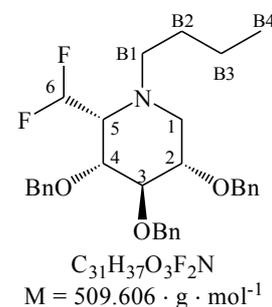
DC R_F (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.46;

DC R_F (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.68;

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.24$ (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.97 (*ddd*, 1 H, $^3J_{6,5} = 1.6$ & $^2J_{6,F} = 54.8$ & $^2J_{6,F} = 54.4$, H-6), 4.91 – 4.85 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2(\text{OBn})$ & $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.74 (*d*, 1 H, $^2J_{H,H} = 11.1$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.66 (*d*, 1 H, $^2J_{H,H} = 11.6$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.63 (*d*, 1 H, $^2J_{H,H} = 11.6$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 4.56 (*d*, 1 H, $^2J_{H,H} = 10.8$, $\text{CH}_2(\text{OBn})$), 3.69 – 3.52 (*m*, 3 H, H-4 & H-3 & H-2), 3.07 (*m*, 1 H, H-5), 2.87 – 2.62 (*m*, 3 H, H-1" & H-1' & B-H-1"), 2.40 (*m*, 1 H, B-H-1'), 1.48 – 1.36 (*m*, 2 H, B-H-2" & B-H-2'), 1.25 (*qd*, 2 H, B-H-3" & B-H-3'), 0.89 (*t*, 3 H, B-H-4) ppm;

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3$ (C(ar(ipso; OBn))), 138.2 (C(ar(ipso; OBn))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 113.0 (*m*, C6), 85.5 (*m*, C4 o. C3), 82.0 (C2), 78.0 (*m*, C4 o. C3), 74.8 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 74.7 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 72.7 ($\text{CH}_2(\text{OBn})$), 64.2 (*dd*, $^1J_{5,F} = 19.9$ & $^1J_{5,F} = 18.8$, C5), 54.0 (C1), 52.7 (B1), 20.5 (B2 & B3), 14.0 (B4) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -129.96$ (*m*, 1 F, $^2J_{F,6} = 54.4$ & $^2J_{F,6} = 283.5$, F"), -131.48



(*m*, 1 F, $^2J_{F,F} = 283.5$, F') ppm;

IR (Film): $\nu = 3543$ w, 2997 w, 2885 w, 2825 w, 1653 w, 1408 w, 1363 *m*, 1338 w, 1275 w, 1163 w, 1108 w, 1033 *m*, 969 *s*, 919 *s*, 691 w, 616 *s*, 578 *s*, 483 w cm^{-1} ;

UV (Methanol): keine Absorption (2.8 mg / 100 ml in *MeOH*; *d* = 0.5 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -4.97^\circ$ (*c* = 0.32 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*): *m/z* (%) = 510.3 (M + H, 100), 532.2 (M + Na, 5).

N-Butyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin (165)

(N-Butyl-1,5,6-Tridesoxy-6,6-difluor-1,5-imino-D-glucitol)

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **163** (0.14 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (25 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.64 atm und einer Temperatur von 35 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird dreimal mit HPLC-Methanol (jeweils 30 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 30 mg (0.13 mmol; 91.3 %) **165** als weißen Schaum.

Daten zu **165**:

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.50;

DC R_F (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.66;

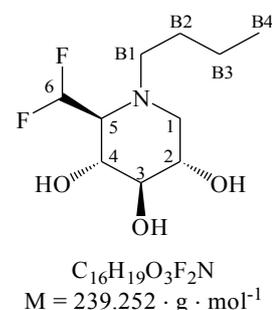
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.20$ (*dt*, 1 H, $^3J_{6,5} = 1.6$ & $^2J_{6,F} = 54.2$, H-6), 3.73 (*m*, 1 H, H-3), 3.53 (*m*, 1 H, H-2), 3.21 (*m*, 1 H, $J = 17.0$ & $J = 18.2$, H-5), 2.88 – 2.76 (*m*, 4 H, H-1" & H-1' & B-H-1" & B-H-1'), 1.49 – 1.42 (*m*, 2 H, B-H-2" & B-H-2'), 1.36 – 1.26 (*m*, 2 H, B-H-3" & B-H-3'), 0.92 (*t*, 1 H, $^3J_{B-H-4, B-H-3} = 7.4$, B-H-4) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 111.3$ (*m*, C6), 71.5 (*m*, C3 o. C4), 71.3 (C2), 63.2 (*t*, $^1J_{5,F} = 18.1$, C5), 55.6 (C1), 53.6 (B1), 21.0 (B2 & B3), 14.1 (B4) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -121.65$ (*dt*, 2 F, $^3J_{F,5} = 19.8$ & $^2J_{F,6} = 54.2$, F) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3442$ *s*, 1636 *m*, 1384 *s*, 1048 w, 821 w, 547 w cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 221.52 nm, $\log \epsilon = 3.32$ (3.2 mg / 10 ml in *MeOH*; *d* = 0.5 cm);



$[\alpha]_D^{20} = -2.71^\circ$ ($c = 0.51 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; *MeOH*);

MS (ESI – MeOH): m/z (%) = 240.4 (M + H, 100).

6.6 Darstellung und Umsetzung an C2-fluorierter Miglitolderivate

6.6.1 Darstellung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (170) und 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-1,5-imino-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-D-glucitol (169)

(R)-4,6-O-Benzyliden-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol (167)

In Analogie zur Literatur ^{[171], [172], [173]} wird Miglitol **166** (30.00 g; 144.78 mmol; 100 %) in Benzaldehyd (240 ml; 250.80 g; 2.36 mol; 1633 %) gelöst und auf eine Temperatur von 50 °C erwärmt. Wasserfreies Zink(II)chlorid (50.00 g; 366.89 mmol; 253 %) wird portionsweise zugegeben und die entstehende Suspension wird unter Feuchtigkeitsausschluß für 48 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser (500 ml) wird zugegeben. Organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die organische Phase wird einmal mit Wasser (200 ml) extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit einer verdünnten Ammoniaklösung (100 ml) versetzt und der entstehende weiße Niederschlag wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 38.49 g (130.33 mmol; 90.0 %) **167** als farbloses viskoses Öl.

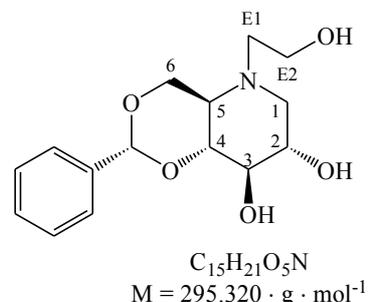
Daten zu **167**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.17;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 – 7.49 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.36 – 7.32 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.53 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.48 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 4.4 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6''), 3.69 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.4 & ²J_{6',6''} = 10.4, H-6'), 3.66 – 3.64 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 3.58 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 5.2 & ³J_{2,3} = 9.0 & ³J_{2,1'} = 10.7, H-2), 3.46 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.0, H-4), 3.40 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.0 & ³J_{3,4} = 9.0, H-3), 3.13 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.2 & ²J_{1'',1'} = 11.2, H-1''), 2.78 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 6.3 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 6.3 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 13.4, Ethylen-H-1''), 2.47 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.4 & ³J_{5,4} = 9.1 & ³J_{5,6'} = 10.4, H-5), 2.45 – 2.41 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 6.3 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 6.3 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''} = 13.4, Ethylen-H-1''), 2.27 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 10.7 & ²J_{1',1''} = 11.2, H-1') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.5 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.9 (C(ar)), 129.0



(C(ar)), 127.5 (C(ar)), 102.9 (CH-Benzyliden), 83.3 (C4), 77.0 (C3), 71.2 (C2), 70.3 (C6), 59.8 (Ethylen-C2), 59.7 (C5), 58.8 (C1), 54.6 (Ethylen-C1) ppm;

IR (Film): $\nu = 3406$ s, 1608 m, 1487 w, 1448 m, 1383 m, 1218 m, 1144 w, 1068 m, 1044 m, 759 m, 697 m, 640 m, 596 m, 448 m cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 216.07 nm, $\log \epsilon = 3.87$ (2.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.2 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -43.64^\circ$ (c = 0.47 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 296.3 (M + H, 100), 318.1 (M + Na, 2), 613.0 (M₂ + Na, 2).

(R)-4,6-O-Benzyliden-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-dideoxy-1,5-imino-D-glucitol (168)

In Analogie zur Literatur [118], [132], [133] werden **167** (10.00 g; 33.86 mmol; 100 %) und Dimethylaminopyridin (DMAP) (1.36 g; 11.13 mmol; 32.9 %) in absolutem Pyridin (100 ml) gelöst und portionsweise mit Triäthylchlorid (28.32 g; 101.58 mmol; 300 %) versetzt. Die Lösung wird 48 Stunden bei einer Temperatur von 50 °C gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (400 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird sechsmal mit Methylenchlorid (jeweils 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 4.31 g (8.02 mmol; 23.7 %) **168** als weißen Feststoff.

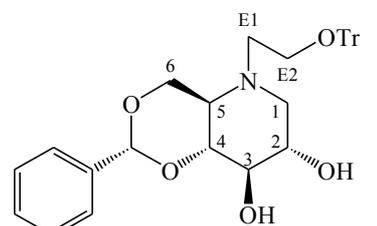
Daten zu **168**:

literaturunbekannt

Smp.: 92 – 94 °C;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.73;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49 - 7.20$ (m, 20 H, H-aromat.), 5.48 (s, 1 H, CH-Benzyliden), 4.49 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 4.4 & ²J_{6',6''} = 10.5, H-6''), 3.69 (ddd, 1 H, ³J_{2,1''} = 5.2 & ³J_{2,3} = 7.7 & ³J_{2,1'} = 10.4, H-2), 3.65 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 10.2 & ²J_{6',6''} = 10.5, H-6'), 3.50 – 3.40 (m, 2 H, H-4 & H-3), 3.20 – 3.17 (m, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 2.97 (dd, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.2 & ²J_{1'',1'} = 11.1, H-1''), 2.76 (ddd, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 5.8 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 11.7, Ethylen-H-1''), 2.58 (ddd, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 5.8 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} =



C₃₄H₃₅O₅N
M = 537.622 · g · mol⁻¹

5.8 & $^2J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-1}''} = 11.7$, Ethylen-H-1''), 2.52 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 4.5$ & $^3J_{5,4} = 8.7$ & $^3J_{5,6'} = 10.2$, H-5), 2.23 (*dd*, 1 H, $^3J_{1,2} = 10.4$ & $^2J_{1,1''} = 11.1$, H-1') ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.0$ (C(ar(ipso; Trityl))), 137.5 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.2 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 101.7 (CH-Benzyliden), 87.0 (CPh₃ (Trityl)), 81.9 (C4), 76.3 (C3), 70.1 (C2), 69.6 (C6), 60.9 (Ethylen-C2), 57.5 (C5), 56.8 (C1), 51.2 (Ethylen-C1) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3422$ *s*, 3058 *m*, 3032 *m*, 2871 *m*, 1960 *w*, 1597 *m*, 1490 *m*, 1449 *s*, 1379 *m*, 1315 *m*, 1272 *m*, 1220 *m*, 1153 *m*, 1067 *s*, 1031 *s*, 918 *m*, 899 *m*, 762 *s*, 747 *s*, 698 *s*, 649 *m*, 632 *s*, 591 *m*, 561 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 218.00 nm, $\log \epsilon = 4.26$ (3.2 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -21.75^\circ$ (c = 0.55 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 243.3 (Trityl, 100), 538.0 (M + H, 14), 560.2 (M + Na, 4), 1075.0 (M₂ + H, 4), 1097.0 (M₂ + Na, 10).

3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (170) und 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-1,5-imino-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-D-glucitol (169)

In Analogie zur Literatur^[114] wird Bis(tri-*n*-butylzinn)oxid (14.57 ml; 17.05 g; 28.60 mmol; 220 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Toluol (150 ml) gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert.

Danach wird **168** (6.99 g; 13.00 mmol; 100 %) gelöst in absolutem Toluol (170 ml) zugegeben und die entstehende Lösung wird unter Argonschutzgasatmosphäre zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel erneut unter vermindertem Druck destilliert.

Der verbleibende viskose Rückstand wird in absolutem Toluol (120 ml) gelöst, Benzylbromid (12.44 ml; 17.79 g; 104.01 mmol; 800 %) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung wird fünf Tage bei einer Temperatur von 90 °C unter Argonschutzgasatmosphäre gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert. Der so erhaltene Rückstand wird in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Gemisch an Rohprodukten wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel /

n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) getrennt und gereinigt.

Man erhält 4.19 g (6.68 mmol; 51.4 %) **169** und 1.11 g (1.77 mmol; 13.6 %) **170** als farblose viskose Öle.

Somit ergibt sich eine Gesamtmasse der beiden Produkte von 5.30 g (8.45 mmol; 65.0 %).

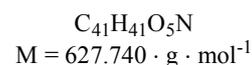
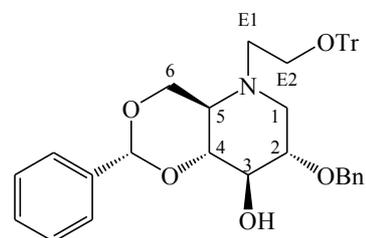
Daten zu **169**:

literaturunbekannt

farbloses viskoses Öl;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.37;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.62;



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.49 - 7.21$ (*m*, 25 H, H-aromat.), 5.48 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.67 (*d*, 1 H, $^2J_{H,H'} = 11.8$, $CH_2(OBn)$), 4.63 (*d*, 1 H, $^2J_{H,H''} = 11.8$, $CH_2(OBn)$), 4.45 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 4.3$ & $^2J_{6',6''} = 10.4$, H-6''), 3.68 – 3.63 (*m*, 2 H, H-2 & H-6'), 3.51 (*dd*, 1 H, $^3J_{3,2} = 4.8$ & $^3J_{3,4} = 10.2$, H-3), 3.44 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 10.2$ & $^3J_{4,5} = 10.2$, H-4), 3.09 (*dd*, 1 H, $^3J_{1'',2} = 5.0$ & $^2J_{1'',1'} = 11.2$, H-1''), 3.22 – 3.13 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 2.73 (*ddd*, 1 H, $^3J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 5.5$ & $^3J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.5$ & $^2J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 13.7$, Ethylen-H-1''), 2.57 – 2.45 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1' & H-5), 2.23 (*dd*, 1 H, $^3J_{1',2} = 10.8$ & $^2J_{1',1''} = 11.2$, H-1')

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 144.0$ (C(ar(ipso; Trityl))), 138.3 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 129.1 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.1 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 101.8 (CH-Benzyliden), 87.0 (CPh_3 (Trityl)), 82.1 (C4), 77.6 (C3), 75.2 (C2), 72.5 ($CH_2(OBn)$), 69.6 (C6), 61.1 (Ethylen-C2), 57.3 (C5), 55.4 (C1), 51.3 (Ethylen-C1) ppm;

IR (Film): $\nu = 3467$ *m*, 3060 *m*, 3032 *m*, 2952 *s*, 2871 *s*, 1959 *w*, 1738 *s*, 1597 *m*, 1491 *m*, 1450 *s*, 1376 *s*, 1316 *m*, 1215 *s*, 1154 *s*, 1073 *s*, 1031 *s*, 1010 *s*, 918 *m*, 900 *m*, 879 *m*, 762 *s*, 748 *s*, 699 *s*, 650 *m*, 633 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 221.59 nm, $\log \epsilon = 3.79$ (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.5$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -13.95^\circ$ ($c = 0.59$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 243.4 (Trityl, 100), 323.0 (Sn, 62), 628.1 (M + H, 84), 650.3 (M + Na, 8).

Daten zu **170**:

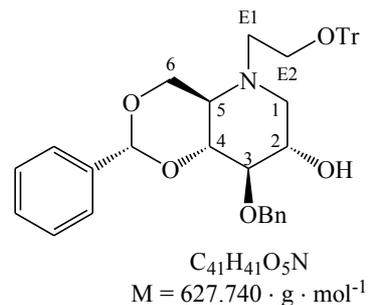
literaturunbekannt

farbloses viskoses Öl;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.29;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.50;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 – 7.20 (*m*, 25 H, H-aromat.), 5.54 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.00 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 11.5, CH''₂(OBn)), 4.65 (*d*, 1 H, ²J_{H,H''} = 11.5, CH'₂(OBn)), 4.50 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.3 & ²J_{6'',6'} = 10.5, H-6''), 3.74 – 3.56 (*m*, 3 H, H-2 & H-6' & H-4), 3.36 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.0 & ³J_{3,4} = 9.0, H-3), 3.19 – 3.16 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 2.98 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.1 & ²J_{1'',1'} = 11.0, H-1''), 2.76 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 5.9 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.9 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 13.9, Ethylen-H-1''), 2.62 – 2.51 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1' & H-5), 2.21 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 10.7 & ²J_{1',1''} = 11.0, H-1')



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.0 (C(ar(ipso; Trityl))), 138.6 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 137.9 (C(ar(ipso; OBn))), 128.9 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 101.1 (CH-Benzyliden), 87.0 (CPh₃ (Trityl)), 83.7 (C4), 83.1 (C3), 74.8 (CH₂(OBn)), 69.7 (C6), 69.5 (C2), 60.9 (Ethylen-C2), 58.1 (C5), 56.9 (C1), 51.2 (Ethylen-C1) ppm;

IR (Film): ν = 3445 *m*, 3060 *s*, 3032 *s*, 2922 *s*, 2871 *s*, 1960 *w*, 1738 *s*, 1597 *m*, 1491 *s*, 1450 *s*, 1372 *s*, 1314 *s*, 1217 *s*, 1156 *s*, 1069 *s*, 1028 *s*, 946 *m*, 915 *m*, 900 *m*, 748 *s*, 699 *s*, 650 *m*, 633 *s*, 593 *m* cm⁻¹;

IR (KBr): ν = 3431 *s*, 3031 *m*, 2869 *m*, 1737 *m*, 1597 *w*, 1491 *m*, 1449 *s*, 1384 *s*, 1218 *m*, 1155 *s*, 1068 *s*, 1027 *s*, 899 *w*, 747 *m*, 697 *s*, 649 *w*, 632 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 215.10 nm, log ε = 4.60 (2.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -5.69 ° (c = 0.44 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 243.3 (Trityl, 100), 323.1 (Sn, 20), 628.1 (M + H, 88), 650.3 (M + Na, 10), 1254.7 (M₂ + H, 4), 1277.0 (M₂ + Na, 12).

6.6.2 Darstellung von 1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (173)

3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,2,5-tridesoxy-2-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (171)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **170** (500 mg; 0.78 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (20 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit DAST (164 μl; 202 mg; 1.19 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für drei Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

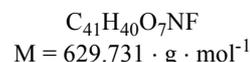
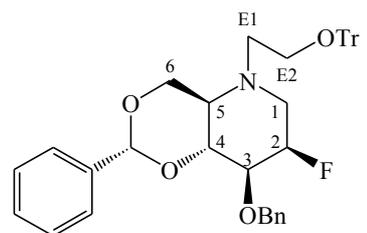
Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (80 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 350 mg (5.56 mmol; 69.8 %) **171** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **171**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.67;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 – 7.49 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.45 – 7.43 (*m*, 4 H, H-aromat.), 7.41 – 7.36 (*m*, 4 H, H-aromat.), 7.32 – 7.22 (*m*, 15 H, H-aromat.), 5.53 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.86 (*d*, 1 H, ²J_{H'',H''} = 11.7, CH''₂(OBn)), 4.81



(*d*, 1 H, ²J_{H'',H''} = 11.7, CH''₂(OBn)), 4.53 (*dddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 5.8 & ³J_{2,3} = 8.1 & ³J_{2,1'} = 10.0 & ³J_{2,F} = 49.9, H-2), 4.49 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.3 & ²J_{6'',6'} = 10.5, H-6''), 3.70 – 3.67 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1'' & Ethylen-H-1'), 3.65 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.3 & ²J_{6'',6'} = 10.5, H-6'), 3.60 – 3.56 (*m*, 2 H, H-4 & H-3), 3.23 – 3.11 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 2.53 – 2.48 (*m*, 1 H, H-5), 2.38 (*ddd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.8 & ²J_{1'',1'} = 7.4 & ³J_{1'',F} = 1.1, H-1''), 1.95 (*ddd*, 1 H, ³J_{1',2} = 7.4 & ²J_{1',1''} = 10.0 & ³J_{1',F} = 14.8, H-1') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.9 (C(ar(ipso; Trityl))), 138.5 (C(ar(ipso; OBn))), 137.7 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 128.9 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.5 (C(ar)), 127.1 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 101.2 (CH-Benzyliden), 90.3 (*d*, ¹J_{2,F} = 177.3, C2), 87.0 (CPh₃ (Trityl)), 81.9 (*d*, ³J_{4,F} = 12.1, C4), 81.2 (*d*, ²J_{3,F} = 17.8, C3), 74.5 (CH₂(OBn)), 69.5 (C6), 60.8 (Ethylen-C2), 57.7 (C5), 55.1 (*d*, ²J_{1,F} = 26.4, C1), 51.0 (Ethylen-C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -191.7 (*m*, 1 F, F) ppm;

IR (Film): ν = 3061 *m*, 3033 *m*, 2934 *m*, 2870 *m*, 1959 *w*, 1738 *s*, 1597 *m*, 1491 *m*, 1450 *m*, 1372 *m*, 1315 *m*, 1157 *m*, 1102 *s*, 1021 *m*, 914 *m*, 748 *m*, 698 *m*, 650 *s*, 633 *m*, 585 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 224.00 nm, log ε = 3.81 (3.1 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.5 cm);

[α]_D²⁰ = -20.47 ° (c = 0.97 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 243.3 (Trityl, 100), 629.9 (M + H, 66), 1280.7 (M₂ + Na, 2).

3-O-Benzyl-1,2,5-tridesoxy-2-fluor-N-(2-triphenylmethyloxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (172)

In Analogie zur Literatur ^[215] wird **171** (500 mg; 7.94 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (14 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Acetylchlorid (100 µl; 110 mg; 1.41 mmol; 177 %) langsam zugetropft und die Reaktionslösung wird für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wird für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 30 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

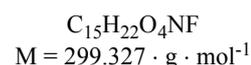
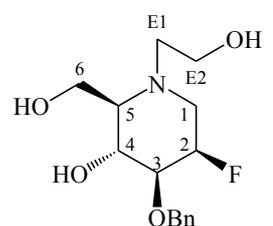
Man erhält 237 mg (0.79 mmol; 99.7 %) **172** als weißen Feststoff.

Daten zu **172**:

literaturunbekannt

Smp.: 127 – 128 °C;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.58;



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 7.40 – 7.38 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.32 – 7.29 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.26 – 7.23 (*m*, 1 H, H-aromat.), 4.83 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H^{1'} = 11.4, CH₂(OBn)), 4.79 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H^{1'} = 11.4, CH₂(OBn)), 4.50 (*dddd*, 1 H, ³J_{2,1^{''}} = 5.2 & ³J_{2,3} = 8.6 & ³J_{2,1[']} = 10.7 & ²J_{2,F} = 50.5, H-2), 3.91 (*dd*, 1 H, ³J_{6^{''},5} = 2.8 & ²J_{6^{''},6[']} = 12.1, H-6^{''}), 3.84 (*dd*, 1 H, ³J_{6['],5} = 3.0 & ²J_{6['],6[']} = 12.1, H-6[']), 3.69 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2^{''},Ethylen-H-1[']} = 4.5 & ³J_{Ethylen-H-2^{''},Ethylen-H-1[']} = 5.6 & ²J_{Ethylen-H-2^{''},Ethylen-H-2[']} = 11.4, Ethylen-H-2^{''}), 3.66 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2['],Ethylen-H-1[']} = 4.5 & ³J_{Ethylen-H-2['],Ethylen-H-1[']} = 7.4 & ²J_{Ethylen-H-2['],Ethylen-H-2[']} = 11.4, Ethylen-H-2[']), 3.53 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 8.7 & ³J_{4,5} = 9.1, H-4), 3.40 (*ddd*, 1 H, ³J_{3,2} = 8.6 & ³J_{3,4} = 8.7 & ³J_{3,F} = 15.6, H-3), 3.29 (*ddd*, 1 H, ³J_{1^{''},2} = 5.2 & ²J_{1^{''},1[']} = 10.9 & ³J_{1^{''},F} = 1.1, H-1^{''}), 3.05 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1['],Ethylen-H-2[']} = 7.4 & ³J_{Ethylen-H-1['],Ethylen-H-2[']} = 5.6 & ²J_{Ethylen-H-1['],Ethylen-H-1[']} = 13.1, Ethylen-H-1[']), 2.63 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1['],Ethylen-H-2[']} = 4.5 & ³J_{Ethylen-H-1['],Ethylen-H-2[']} = 4.5 & ²J_{Ethylen-H-1['],Ethylen-H-1[']} = 13.1, Ethylen-H-1[']), 2.50 (*ddd*, 1 H, ³J_{1['],2} = 10.7 & ²J_{1['],1[']} = 10.9 & ³J_{1['],F} = 4.9, H-1[']), 2.31 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6[']} = 2.8 & ³J_{5,4} = 9.1 & ³J_{5,6[']} = 3.0, H-5) ppm;}}

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 138.7 (C(ar(ipso); OBn)), 127.8 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 127.1 (C(ar)), 90.3 (*d*, ¹J_{2,F} = 176.4, C2), 84.9 (*d*, ²J_{3,F} = 14.8, C3), 74.1 (*d*, ⁵J_{CH₂(OBn),F} = 2.2, (CH₂(OBn))), 69.4 (*d*, ³J = 10.7, C4), 66.5 (C5), 58.7 (Ethylen-C2), 57.7 (C6), 53.8 (*d*, ²J_{1,F} = 26.1, C1), 53.4 (Ethylen-C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -192.04 (*m*, 1 F, F) ppm;

IR (Film): ν = 3382 *s*, 2961 *s*, 1643 *s*, 1556 *s*, 1497 *s*, 1454 *s*, 1434 *s*, 1338 *s*, 1214 *s*, 1095 *s*, 1012 *s*, 933 *m*, 895 *w*, 866 *s*, 752 *s*, 702 *s*, 636 *s*, 554 *s*, 486 *s* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 214.00 nm, log ε = 4.03; λ_{max2} = 224.84 nm, log ε = 3.68 (2.9 mg / 100

ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -3.46^\circ$ ($c = 0.32$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 300.9 (M + H, 100), 322.6 (M + Na, 20), 621.2 (M₂ + Na, 2).

1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol (173)

In Analogie zur Literatur [125], [126], [127] wird **172** (200 mg; 6.68 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (20 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 120 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.57 atm und einer Temperatur von 40 °C geschüttelt. Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt. Man erhält 95 mg (4.54 mmol; 68.0 %) **173** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **173**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.27;

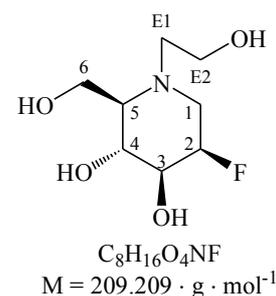
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.40$ (*dddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 4.2 & ³J_{2,3} = 7.1 & ³J_{2,1'} = 9.1 & ²J_{2,F} = 49.5, H-2), 3.94 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 2.7 & ²J_{6'',6'} = 12.1, H-6''), 3.90 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.5 & ²J_{6',6''} = 12.1, H-6'), 3.74 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1'} = 4.5 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 7.5 & ²J_{Ethylen-}

H-2'',Ethylen-H-2'' = 11.3, Ethylen-H-2''), 3.71 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 3.7 & ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1''} = 7.6 & ²J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-2''} = 11.3, Ethylen-H-2'), 3.49 – 3.44 (*m*, 2 H, H-3 & H-4), 3.40 (*ddd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 4.2 & ²J_{1'',1'} = 10.9 & ³J_{1'',F} = 13.6, H-1''), 3.14 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 7.6 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 7.5 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 12.6, Ethylen-H-1''), 2.78 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 3.7 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 4.5 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''} = 12.6, Ethylen-H-1''), 2.65 (*ddd*, 1 H, ³J_{1',2} = 9.1 & ²J_{1',1''} = 10.9 & ³J_{1',F} = 14.2, H-1'), 2.50 (*m*, 1 H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 90.4$ (*d*, ¹J_{2,F} = 175.7, C2), 77.3 (*d*, ²J_{3,F} = 18.0, C3), 70.6 (*d*, ³J_{4,F} = 10.4, C4), 67.5 (C5), 59.3 (Ethylen-C2), 58.4 (C6), 54.8 (Ethylen-C1), 54.0 (*d*, ²J_{1,F} = 26.6, C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -195.21$ (*m*, 1 F, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3375$ *s*, 1637 *m*, 1410 *s*, 1329 *s*, 1074 *m*, 1043 *m*, 1013 *m*, 989 *w*, 822 *w*, 737 *w*, 544 *m*, 500 *m*, 428 *w* cm⁻¹;



6.6 Darstellung und Umsetzung an C2-fluorierter Miglitolderivate

UV (Methanol): keine Absorption (1.9 mg / 100 ml in MeOH; d = 0.1 cm),

$[\alpha]_D^{20} = -65.77^\circ$ (c = 0.06 g / 100 ml; MeOH);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 200.5 (Cluster²⁺, 6), 210.3 (M + H, 100), 232.3 (M + Na, 16), 250.3 (M + Na, H₂O, 28).

6.7 Darstellung und Umsetzung an C3-fluorierter Miglitolderivate

6.7.1 Darstellung von 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-allitol (174) und Versuch der Darstellung von 2-O-Benzyl-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-allitol (175)

2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-allitol (174)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **169** (750 mg; 1.19 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (30 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit DAST (255 μ l; 314 mg; 1.85 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (3.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (120 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Man erhält 750 mg (1.19 mmol; 99.7 %) **174** als farbloses viskoses Öl.

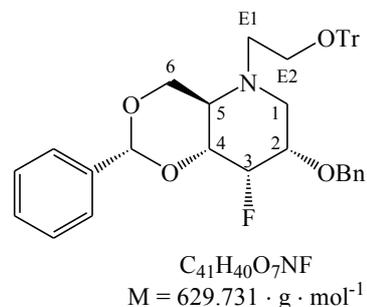
Daten zu **174**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.71;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 – 7.08 (*m*, 25 H, H-aromat.), 5.43 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.38 (*m*, 1 H, ³J_{3,F} = 67.1, H-3), 4.84 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.1, CH²(OBn)), 4.57 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.1, CH²(OBn)), 4.29 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 3.92 & ²J_{6'',6'} = 10.0, H-6''), 3.69 – 3.57 (*m*, 2 H, H-6' & H-2), 3.25 (*m*, 1 H, H-1), 3.14 – 3.02 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 2.65 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1''), 2.59 (*m*, 1 H, H-4), 2.51 (*m*, 1 H, H-1'), 2.48 – 2.39 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1'' & H-5) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.1 (C(ar(ipso; Trityl))), 137.6 (C(ar(ipso; OBn))), 136.7 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.0 (C(ar)), 128.9 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 126.3 (C(ar)), 102.2 (C3), 102.0 (CH-Benzyliden), 86.9 (CPh₃ (Trityl)), 81.4 (C2), 81.1 (C4), 72.1 (CH₂(OBn)), 71.1 (C6), 62.6 (C5), 62.5 (Ethylen-C2), 54.4 (C1), 52.4



(Ethylen-C1) ppm;

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -135.84$ (*dd*, $J_{\text{F,H}} = 18.3$ & $^1J_{\text{F,3}} = 67.1$, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3060$ *m*, 3033 *m*, 2937 *m*, 2873 *m*, 1959 *w*, 1738 *m*, 1597 *w*, 1491 *m*, 1450 *m*, 1373 *m*, 1312 *m*, 1215 *m*, 1164 *m*, 1085 *m*, 1028 *m*, 912 *m*, 762 *m*, 748 *m*, 699 *s*, 649 *m*, 633 *m* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 217.36$ nm, $\log \epsilon = 4.68$ (3.0 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -27.43$ ° ($c = 0.38$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 243.3 (Trityl, 65), 630.0 (M + H, 100);

MS-MS, CID von $m/z = 630$:

m/z (%) = 243.2 (Trityl, 100), 629.8 (M + H, 43).

Versuch der Darstellung von 2-O-Benzyl-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-allitol(175)

In Analogie zur Literatur ^[215] wird **174** (800 mg; 1.27 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (14 ml) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit Acetylchlorid (100 μl ; 110 mg; 1.41 mmol; 111 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

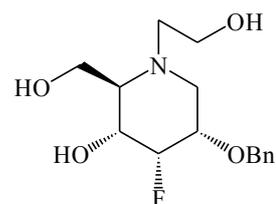
Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 40 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **174**.

In Analogie zur Literatur ^{[118], [132], [133]} wird **174** (250 mg; 3.97 mmol; 100 %) in HPLC-Essigsäureethylester (30 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 3.57 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 35 °C).

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **174**.



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NF}$
 $M = 299.327 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

6.8 Darstellung und Umsetzung an C4-fluorierter Miglitolderivate

6.8.1 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (178)

2,3-Di-O-acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (177)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **167** (1.64 g; 5.55 mmol; 100 %) in Pyridin vorgelegt (30 ml) und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (2.09 ml; 2.27 g; 22.21 mmol; 400 %) zutropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 48 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 1.97 g (4.67 mmol; 84.2 %) **177** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **177**:

literaturunbekannt

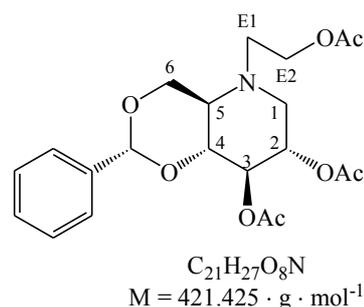
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.25;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.50;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 – 7.40 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.37 – 7.33 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.48 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.19 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.9 & ³J_{3,4} = 9.2, H-3), 5.02

(*ddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 5.4 & ³J_{2,3} = 9.9 & ³J_{2,1'} = 9.9, H-2), 4.46 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.3 & ²J_{6'',6'} = 10.5, H-6''), 4.19 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1'} = 5.8 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-2''} = 11.7, Ethylen-H-2''), 4.11 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 6.5 & ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-2''} = 11.7, Ethylen-H-2'), 3.74 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.3 & ²J_{6',6'} = 10.5, H-6'), 3.66 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.2 & ³J_{4,5} = 9.2, H-4), 3.22 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.4 & ²J_{1'',1'} = 11.0, H-1''), 2.87 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 5.8 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 14.3, Ethylen-H-1''), 2.68 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 6.5 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''} = 14.3, Ethylen-H-1''), 2.65 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 4.3 & ³J_{5,4} = 9.2 & ³J_{5,6'} = 10.5, H-5), 2.49 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 9.9 & ²J_{1',1''} = 11.0, H-1'), 2.07 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.05 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.04 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (C=O (OAc)), 170.1 (C=O (OAc)), 170.1 (C=O (OAc)), 137.2 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 128.9 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 101.3 (CH-Benzyliden), 79.5 (C4), 73.1 (C3), 69.6 (C2), 69.0 (C6), 61.0 (Ethylen-C2), 57.7 (C5),



54.4 (C1), 49.5 (Ethylen-C1), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.8 (CH₃ (OAc)) ppm;

IR (Film): $\nu = 3469\ m, 2960\ s, 2863\ s, 1744\ s, 1499\ m, 1455\ s, 1369\ s, 1313\ s, 1229\ s, 1165\ s, 1136\ s, 1092\ s, 1035\ s, 904\ s, 875\ m, 754\ s, 701\ s, 641\ s, 606\ s, 546\ m, 450\ m\ \text{cm}^{-1}$;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 224.11\ \text{nm}, \log\epsilon = 4.04\ (2.8\ \text{mg} / 10\ \text{ml in MeOH}; d = 0.1\ \text{cm})$;

$[\alpha]_D^{20} = -30.72^\circ\ (c = 0.35\ \text{g} / 100\ \text{ml}; \text{CHCl}_3)$;

MS (ESI – MeOH; + Modus): $m / z\ (\%) = 422.3\ (\text{M} + \text{H}, 100), 444.3\ (\text{M} + \text{Na}, 56), 460.1\ (\text{M} + \text{K}, 4), 842.7\ (\text{M}_2 + \text{H}, 14), 864.8\ (\text{M}_2 + \text{Na}, 58), 880.7\ (\text{M}_2 + \text{K}, 10)$.

2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-dideoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (178)

In Analogie zur Literatur ^[167] wird Natriumcyanoborhydrid (9.21 g; 146.58 mmol; 1340 %) wird unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem THF (120 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von **177** (4.61 g; 10.94 mmol; 100 %) wird Trifluorsulfonsäure (6 ml) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Danach wird eine eisgekühlte, gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (80 ml) langsam zugegeben und es wird für weitere 20 Minuten gerührt.

Anschließend werden organische und wäßrige Phase voneinander getrennt und letztere wird viermal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

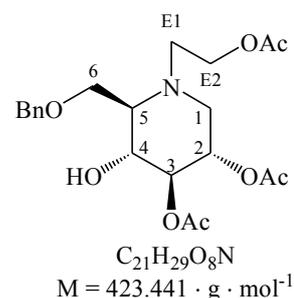
Man erhält 4.14 g (9.78 mmol; 89.4 %) **178** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **178**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.29;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36 - 7.27\ (m, 5\ \text{H}, \text{H-aromat.}), 4.94\ (ddd, 1\ \text{H}, {}^3J_{2,1''} = 4.8\ \&\ {}^3J_{2,3} = 10.0\ \&\ {}^3J_{2,1'} = 14.1, \text{H-2}), 4.88\ (dd, 1\ \text{H}, {}^3J_{3,2} = 8.4\ \&\ {}^3J_{3,4} = 14.1, \text{H-3}), 4.55\ (d, 1\ \text{H}, {}^2J_{\text{H}''',\text{H}'} = 12.0, \text{CH}''_2(\text{OBn})), 4.51\ (d, 1\ \text{H}, {}^2J_{\text{H}''',\text{H}'} = 12.0, \text{CH}''_2(\text{OBn})), 4.12\ (m, 2\ \text{H}, \text{Ethylen-H-2}''\ \&\ \text{Ethylen-H-2}'), 3.77\ (dd, 1\ \text{H}, {}^3J_{6',5} = 4.0\ \&\ {}^2J_{6',6''} = 10.3, \text{H-6}''), 3.73\ (dd, 1\ \text{H}, {}^3J_{6',5} = 3.7\ \&\ {}^2J_{6',6''} = 10.3, \text{H-6}'), 3.64\ (dd, 1\ \text{H}, {}^3J_{4,3} = 8.1\ \&\ {}^3J_{4,5} = 8.4, \text{H-4}), 3.16\ (dd, 1\ \text{H}, {}^3J_{1'',2} = 4.8\ \&\ {}^2J_{1'',1'} = 11.3, \text{H-1}''), 3.01\ (ddd, 1\ \text{H}, {}^3J_{\text{Ethylen-H-1}'',\text{Ethylen-H-2}'} = 5.3\ \&\ {}^3J_{\text{Ethylen-H-1}'',\text{Ethylen-H-2}''} = 11.1\ \&\ {}^2J_{\text{Ethylen-H-1}'',\text{Ethylen-H-1}'} = 14.8, \text{Ethylen-H-1}''), 2.89\ (ddd, 1\ \text{H}, {}^3J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-2}'} = 6.5\ \&\ {}^3J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-2}''} = 6.5\ \&\ {}^2J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-1}''} = 14.8, \text{Ethylen-H-1}'), 2.58\ (ddd, 1\ \text{H}, {}^3J_{5,6'} = 3.7\ \&\ {}^3J_{5,4} = 4.0\ \&\ {}^3J_{5,6''} = 8.1, \text{H-5}), 2.47\ (dd, 1\ \text{H}, {}^3J_{1',2} = 10.0\ \&\ {}^2J_{1',1''} = 11.3, \text{H-1}'), 2.08\ (s, 3\ \text{H}, \text{CH}_3$



(OAc), 2.01 (s, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.01 (s, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (C=O (OAc)), 170.8 (C=O (OAc)), 170.1 (C=O (OAc)), 137.5 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 77.2 (C3), 73.5 (CH₂(OBn)), 70.6 (C4), 69.3 (C2), 67.9 (C6), 64.1 (C5), 61.5 (Ethylen-C2), 53.7 (C1), 50.1 (Ethylen-C1), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.8 (CH₃ (OAc)) ppm;

IR (Film): ν = 3465 m, 2954 m, 2418 m, 2243 w, 1739 s, 1666 m, 1454 m, 1369 s, 1237 s, 1035 s, 982 m, 905 m, 824 m, 743 m, 700 m, 606 m, 523 w cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 226.93 nm, logε = 3.92; λ_{max1} = 277.27 nm, logε = 3.42 (3.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +19.50 ° (c = 0.51 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 424.2 (M + H, 100), 440.1 (M + NH₄, 14), 446.1 (M + Na, 15), 868.5 (M₂ + Na, 1).

6.8.2 Darstellung von 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (181)

2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,4,5-tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (179)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **178** (200 mg; 0.47 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (10 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit DAST (150 µl; 185 mg; 1.09 mmol; 231 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (1.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (90 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 100 mg (0.24 mmol; 49.8 %) **179** als farbloses viskoses Öl.

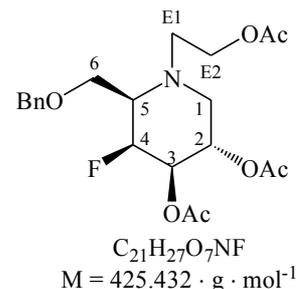
Daten zu **179**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.35;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.45;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.27 (*m*, 5 H, H-aromat.), 5.17 (*m*, 1 H, H-3), 5.07 (*m*, 1 H, H-2), 4.70 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,3} = 5.3 & ³J_{4,5} = 2.9 & ²J_{4,F} = 47.5, H-4), 4.58 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.18 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylene-H-2'',Ethylene-H-1'} = 4.7 & ³J_{Ethylene-H-2'',Ethylene-H-1''} = 7.2 & ²J_{Ethylene-H-2'',Ethylene-H-2'} = 11.7, Ethylen-H-2''), 4.02 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylene-H-2',Ethylene-H-1'} = 5.6 & ³J_{Ethylene-H-2',Ethylene-H-1''} = 5.6 & ²J_{Ethylene-H-2',Ethylene-H-2''} = 11.7, Ethylen-H-2'), 3.80 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 2.9 & ²J_{6',6''} = 10.6, H-6'), 3.75 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 5.7 & ²J_{6',6''} = 10.6, H-6'), 3.22 (*m*, 1 H, H-1''), 3.15 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylene-H-1'',Ethylene-H-2'} = 5.6 & ³J_{Ethylene-H-1'',Ethylene-H-2''} = 7.2 & ²J_{Ethylene-H-1'',Ethylene-H-1'} = 13.1, Ethylen-H-1''), 3.10 (*dddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.9 & ³J_{5,4} = 5.7 & ³J_{5,6'} = 10.4 & ³J_{5,F} = 13.1, H-5), 2.85 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 5.1 & ²J_{1',1''} = 11.4, H-1'), 2.70 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylene-H-1',Ethylene-H-2'} = 5.6 & ³J_{Ethylene-H-1',Ethylene-H-2''} = 4.7 & ²J_{Ethylene-H-1',Ethylene-H-1''} = 13.1, Ethylen-H-1'), 2.05 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.03 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.02 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.7 (C=O (OAc)), 170.0 (C=O (OAc)), 169.4 (C=O (OAc)), 137.7 (C(ar(ipso; OBn))), 128.4 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 91.9 (*d*, ¹J_{4,F} = 177.6, C4), 77.6 (C3), 76.6 (C2), 73.5 (CH₂(OBn)), 69.3 (*d*, ²J_{5,F} = 22.1, C5), 68.7 (*d*, ³J_{6,F} = 21.1, C6), 62.8 (Ethylen-C2), 58.1 (C1), 53.8 (Ethylen-C1), 21.0 (CH₃ (OAc)), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.9 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -188.97 (*m*, 1 F, ³J_{F,5} = 13.1 & ²J_{F,4} = 47.5, F) ppm;

IR (Film): ν = 3459 *m*, 2957 *s*, 2863 *m*, 2151 *m*, 1738 *s*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1372 *s*, 1231 *s*, 1045 *s*, 910 *m*, 875 *m*, 742 *m*, 700 *m*, 606 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 223.88 nm, logε = 4.03; λ_{max2} = 276.19 nm, logε = 3.01 (3.4 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +12.43 ° (c = 0.52 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH): *m* / *z* (%) = 426.4 (M + H, 100), 448.3 (M + Na, 98), 872.5 (M₂ + Na, 4).

6-O-Benzyl-1,4,5-trideoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (180)

In Analogie zur Literatur^[215] wird **179** (800 mg; 1.88 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (14 ml) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit Acetylchlorid (100 µl; 110 mg; 1.41 mmol; 75 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

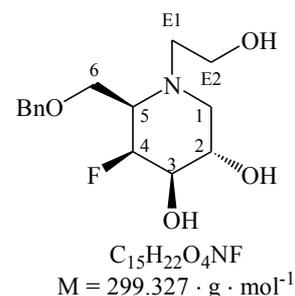
Man erhält 300 mg (1.00 mmol; 53.3 %) **180** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **180**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.08;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.60;



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 7.39 – 7.27 (*m*, 5 H, H-aromat.), 4.59 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,3} = 3.5 & ³J_{4,5} = 7.9 & ²J_{4,F} = 47.9, H-4), 4.96 (*s*, 2 H, CH₂(OBn)), 4.11 (*m*, 1 H, H-3), 4.08 (*m*, 1 H, H-2), 3.89 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.8 & ²J_{6',6'} = 10.9, H-6''), 3.84 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.9 & ²J_{6',6''} = 10.9, H-6'), 3.70 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 3.6 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 7.8 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 15.4, Ethylen-H-1''), 3.64 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 4.7 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 4.7 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''} = 15.4, Ethylen-H-1''), 3.35 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2' & Ethylen-H-2''), 3.20 (*m*, 1 H, H-5), 3.04 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 3.9 & ²J_{1'',1'} = 10.8, H-1''), 2.82 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 6.4 & ²J_{1',1''} = 10.8, H-1') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 138.8 (C(ar(ipso); OBn)), 129.2 (C(ar)), 129.2 (C(ar)), 128.9 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 128.7 (C(ar)), 91.7 (*d*, ¹J_{4,F} = 176.1, C4), 78.2 (C3), 76.7 (C2), 74.7 (*d*, ²J_{3,F} = 22.0, C5), 74.4 (CH₂(OBn)), 70.1 (*d*, ³J_{6,F} = 21.1, C6), 61.4 (Ethylen-C2), 60.4 (C1), 58.7 (Ethylen-C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -193.96 (*m*, 1 F, F) ppm;

IR (Film): ν = 3374 *s*, 2924 *m*, 1732 *w*, 1496 *m*, 1454 *m*, 1368 *m*, 1245 *m*, 1073 *s*, 875 *m*, 741 *m*, 699 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.46 nm, logε = 4.01 (2.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +21.29 ° (c = 0.35 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m/z* (%) = 300.9 (M + H, 100), 322.6 (M + Na, 10), 621.2 (M₂ + Na, 4).

1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**)

In Analogie zur Literatur ^[125], ^[126], ^[127] wird **180** (280 mg; 0.94 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (20 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 190 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.57 atm und einer Temperatur von 40 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel /

Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 150 mg (0.72 mmol; 76.7 %) **181** als farbloses Glas.

Daten zu **181**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.30;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.78 (*ddd*, 1 H, ³J_{4,3} = 4.0 & ³J_{4,5} = 8.1 & ²J_{4,F} = 47.1, H-4), 4.11 (*m*, 1 H, H-3), 4.08 (*d*, 1 H, ³J_{2,1'} = 3.8, H-2), 3.93 (*m*, 1 H, H-6"), 3.89 (*m*, 1 H, H-6'), 3.73 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 4.3 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 8.1 & ²J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-2'} = 12.5, Ethylen-H-2"), 3.69 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 4.1 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 11.7 & ²J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-2''} = 12.5, Ethylen-H-2'), 3.37 – 3.32 (*m*, 2 H, H-1" & Ethylen-H-2"), 3.17 (*m*, 1 H, H-5), 3.03 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 3.8 & ²J_{1',1''} = 11.0, H-1'), 2.83 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 4.1 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 4.3 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1''} = 12.8, Ethylen-H-1") ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 92.7 (*d*, ¹J_{4,F} = 175.1, C4), 78.3 (*d*, ²J_{3,F} = 4.8, C3), 76.6 (C2), 74.9 (*d*, ²J_{3,F} = 21.1, C5), 62.2 (*d*, ³J_{6,F} = 21.6, C6), 60.3 (C1), 59.4 (Ethylen-C2), 58.7 (Ethylen-C1) ppm;

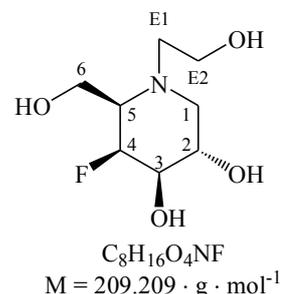
¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -193.28 (*dddd*, 1 F, ⁴J_{F,2} = 16.8 & ³J_{F,3} = 25.2 & ³J_{F,5} = 25.2 & ²J_{F,4} = 47.1, F) ppm;

IR (Film): ν = 3327 *s*, 2922 *w*, 2856 *w*, 1720 *m*, 1649 *w*, 1560 *m*, 1367 *s*, 1327 *s*, 1244 *s*, 1121 *w*, 1030 *s*, 887 *w*, 646 *w*, 615 *w*, 546 *w*, 384 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3:5 mg / 100 ml in *MeOH*; d = 0:1 cm);

[α]_D²⁰ = +9.31 ° (c = 0.33 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m / z (%) = 200.5 (Cluster²⁺, 8), 210.3 (M + H, 100), 232.3 (M + Na, 11), 250.3 (M + Na, H₂O, 22).



6.8.3 Darstellung von 1,4,5-Trideoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**) - alternativer Weg

2,3-Di-O-acetyl-1,4,5-trideoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**182**)

In Analogie zur Literatur^{[125], [126], [127]} wird **179** (250 mg; 0.59 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (25 ml) gelöst und mit Pd(OH)₂/C-Katalysator (20 %ig; 200 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 4.57 atm und einer Temperatur von 40 °C geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils

100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 35 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Essigsäureethylester = 100) gereinigt.

Man erhält 120 mg (0.36 mmol; 60.9 %) **182** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **182**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.21;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.10$ (*m*, 1 H, H-2), 5.05 (*m*, 1 H, H-3), 4.69 (*ddd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 7.9$ & $^3J_{4,5} = 3.6$ & $^2J_{4,F} = 45.5$, H-4), 4.22 (*ddd*, 1 H, $^3J_{\text{Ethylen-H-2}',\text{Ethylen-H-1}''} = 4.2$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-2}',\text{Ethylen-H-1}''} = 8.2$ & $^2J_{\text{Ethylen-H-2}',\text{Ethylen-H-2}''} = 12.0$, Ethylen-H-2''), 4.11 (*ddd*, 1 H, $^3J_{\text{Ethylen-H-2}',\text{Ethylen-H-1}''} = 4.9$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-2}',\text{Ethylen-H-1}''} = 4.9$ & $^2J_{\text{Ethylen-H-2}',\text{Ethylen-H-2}''} = 12.0$, Ethylen-H-2'), 4.02 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.3$ & $^2J_{6',6''} = 13.0$, H-6''), 3.97 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 3.5$ & $^2J_{6',6''} = 13.0$, H-6'), 3.35 (*ddd*, 1 H, $^3J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-2}''} = 4.9$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-2}''} = 8.2$ & $^2J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-1}''} = 13.5$, Ethylen-H-1''), 3.30 (*dd*, 1 H, $^3J_{1'',2} = 0.8$ & $^2J_{1'',1'} = 11.4$, H-1''), 3.13 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 3.3$ & $^3J_{5,4} = 3.5$ & $^3J_{5,6'} = 3.6$ & $^3J_{5,F} = 12.6$, H-5), 2.81 (*dd*, 1 H, $^3J_{1',2} = 4.8$ & $^2J_{1',1''} = 11.4$, H-1'), 2.69 (*ddd*, 1 H, $^3J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-2}''} = 4.9$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-2}''} = 4.2$ & $^2J_{\text{Ethylen-H-1}',\text{Ethylen-H-1}''} = 13.5$, Ethylen-H-1''), 2.09 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.08 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.06 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 169.9 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 91.8 (*d*, $^1J_{4,F} = 175.4$, C4), 77.9 (*d*, $^2J_{3,F} = 7.2$, C3), 76.2 (C2), 71.3 (*d*, $^2J_{5,F} = 22.2$, C5), 62.2 (C6), 57.8 (C1), 54.5 (Ethylen-C2), 54.5 (Ethylen-C1), 20.9 (CH_3 (OAc)), 20.8 (CH_3 (OAc)), 20.8 (CH_3 (OAc)) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -194.78$ (*m*, 1 F, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3363$ *w*, 2927 *w*, 1653 *s*, 1343 *w*, 1277 *m*, 1120 *s*, 925 *m*, 825 *w*, 743 *w*, 582 *w*, 520 *w*, 483 *m* cm^{-1} ;

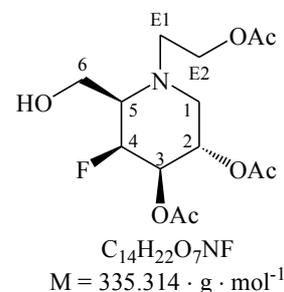
UV (Methanol): λ_{max} = 215.00 nm, $\log \epsilon = 3.54$ (3.3 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.2$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = +27.29^\circ$ ($c = 0.26$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 336.4 (M + H, 76), 358.3 (M + Na, 100), 692.7 (M₂ + Na, 2).

1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol (**181**) - Optimierung

In Analogie zur Literatur^[138] wird **182** (100 mg; 0.30 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (6 ml) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Natriummethoxid (10 mg;



6.8 Darstellung und Umsetzung an C4-fluorierter Miglitolderivate

0.19 mmol; 62.1 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

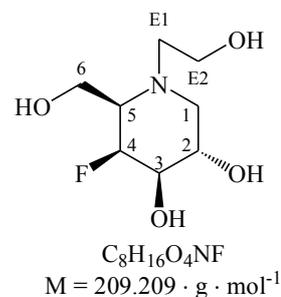
Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 50 mg (0.24 mmol; 80.1 %) **181** als farbloses Glas.

Daten zu **181**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.30.



6.9 Darstellung und Umsetzung an C6-fluorierter Miglitolderivate

6.9.1 Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (185)

2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (183)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **178** (3.24 g; 7.66 mmol; 100 %) in Pyridin (80 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (1.44 ml; 1.56 g; 15.32 mmol; 200 %) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 72 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 3.03 g (6.51 mmol; 85.0 %) **183** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **183**:

literaturunbekannt

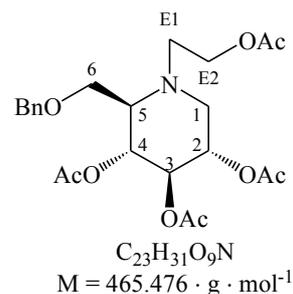
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.54;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.31 (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.29 – 7.28 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.09 – 4.96 (*m*, 2 H, H-3 & H-2), 4.48 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.0, CH^m₂(OBn)), 4.43 (*d*, 1 H, ²J_{H',H''} = 12.0, CH₂(OBn)), 4.18 – 4.15 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 3.55 – 3.52 (*m*, 1 H, H-6''), 3.46 – 3.39 (*m*, 2 H, H-6' & H-4), 3.28 – 3.24 (*m*, 1 H, H-1''), 3.14 – 3.08 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1''), 3.04 – 2.95 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1'), 2.82 – 2.74 (*m*, 1 H, H-5), 2.54 – 2.49 (*m*, 1 H, H-1'), 2.03 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.01 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.99 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.98 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C=O (OAc)), 170.4 (C=O (OAc)), 169.9 (C=O (OAc)), 169.6 (C=O (OAc)), 137.2 (C(ar(ipso; OBn))), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 74.7 (C3), 73.4 (CH₂(OBn)), 72.0 (C4), 70.6 (C2), 66.6 (C6), 62.4 (C5), 61.4 (Ethylen-C2), 52.2 (C1), 49.8 (Ethylen-C1), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.8 (CH₃ (OAc)), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)) ppm;

IR (Film): ν = 3468 *w*, 2947 *m*, 2865 *m*, 1747 *s*, 1496 *m*, 1455 *m*, 1369 *s*, 1229 *s*, 1103 *m*, 1032 *s*, 977 *m*, 905 *m*, 827 *w*, 751 *m*, 700 *m*, 606 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 213.17 nm, logε = 4.23; λ_{max2} = 224.84 nm, logε = 4.04 (4.0 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);



$[\alpha]_D^{20} = +26.39^\circ$ ($c = 0.30$ g / 100 ml; $CHCl_3$);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 466.4 (M + H, 73), 488.3 (M + Na, 100), 952.5 (M₂ + Na, 5).

2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5-dideoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (184)

In Analogie zur Literatur ^{[125], [126], [127]} wird **183** (1.00 g; 2.15 mmol; 100 %) in HPLC-Methanol (30 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig) (220 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 3.57 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird zweimal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 724 mg (1.93 mmol; 89.8 %) **184** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **184**:

literaturunbekannt

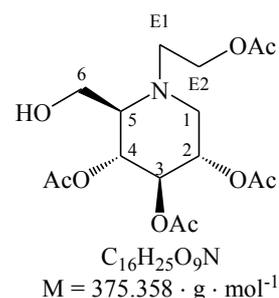
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.12;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.67;

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.10$ (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.6 & ³J_{3,4} = 9.4, H-3), 5.04 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.4 & ³J_{4,5} = 9.4, H-4), 4.94 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 5.1 & ³J_{2,3} = 9.6 & ³J_{2,1'} = 11.0, H-2), 4.19 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1'} = 5.8 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 6.7 & ²J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-2'} = 10.8, Ethylen-H-2''), 4.13 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1'} = 4.9 & ³J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-1''} = 4.8 & ²J_{Ethylen-H-2'',Ethylen-H-2''} = 10.8, Ethylen-H-2''), 3.82 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 2.0 & ²J_{6'',6'} = 13.0, H-6''), 3.43 (*dd*, 1 H, ³J_{6,5} = 2.6 & ²J_{6',6''} = 13.0, H-6'), 3.24 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.1 & ²J_{1'',1'} = 11.6, H-1''), 3.06 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 4.8 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 6.7 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'} = 14.8, Ethylen-H-1''), 2.92 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 4.9 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''} = 13.4, Ethylen-H-1''), 2.55 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6''} = 2.0 & ³J_{5,4} = 2.6 & ³J_{5,6'} = 9.4, H-5), 2.49 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 11.0 & ²J_{1',1''} = 11.6, H-1'), 2.06 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.05 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.01 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.01 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.8$ (C=O (OAc)), 170.6 (C=O (OAc)), 170.2 (C=O (OAc)), 169.9 (C=O (OAc)), 74.2 (C3), 69.6 (C4), 69.0 (C2), 63.5 (C5), 61.5 (Ethylen-C2), 57.6 (C6), 53.4 (C1), 49.3 (Ethylen-C1), 20.9 (CH_3 (OAc)), 20.8 (CH_3 (OAc)), 20.7 (CH_3 (OAc)), 20.7 (CH_3 (OAc)) ppm;

IR (Film): $\nu = 3501$ *s*, 2942 *s*, 2861 *s*, 1738 *s*, 1372 *s*, 1241 *s*, 1110 *s*, 1036 *s*, 936 *w*, 921 *w*,



825 w , 807 w , 604 w , 536 w cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 221.34 nm, $\log \epsilon$ = 3.53 (3.5 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.5 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.77 ° (c = 0.40 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 376.3 (M + H, 100), 398.3 (M + Na, 60), 772.9 (M₂ + Na, 54).

6.9.2 Darstellung von 1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (186)

2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (185)

In Analogie zur Literatur ^[102] wird **184** (330 mg; 8.79 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (10 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit DAST (181 μ l; 223 mg; 1.32 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für vier Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (1.0 ml) wird langsam zutropft und es wird für 30 Minuten gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (100 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 175 mg (4.64 mmol; 52.8 %) **185** als farbloses viskoses Öl.

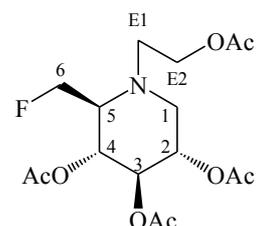
Daten zu **185**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.24;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.80;

¹H-NMR (500 MHz, *CDCl*₃): δ = 5.05 (*dd*, 1 H, ³ $J_{3,2}$ = 9.4 & ³ $J_{3,4}$ = 9.5, H-3), 4.94 (*dd*, 1 H, ³ $J_{4,3}$ = 9.5 & ³ $J_{4,5}$ = 9.5, H-4), 4.92 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{2,1'}$ = 5.1 & ³ $J_{2,3}$ = 9.4 & ³ $J_{2,1''}$ = 10.5, H-2), 4.52 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{6',5}$ = 1.8 & ² $J_{6',6''}$ = 10.8 ² $J_{6',F}$ = 49.2, H-6''), 4.44 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{6',5}$ = 4.7 & ² $J_{6',6''}$ = 10.8 ² $J_{6',F}$ = 46.9, H-6'), 4.16 – 4.13 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 3.22 (*dd*, 1 H, ³ $J_{1',2}$ = 5.1 & ² $J_{1',1''}$ = 11.8, H-1''), 3.07 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{\text{Ethylen-H-1'"},\text{Ethylen-H-2'}}$ = 5.9 & ³ $J_{\text{Ethylen-H-1'"},\text{Ethylen-H-2''}}$ = 5.9 & ² $J_{\text{Ethylen-H-1'"},\text{Ethylen-H-1'}}$ = 14.8, Ethylen-H-1''), 2.94 (*ddd*, 1 H, ³ $J_{\text{Ethylen-H-1'},\text{Ethylen-H-2'}}$ = 5.6 & ³ $J_{\text{Ethylen-H-1'},\text{Ethylen-H-2''}}$ = 5.6 & ² $J_{\text{Ethylen-H-1'},\text{Ethylen-H-1''}}$ = 14.8, Ethylen-H-1''), 2.81 (*dddd*, 1 H, ³ $J_{5,6''}$ = 1.8 & ³ $J_{5,4}$ = 9.5 & ³ $J_{5,6'}$ = 4.7 & ³ $J_{5,F}$ = 25.4, H-5), 2.48



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{NF}$
 $M = 377.349 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

(*dd*, 1 H, $^3J_{1,2} = 10.5$ & $^2J_{1,1''} = 11.8$, H-1'), 2.04 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.03 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.00 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 1.99 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C=O (OAc)), 170.3 (C=O (OAc)), 169.9 (C=O (OAc)), 169.6 (C=O (OAc)), 81.5 (*d*, $^1J_{6,F} = 173.5$, C6), 74.5 (C3), 69.0 (C2), 68.9 (C4), 62.5 (*d*, $^2J_{5,F} = 18.3$, C5), 61.6 (Ethylen-C2), 53.4 (C1), 50.0 (Ethylen-C1), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.8 (CH₃ (OAc)), 20.7 (CH₃ (OAc)), 20.6 (CH₃ (OAc)) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -215.9 (*ddd*, 1 F, $^3J_{F,5} = 25.4$ & $^2J_{F,6''} = 46.9$ & $^2J_{F,6'} = 49.2$, F) ppm;

IR (Film): ν = 3474 *w*, 2957 *m*, 2853 *m*, 1744 *s*, 1637 *s*, 1555 *m*, 1434 *m*, 1371 *s*, 1227 *s*, 1033 *s*, 863 *m*, 755 *m*, 701 *m*, 604 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (3.2 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = +11.55$ ° (c = 0.36 g / 100 ml; *CHCl*₃);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): *m/z* (%) = 378.1 (M + H, 100), 400.1 (M + Na, 42), 776.5 (M₂ + Na, 1).

1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (186)

In Analogie zur Literatur ^[215] wird **185** (140 mg; 0.37 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (14 ml) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit Acetylchlorid (50 µl; 55 mg; 0.70 mmol; 190 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C).

Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **185** statt.

In Analogie zur Literatur ^[138] wird **185** (360 mg; 9.54 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (30 ml) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Natriummethoxid (10 mg; 0.19 mmol; 19.4 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

Man erhält 160 mg (7.65 mmol; 80.2 %) **186** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **186**:

literaturunbekannt

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.17;

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 5.01$ (*ddd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 6.4$ & $^2J_{6'',6'} = 10.8$ $^2J_{6'',F} = 44.4$, H-6''), 4.63 (*ddd*, 1 H, $^3J_{6'',5} = 1.8$ & $^2J_{6'',6'} = 10.8$ $^2J_{6'',F} = 47.8$, H-6'), 3.79 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 3.80 – 3.55 (*m*, 3 H, H-4 & H-2 & H-3), 3.13 (*dd*, 1 H, $^3J_{1'',2} = 1.8$ & $^2J_{1'',1'} = 11.6$, H-1''), 2.97 – 2.83 (*m*, 3 H, Ethylen-H-1'' & Ethylen-H-1' & H-5), 2.71 (*dd*, 1 H, $^3J_{1',2} = 4.4$ & $^2J_{1',1''} = 11.6$, H-1') ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 83.2$ (*d*, $^1J_{6,F} = 165.7$, C6), 73.9 – 72.9 (*m*, C4 & C2 & C3), 68.2 (*d*, $^2J_{5,F} = 19.1$, C5), 61.4 (Ethylen-C2), 58.2 (C1), 58.2 (Ethylen-C1) ppm;

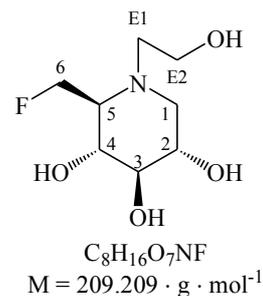
$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -193.49$ (*m*, 1 F, F) ppm;

IR (Film): $\nu = 3396$ *m*, 2513 *w*, 1637 *w*, 1556 *w*, 1400 *s*, 1325 *s*, 1043 *m*, 1018 *w*, 980 *w*, 824 *w*, 735 *w*, 530 *w*, 519 *w*, 482 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): keine Absorption (2.1 mg / 10 ml in *MeOH*; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -2.15^\circ$ ($c = 0.21$ g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – *MeOH*; + Modus): m/z (%) = 210.3 (M + H, 100), 232.3 (M + NH_4 , 8), 253.1 (M + Na, 92), 275.1 (M + Na, *MeOH*, 20).



6.10 Darstellung und Umsetzung an Ethylen-C2-fluorierter Miglitolderivate

6.10.1 Darstellung von 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (189)

2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (187)

In Analogie zur Literatur ^{[128], [129]} wird **168** (4.00 g; 7.44 mmol; 100 %) in Pyridin (40 ml) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird bei dieser Temperatur Essigsäureanhydrid (2.10 ml; 2.28 g; 22.32 mmol; 300 %) zutropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 2.33 g (3.75 mmol; 50.4 %) **187** als weißen Feststoff.

Daten zu **187**:

literaturunbekannt

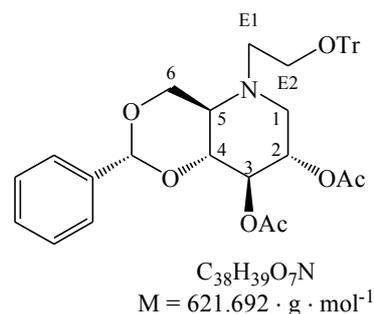
Smp.: 80 – 81 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.96;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 – 7.20 (*m*, 20 H, H-aromat.), 5.45 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.11 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.6 & ³J_{3,4} = 9.6, H-3), 4.97 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1''} = 5.3 & ³J_{2,3} = 9.6 & ³J_{2,1'} = 10.0, H-2), 4.47 (*dd*, 1 H, ³J_{6'',5} = 4.3 & ²J_{6'',6'} = 10.5, H-6''), 3.66 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 10.3 & ²J_{6',6''} = 10.5, H-6'), 3.58 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.6 & ³J_{4,5} = 9.3, H-4), 3.17 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2' & Ethylen-H-2''), 3.09 (*dd*, 1 H, ³J_{1'',2} = 5.3 & ²J_{1'',1'} = 11.1, H-1''), 2.75 (*ddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.8 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''} = 5.8 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1''} = 14.2, Ethylen-H-1''), 2.62 – 2.55 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1' & H-5), 2.33 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 10.0 & ²J_{1',1''} = 11.1, H-1'), 2.03 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.00 (*s*, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.3 (C=O (OAc)), 170.1 (C=O (OAc)), 143.9 (C(ar(ipso; Trityl))), 137.5 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.4 (C(ar)), 128.9 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.1 (C(ar)), 126.1 (C(ar)), 101.2 (CH-Benzyliden), 87.1 (CPh₃ (Trityl)), 79.9 (C4), 73.3 (C3), 69.9 (C2), 69.4 (C6), 60.8 (Ethylen-C2), 57.6 (C5), 54.6 (C1), 51.0 (Ethylen-C1), 20.9 (CH₃ (OAc)), 20.9 (CH₃ (OAc)) ppm;

IR (KBr): ν = 3463 *m*, 3059 *m*, 2958 *m*, 2869 *m*, 1748 *s*, 1597 *w*, 1491 *m*, 1450 *m*, 1368 *m*, 1314 *m*, 1244 *s*, 1159 *m*, 1058 *s*, 1033 *s*, 901 *m*, 762 *m*, 749 *m*, 698 *m*, 648 *w*, 632 *m*, 605 *w*



cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{\max} = 218.02 nm, log ϵ = 3.9 (3.6 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.2 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.46 ° (c = 0.42 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 243.3 (Trityl, 100), 621.9 (M + H, 4), 644.3 (M + Na, 38), 1242.7 (M₂ + H, 16), 1264.7 (M₂ + Na, 12).

2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (**188**)

In Analogie zur Literatur ^{[169], [118]} wird **187** (2.33 g; 3.75 mmol; 100 %) in Methanol (100 ml) und Methylenchlorid (50 ml) (2 : 1) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von p-Toluensulfonsäure-Monohydrat (1.36 g) auf etwa pH ≈ 1 eingestellt. Danach wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Ionenaustauscher Amberlite IRA-420 (OH-Form) neutralisiert.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und dreimal mit Wasser (jeweils 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 1.12 g (2.95 mmol; 78.8 %) **188** als weißen Feststoff.

Daten zu **188**:

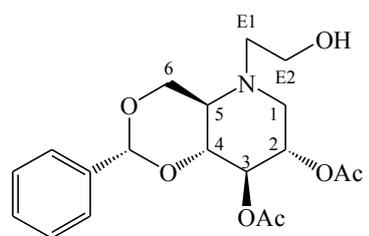
literaturunbekannt

Smp.: 142 – 144 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.16;

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.73;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.39 (m, 2 H, H-aromat.), 7.35 – 7.32 (m, 3 H, H-aromat.), 5.46 (s, 1 H, CH-Benzyliden), 5.20 (dd, 1 H, ³J_{3,2} = 9.6 & ³J_{3,4} = 9.6, H-3), 5.00 (ddd, 1 H, ³J_{2,1'} = 5.3 & ³J_{2,3} = 9.6 & ³J_{2,1'} = 10.4, H-2), 4.46 (dd, 1 H, ³J_{6',5} = 4.4 & ²J_{6',6'} = 10.6, H-6"), 3.71 – 3.62 (m, 3 H, H-6' & H-4 & Ethylen-H-2"), 3.56 (ddd, 1 H, ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 4.0 & ³J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-1'} = 5.1 & ²J_{Ethylen-H-2',Ethylen-H-2'} = 11.4, Ethylen-H-2'), 3.26 (dd, 1 H, ³J_{1',2} = 5.3 & ²J_{1',1'} = 11.2, H-1"), 2.82 (ddd, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 5.1 & ³J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2'} = 9.5 & ²J_{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1''} = 13.4, Ethylen-H-1"), 2.61 (m, 1 H, H-5), 2.39 (ddd, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 4.0 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 4.0 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1'} = 13.4, Ethylen-H-1"), 2.33 (dd, 1 H, ³J_{1',2} = 10.4 & ²J_{1',1'} = 11.2, H-1'), 2.04 (s, 3 H, CH₃ (OAc)), 2.03 (s, 3 H, CH₃ (OAc)) ppm;



C₁₉H₂₅O₇N
M = 379.390 · g · mol⁻¹

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2$ (C=O (OAc)), 170.1 (C=O (OAc)), 137.2 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.0 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 126.0 (C(ar)), 101.2 (CH-Benzyliden), 79.5 (C4), 73.1 (C3), 69.5 (C2), 69.2 (C6), 58.7 (Ethylen-C2), 58.3 (C5), 54.0 (C1), 52.8 (Ethylen-C1), 20.8 (CH_3 (OAc)), 20.8 (CH_3 (OAc)) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3388$ s, 2954 s, 2874 s, 1742 s, 1682 s, 1462 s, 1412 s, 1375 s, 1342 m, 1318 s, 1229 s, 1135 s, 1108 s, 1086 s, 1058 s, 1028 s, 999 s, 984 s, 962 m, 924 m, 906 m, 881 s, 845 m, 800 m, 768 s, 721 m, 704 s, 685 m, 637 m, 605 m, 593 m, 573 w, 563 m, 542 m, 527 m, 508 m, 466 m, 440 w, 419 m cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 221.57 nm, $\log \epsilon = 3.96$ (3.7 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -41.86^\circ$ (c = 0.48 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 380.3 (M + H, 100), 402.2 (M + Na, 16), 758.7 (M_2 + H, 11), 780.8 (M + Na, 16).

6.10.2 Darstellung von 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (190)

2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (189)

In Analogie zur Literatur ^[102] wird **188** (500 mg; 1.32 mmol; 100 %) in trockenem Dichlormethan (20 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit DAST (271 μl ; 334 mg; 1.98 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (1.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (130 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Man erhält 400 mg (1.05 mmol; 79.6 %) **189** als weißen Feststoff.

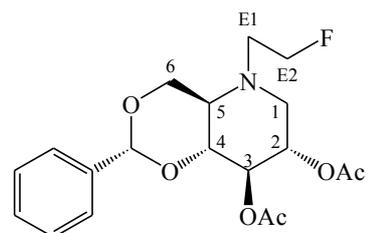
Daten zu **189**:

literaturunbekannt

Smp.: 162 – 164 °C;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) 0.41;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44 - 7.42$ (*m*, 2 H, H-aromat.), 7.37 – 7.31 (*m*, 3 H, H-aromat.), 5.47 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 5.20 (*dd*, 1 H, $^3J_{3,2} = 9.6$ & $^3J_{3,4} = 9.6$, H-3), 5.01 (*ddd*, 1 H, $^3J_{2,1''} = 5.4$ & $^3J_{2,3} = 9.6$ & $^3J_{2,1'} = 10.2$, H-2), 4.52 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2), 4.44 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 4.4$ & $^2J_{6',6''} = 10.5$, H-6''), 3.69 (*dd*, 1 H, $^3J_{6',5} = 10.4$ & $^2J_{6',6''} = 10.5$, H-6'), 3.63 (*dd*, 1 H, $^3J_{4,3} = 9.6$ & $^3J_{4,5} = 9.6$, H-4), 3.22 (*dd*, 1 H, $^3J_{1'',2} = 5.4$ & $^2J_{1'',1'} = 11.0$, H-1''), 2.88 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''}} = 4.0$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-2''}} = 5.5$ & $^2J_{\text{Ethylen-H-1'',Ethylen-H-1'}} = 15.2$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-1'',F}} = 29.1$, Ethylen-H-1''), 2.74 (*dddd*, 1 H, $^3J_{\text{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''}} = 3.7$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2''}} = 5.7$ & $^2J_{\text{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1''}} = 15.2$ & $^3J_{\text{Ethylen-H-1',F}} = 29.9$, Ethylen-H-1'), 2.66 (*ddd*, 1 H, $^3J_{5,6''} = 4.4$ & $^3J_{5,4} = 9.6$ & $^3J_{5,6'} = 10.4$, H-5), 2.51 (*dd*, 1 H, $^3J_{1',2} = 10.2$ & $^2J_{1',1''} = 11.0$, H-1'), 2.05 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)), 2.04 (*s*, 3 H, CH_3 (OAc)) ppm;



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{NF}$
 $M = 372.412 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2$ ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 170.2 ($\text{C}=\text{O}$ (OAc)), 137.3 ($\text{C}(\text{ar}(\text{ipso}; \text{Benzyliden}))$), 128.9 ($\text{C}(\text{ar})$), 128.2 ($\text{C}(\text{ar})$), 126.0 ($\text{C}(\text{ar})$), 101.2 (CH-Benzyliden), 81.2 (*d*, $^1J_{\text{Ethylen-C2,F}} = 169.4$, Ethylen-C2), 79.7 (C4), 73.9 (C3), 69.8 (C2), 69.1 (C6), 57.5 (C5), 54.5 (C1), 51.0 (*d*, $^2J_{\text{Ethylen-C1,F}} = 20.1$, Ethylen-C1), 20.9 (CH_3 (OAc)), 20.8 (CH_3 (OAc)) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -219.19$ (*dddd*, $^3J_{\text{F,Ethylen-H-1''}} = 29.1$ & $^3J_{\text{F,Ethylen-H-1'}} = 29.9$ & $^2J_{\text{F,Ethylen-H-2''}} = 47.5$ & $^2J_{\text{F,Ethylen-H-2'}}$ = 47.5, F) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3465$ *m*, 2957 *m*, 2844 *m*, 1746 *s*, 1467 *m*, 1453 *m*, 1435 *m*, 1371 *s*, 1348 *m*, 1329 *m*, 1237 *s*, 1167 *m*, 1093 *m*, 1062 *s*, 1038 *s*, 1016 *s*, 942 *m*, 902 *m*, 873 *m*, 858 *m*, 751 *m*, 703 *m*, 670 *m*, 645 *w*, 608 *m*, 578 *w*, 562 *w*, 542 *w*, 506 *w*, 492 *w*, 477 *w*, 449 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max1}} = 222.52$ nm, $\log \epsilon = 3.95$ (2.8 mg / 10 ml in MeOH; $d = 0.1$ cm);

$[\alpha]_D^{20} = -48.80$ ° ($c = 0.51$ g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 382.2 (M + H, 100), 404.2 (M + Na, 26), 591.5 ((M₃ + K,H)²⁺, 4), 762.8 (M₂ + H, 61), 784.8 (M₂ + Na, 68).

1,5-Dideoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol (190)

In Analogie zur Literatur ^[215] wird **189** (350 mg; 0.94 mmol; 100 %) in absolutem Methanol (14 ml) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit Acetylchlorid (100 μl ; 110 mg; 1.41 mmol; 150 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 35 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) gereinigt.

6.10 Darstellung und Umsetzung an Ethylen-C2-fluorierter Miglitolderivate

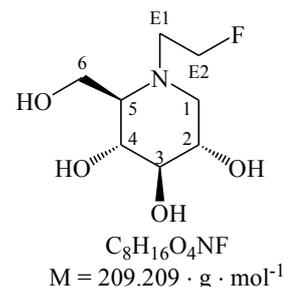
Man erhält 180 mg (0.86 mmol; 91.6 %) **190** als weißen Feststoff.

Daten zu **190**:

literaturunbekannt

Smp.: > 250 °C (Zersetzung);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 20 : 80) 0.14;



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.58 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2" & Ethylen-H-2'), 3.90 (*dd*, 1 H, ³J_{6",5} = 2.5 & ²J_{6",6'} = 12.0, H-6"), 3.81 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 3.2 & ²J_{6',6"} = 12.0, H-6'), 3.46 (*ddd*, 1 H, ³J_{2,1"} = 4.9 & ³J_{2,3} = 9.2 & ³J_{2,1'} = 10.4, H-2), 3.32 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.0, H-4), 3.14 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.2 & ³J_{3,4} = 9.1, H-3), 3.15 (*dddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1",Ethylen-H-2"} = 5.7 & ³J_{Ethylen-H-1",Ethylen-H-2"} = 6.3 & ²J_{Ethylen-H-1",Ethylen-H-1'} = 15.2 & ³J_{Ethylen-H-1",F} = 28.7, Ethylen-H-1"), 3.07 (*dd*, 1 H, ³J_{1",2} = 4.9 & ²J_{1",1'} = 11.4, H-1"), 2.92 (*dddd*, 1 H, ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2'} = 3.4 & ³J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-2"} = 6.0 & ²J_{Ethylen-H-1',Ethylen-H-1"} = 15.3 & ³J_{Ethylen-H-1',F} = 27.3, Ethylen-H-1'), 2.33 (*dd*, 1 H, ³J_{1',2} = 10.4 & ²J_{1',1"} = 11.4, H-1'), 2.24 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6"} = 2.5 & ³J_{5,4} = 9.0 & ³J_{5,6'} = 3.2, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 81.3 (*d*, ¹J_{Ethylen-C2,F} = 166.4, Ethylen-C2), 79.0 (C3), 70.5 (C4), 69.2 (C2), 66.2 (C5), 58.2 (C6), 57.2 (C1), 51.9 (*d*, ²J_{Ethylen-C1,F} = 19.7, (Ethylen-C1) ppm;

¹⁹F-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = -219.9 (*dddd*, ³J_{F,Ethylen-H-1"} = 28.7 & ³J_{F,Ethylen-H-1'} = 27.3 & ²J_{F,Ethylen-H-2"} = 47.5 & ²J_{F,Ethylen-H-2'} = 47.5, F) ppm;

IR (Film): ν = 3303 *s*, 2920 *w*, 2850 *w*, 1641 *m*, 1409 *s*, 1337 *s*, 1150 *w*, 1084 *m*, 1014 *s*, 916 *w*, 849 *w*, 824 *w*, 756 *w*, 721 *w*, 698 *m*, 590 *m*, 536 *m*, 503 *m*, 449 *m*, 414 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): keine Absorption (5.7 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 0.1 cm);

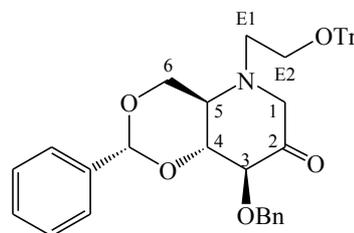
[α]_D²⁰ = -4.91 ° (c = 0.21 g / 100 ml; *MeOH*);

MS (ESI – MeOH; + Modus): m / z (%) = 210.3 (M + H, 100).

6.11 Untersuchung der Oxidierbarkeit der einfach entschützten Alkohole 169, 170, 178, 184 und 188

Versuch der Darstellung von 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-O-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-fructose (198)

In Analogie zur Literatur ^[151] wird **170** (100 mg; 0.16 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem Dichlormethan (2.0 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (101 mg; 0.24 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



$$C_{41}H_{39}O_5N$$

$$M = 625.724 \cdot g \cdot mol^{-1}$$

Danach wird Dichlormethan (18 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **170** statt.

2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-dideoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-ribo-hex-3-ulose (193)

In Analogie zur Literatur ^[151] wird **169** (1.50 mg; 2.39 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem Dichlormethan (20 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (1.52 g; 3.58 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (50 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

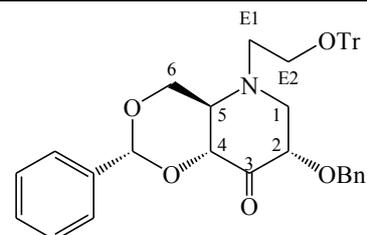
Man erhält 1.32 g (2.11 mmol; 88.3 %) **193** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **193**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.58;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48 - 7.11$ (*m*, 25 H, H-aromat.), 5.45 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.81 (*d*, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.9$, $\text{CH}^{\prime\prime}_2(\text{OBn})$), 4.54 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{6^{\prime},5} = 4.2$ & $^2\text{J}_{6^{\prime},6^{\prime\prime}} = 10.5$, H-6''), 4.49 (*d*, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}^{\prime},\text{H}^{\prime\prime}} = 11.9$, $\text{CH}^{\prime}_2(\text{OBn})$), 4.19 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{4,2} = 0.9$ & $^3\text{J}_{4,5} = 9.7$, H-4), 4.12 (*ddd*, 1 H, $^3\text{J}_{2,1^{\prime\prime}} = 6.8$ & $^4\text{J}_{2,4} = 0.9$ & $^3\text{J}_{2,1^{\prime}} = 10.4$, H-2), 3.73 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{6^{\prime},5} = 10.3$ & $^2\text{J}_{6^{\prime},6^{\prime\prime}} = 10.5$, H-6'), 3.28 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{1^{\prime\prime},2} = 6.8$ & $^2\text{J}_{1^{\prime\prime},1^{\prime}} = 11.2$, H-1''), 3.18 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 2.82 (*ddd*, 1 H, $^3\text{J}_{5,6^{\prime\prime}} = 4.2$ & $^3\text{J}_{5,4} = 9:7$ & $^3\text{J}_{5,6^{\prime}} = 10.3$, H-5), 2.78 – 2.71 (*m*, 2 H, Ethylen-H-1'' & Ethylen-H-1'), 2.59 (*dd*, 1 H, $^3\text{J}_{1^{\prime},2} = 10.4$ & $^2\text{J}_{1^{\prime},1^{\prime\prime}} = 11.2$, H-1') ppm;



$\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}$
 $M = 625.724 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.7$ (C=O (C3)), 143.8 (C(ar(ipso; Trityl))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 136.9 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 126.4 (C(ar)), 101.7 (CH-Benzyliden), 87.3 (CPh₃ (Trityl)), 82.5 (C4), 77.2 (C2), 72.3 (CH₂(OBn)), 70.1 (C6), 60.8 (Ethylen-C2), 60.2 (C5), 58.5 (C1), 50.6 (Ethylen-C1) ppm;

IR (Film): $\nu = 3426$ *m*, 3061 *m*, 3032 *m*, 2925 *m*, 2870 *m*, 1743 *s*, 1491 *m*, 1450 *s*, 1385 *s*, 1218 *m*, 1153 *m*, 1071 *s*, 1028 *s*, 926 *m*, 751 *s*, 698 *s*, 666 *m*, 648 *m*, 633 *w* cm^{-1} ;

UV (Methanol): λ_{max} = 218.46 nm, $\log \epsilon = 4.56$ (3.5 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

$[\alpha]_D^{20} = -27.00^\circ$ (c = 0.47 g / 100 ml; CHCl_3);

MS (ESI – MeOH): m/z (%) = 243.4 (Trityl, 100), 626.2 (M + H, 7), 644.1 (M + H, H₂O, 31), 648.3 (M + Na, 46), 658.0 (M + H, MeOH, 40), 1273.1 (M₂ + Na, 18), 1282.6 (M₂ + H, MeOH, 10), 1306.8 (M₂ + Na, MeOH, 6).

Darstellung von 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3,3-difluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-ribo-hexitol (194)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **193** (1.27 g; 2.03 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (30 ml) gelöst und Diethylaminoschwefeltrifluorid (558 ml; 687 mg; 4.06 mmol; 220 %) wird langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (5.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (70 ml) wird mit Wasser (50 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) gereinigt.

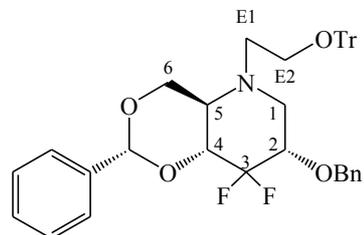
Man erhält 550 mg (0.85 mmol; 41.8 %) **194** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **194**:

literaturunbekannt

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.27;

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.80;



C₄₁H₃₉O₄F₂N
M = 647.721 · g · mol⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 – 7.20 (*m*, 25 H, H-aromat.), 5.53 (*s*, 1 H, CH-Benzyliden), 4.98 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.0, CH²(OBn)), 4.95 (*d*, 1 H, ²J_{H,H'} = 12.0, CH²(OBn)), 4.76 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.1 & ²J_{6',6'} = 9.1, H-6''), 4.73 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 1.3 & ²J_{6',6'} = 9.2, H-6'), 4.45 (*m*, 1 H, H-4), 3.80 – 3.70 (*m*, 2 H, H-1'' & H-1'), 3.67 (*m*, 1 H, H-2), 3.22 – 3.07 (*m*, 2 H, Ethylen-H-2'' & Ethylen-H-2'), 3.00 (*m*, 1 H, H-5), 2.87 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1''), 2.65 (*m*, 1 H, Ethylen-H-1'') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.0 (C(ar(ipso; Trityl))), 137.1 (C(ar(ipso; OBn))), 135.9 (C(ar(ipso; Benzyliden))), 129.7 (C(ar)), 129.2 (C(ar)), 129.1 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 129.0 (C(ar)), 128.6 (C(ar)), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.3 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 127.0 (C(ar)), 126.5 (C(ar)), 126.4 (C(ar)), 102.5 (CH-Benzyliden), 86.8 (CPh₃ (Trityl)), 80.0 (*m*, C4), 72.6 (*m*, C2), 72.0 (CH₂(OBn)), 71.7 (C6), 62.7 (Ethylen-C2), 59.0 (*m*, C1), 58.4 (C5), 54.6 (Ethylen-C1) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -138.32 (*m*, 1 F, F''), -144.70 (*m*, 1 F, F') ppm;

IR (Film): ν = 2889 *w*, 2823 *w*, 2077 *w*, 1657 *w*, 1403 *w*, 1359 *w*, 1280 *w*, 1051 *m*, 951 *m*, 922 *m*, 867 *m*, 803 *m*, 714 *w*, 646 *m*, 630 *m*, 577 *s*, 528 *w*, 512 *m*, 429 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 216.09 nm, log ε = 4.54; λ_{max2} = 249.72 nm, log ε = 3.60 (3.2 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = -27.10 ° (c = 0.27 g / 100 ml; CHCl₃);

MS (ESI – MeOH): *m/z* (%) = 243.4 (Trityl, 100), 648.0 (M + H, 90), 670.1 (M + Na, 16), 1316.6 (M₂ + Na, 6).

Versuch der Entschützung von (194)

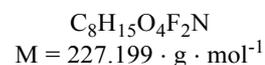
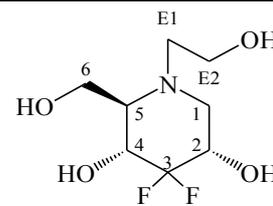
In Analogie zur Literatur^{[118], [132], [133]} wird **194** 550 mg (0.80 mmol; 100 %) in HPLC-Essigsäureethylester (30 ml) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 %ig; 300 mg) versetzt. Die

6.11 Untersuchung der Oxidierbarkeit der einfach geschützten Alkohole 169, 170, 178, 184 und 188

Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 3.57 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird dreimal mit HPLC-Methanol (jeweils 50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 35 °C).

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **194**.

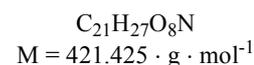
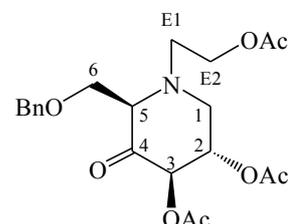


Versuch der Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-dideoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-arabino-hex-4-ulose (195)

In Analogie zur Literatur^[151] wird **178** (200 mg; 0.47 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem Dichlormethan (3.0 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (301 mg; 0.71 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (20 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (20 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C).

Es findet eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **178** statt.

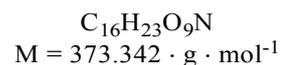
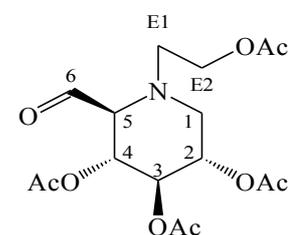


Versuch der Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5-dideoxy-6-oxo-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol (197)

In Analogie zur Literatur^[151] wird **184** (750 mg; 2.00 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (10 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (1.27 g; 3.00 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (30 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (30 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C).

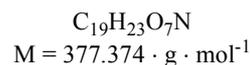
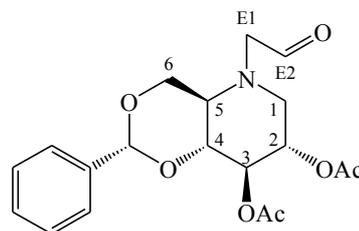
Es findet eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **184** statt.



Versuch der Darstellung von 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-dideoxy-N-(2-oxo-ethyl)-1,5-imino-D-glucitol (191)

In Analogie zur Literatur^[151] wird **188** (130 mg; 3.46 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (25 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (2.20 g; 5.20 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird Dichlormethan (50 ml) zugegeben und es wird mit einer wässrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **188** statt.



7 Literaturverzeichnis

- [1] Lehmann, J.; *Kohlenhydrate*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996.
- [2] Horowitz, M.J.; Pigman, W.; *The Glycoconjugates*, Vol. 1 – 4, Academic Press, New York, 1982.
- [3] Darnell, J.E.; Lodish, H.; Baltimore, D.; *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, Freeman, New York, 1990.
- [4] Mathews, C.K.; van Holde, K.E.; *Biochemistry*, Benjamin Cummings, Redwood City, 1990.
- [5] McCoy, J.P.; Chambers, W.H.; *Glycobiology*, 1991, **1**, 312.
- [6] Varki, A.; *Glycobiology*, 1993, **3**, 97.
- [7] Fukuda, M.; *Biorg. Med. Chem.*, 1995, **3**, 207.
- [8] Compain, P.; Martin, O.R.; *Iminosugars, From synthesis to therapeutic applications*, John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- [9] Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T.; *J. Antibiot., Ser. A*, 1966, **19**, 288 – 292.
- [10] Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R.J.; Fleet, G.W.J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 1645 – 1680.
- [11] Asano, N.; *Curr. Top. Med. Chem.*, 2003, **3**, 471 – 484.
- [12] Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T.; *Tetrahedron*, 1968, **24**, 2125 – 2144.
- [13] Paulsen, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, **5**, 495 – 511.
- [14] Paulsen, H.; Todt, K.; *Chem. Ber.*, 1967, **100**, 3385 – 3396, 3397 – 3404.
- [15] Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H.; *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, 1976, **50**, 571 – 572.
- [16] Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K.; *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 3701 – 3706.
- [17] Hettkamp, H.; Legler, G.; Bause, E.; *Eur. J. Biochem.*, 1984, **142**, 85 – 90.
- [18] Schweden, J.; Borgmann, C.; Legler, G.; Bause, E.; *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, **248**, 335 – 340.
- [19] Kite, G.C.; Fellows, L.E.; Fleet, G.W.J.; Liu, P.S.; Scofield, A.M.; Smith, N.G.; *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6483 – 6486.
- [20] Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; *J. Nat. Prod.*, 1998, **61**, 625 – 628.
- [21] Liu, P.S.; *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 4717 – 4721.
- [22] Rhinehart, B.L.; Robinson, K.M.; Liu, P.S.; Payne, A.J.; Wheatley, M.E.; Wagner, S.R.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987, **241**, 915 – 920.

- [23] Hegnauer, R.; *Chemotaxonomie der Pflanzen, Band 11a: Leguminosae*, Birkhäuser, 1994, S. 281 - 282.
- [24] Colegate, S.M.; Dorling, P.R.; Huxtable, C.R.; *Aust. J. Chem.*, 1979, **32**, 2257 – 2264.
- [25] Hohenschutz, L.D.; Bell, E.A.; Jewess, P.J.; Leworthy, D.P.; Pryce, R.J.; Arnold, E.; Clardy, J.; *Phytochemistry*, 1981, **20**, 811 – 814.
- [26] Molyneux, R.J.; Benson, M.; Wong, R.Y.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D.; *J. Nat. Prod.*, 1988, **51**, 1198 – 1206.
- [27] Orsini, J.A.; Divers, T.J.; „*Leitfaden Pferdepraxis und Notfallmedizin*“, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2007, 246.
- [28] Molyneux, R.J.; Roitman, J.N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A.D.; *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, **251**, 450 – 457.
- [29] Saul, R.; Ghidoni, J.J.; Molyneux, R.J.; Elbein, A.D.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, **82**, 93 – 97.
- [30] Nash, R.J.; Fellows, L.E.; Dring, J.V.; Fleet, G.W.J.; Girdhar, A.; Ramsden, N.G.; Peach, J.M.; Hegarty, M.P.; Scofield, A.M.; *Phytochemistry*, 1990, **29**, 111 – 114.
- [31] Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R.J.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; Wormald, M.R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 325 – 331.
- [32] Pastuszak, I.; Molyneux, R.J.; James, L.F.; Elbein, A.D.; *Biochemistry*, 1990, **29**, 1886 – 1891.
- [33] Nash, R.J.; Thomas, P.I.; Waigh, R.D.; Fleet, G.W.J.; Wormald, M.R.; de Lilliey, P.M.; Watkin, D.J.; *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7849 – 7852.
- [34] Wormald, M.R.; Nash, R.J.; Watson, A.A.; Bhadoria, B.K.; Langford, R.; Sims, M.; Fleet, G.W.J.; *Carbohydr. Lett.*, 1996, **2**, 169 – 174.
- [35] Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Wormald, M.R.; Fleet, G.W.J.; Asano, N.; *Carbohydr. Res.*, 1999, **316**, 95 – 103.
- [36] Nash, R.J.; Bell, E.A.; Williams, J.M.; *Phytochemistry*, 1985, **24**, 1620 – 1622.
- [37] Fleet, G.W.J.; Smith, P.W.; *Tetrahedron*, 1986, **42**, 5685 – 5692.
- [38] Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G.W.J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 223 – 229.
- [39] Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N.; *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 2036 – 2044.

- [40] Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J.; *Phytochemistry*, 1976, **15**, 747 – 749.
- [41] Fleet, G.W.J.; Nicholas, S.J.; Smith, P.W.; Evans, S.V.; Fellows, L.E.; Nash, R.J.; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3127 – 3130.
- [42] Scofield, A.M.; Fellows, L.E.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; *Life Sci.*, 1986, **39**, 645 – 650.
- [43] Molyneux, R.J.; Pan, Y.T.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D.; Lawyer, C.H.; Hughes, D.J.; Fleet, G.W.J.; *J. Nat. Prod.*, 1993, **56**, 1356 – 1364.
- [44] Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y.; *Nat. Med.*, 1999, **5**, 112 – 115.
- [45] Horenstein, B.A.; Zabinski, R.F.; Schramm, V.L.; *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 7213 – 7216.
- [46] Schramm, V.L.; Tyler, P.C.; *Curr. Top. Med. Chem.*, 2003, **3**, 525 – 540.
- [47] Lee, R.E.; Smith, M.D.; Nash, R.J.; Griffiths, R.C.; McNeil, M.; Grewal, R.K.; Yau, W.; Besra, G.S.; Brennan, P.J.; Fleet, G.W.J.; *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 6733 – 6736.
- [48] Lee, R.E.; Smith, M.D.; Pickering, L.; Fleet, G.W.J.; *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 8689 – 8692.
- [49] Bols, M.; Hazell, R.G.; Thomson, I.B.; *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 940 – 947.
- [50] Heightman, T.D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K.E.; Zographos, S.E.; Skamnaki, V.T.; Oikonomakos, N.G.; *Helv. Chim. Acta*, 1998, **81**, 853 – 864.
- [51] Somsak, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely P.; *Curr. Pharm. Des.*, 2003, **9**, 1177 – 1189.
- [52] Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, J.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.-I.; *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 1930 – 1938.
- [53] Stütz, A.E. (ed.), *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley VCH, New York, 1999.
- [54] Wong, C.H.; Dumas, D.P.; Ichikawa, Y.; Koseki, K.; Danishefsky, S.J.; Weston, B.W.; Lowe, J.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7321 – 7322.
- [55] Compain, P.; Martin, O.R.; *Curr. Top. Med. Chem.*, 2003, **3**, 541 – 560.
- [56] Junge, B.; Matzke, M.; Stoltefuss, J.; *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1996, **119**, 411 – 482.
- [57] Samulitis, B.K.; Goda, T.; Lee, S.M.; Koldovsky, O.; *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1987, **13**, 517 – 524.
- [58] Robinson, K.M.; Begovic, M.E.; Rhinehart, B.L.; Heineke, E.W.; Ducep, J.B.; Kastner, P.R.; Marshall, F.N.; Danzin, C.; *Diabetes*, 1991, **40**, 825 – 830.
- [59] Puls, W.; *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1996, **119**, 497 – 534.

- [60] Asano, N.; Kizu, H.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Matsui, K.; Okamoto, M.; Baba, M.; *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 2349 – 2356.
- [61] Puls, W.; Keup, U.; Krause, H.P.; Thomas, G.; Hoffmeister, F.; *Naturwissenschaften*, 1977, **64**, 536 – 537.
- [62] Yasuda, K.; Kizu, H.; Yamashita, T.; Kameda, Y.; Kato, A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; Molyneux, R.J.; Asano, N., *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 198 – 202.
- [63] Ikeda, K.; Takahashi, M.; Nishida, M.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Arisawa, M.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; Asano, N.; *Carbohydr. Res.*, 2000, **323**, 73 – 80.
- [64] Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K.; *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1038 – 1046.
- [65] Karpas, A. Fleet, G.W.J.; Dwek, R.A.; Petursson, S.; Namgoong, S.K.; Ramsden, N.G.; Jacob, G.S.; Rademacher, T.W.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, **85**, 9229 – 9233.
- [66] Fleet, G.W.J.; Karpas, A.; Dwek, R.A.; Fellows, L.E.; Tyms, A.S.; Petursson, S.; Namgoong, S.K.; Ramsden, N.G.; Smith, P.W.; Chan Son, J.; Wilson, F.; Witty, D.R.; Jacob, G.S.; Rademacher, T.W.; *FEBS Letters*, 1988, **237**, 128 -132.
- [67] Block, T.M.; Lu, X.; Platt, F.M.; Foster, G.R.; Gerlich, W.H.; Blumberg, B.S.; Dwek, R.A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 2235 – 2239.
- [68] Mueller, R.A.; Bryant, M.L.; Partis, R.A.; Use of substituted-1,5-dideoxy-1,5-imino-*D*-glucitol compounds for treating hepatitis virus infection. *PCT Int. Appl.*, 2000, WO 2000047198 A2.
- [69] Mehta, A.; Ouzounov, S.; Jordan, R.; Simsek, E.; Lu, X.; Moriarty, M.; Jacob, G.; Dwek, R.A.; Block, T.M.; *Antiviral Chem. & Chemotherapy*, 2002, **13**, 299 - 304.
- [70] Bolt, G.; Pedersen, I.R.; Blixenkron-Moller, M.; *Virus Res.*, 1999, **61**, 43 – 51.
- [71] Durantel, D.; Branza-Nichita, N.; Carrouée-Durantel, S.; Butters, T.D.; Dwek, R.A.; Zitzmann, N.; *J. Virol.*, 2001, **75**, 8987 – 8998.
- [72] Zitzmann, N.; Mehta, A.S.; Carrouée, S.; Butter, T.D.; Platt, F.M.; McCauley, J.; Blumberg, B.S.; Dwek, R.A.; Block, T.M.; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**, 11878 – 11882.
- [73] Ouzounov, S.; Mehta, A.; Dwek, R.A.; Block, R.M.; Jordan, R.; *Antiviral Res.*, 2002, **55**, 425 – 435.
- [74] Jordan, R.; Nikolaeva, O.V.; Wang, L.; Conyers, B.; Mehta, A.; Dwek, R.A.; Block, T.M.; *Virology*, 2002, **295**, 10 – 19.

- [75] Courageot, M.-P.; Frenkiel, M.-P., Duarte Dos Santos, C.; Deubel, V.; Desprès, P.; *J. Virol.*, 2000, **74**, 564 – 572.
- [76] Fischer, P.B.; Collin, M.; Karlsson, G.B.; James, W.; Butters, T.D.; Davis, S.J.; Gordon, S.; Dwek, R.A.; Platt, F.M.; *J. Virol.*, 1995, **69**, 5791 – 5797.
- [77] Fu, Y.K.; Hart, T.K.; Jonak, Z.L.; Bugelski, P.J.; *J. Virol.*, 1993, **67**, 3818 – 3825.
- [78] Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S.; *J. Antibiotics*, 1996, **49**, 155 – 161.
- [79] Tsukamoto, K.; Uno, A.; Kubota, Y.; Shimada, S.; Hori, Y.; Imokawa, G.; *Melanoma Res.*, 1992, **2**, 33 – 39.
- [80] Noda, I.; Fujieda, S.; Seki, M.; Tanaka, N.; Sunaga, H.; Ohtsubo, T.; Tsuzuki, H.; Fan, G.-K.; Saito, H.; *Int. J. Cancer*, 1999, **80**, 279 – 284.
- [81] Fleet, G.W.J.; Smith, P.W.; Nash, R.J.; Fellows, L.E.; Parekh, R.B.; Rademacher, T.W.; *Chem. Lett.*, 1986, **15**, 1051 – 1054.
- [82] Terinek, M.; Vasella, A.; *Helv. Chim. Acta.*, 2005, **88**, 10 – 22.
- [83] Aoyagi, T.; Suda, H.; Uotani, K.; Kojima, F.; Aoyama, T.; Horiguchi, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; *J. Antibiotics*, 1992, **45**, 1404 – 1408.
- [84] Tatsuta, K.; Miura, S.; Ohta, S.; Gunji, H.; *J. Antibiotics*, 1995, **48**, 286 – 288.
- [85] Woynarowska, B.; Wikiel, H.; Sharma, M.; Carpenter, N.; Fleet, G.W.J.; Bernacki, R.J.; *Anticancer Res.*, 1992, **12**, 161 – 166.
- [86] Winchester, B.; Vellodi, A.; Young, E.; *Biochem. Soc. Trans.*, 2000, **28**, 150 – 154.
- [87] Kolter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 1955 - 1959.
- [88] Montreuil, J.; Vliegenhart, J.F.G.; Schachter, H.; *Glycoproteins*, Part 1, Vol. 29 A, Elsevier, 1995.
- [89] Hughes, R.C.; *Glycoproteins*, Chapman and Hall: London, 1983.
- [90] Dwek, R.A.; *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 683 - 720.
- [91] Waffenschmidt, S.; Jaenicke, L.; *Chem. i. u. Zeit*, 1991, **25**, 29 - 43.
- [92] Ivatt, R.J.; *The Biology of Glycoproteins*, Plenum Press, New York, 1984.
- [93] Paulsen, H.; *Angew. Chem.*, 1990, **102**, 851 - 867.
- [94] Barondes, S.H.; *Science*, 1984, **223**, 1259 - 1264.
- [95] Schiffmann, R.; Brady, R.O.; *Drugs*, 2002, **62**, 733 – 742.
- [96] Ellinwood, N.M.; Vite, C.H.; Haskins, M.E.; *J. Gene. Med.*, 2004, **6**, 481 – 506.
- [97] Eto, Y.; Shen, J.-S.; Meng, X.-L.; Ohashi, T.; *J. Inherit. Metab.*, 2004, **27**, 411 – 415.

- [98] Hobbs, J.R.; Hugh-Jones, K.; Barrett, A.J.; Byrom, N.; Chambers, D.; Henry, K.; James, D.C.; Lucas, C.F.; Rogers, T.R.; Benson, P.F.; Tansley, L.R.; Patrick, A.D.; Mossman, J.; Young, E.P.; *Lancet*, 1981, **2**, 709 – 712.
- [99] Krivit, W.; Peters, C.; Shapiro, E.G.; *Curr. Opin. Neurol.*, 1999, **12**, 167 – 176.
- [100] Cox, T.; Lachmann, R.; Hollak, C.; Aerts, J.; van Weely, S.; Hrebicek, M.; Platt, F.; Butters, T.; Dwek, R.; Moyses, C.; Gow, I.; Elstein, D.; Zimran, A.; *Lancet*, 2000, **355**, 1481 – 1485.
- [101] Cox, T.M.; Aerts, J.M.F.G.; Andria, G.; Beck, M.; Belmatoug, N.; Bembi, B.; Chertkoff, R.; Vom Dahl, S.; Elstein, D.; Erikson, A.; Giralt, M.; Heitner, R.; Hollak, C.; Hrebicek, M.; Lewis, S.; Mehta, A.; Pastores, G.M.; Rolfs, A.; Sa Miranda, M.C.; Zimran, A.; *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2003, **26**, 513 – 526.
- [102] Middleton, W.J.; *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 574 – 578.
- [103] Matos, C.R.R.; Lopes, R.S. C.; Lopes, C.C.; *Synthesis*, 1999, **4**, 571 – 573.
- [104] Baxter, E.W.; Reitz, A.B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1992, **2**, 1419 – 1422.
- [105] Pistia, G.; Hollingsworth, R.I.; *Carbohydr. Res.*, 2000, **328**, 467 – 472.
- [106] Gao, L.; Hollingsworth, R.I.; *Tetrahedron*, 2005, **61**, 3805 – 3811.
- [107] El-Laghdach, A.; Echarri, R.; Matheu, M.I.; Barrena, M.I., Castillon, S.; Garcia, J.; *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4556 – 4559.
- [108] Methyl- β -D-glucopyranosid: Firma Fluka, Bestell-Nr. 66950, BioChemika, \geq 99 % (sum of enantiomers, HPLC).
- [109] Hönig, H.; Weidmann, H.; *Synthesis*, 1975, **12**, 804.
- [110] Danishefsky, S.J.; DeNinno, M.P.; Chen, S.-h.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 3929 – 3940.
- [111] Dobhal, M.P.; Li, G.; Gryshuk, A.; Graham, A.; Bhatanagar, A.K.; Khaja, S.J.; Joshi, Y.C.; Sharma, M.C.; Oseroff, A.; Pandey, R.K.; *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 6165 – 6172.
- [112] Bodenteich, M.; Griengl, H.; *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4291 – 4292.
- [113] Jansson, K.; Ahlfors, S.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G.; Dahmen, J.; Noori, G.; Stenvall, K.; *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5629 – 5647.
- [114] Dasgupta, F.; Garegg, P.J.; *Synthesis*, 1994, 1121 – 1123.
- [115] Cleator, E.; McCusker, C.F.; Steltzer, F.; Ley, S.V.; *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3077 – 3080.
- [116] Hanessian, S.; Butterworth, R.F.; Nakagawa, T.; *Carbohydr. Res.*, 1973, **26**, 261 - 263.
- [117] Murphy, P.V.; O'Brien, J.L.; Gorey-Feret, L.J.; Smith, A.B. III; *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2259 – 2271.

- [118] Bernotas, R.C.; Pezzone, M.A.; Ganem, B.; *Carbohydr. Res.*, 1987, **167**, 305 – 311.
- [119] Hirooka, M.; Terayama, M.; Mitani, E.; Koto, S.; Miura, A.; Chiba, K.; Takabatake, A.; Tashiro, T.; *Bull. Chem. Soc. Japan*, 2002, **75**, 1301 – 1309.
- [120] Nakatsuka, T.; Tomimori, Y.; Fukuda, Y.; Nukaya, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 3201 – 3203.
- [121] Jensen, H.H.; Nordstrøm, L.U.; Bols, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9205 – 9213.
- [122] Boulineau, F.P.; Wei, A.; *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3391 – 3399.
- [123] Fluka, BioChemika 49290, β -Glucosidase from almonds, 9.7 U / mg.
- [124] Bentley, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1720 – 1725.
- [125] Martell, A.E.; Herbst, R.M.; *J. Org. Chem.*, 1941, **6**, 878 – 887.
- [126] Bevan, T.H.; Martin, T.; Tiplady, J.M.; *J. Chem. Soc.*, 1957, 3086 – 3089.
- [127] Gilham, P.T.; Khorana, H.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4647 – 4650.
- [128] Cohen, R.B.; Tsou, K.-C.; Rutenburg, S.H.; Seligman, A.M.; *J. Biol. Chem.*, 1952, **195**, 239 – 249.
- [129] Rodríguez-Pérez, T.; Lavandera, I.; Fernández, S.; Sanghvi, Y.S.; Ferrero, M.; Gotor, V.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2769 – 2778.
- [130] Angyal, S.J.; James, K.; *Chem. Commun.*, 1969, 617 – 618.
- [131] Angyal, S.J.; James, K.; *Aust. J. Chem.*, 1970, **23**, 1209 – 1221.
- [132] Betaneli, V.I.; Ott, A.Y.; Brukhanova, O.V.; Kochetkov, N.K.; *Carbohydr. Res.*, 1988, **179**, 33 – 50.
- [133] Nelson, S.F.; Teasley, M.F.; *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4319 – 4320.
- [134] Man, E.H.; Swamer, F.W.; Hauser, C.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 901 – 903.
- [135] Nerdel, F.; Heymons, A.; Croon, H.; *Chem. Berichte*, 1958, **91**, 938 – 943.
- [136] Harada, N.; Nakanishi, K.; *J. Chem. Soc. D, Chem. Com.*, 1970, **5**, 310 – 311.
- [137] Ponipom, M.M.; Hanessian, S.; *Carbohydr. Res.*, 1971, **18**, 342 – 344.
- [138] Kim, J.K.; Caserio, M.C.; *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 1897 - 1904.
- [139] Kishida, M.; Akita, H.; *Tetrahedron*, 2005, **61**, 10559 – 10568.
- [140] Paulsen, H.; Heume, M.; Gyorgydeak, Z.; Lebuhn, R.; *Carbohydr. Res.*, 1985, **144**, 57 – 70.
- [141] Hanashima, S.; Mizushina, Y.; Yamazaki, T.; Ohta, K.; Takahashi, S.; Koshino, H.; Sahara, H.; Sakaguchi, K.; Sugawara, F.; *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4403 – 4407.

- [142] Nakayama, K.; Uoto, K.; Higashi, K.; Soga, T.; Kusama, T.; *Chem. & Pharm. Bull.*, 1992, **40**, 1718 – 1720.
- [143] Rio, S.; Beau, J.-M.; Jacquinet, J.-C.; *Carbohydr. Res.*, 1993, **244**, 295 – 313.
- [144] Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P.; *Carbohydr. Res.*, 1975, **44**, 1 – 11.
- [145] Ashby, E.C.; Pham, T.N.; Amrollah-Madjdabadi, A.; *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1596 – 1603.
- [146] Garegg, P.J.; Johansson, R.; Ortega, C.; Samuelsson, B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 681 – 684.
- [147] Saeeng, R.; Isobe, M.; *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1911 – 1914.
- [148] Aspinall, G.O.; Carpenter, R.C.; Khondo, L.; *Carbohydr. Res.*, 1987, **165**, 281 – 298.
- [149] Brask, J.; Jensen, K.J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 697 – 700.
- [150] Benhaddou, R.; Czernecki, S.; Farid, W.; Ville, G.; Xie, J.; Zegar, A.; *Carbohydr. Res.*, 1994, **260**, 243 – 250.
- [151] Dess, D.B.; Martin, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7277 – 7287.
- [152] Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M.; *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 252 – 265.
- [153] Joseph, C.C.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G.J.F.; *Tetrahedron*, 2002, **58**, 6907 – 6911.
- [154] Gouin, S.G.; Bultel, L.; Falentin, C.; Kovensky, J.; *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1160 – 1167.
- [155] McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J.L.; Murphy, P.V.; *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3565 – 3568.
- [156] Fürstner, A.; Thiel, O.R.; *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 1738 – 1742.
- [157] Jirgensson, A.; Kauss, V.; Kalvinsh, I.; Gold, M.R.; Danysz, W.; Parsons, C.G.; Quack, G.; *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, **35**, 555 – 565.
- [158] Lu, X.; Bittman, R.; *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3165 – 3168.
- [159] Banaszek, A.; Zaitsev, V.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 299 – 306.
- [160] Rajanikanth, B.; Seshadri, R.; *Tetrahedron Lett.*, 1989, **6**, 755 – 758.
- [161] Takahashi, H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Miyama, N.; Nishiyama, K.; Sawada, D.; Ikegami, S.; *Chem. Eur. J.*; 2006, **12**, 5868 – 5877.
- [162] Takahashi, H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Ikegami, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2995 – 3000.
- [163] Tanaka, H.; Kawai, K.; Fujiwara, K.; Murai, A.; *Tetrahedron*, 2002, **58**, 10017 – 10031.
- [164] Rye, C.S.; Withers, S.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 9756 – 9767.

- [165] Williams, J.M.; Richardson, A.C.; *Tetrahedron*, 1967, **23**, 1369 – 1378.
- [166] Bernotas, R.C.; *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 469 – 472.
- [167] Hoffman, J.; Theander, O.; Lindberg, M.; Norberg, T.; *Carbohydr. Res.*, 1985, **137**, 265 – 269.
- [168] Csuk, R.; Prell, E.; Reißmann, S.; *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9417 – 9422.
- [169] Penadés, S.; Coterón, J.M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 683 – 684.
- [170] Miller, V.P.; Yang, D.-y.; Weigel, T.M.; Han, O.; Liu, H.-w.; *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4175 – 4188.
- [171] Wood, H.B. Jr.; Diehl, H.W.; Fletcher, H.G. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1986 – 1988.
- [172] Khan, S.H.; Abbas, S.A.; Matta, K.L.; *Carbohydr. Res.*, 1989, **193**, 125 – 139.
- [173] Wessel, P.; *J. Carbohydr. Chem.*, 1988, **7**, 263 – 269.
- [174] Lohman, G.J.S.; Seeberger, P.H.; *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4081 – 4093.
- [175] Andresen, T.L.; Skytte, D.M.; Madsen, R.; *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 2951 – 2957.
- [176] Schwartz, J.; Sloan, J.; Lee, Y.C.; *Arch. Biochem. Biophys.*, 1970, **137**, 122 – 127.
- [177] Conchie, J.; Gelman, A.L.; Levvy, G.A.; *Biochem. J.*; 1967, **103**, 609 – 615.
- [178] Kelemen, M.V.; Whelan, W.J.; *Arch. Biochem. Biophys.*, 1966, **117**, 423 – 428.
- [179] Dasgupta, F.; Singh, P.P.; Srivastava, H.C.; *Carbohydr. Res.*, 1980, **80**, 346 – 349.
- [180] Kuhlmann, J.; Puls, W.; *Oral Antibiotics*, Springer, 1996, S. 437 (ISBN 3-540-58990-2).
- [181] Scott, L.J.; Spencer, C.M.; *Drugs*, 2000, **59**, 521 – 549.
- [182] Hamann, C.H.; Polligkeit, H.; Wolf, P.; Smiatacz, Z.; *Carbohydr. Res.*, 1994, **265**, 1 – 7.
- [183] Wolfrom, M.L.; Diwadkar, A.B.; Gelas, J.; Horton, D.; *Carbohydr. Res.*, 1974, **35**, 87 – 96.
- [184] Hodosi, G.; Kovac, P.; *Carbohydr. Res.*, 1997, **303**, 239 – 243.
- [185] Fernez, A.; Stoffyn, P.J.; *Tetrahedron*, 1959, **6**, 139 – 142.
- [186] Zhang, Z.; Magnusson, G.; *Carbohydr. Res.*, 1996, **295**, 41 – 55.
- [187] Schumacher, J.N.; *Carbohydr. Res.*, 1970, **13**, 1 – 8.
- [188] Jozwiakowski, M.J.; Connors, K.A.; *Carbohydr. Res.*, 1985, **143**, 51 – 59.
- [189] Smith, F.; Van Cleve, J.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 3159 – 3160.
- [190] v. Wartburg, A.; Angliker, E.; Renz, J.; *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 1331 – 1357.

- [191] Horton, D.; Lauterbach, J.H.; *Carbohydr. Res.*, 1975, **43**, 9 – 33.
- [192] Willard, J.J.; *Can. J. Chem.*, 1962, **40**, 2035 – 2040.
- [193] Bundle, D.R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 2751 – 2755.
- [194] Joseph, C.C.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G.J.F.; *Synth. Commun.*, 2003, **33**, 493 – 497.
- [195] Hall, D.M.; *Carbohydr. Res.*, 1980, **86**, 158 – 160.
- [196] Garegg, P.J.; Iversen, T.; Oscarson, S.; *Carbohydr. Res.*, 1976, **50**, C12 - C14.
- [197] van der Ven, J.G.M.; Wijkmans, J.C.H.M.; Kamerling, J.P.; Vliegthart, J.F.G.; *Carbohydr. Res.*, 1994, **253**, 121 – 139.
- [198] Takeo, K.I.; Shibata, K.; *Carbohydr. Res.*, 1984, **133**, 147 – 151.
- [199] El Nemr, A.; Tsuchiya, T.; *Carbohydr. Res.*, 2001, **330**, 205 – 214.
- [200] Lee, E.E.; Keaveney, G.; O'Colla, P.S.; *Carbohydr. Res.*, 1977, **59**, 268 – 273.
- [201] El Nemr, A.; Tsuchiya, T.; *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 3543 – 3546.
- [202] Jansson, K.; Noori, G.; Magnusson, G.; *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3181 – 3185.
- [203] Jerković, I.; Mastelić, J.; *Croa. Chem. Acta*, 2004, **77**, 529 – 535.
- [204] Abdel-Akher, M.; Hamilton, J.K.; Smith, F.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 4691 – 4692.
- [205] Kohne, B.; Praefcke, K.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, **4**, 866 – 868.
- [206] Lee, R.T.; Lee, Y.C.; *Carbohydr. Res.*, 1974, **37**, 193 – 201.
- [207] Gent, P.A.; Gigg, R.; *Carbohydr. Res.*, 1976, **49**, 325 – 333.
- [208] Sanders, W.J.; Manning, D.D.; Koeller, K.M.; Kiessling, L.L.; *Tetrahedron*, 1997, **53**, 16391 – 16422.
- [209] Nakamura, T.; Shiozaki, M.; *Tetrahedron*, 2002, **58**, 8779 – 8791.
- [210] Hassanein, M.; *Eur. Polymer J.*, 1991, **27**, 217 – 219.
- [211] Fatiadi, A.J.; *Synthesis*, 1976, 65 – 104, 133 – 167.
- [212] Boyer, F.-D.; Hanna, I.; *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1275 – 1277.
- [213] Itoh, T.; Kudo, K.; Yokota, K.; Tanaka, N.; Hayase, S.; Renou, M.; *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 406 – 412.
- [214] El Nemr, A.; Tsuchiya, T.; *Carbohydr. Res.*, 1997, **303**, 267 – 281.
- [215] Khare, D.P.; Hindsgaul, O.; Lemieux, R.U.; *Carbohydr. Res.*, 1985, **136**, 285 – 308.
- [216] Ogawa, T.; Matsui, M.; *Tetrahedron*, 1981, **37**, 2363 – 2370.
- [217] Ness, R.K.; Fletcher, H.G. Jr.; Hudson, C.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2200 – 2205.
- [218] White, C.A.; Kennedy, J.F.; Golding, B.T.; *Carbohydr. Res.*, 1979, **76**, 1 – 10.

- [219] Entlicher, G.; BeMiller, J.N.; *Carbohydr. Res.*, 1971, **16**, 363 – 374, **37**, 2363 – 2370.
- [220] Bell, D.J.; *J. Chem. Soc.*, 1934, 1177 - 1179.
- [221] Hakamata, W.; Nishio, T.; Oku, T.; *Carbohydr. Res.*, 2000, **324**, 107 – 115.
- [222] Collins, P.M.; Doganges, R.T.; Kolarikol, A.; Overend, W.G.; *Carbohydr. Res.*, 1969, **11**, 199 – 206.
- [223] Baer, H.H.; Hanna, H.R.; *Carbohydr. Res.*, 1982, **110**, 19 – 41.
- [224] Young, F.G., Jr.; Elderfield, R.C.; *J. Org. Chem.*, 1942, **7**, 241 - 250.
- [225] Holder, N.L.; Fraser-Reid, B.; *Can. J. Chem.*, 1973, **51**, 3357 – 3365.
- [226] Richtmyer, N.K.; Hudson, C.S.; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 1727 – 1731.
- [227] Reeves, R.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 212 – 214.
- [228] Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S.; *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3879 – 3882.
- [229] Mallet, J.-M.; Meyer, G.; Yvelin, F.; Jutand, A.; Amatore, C.; Sinay, P.; *Carbohydr. Res.*, 1993, **244**, 237 – 246.
- [230] Preuss, R.; Jung, K.-H.; Schmidt, R. R.; *L. Ann. Chem.*, 1992, **4**, 377 – 382.
- [231] Dennison, J.C.; McGilvray, D.I.; *J. Chem. Soc.*, 1951, 1616.
- [232] Yoshimoto, K.; Itatani, Y.; Shibata, K.; Tsuda, Y.; *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28**, 208 – 219.
- [233] Yoneda, Y.; Kawada, T.; Rosenau, T.; Kosma, P.; *Carbohydr. Res.*, 2005, **340**, 2428 – 2435.
- [234] Garegg, P.J.; Hultberg, H.; Wallin, S.; *Carbohydr. Res.*, 1982, **108**, 97 – 102.
- [235] Morishima, N.; Koto, S.; Zen, S.; *Chem. Lett.*, 1982, 1039 – 1040.
- [236] Koto, S.; Morishima, N.; Owa, M.; Zen, S.; *Carbohydr. Res.*, 1984, **130**, 73 – 83.
- [237] Keglevic, D.; Ljevakovic, D.; *Carbohydr. Res.*, 1978, **64**; 1978, 319 – 322.
- [238] Pravdic, N.; Keglevic, D.; *Tetrahedron*, 1965, **21**, 1897 – 1901.
- [239] Roën, A.; Padron, J.I.; Vazquez, J.T.; *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4615 – 4630.
- [240] Shafizadeh, F.; McGinnis, G.D.; Susott, R.A.; Meshreki, M.H.; *Carbohydr. Res.*, 1974, **33**, 191 – 202.
- [241] Robertson, A.; Waters, R.B.; *J. Chem. Soc.*, 1930, 2729 – 2733.
- [242] Capon, B.; Overend, W.G.; Sobell, M.; *J. Chem. Soc.*, 1961, 5172.
- [243] Lai, Y.-Z.; Ontto, D.E.; *Carbohydr. Res.*, 1979, **75**, 51 – 59.
- [244] Heidt, L.J.; Purves, C.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1385 – 1389.
- [245] Helferich, B.; Forsthoff, L.; *Chem. Ber.*, 1961, **94**, 158 – 163.

- [246] Gridley, J. J.; Hacking, A.J.; Osborn, H.M.I.; Spackman, D.G.; *Tetrahedron*, 1998, **54**, 14925 – 14946.
- [247] Micheel, F.; Klemer, A.; Flitsch, R.; *Chem. Ber.*, 1958, **91**, 663 – 667.
- [248] Helferich, B.; Becker, J.; *L. Ann. Chem.*, 1924, **440**, 1 – 18.
- [249] Ho, W.M.; Wong, H.N.C.; Navailles, L.; Destrade, C.; Nguyen, H.T.; Isaert, N.; *Tetrahedron*, 1995, **51**, 7373 – 7388.
- [250] Moitessier, N.; Chapleur, Y.; *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1731 – 1735.
- [251] Moitessier, N.; Englebienne, P.; Chapleur, Y.; *Tetrahedron*, 2005, **61**, 6839 – 6853.
- [252] Hashimoto, A.; Asano, K.; Fuji, F.; Yoshimura, J.; *Carbohydr. Res.*, 1982, **104**, 87 – 104.
- [253] Tatsuta, K.; Fujimoto, K.; Konoshita, M.; Umezawa, S.; *Carbohydr. Res.*, 1977, **54**, 85 – 104.
- [254] Gan, L.; Xu, A.; Seib, P.A.; *J. Carbohydr. Chem.*, 1997, **16**, 155 – 164.
- [255] Noecker, L.A.; Edwards, J.R.; *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5779 – 5780.
- [256] Josephson, K.; *Chem. Ber.*, 1929, **62B**, 313 – 316.
- [257] Szarek, M.A.; Wu, X.; Szarek, W.A.; *Carbohydr. Res.*, 1997, **299**, 165 – 170.

8 Verbindungen

E1	Nojirimycin
E2	1-Desoxynojirimycin
E3	Fagomin
E4	N-Methyl-1-desoxynojirimycin (N-Methyl-DNJ)
E5	α -Homonojirimycin (α -HNJ)
E6	1-Desoxymannojirimycin
E7	7-O- β -D-Glucosid- α -homonojirimycin (Glc-HNJ; MDL 25637)
E8	Swainsonin
E9	Castanospermin
E10	Australin
E11	Slaframin
E12	Lentiginosin
E13	Casuarin
E14	6-O- α -D-Glucosid-Casuarin
E15	Hyacinthacin B ₂
E16	1,4-Didesoxy-1,4-imino-D-arabitol (DAB)
E17	2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannitol (DMDP)
E18	6-Desoxy-DMDP
E19	Miglitol
E20	Emiglital
E21	MDL 25637
E22	MDL 73945
E23	Acarbose
E24	Voglibose
E25	N-(n-Butyl)-1-desoxynojirimycin (N-Butyl-DNJ; OGT 918))
E26	Mannojirimycin (MJ)
E27	2-Acetamido-1,5-imino-1,2,5-tridesoxy-D-glucitol
E28	Nagstatin
E29	Nagstatin-Derivat 1
E30	Nagstatin-Derivat 2
E31	Nagstatin-Derivat 3
E32	1-Desoxygalactonojirimycin (DGJ)
1	D-Glucose

8 Verbindungen

- 2 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α -D-glucopyranose
- 3 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose
- 4 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid
- 5 Methyl- α -D-glucopyranosid
- 6 Methyl- β -D-glucopyranosid
- 7 Methyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 8 Methyl-2-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 9 Methyl-3-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 10 Methyl-3-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-arabino-hex-2-ulopyranosid
- 11 Methyl-3-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 12 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose
- 13 Methyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 14 Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 15 Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 16 Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid
- 17 Methyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 18 Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 19 Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat
- 20 Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 21 Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat
- 22 Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-xylo-hex-5-ulosonat
- 23 Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-xylo-hex-5-ulosonatoxim
- 24 5-Amino-5-desoxy-Derivat
- 25 2,3,4-Tri-O-acetyl-5-amino-5,6-didesoxy-D-glucono-1,5-lactam
- 26 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonatoxim
- 27 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonatoxim
- 28 Methyl-6-brom- β -D-glucopyranosid
- 29 Methyl-6-brom-2,3,4-tri-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosid
- 30 Methyl-6-brom-6-desoxy-2,3,4-tri-O-pivaloyl-D-gluco-hex-5-ulosonat
- 31 Aminale
- 32 D-gluco-Lactam

- 33 L-ido-Lactam
- 34 D-gluco-Lactam (ungeschützt)
- 35 L-ido-Lactam (ungeschützt)
- 36 Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 37 Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-6-O-trityl- β -D-arabino-hexopyranosid
- 38 Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl-6-O-trityl- β -D-arabino-hexopyranosid
- 39 Methyl-2-desoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl- β -D-arabino-hexopyranosid
- 40 Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl- β -D-arabino-hexopyranosid
- 41 Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2,2-difluor-3,4-di-O-pivaloyl-D-arabino-hex-5-ulosonat
- 42 (8S,9S,9aR,S)-7,7-difluor-9a-hydroxy-6-oxo-octahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diyl-bis(2,2-dimethylpropanoat)
- 43 (8S,9S,9aR,S)-7,7-difluor-9a-hydroxy-6-oxo-octahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diyl-bis(2,2-dimethylpropanoat)
- 44 (8S,9R)-7,7-Difluor-6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diylbis(2,2-dimethylpropanoat)
- 45 (8S)-7,7-Difluor-6-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-8,9-diylbis(2,2-dimethylpropanoat)
- 46 Produkt
- 47 (8S,9R)-7,7-Difluor-8,9-dihydroxy-3,4,8,9-tetrahydropyrido[2.1-c][1,4]thiazin-6(7H)-on
- 48 Allyl- β -D-glucopyranosid
- 49 Allyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 50 Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 51 Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 52 Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-arabino-hex-2-ulopyranosid
- 53 Allyl-3-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 54 Allyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 55 Allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 56 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton
- 57 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabitol
- 58 3,4,6-Tri-O-benzyl.-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-hex-5-ulose

- 59 Allyl-4,6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 60 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranose
4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton
- 62 Allyl-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 63 Allyl-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 64 Allyl-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor-6-iod- β -D-arabino-hexopyranosid
- 65 Allyl-6-azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor- β -D-arabino-hexopyranosid
- 66 n-Propyl-6-amino-2,6-didesoxy-2,2-difluor- β -D-glucopyranosid
- 67 6-Azido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose
- 68 2,6-Didesoxy-6-amino-2,2-difluor-D-arabino-hexopyranose
- 69 Methyl-2-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-ribo-hex-3-uloxyranosid
- 70 Methyl-2-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 71 Methyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 72 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 73 Methyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 74 Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 75 Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat
- 76 Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonatoxim
- 77 4,6-Di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribohexopyranosid
- 78 Methyl-4,6-di-O-acetyl-2-O-benzoyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hex-5-ulosonat
- 79 3,6-Desoxy-6-brom-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 80 Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-6-O-trityl- β -D-ribo-hexopyranosid
- 81 Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl-6-O-trityl- β -D-ribo-hexopyranosid
- 82 Methyl-3-desoxy-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl- β -D-ribo-hexopyranosid
- 83 Methyl-3,6-didesoxy-6-brom-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl- β -D-ribo-hexopyranosid
- 84 Methyl-6-brom-3,6-didesoxy-3,3-difluor-2,4-di-O-pivaloyl-D-ribo-hex-5-ulosonat

- 85 (7S,9R,9aS)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat)
- 86 (7S,9R,9aR)-8,8-Difluor-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-7,8-diylbis(2,2-dimethylpropanoat)
- 87 Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden- β -D-ribo-hexo-3-ulo-pyranosid
- 88 Allyl-2-O-benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 89 Allyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 90 Allyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 91 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose
- 92 2,4,6-Tri-O-benzyl-2,3-didesoxy-3-fluor-D-erythro-hex-2-eno-1,5-lacton
- 93 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexono-1,5-lacton
- 94 Methyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexo-ulosonat
- 95 Methyl-(2E/Z)-3,5-anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl-D-erythro-hex-2-enonat
- 96 N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexonamid
- 97 (4E/Z)-N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3,5-didesoxy-3,3-difluor-hex-4-en-D-glucoronamid
- 98 N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-hex-5-ulo-D-erythronamid
- 99 (2E/Z)-2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor-hex-2-en-D-erythronamid
- 100 (2E/Z)-3,5-Anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl-hex-2-en-D-erythronamid ((2E/Z)-2-[Phenylmethyl]oxy]-2-((3R,4R)-3-[(phenylmethyl)oxy]-4-[[[(phenylmethyl)oxy]methyl]oxetan-2-yliden]ethanamid)
- 101 2,4,6-Tri-O-benzyl-1-(benzylamino)-1,3-didesoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexitol
- 102 1,3,5-Tri-O-benzyl-6-benzylamino-4,6-didesoxy-4,4-difluor-L-erythro-hex-2-ulose
- 103 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexitol
- 104 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-erythro-hexos-5-ulose
- 105 N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-1,3,5-tridesoxy-3,3-difluor-1,5-imino-D-ribo-hexitol
- 106 N-Benzyl-2,4,6-tri-O-benzyl-1,3,5-tridesoxy-3,3-difluor-1,5-imino-L-lyxo-hexitol
- 107 3,3-Difluor-1,3-didesoxynojirimycin
- 108 3,3-Difluor-1,3-didesoxy-L-idonojirimycin
- 109 Allyl-4,6-di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 110 4,6-Di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose

- 111 4,6-Di-O-Acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribonolacton
- 112 Allyl-2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 113 Allyl-2,6-di-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 114 Allyl-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor-6-iod- β -D-ribo-hexopyranosid
- 115 Allyl-6-azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 116 n-Propyl-6-amin-3,6-didesoxy-3,3-difluor- β -D-ribo-hexopyranosid
- 117 6-Azido-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-3,3-difluor- α,β -D-ribo-hexopyranose
- 118 3,6-Didesoxy-6-amino-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose
- 119 Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid
- 120 Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid
- 121 Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-xylo-hex-4-ulopyranosid
- 122 Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylo-hexopyranosid
- 123 Methyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid
- 124 Methyl-2,3-di-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid
- 125 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid
- 126 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-xylo-hex-4-ulopyranosid
- 127 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- α -D-xylo-hexopyranosid
- 128 Methyl-2,3-di-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 129 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid
- 130 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid
- 131 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-xylo-hex-4-ulopyranosid
- 132 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid
- 133 Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid
- 134 Phenyl- β -D-glucopyranosid
- 135 Phenyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 136 Phenyl-2,3-di-O-benzyl-(*R*)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid
- 137 Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid
- 138 Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-xylo-hex-4-ulopyranosid
- 139 Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid
- 140 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4,4-difluor-D-xylo-hexopyranose
- 141 Phenyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid
- 142 Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor- β -D-xylo-hexopyranosid
- 143 Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-4,4-difluor-L-threo-hex-5-ulosonat
- 144 Methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid

- 145 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid
146 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid
147 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-gluco-hexodialdo-1,5-pyranosid
148 Methyl-(6S)-3,4,5-tri-O-benzyl-L-threo-hex-2-enodialdo-6,2-pyranosid
149 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α -D-glucopyranosid
150 Methyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-didesoxy-6,6-difluor- β -L-threo-hex-4-enopyranosid
151 Methyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranosid
152 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranosid
153 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid
154 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-oxo- β -D-glucopyranosid
155 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- β -D-glucopyranosid
156 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- α,β -D-glucopyranose
157 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor-D-glucitol
158 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor-D-xylo-hexos-5-ulose
159 3,4,5-Tri-O-benzyl-1-desoxy-1,1-difluor-L-sorbopyranose
160 2,3,4-Tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin
161 2,3,4-Tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-L-idonojirimycin
162 1,6-Didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin
163 N-Butyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin
164 N-Butyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-L-idonojirimycin
165 N-Butyl-1,6-didesoxy-6,6-difluor-nojirimycin

- 166 N-(2-Hydroxyethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol (Miglitol)
- 167 (R)-4,6-O-Benzyliden-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
- 168 (R)-4,6-O-Benzyliden-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
- 169 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-1,5-imino-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-D-glucitol
- 170 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 171 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,2,5-tridesoxy-2-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol
- 172 3-O-Benzyl-1,2,5-tridesoxy-2-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol
- 173 1,2,5-Tridesoxy-2-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-mannitol
- 174 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-allitol
- 175 2-O-Benzyl-1,3,5-tridesoxy-3-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-allitol
- 176 1,3,5-Tridesoxy-3-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-allitol
- 177 2,3-Di-O-acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 178 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 179 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,4,5-tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol
- 180 6-O-Benzyl-1,4,5-tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol
- 181 1,4,5-Tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol
- 182 2,3-Di-O-acetyl-1,4,5-tridesoxy-4-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-galactitol
- 183 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 184 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 185 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5,6-tridesoxy-6-fluor-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 186 1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 187 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol

- 188** 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-hydroxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 189** 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 190** 1,5-Didesoxy-N-(2-fluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 191** 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-oxo-ethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 192** 2,3-Di-O-Acetyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2,2-difluorethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 193** 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-ribo-hex-3-ulose
- 194** 2-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,3,5-tridesoxy-3,3-difluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-ribo-hexitol
- 195** 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,5-didesoxy-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-arabino-hex-4-ulose
- 196** 2,3-Di-O-acetyl-6-O-benzyl-1,4,5-tridesoxy-4,4-difluor-1,5-imino-N-(2-acetyloxyethyl)-D-arabino-hexitol
- 197** 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,5-didesoxy-6-oxo-N-(2-acetyloxyethyl)-1,5-imino-D-glucitol
- 198** 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,5-didesoxy-N-(2-O-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-fructose
- 199** 3-O-Benzyl-(R)-4,6-O-benzyliden-1,2,5-tridesoxy-2,2-difluor-N-(2-triphenylmethoxyethyl)-1,5-imino-D-arabino-hexitol
- 200** 2-Desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose
- 201** 3-Desoxy-3,3-difluor-D-ribo-hexopyranose

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Diese Arbeit wurde bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Halle (Saale), April 2009

Erik Prell

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Prell
Vorname: Erik
Geburtsdatum: 09.07.1980
Geburtsort: Merseburg
Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang:

September 1987 – August 1991 Grundschole Krumpa
September 1991 – Juli 1999 Geiseltalgymnasium, Mücheln; Abschluß mit allgemeiner Hochschulreife („sehr gut“)

Wehrdienst:

November 1999 – August 2000 Jägerlehrbataillon, Hammelburg / Unterfranken

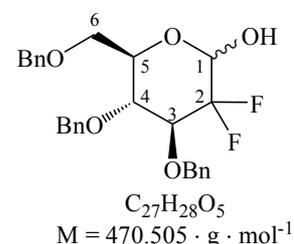
Weiterer Werdegang:

Oktober 2000 – September 2004 Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit dem Abschluß Diplom („sehr gut“)
seit Oktober 2004 Promotion im Institut für Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2005 - 2006 Landesstipendium des Landes Sachsen-Anhalt
seit Mai 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter des Institutes für Chemie

9 Anhang

Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor- α,β -D-arabino-hexopyranose (**12**)

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **14** (100 mg; 0.21 mmol; 100 %) in Eisessig (0.73 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 80 °C erwärmt. Anschließend wird eine 1 M Lösung von Trifluorsulfonsäure in Wasser (0.15 ml) langsam zugetropft. Die entstehende Reaktionslösung wird 20 Minuten bei einer Temperatur von 80 °C gerührt.



Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** zum Produkt **12** statt.

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **14** (100 mg; 0.20 mmol; 100 %) bei Raumtemperatur in Eisessig (1.71 ml) und 4 N Schwefelsäure (0.96 ml) (Verhältnis Eisessig : 4 N Schwefelsäure = 3.2 : 1.8) gelöst. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung auf eine Temperatur von 85 °C erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** zum Produkt **12** statt.

In Analogie zur Literatur^[202] wird **14** (100 mg; 0.20 mmol; 100 %) in Eisessig (2.00 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 80 °C erwärmt. Anschließend wird eine 1 M Lösung von Trifluorsulfonsäure in Wasser (0.40 ml) langsam zugetropft. Die entstehende Reaktionslösung wird 20 Minuten bei einer Temperatur von 80 °C gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** zum Produkt **12** statt.

Verbindung **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) wird bei Raumtemperatur in THF (1.70 ml) gelöst und mit 3 M Salzsäure (2.70 ml) versetzt. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

Verbindung **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) wird in konzentrierter Salzsäure (2 ml) suspendiert. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** zum Produkt **12** statt.

In Analogie zur Literatur^[110] wird **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (1.0 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird konzentrierte Schwefelsäure (10 μ l) zugegeben und die entstehende Reaktionslösung wird für 25 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wird mit einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) versetzt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

In Analogie zur Literatur^[110] wird **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid

(1.0 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird konzentrierte Schwefelsäure (10 µl) zugegeben und die entstehende Reaktionslösung wird für 25 Minuten bei 0 °C gerührt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

In Analogie zur Literatur^[121] wird **14** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (1.8 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit 70 %iger Perchlorsäure (10 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für zehn Minuten gerührt. Danach wird eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

In Analogie zur Literatur^[121] wird **14** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (1.8 ml) gelöst und bei einer Temperatur von -20 °C mit 70 %iger Perchlorsäure (10 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für drei Minuten bei -20 °C gerührt. Danach wird eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

Verbindung **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) wird in Eisessig (2.5 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 100 °C erwärmt. Anschließend wird eine 1 M Lösung von Trifluorsulfonsäure in Wasser (0.5 ml) langsam zugetropft. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einer Temperatur von 100 °C gerührt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

In Analogie zur Literatur^[203] wird **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Acetat-Puffer (0.1 M; pH = 5.5; 2.0 ml) suspendiert, bei einer Temperatur von 30 °C mit β-Glucosidase aus Mandeln (β-Glucosidase from almonds^[123]) (10 mg) versetzt und die entstehende Suspension wird 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** statt.

In Analogie zur Literatur^[203] wird **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Acetat-Puffer (0.1 M; pH = 5.5; 2.0 ml) suspendiert, bei einer Temperatur von 37 °C mit β-Glucosidase aus Mandeln (β-Glucosidase from almonds^[123]) (10 mg) versetzt und die entstehende Suspension wird 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** statt.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und bei einer Temperatur von 0 °C mit Bortrifluorid-Etherat (24 µl) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es kommt zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **14** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und einer Temperatur von -10 °C mit Bortrifluorid-Etherat (24 µl) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 30 Minuten bei -10 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **14** statt.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **14** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (0.5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Bortrifluorid-Etherat (21 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für drei Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **14**.

Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonatoxim (27)

In Analogie zur Literatur^[105] wird **19** (200 mg; 0.48 mmol; 100 %) in trockenem Pyridin (1.8 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Hydroxylamin-Hydrochlorid (80 mg; 1.15 mmol; 240 %) portionsweise zugegeben und es wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **19**.

Verbindung **19** (200 mg; 0.48 mmol; 100 %) wird in trockenem Pyridin (2.0 ml) gelöst und auf eine Temperatur von -20 °C gekühlt. Anschließend wird Hydroxylamin-Hydrochlorid (80 mg; 1.15 mmol; 240 %) portionsweise zugegeben und es wird zwei Stunden bei -20 °C gerührt.

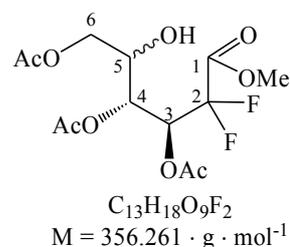
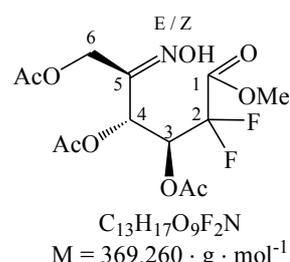
Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **19**.

Versuch der Reduktion von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (19)

In Analogie zur Literatur^{[204], [205]} wird **19** (100 mg; 0.24 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (10 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (11 mg; 0.29 mmol; 122 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird Essigsäure (55 µl, 58 mg; 0.96 mmol; 400 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird im direkten Anschluß über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **19**.



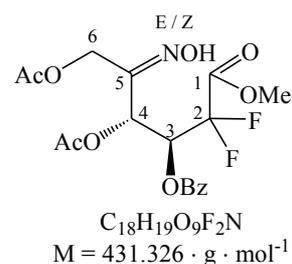
In Analogie zur Literatur^{[204], [205]} wird **19** (100 mg; 0.24 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (10 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (11 mg; 0.29 mmol; 122 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **19**.

Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonatoxim (**26**)

In Analogie zur Literatur^[105] wird **21** (100 mg; 0.24 mmol; 100 %) in trockenem Pyridin (2.0 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Hydroxylamin-Hydrochlorid (31 mg; 0.44 mmol; 182 %) portionsweise zugegeben und es wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **21**.



In Analogie zur Literatur^[105] wird **21** (100 mg; 0.24 mmol; 100 %) in trockenem Pyridin (2.0 ml) gelöst und auf eine Temperatur von -20 °C gekühlt. Anschließend wird Hydroxylamin-Hydrochlorid (31 mg; 0.44 mmol; 182 %) portionsweise zugegeben und es wird zwei Stunden bei -20 °C gerührt.

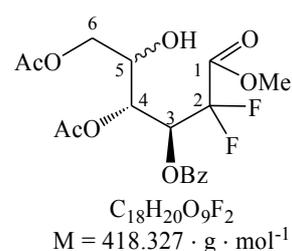
Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **21**.

Versuch der Reduktion von Methyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-xylo-hex-5-ulosonat (**21**)

In Analogie zur Literatur^{[204], [205]} wird **21** (450 mg; 1.08 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (10 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (50 mg; 1.32 mmol; 122 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird Essigsäure (247 µl, 260 mg; 4.32 mmol; 400 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird im direkten Anschluß über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **21**.



Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **21**.

Verbindung **21** (450 mg; 1.08 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (10 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (50 mg; 1.3216 mmol; 122 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **21**.

Verbindung **21** (200 mg; 0.48 mmol; 100 %) wird in HPLC-Essigsäureethylester (20 ml) gelöst und mit PtO₂ · Hydrat (70 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.00 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **21**.

Versuch der Darstellung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (**56**)

In Analogie zur Literatur^{[212], [213], [150]} wird **12** (100 mg; 0.22 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (4.0 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit PCC (137 mg; 0.64 mmol; 300 %) versetzt. Die entstehende Suspension wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird über 2 cm Kieselgel filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **12** statt.

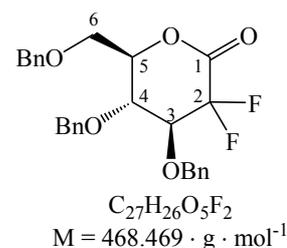
In Analogie zur Literatur^{[151], [152]} wird **12** (100 mg; 0.22 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (137 mg; 0.32 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird Dichlormethan (14 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (15 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **12** statt.

In Analogie zur Literatur^[150] wird **12** (50 mg; 0.11 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit Molsieb 3 A (50 mg) und 4-Methylmorpholin-N-oxid (19 mg; 0.16 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Tetra-n-propylammoniumperruthenat (1.9 mg; 0.01 mmol; 5 %) zugegeben und die entstehende Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (14 ml) verdünnt, jeweils einmal mit einer 5 %igen Natriumsulfatlösung in gesättigter Natriumchloridlösung (15 ml), gesättigter



Natriumchloridlösung (15 ml) und gesättigter Cupfersulfatlösung gewaschen (15 ml) und über eine dünne Schicht Kieselgel (2 cm) filtriert. Es wird dreimal mit Dichlormethan (je 20 ml) gespült.

Die vereinigten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **12** statt.

In Analogie zur Literatur^[210] wird **12** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit PDC (48 mg; 0.13 mmol; 300 %) versetzt. Die entstehende Suspension wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird über 2 cm Kieselgel filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **12** zum Produkt **56** statt.

In Analogie zur Literatur^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (234 mg; 2.99 mmol; 1407 %) wird unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (2.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (446 mg; 2.12 mmol, 999 %) wird gelöst in 0.5 ml Dichlormethan über einen Zeitraum von zwanzig Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt.

Danach wird **12** (0.100 g; 0.13 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von fünf Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt.

Dann wird Triethylamin (550 µl; 399 mg; 3.94 mmol; 1855 %) gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (15 ml) wird mit Wasser (15 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird viermal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **12** statt.

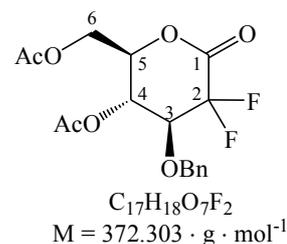
In Analogie zur Literatur^[211] wird **12** (50 mg; 0.11 mmol; 100 %) wird in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit aktiviertem Mangan(IV)oxid (18 mg; 0.21 mmol; 200 %) versetzt. Die entstehende Suspension wird für 24 Stunden bei

Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird über 2 cm Kieselgel filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt. Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **12** statt.

Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-desoxy-2,2-difluor-D-arabino-1,5-lacton (**61**)

In Analogie zur Literatur ^{[212], [213], [150]} wird **60** (100 mg; 0.27 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (5.0 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit PCC (171 mg; 0.80 mmol; 300 %) versetzt. Die entstehende Suspension wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.



Danach wird über 2 cm Kieselgel filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **60** statt.

In Analogie zur Literatur ^{[151], [152]} wird **60** (50 mg; 0.13 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und portionsweise mit DESS-MARTIN-Periodinan (85 mg; 0.20 mmol; 150 %) versetzt. Anschließend wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird Dichlormethan (14 ml) zugegeben und es wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat (15 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **60** statt.

In Analogie zur Literatur ^[150] wird **60** (30 mg; 0.08 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit Molsieb 3 A (50 mg) und 4-Methylmorpholin-N-oxid (14 mg; 0.12 mmol; 150 %) versetzt. Die Reaktionslösung wird für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Tetra-n-propylammoniumperruthenat (1.4 mg; 0.01 mmol; 5 %) zugegeben und die entstehende Reaktionslösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

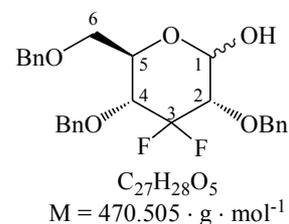
Danach wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (14 ml) verdünnt, jeweils einmal mit einer 5 %igen Natriumsulfatlösung in gesättigter Natriumchloridlösung (15 ml), gesättigter Natriumchloridlösung (15 ml) und gesättigter Cupfersulfatlösung gewaschen (15 ml) und über eine dünne Schicht Kieselgel (2 cm) filtriert. Es wird dreimal mit Dichlormethan (je 20 ml) gespült.

Die vereinigten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **60** zum Produkt **61** statt.

Versuch der Darstellung von 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexopyranose (**91**)

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **72** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Eisessig (2.5 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 80 °C erwärmt. Anschließend wird eine 1 M Lösung von Trifluorsulfonsäure in Wasser (0.5 ml) langsam zugetropft. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einer Temperatur von 80 °C gerührt.



Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** statt.

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **72** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Eisessig (2.5 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 90 °C erwärmt. Anschließend wird eine 1 M Lösung von Trifluorsulfonsäure in Wasser (0.5 ml) langsam zugetropft. Die entstehende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei einer Temperatur von 90 °C gerührt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur^{[119], [120]} wird **72** (30 mg; 0.06 mmol; 100 %) bei Raumtemperatur in Eisessig (0.80 ml) und 4 N Schwefelsäure (0.46 ml) (Verhältnis Eisessig : 4 N Schwefelsäure = 3.2 : 1.8) gelöst. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung auf eine Temperatur von 85 °C erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** statt.

Verbindung **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) wird bei Raumtemperatur in halbkonzentrierter Salzsäure (4 ml) suspendiert. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** zum Produkt **91** statt.

Verbindung **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) wird bei Raumtemperatur in halbkonzentrierter Salzsäure (4 ml) suspendiert. Anschließend wird auf eine Temperatur von 130 °C erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und einer Temperatur von -10 °C mit Bortrifluorid-Etherat (20 µl) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 30 Minuten bei -10 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** statt.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (1.0 ml) gelöst und einer Temperatur von -10 °C mit Bortrifluorid-Etherat (20 µl) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird 30 Minuten bei -10 °C und anschließend 24 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** statt.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (0.5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Bortrifluorid-Etherat (21 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (0.5 ml) gelöst und bei einer Temperatur von -10 °C mit Bortrifluorid-Etherat (21 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für 15 Minuten bei -10 °C gerührt. Danach wird eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (0.5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Bortrifluorid-Etherat (21 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für drei Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur^[122] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (0.5 ml) gelöst und bei einer Temperatur von -10 °C mit Bortrifluorid-Etherat (21 µl) versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für drei Minuten bei -10 °C gerührt. Danach wird eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur^[121] wird **72** (20 mg; 0.04 mmol; 100 %) in Essigsäureanhydrid (1.8 ml) gelöst und bei einer Temperatur von -20 °C mit 70 %iger Perchlorsäure (10 µl)

versetzt. Anschließend wird die entstehende Reaktionslösung für drei Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) zugegeben.

Es kommt zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **72**.

In Analogie zur Literatur ^[203] wird **72** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Acetat-Puffer (0.1 M; pH = 5.5; 2.0 ml) suspendiert und bei einer Temperatur von $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit β -Glucosidase aus Mandeln ^[123] (10 mg) versetzt und die entstehende Suspension wird 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

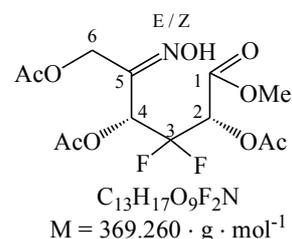
Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** zum Produkt **91** statt.

In Analogie zur Literatur ^[203] wird **72** (50 mg; 0.10 mmol; 100 %) in Acetat-Puffer (0.1 M; pH = 5.5; 2.0 ml) suspendiert und bei einer Temperatur von $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit β -Glucosidase aus Mandeln ^[123] (10 mg) versetzt und die entstehende Suspension wird 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **72** statt.

Versuch der Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohex-5-ulosonatoxim (**76**)

In Analogie zur Literatur ^[105] wird **75** (200 mg; 0.48 mmol; 100 %) in trockenem Pyridin (1.8 ml) gelöst und auf eine Temperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird Hydroxylamin-Hydrochlorid (80 mg; 1.15 mmol; 240 %) portionsweise zugegeben und es wird zwei Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.



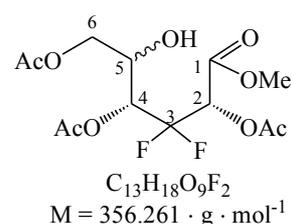
Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **75**.

In Analogie zur Literatur ^[105] wird **75** (200 mg; 0.48 mmol; 100 %) in trockenem Pyridin (2.0 ml) gelöst und auf eine Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird Hydroxylamin-Hydrochlorid (80 mg; 1.15 mmol; 240 %) portionsweise zugegeben und es wird zwei Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **75**.

Versuch der Reduktion von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohex-5-ulosonat (**75**)

In Analogie zur Literatur ^{[204], [205]} wird **75** (170 mg; 0.48 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (10 ml) gelöst und auf eine Temperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (20 mg; 0.53 mmol; 110 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.



Danach wird Essigsäure (110 μ l, 115 mg; 1.92 mmol; 400 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird im direkten Anschluß über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **75**.

In Analogie zur Literatur ^{[204], [205]} wird **75** (370 mg; 1.04 mmol; 100 %) in trockenem Methanol (20 ml) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (60 mg; 1.59 mmol; 152 %) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

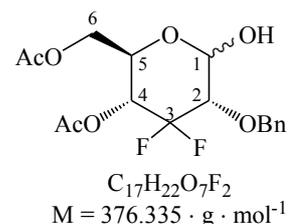
Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **75**.

Verbindung **75** (100 mg; 0.24 mmol; 100 %) wird in HPLC-Essigsäureethylester (20 ml) gelöst und mit PtO₂ · Hydrat (50 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei einem Wasserstoffpartialdruck von 5.00 atm und Raumtemperatur geschüttelt.

Es kommt zu vollständigen Zersetzung des Ausgangsstoffes **75**.

Versuch der Darstellung von 4,6-Di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3,3-difluor-D-ribohexopyranose (**110**)

In Analogie zur Literatur ^{[140], [141]} wird **109** (50 mg; 0.12 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in HPLC-Methanol (1.0 ml) gelöst. Nach Zugabe von wasserfreiem Palladium(IV)chlorid (PdCl₂) (10 mg; 0.06 mmol; 46.7 %) wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **109** statt.

In Analogie zur Literatur ^{[140], [141]} wird **109** (50 mg; 0.12 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in HPLC-Methanol (1.0 ml) gelöst. Nach Zugabe von wasserfreiem Palladium(IV)chlorid (PdCl₂) (10 mg; 0.06 mmol; 46.7 %) und Morpholin (40 μ l; 39 mg; 0.41 mmol; 337 %) wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **109** statt.

In Analogie zur Literatur ^{[142], [143]} wird **109** (200 mg; 0.48 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in HPLC-Methanol (4.0 ml) gelöst. Nach Zugabe von Palladiumtetrakis(triphenylphosphan) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (160 mg; 0.15 mmol; 30.5 %) und Morpholin (237 μl ; 234 mg; 2.41 mmol; 500 %) wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird filtriert und der Filtrerrückstand wird viermal mit HPLC-Methanol (jeweils 20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 50 : 50) gereinigt.

Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **109** statt.

In Analogie zur Literatur ^[163] wird **109** (50 mg; 0.12 mmol; 100 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Ethanol (1.0 ml) gelöst und mit Ethyldiisopropylamin (32 μl ; 25 mg; 0.18 mmol; 150 %) oder Morpholin (16 μl ; 16 mg; 0.18 mmol; 150 %) und Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)chlorid ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) (10 mg; 0.01 mmol; 9 %) versetzt. Die entstehende Reaktionslösung wird für fünf Minuten bei Raumtemperatur und anschließend für eine Stunde unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird in Dichlormethan (20 ml) aufgenommen und einmal mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung (15 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

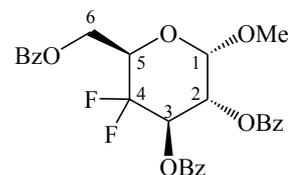
Das so erhaltene Rohprodukt wird in Aceton : Wasser (9: 1; 3.0 ml) gelöst und zu einer Suspension von Quecksilber(II)chlorid (HgCl_2) (66 mg; 0.24 mmol; 200 %) und rotem Quecksilber(II)oxid (HgO (rot)) (65 mg; 0.30 mmol; 250 %) in Aceton : Wasser (9 : 1; 1.0 ml) gegeben. Die entstehende Suspension wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und mit Essigsäureethylester (zweimal 20 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird in Diethylether (15 ml) aufgenommen und mit einer gesättigten wäßrigen Kaliumiodidlösung (10 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung (15 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Es fand eine vollständige Zersetzung des Ausgangsstoffes **109** statt.

Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4,4-difluor- α -D-xylohexopyranosid (**122**)

Zu einer Lösung von **121** (200 mg; 0.40 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (5.0 ml) wird Diethylaminoschwefeltrifluorid (208 μ l; 256 mg; 1.59 mmol; 400 %) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird fünf Tage bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.



$$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{F}_2$$

$$M = 526.460 \cdot \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Danach wird auf 0 °C gekühlt, absolutes Methanol (1.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (15 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **121** statt.

Zu einer Lösung von **121** (200 mg; 0.40 mmol; 100 %) in absolutem Dichlormethan (5.0 ml) Diethylaminoschwefeltrifluorid (416 μ l; 511 mg; 3.17 mmol; 800 %) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird fünf Tage bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, absolutes Methanol (1.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (15 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **121** statt.

Eine Lösung von **121** (100 mg; 0.20 mmol; 100 %) in absolutem Benzol (5.0 ml) wird unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit DAST (200 μ l; 246 mg; 1.45 mmol; 733 %) versetzt. Anschließend wird vier Stunden unter Rückfluß gerührt.

Danach wird auf 0 °C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (15 ml) wird mit Wasser (20 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das so erhaltene

Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Es fand keine Umsetzung des Ausgangsstoffes **121** statt.

Methyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranosid (**151**)

Eine Lösung von Methyl- β -D-glucopyranosid (**6**) (4.00 g; 20.60 mmol; 100 %) und Dimethylaminopyridin (DMAP) (500 mg; 4.09 mmol; 17 %) in absolutem Pyridin (40 ml) wird portionsweise mit Tritylchlorid (Triphenylmethylchlorid) (7.18 g; 25.75 mmol; 125 %) versetzt ^{[118], [132], [133]}. Die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Reste von Pyridin werden mittels azeotroper Destillation unter Verwendung von Benzol entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (150 ml) aufgenommen und einmal mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) gereinigt.

Man erhält 2.74 g (6.28 mmol; 30.5 %) **151** als weißen Feststoff.

Daten zu **151**:

Smp.: 108 – 110 °C (Lit.^[237] 108 – 109 °C; Lit.^[248] 105 – 109 °C; Lit.^[256] 105 – 110 °C);

DC R_f (Methanol : Essigsäureethylester = 10 : 90) 0.57;

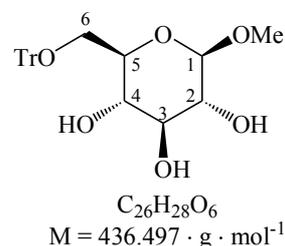
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.42 (*m*, 10 H, H-aromat.), 7.29 – 7.19 (*m*, 5 H, H-aromat.), 4.22 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.7, H-1), 3.61 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.43 – 3.40 (*m*, 2 H, H-3 & H-6"), 3.32 – 3.29 (*m*, 2 H, H-2 & H-4), 3.25 (*dd*, 1 H, ³J_{6',5} = 6.4 & ²J_{6',6"} = 10.1, H-6'), 3.24 – 3.19 (*m*, 1 H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.1 (C(ar(ipso; Trityl))), 128.5 (C(ar)), 127.3 (C(ar)), 127.2 (C(ar)), 126.6 (C(ar)), 103.9 (C1), 86.2 (CPh₃ (Trityl)), 76.9 (C2), 75.5 (C3), 73.7 (C5), 70.6 (C4), 63.4 (C6), 55.6 (OCH₃) ppm;

IR (Film): ν = 3384 *m*, 3060 *m*, 2927 *m*, 1714 *m*, 1595 *m*, 1490 *m*, 1448 *m*, 1215 *m*, 1156 *m*, 1050 *s*, 900 *w*, 749 *s*, 702 *s*, 633 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max} = 224.50 nm, log ϵ = 3.34 (4.4 mg / 10 ml in *MeOH*; d = 1.0 cm);

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.86 ° (c = 0.63 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[237]: $[\alpha]_D^{20}$ = -36.3 °;



MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 243.3 (Trityl, 20), 459.3 (M + Na, 12), 895.0 (M₂ + Na, 100).

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-trityl-β-D-glucopyranosid (152)

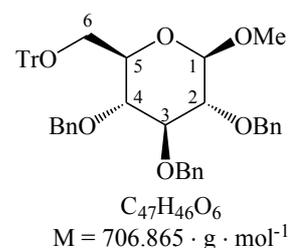
In Analogie zur Literatur^{[118], [132], [133]} wird **151** (2.73 g; 6.25 mmol; 100 %) in absolutem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und unter Argonschutzgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter anhaltender Kühlung wird nun portionsweise Natriumhydrid (80 %ige Suspension) (938 mg; 31.27 mmol; 500 %) zur Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei einer Temperatur von 0 °C, und weitere eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung abermals auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (2.99 ml; 4.28 g; 25.02 mmol; 400 %) wird langsam zugetropft. Das Kühlmittel wird entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Erreichen von Raumtemperatur wird für weitere zwei Stunden gerührt.

Anschließend wird überschüssiges Natriumhydrid durch langsames Zutropfen von Methanol (20 ml) und 30minütiges Rühren vernichtet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der ölige Rückstand wird in Diethylether (100 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C).

Das so als erhaltene Rohprodukt (5.31 g) wird ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

Daten zu **152**:

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 85 : 15) 0.48;



Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosid (153)

In Analogie zur Literatur^{[169], [118]} wird das Rohprodukt von **152** (5.31 g) in Methanol (100 ml) und Methylenechlorid (50 ml) (2 : 1) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von p-Toluensulfonsäure-Monohydrat (250 mg) auf pH ≈ 1 eingestellt und die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird mit N-Methylmorpholin (150 mg) (alternativ: Triethylamin) neutralisiert. Das Lösungsmittels wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C). Der Rückstand wird in Diethylether (100 ml) aufgenommen und die etherische Phase einmal mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether (jeweils 100 ml)

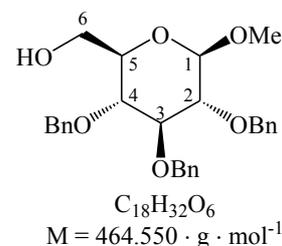
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden abschließend mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumchlorid (100 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Temperatur: 45 °C) und der so erhaltene Rückstand, ein rotbraunes Öl, wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan/Ethylacetat 85 : 15) gereinigt.

Man erhält 1.59 g (3.42 mmol; 54.7 % (bezogen auf **151**)) **153** als weißen Feststoff.

Daten zu **153**:

Smp.: 89 – 90 °C (Lit.^[237] 91 – 92 °C; Lit.^[238] 90 – 91 °C);

DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.24;



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.25 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.91 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H²} = 11.0, CH²(OBn)), 4.89 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H²} = 11.0, CH²(OBn)), 4.85 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H²} = 10.9, CH²(OBn)), 4.79 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H²} = 11.0, CH²(OBn)), 4.69 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H²} = 10.9, CH²(OBn)), 4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H¹,H²} = 11.0, CH²(OBn)), 4.34 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.8, H-1), 3.86 (*dd*, 1 H, ³J_{6^{''},5} = 2.8 & ²J_{6^{''},6[']} = 11.9, H-6^{''}), 3.71 (*dd*, 1 H, ³J_{6['],5} = 4.5 & ²J_{6['],6^{''}} = 11.9, H-6[']), 3.65 (*dd*, 1 H, ³J_{3,2} = 9.1 & ³J_{3,4} = 9.1, H-3), 3.55 (*dd*, 1 H, ³J_{4,3} = 9.1 & ³J_{4,5} = 9.5, H-4), 3.56 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.38 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.8 & ³J_{2,3} = 9.1, H-2), 3.35 (*ddd*, 1 H, ³J_{5,6^{''}} = 2.8 & ³J_{5,4} = 9.5 & ³J_{5,6[']} = 4.5, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.5 (C(ar(ipso; OBn))), 138.4 (C(ar(ipso; OBn))), 138.0 (C(ar(ipso; OBn))), 128.5 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.1 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.9 (C(ar)), 127.7 (C(ar)), 127.6 (C(ar)), 104.8 (C1), 84.4 (C3), 82.4 (C4), 77.6 (C2), 75.7 (CH₂(OBn)), 75.1 (CH₂(OBn)), 75.0 (C5), 74.8 (CH₂(OBn)), 62.1 (C6), 57.3 (OCH₃) ppm;

IR (KBr): ν = 3354 *s*, 3089 *m*, 3064 *m*, 3030 *m*, 2914 *s*, 1727 *m*, 1606 *m*, 1498 *m*, 1454 *m*, 1399 *m*, 1358 *m*, 1312 *m*, 1274 *m*, 1216 *m*, 1120 *s*, 1102 *s*, 1067 *s*, 1028 *s*, 995 *m*, 906 *m*, 735 *m*, 694 *s*, 667 *m*, 619 *m*, 518 *m*, 469 *m* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 224.27 nm, logε = 4.37; λ_{max2} = 276.19 nm, logε = 2.84 (3.8 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);

[α]_D²⁰ = +9.25 ° (c = 0.43 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[234]: [α]_D²² = +13 ° (c = 1 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[239]: [α]_D²⁵ = +9.8 ° (c = 0.48 g / 100 ml; CHCl₃); Lit.^[238]: [α]_D²⁰⁻²³ = +10 °; Lit.^[237]: [α]_D²⁰ = +9.9 ° (CHCl₃);

MS (ESI – MeOH; + Modus): *m* / *z* (%) = 464.9 (M + H, 6), 482.3 (M + NH₄, 100), 487.4 (M + Na, 32), 716.1 ((M₃ + K,H)²⁺, 22), 950.8 (M₂ + Na, 49).

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-oxo-β-D-glucopyranosid (154)

In Analogie zur Literatur ^{[116], [103]} wird Dimethylsulfoxid (0.93 g; 11.96 mmol; 363 %) unter Argonschutzgasatmosphäre in Dichlormethan (8.0 ml) gelöst, auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (2.00 ml; 1.78 g; 8.49 mmol, 258 %) wird gelöst in Dichlormethan (2.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wird **153** (1.53 g; 3.29 mmol; 100 %) gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und es wird für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wird (2.2 ml; 1.60 g; 15.78 mmol; 479 %) Triethylamin gelöst in Dichlormethan (8.0 ml) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird für weitere 30 Minuten bei -78 °C und anschließend für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan (200 ml) wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45 °C). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel / n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) gereinigt.

Man erhält 740 mg (1.60 mmol; 48.6 %) **154** als farbloses viskoses Öl.

Daten zu **154**:

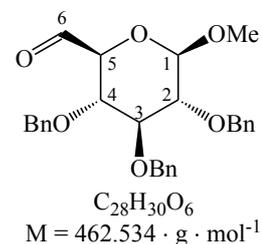
DC R_f (n-Hexan : Essigsäureethylester = 5 : 3) 0.48 – 0.30;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.62 (*d*, 1 H, ³J_{6,5} = 1.40, H-6), 7.37 – 7.26 (*m*, 15 H, H-aromat.), 4.89 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.1, CH₂(OBn)), 4.88 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.1, CH₂(OBn)), 4.78 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 10.7, CH₂(OBn)), 4.78 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.0, CH₂(OBn)), 4.69 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.0, CH₂(OBn)), 4.62 (*d*, 1 H, ²J_{H',H'} = 11.7, CH₂(OBn)), 4.43 (*d*, 1 H, ³J_{1,2} = 7.4, H-1), 3.85 (*dd*, 1 H, ³J_{5,6} = 1.4 & ³J_{5,4} = 8.9, H-5), 3.74 – 3.67 (*m*, 2 H, H-4 & H-3), 3.57 (*s*, 3 H, OCH₃), 3.43 (*dd*, 1 H, ³J_{2,1} = 7.4 & ³J_{2,3} = 8.6, H-2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 196.9 (C=O (C6)), 138.7 (C(ar(ipso; OBn))), 137.3 (C(ar(ipso; OBn))), 137.0 (C(ar(ipso; OBn))), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.4 (C(ar)), 128.2 (C(ar)), 128.0 (C(ar)), 127.8 (C(ar)), 104.6 (C1), 83.6 (C3), 81.6 (C2), 78.2 (C5), 77.2 (C4), 75.6 (CH₂(OBn)), 74.8 (CH₂(OBn)), 74.6 (CH₂(OBn)), 57.3 (OCH₃),

IR (Film): ν = 3460 *s*, 3064 *s*, 3031 *s*, 2926 *s*, 1957 *w*, 1704 *s*, 1644 *s*, 1603 *m*, 1497 *s*, 1455 *s*, 1384 *s*, 1264 *s*, 1071 *s*, 8036 *m*, 739 *s*, 698 *s*, 462 *w* cm⁻¹;

UV (Methanol): λ_{max1} = 225.31 nm, logε = 4.39; λ_{max2} = 270.30 nm, logε = 3.66 (3.0 mg / 10 ml in MeOH; d = 0.1 cm);



$[\alpha]_D^{20} = +10.09^\circ$ ($c = 0.22 \text{ g} / 100 \text{ ml}$; CHCl_3);

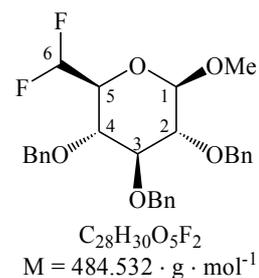
MS (ESI – MeOH; + Modus): m/z (%) = 498.1 ($\text{M} + \text{NH}_4, \text{H}_2\text{O}$, 6), 503.3 ($\text{M} + \text{Na}, \text{H}_2\text{O}$, 10), 512.1 ($\text{M} + \text{NH}_4, \text{MeOH}$, 42), 517.3 ($\text{M} + \text{Na}, \text{MeOH}$, 100), 965.3 ($\text{M}_2 + \text{Na}, \text{H}_2\text{O}$, 25), 1010.7 ($\text{M}_2 + \text{Na}, (\text{MeOH})_2$, 20).

Versuch der Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6,6-difluor- β -D-glucopyranosid (155)

In Analogie zur Literatur^[102] wird **154** (290 mg; 0.63 mmol; 100 %) in Dichlormethan (15 ml) gelöst und DAST (200 μl ; 246 mg; 1.45 mmol; 232 %) wird langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird auf 0°C gekühlt, trockenes Methanol (2.0 ml) wird langsam zugetropft und es wird für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (25 ml) wird mit Wasser (10 ml) gewaschen, organische und wäßrige Phase werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan (jeweils 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destilliert (maximale Badtemperatur: 45°C).

Es ergibt sich ein komplexes Substanzgemisch, aus dem weder Ausgangsstoff **154** noch das entsprechende Produkt isoliert werden kann.





Danke für die Kekse ...