



Lisa Schickhofer, BSc

DERIVATISIERUNG AM JACARANONGLUCOSID:

4-DESOXY-4-FLUOR-GALACTOPYRANOSID

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Ingenieurin

Masterstudium Technische Chemie

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer:

Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Arnold Stütz
Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz

Ass.-Prof. Mag. Dr. Armin Presser
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Karl-Franzens Universität Graz

Graz, Oktober 2014

EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG

AFFIDAVIT

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Quellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources, and that I have explicitly indicated all material which has been quoted either literally or by content from the sources used. The text document uploaded to TUGRAZonline is identical to the present master's thesis.

Datum / Date

Unterschrift / Signature

Danksagung

Ich möchte mich besonders bei Ass.-Prof. Mag.Dr. Armin Presser für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Danke für deine Unterstützung.

Vielen Dank an Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Arnold Stütz für die unkomplizierte, offizielle Übernahme meiner Betreuung.

Bei Ing. Andrea Fleck möchte ich mich für die Aufnahme der NMR-Spektren bedanken.

Ein Dank geht auch an Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Robert Saf für die rasche Aufnahme und Auswertung der Massenspektren.

Mein größter Dank geht jedoch an meinen Papa, meine Mama und meine Schwester! Ihr seid mir in den letzten Jahren immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden und habt mich in jeder nur erdenklichen Weise unterstützt. DANKE!

Meinen Labormädels Gunda und Martina möchte ich für die lustigen Stunden im und vor allem abseits des Labors danken.

Weiters möchte ich mich bei meiner treuen Studienbegleiterin und Freundin Hanna bedanken, ohne die ich die eine oder andere Prüfung wohl nicht geschafft hätte. Meine Studienzeit wäre ohne dich nicht die gleiche gewesen!

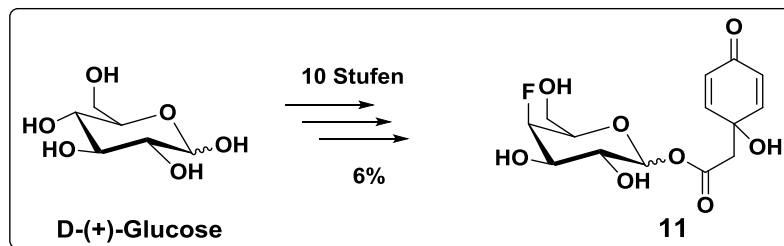
Last but not least, möchte ich mich bei meinen besten Freunden Kerstin, Eva, Simone, Oliver und Lukas bedanken. Danke, dass unsere Bande auch bis nach Wien nicht reißen!

Zwei Dinge sind in unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit gesteckt hat, wieder wegzuwerfen.

Albert Einstein

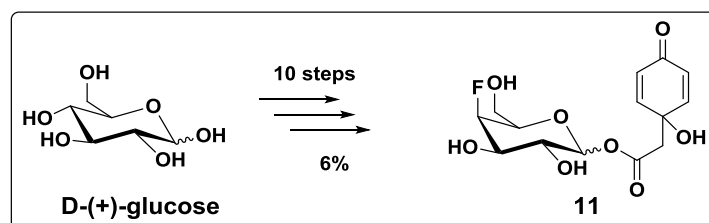
Kurzfassung

Die große Problematik zur Bekämpfung von Malaria, eine der Hauptinfektionskrankheiten der Welt, ist die fortwährende Entwicklung von Resistenzen der Plasmodien gegenüber herkömmlichen Antibiotika. In Anlehnung an ein Jacaglabrosid, ein Naturstoff mit vielversprechender antiplasmodialer Wirkung, wurde in dieser Diplomarbeit ein neuer potentieller Wirkstoff designt und über zehn Stufen synthetisiert. Dazu wurde an den Jacaranon-Grundkörper ein fluoriertes Galactosederivat mittels Glycosylierung gekoppelt.



Abstract

The difficulty of combating malaria, one of the main infectious diseases in the world, is the increasing resistance of the plasmodia against the currently used drugs. In this diploma thesis, a new potential agent was designed, in analogy to a jacaglabrosid, which is a natural substance with promising antiplasmodial effects, and synthesized in ten steps. For this purpose, the jacaranon building block was connected to a fluorinated galactose derivative *via* glycosylation.



Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Inhaltsverzeichnis	vi
I Abkürzungsverzeichnis	ix
II Legende	xi
1 Allgemeiner Teil	1
1.1 Malaria	1
1.2 Fluorierte Arzneistoffe	3
1.3 Fluorierungsreagenzien	6
1.3.1 Nukleophile Fluorierungsreagenzien	6
1.3.2 Elektrophile Fluorierungsreagenzien	9
2 Syntheseübersicht	11
2.1 Fluorierte Zucker-Bausteine	11
2.2 Tyrosol-Derivat	11
2.3 Jacaranonglucosid: 4-Desoxy-4-fluorgalactopyranosid	12
3 Zielsetzung	13
4 Ergebnisse und Diskussion	13
4.1 Darstellung der fluorierten Zucker-Bausteine	15
4.1.1 Allyl- α,β -D-glucopyranosid (1)	16
Allyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (2 α) und Allyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (2 β)	16
Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (3 α) und Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (3 β)	16
4.1.2 Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (4 α) und Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (4 β)	18
4.1.3 Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (5 α)	20
4.1.4 Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-triflyl- α -D-glucopyranosid und Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-triflyl- β -D-glucopyranosid	23
4.1.5 Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-galactopyranosid (6 α) und Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- β -D-galactopyranosid (6 β)	24
4.1.6 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid (7)	27
4.2 Darstellung des Tyrosol-Derivats	29
4.2.1 Methyl-2-[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (12)	29
4.2.2 2-[4-(Thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-ethanol (13)	30
2-[4-(Thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (14)	30
4.3 Darstellung des Zielmoleküls:	31
Jacaranonyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid(11)	31
4.3.1 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-.....	32
[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (8)	32
4.3.2 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (9)	33
4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (10)	33

4.3.3	4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-(1-hydroxy-4-oxo-cyclohexa-2,5-dien-1-yl)-acetat (11).....	34
5	Experimenteller Teil.....	36
5.1	Allgemeine Arbeitstechnik	36
5.2	Verwendete Chemikalien	36
5.2.1	Absolutieren der Lösungsmittel	36
5.2.2	Verwendete Reagenz- und Pufferlösungen	36
5.3	Instrumentelle Analytik.....	37
5.3.1	NMR-Spektroskopie	37
5.3.2	IR-Spektroskopie	37
5.3.3	MS-Spektroskopie	37
5.3.4	Drehwert Messungen.....	37
5.3.5	Schmelzpunkt Messungen	37
5.3.6	pH-Wert Bestimmungen	37
5.4	Darstellung der fluorierten Zucker-Bausteine	38
5.4.1	Synthese von Allyl- α,β -D-glucopyranosid (1).....	38
5.4.2	Synthese von Allyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- α -D-glucopyranosid (2 α) und.....	39
	Allyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (2 β)	39
5.4.3	Synthese von Allyl-2,3-di- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- α -D-glucopyranosid (3 α) und 41	
	Allyl-2,3-di- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (3 β)	41
5.4.4	Synthese von Allyl-2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranosid (4 α) und.....	43
	Allyl-2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl- β -D-glucopyranosid (4 β).....	43
5.4.5	Synthese von Allyl-2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (5 α) 45	
5.4.6	Synthese von Allyl-2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-galactopyranosid (6 α) und Allyl-2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl-4-desoxy-4-fluor- β -D-galactopyranosid (6 β).....	46
5.4.7	Synthese von 2,3,6-Tri- <i>O</i> -benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid (7) 49	
5.5	Darstellung des Tyrosol-Derivats	50
5.5.1	Synthese von Methyl-2-[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (12)	50
5.5.2	Synthese von 2-[4-(Thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-ethanol (13).....	51
5.5.3	Synthese von 2-[4-(Thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (14)	52
5.6	Darstellung des Jacaranonglucosids: 4-Desoxy-4-fluor-α,β-D-galactopyranosid ..	54
5.6.1	Synthese von 2,3,6-Tri- <i>O</i> -benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-	54
	[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (8)	54
5.6.2	Synthese von 2,3,6-Tri- <i>O</i> -benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-	56
	[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (9).....	56
5.6.3	Synthese von 4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-	57
	[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (10).....	57
5.6.4	Synthese von 4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-(1-hydroxy-4-oxo- cyclohexa-2,5-dien-1-yl)-acetat (11).....	58
6	Anhang	59
6.1	Verwendete Chemikalien	59
6.2	Synthetisierte Substanzen	62

Abbildungsverzeichnis	64
Tabellenverzeichnis	65
Literaturverzeichnis	66

I Abkürzungsverzeichnis

4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
abs.	Absolut
Aqua mq.	Milli-Q Wasser
ASTM	American Society for Testing and Materials
BADMA	Benzaldehyddimethylacetal
Bn	Benzyl-
CH	Cyclohexan
DAST	Diethylaminosulfurtrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dest.	Destilliert
DI	Direct Insertion (dt. Direkteinspritzung)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ED₅₀	Effektivdosis (Wirkdosis)
EE	Essigsäureethylester
EI	Electron Ionization (dt. Elektronenstoßionisation)
FDA	Food and Drug Administration (dt. Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde)
HPLC (grade) - MeOH	Methanol mit einer Reinheit von $\geq 99,9\%$
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IC₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot-Spektroskopie
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization with Time-Of-Flight, (dt. Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation mit Flugzeitanalysator)
MOST	Morpholinosulfurtrifluorid
MS	Massenspektroskopie
n. d.	Nicht detektierbar
<i>n</i>-Hex	<i>n</i> -Hexan
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (dt. Kernspinresonanzspektroskopie)
PIDA	Phenyljod-diacetat
pK_a-Wert	Säurekonstante
ppm	parts per million (dt. Teile pro Million)
Pyr.	Pyridin
RT	Raumtemperatur
TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TCT	Trichlortriazin (Cyanurchlorid)
TDSCI	Thexyldimethylchlorsilan
TEA	Triethylamin

TEAA-Puffer	Triethylammonium Acetat-Puffer
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TFA	Trifluoro acetic acid (dt. Trifluoressigsäure)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tol.	Toluol
WHO	World Health Organization (dt. Weltgesundheitsorganisation)

II Legende

In der vorliegenden Arbeit hergestellte Substanzen werden mit arabischen Ziffern gekennzeichnet. Isomerenreine Substanzen werden jeweils mit dem zutreffenden altgriechischen Buchstaben bezeichnet. Literaturbekannte, synthetisierte Substanzen werden *via* $^1\text{H-NMR}$ verglichen und gegebenenfalls zusätzlich mittels MS, IR und Drehwert Bestimmungen charakterisiert. Schlüsselsubstanzen der Diplomarbeit werden weiters *via* 2D NMR Experimente identifiziert.

Für Beispiele aus der Literatur, sowie unvollständig charakterisierte Verbindungen werden Buchstaben, bzw. Trivialnamen der jeweiligen Substanzen verwendet.

Literaturzitate werden durch hochgestellte arabische, Fußnoten durch hochgestellte römische Ziffern angegeben.

1 Allgemeiner Teil

1.1 Malaria

Malaria ist eine der Hauptinfektionskrankheiten der Welt. Einige der frühesten Berichte von Malariaepidemien stammen aus dem Alten Ägypten.¹ Sie kommt überwiegend in den Tropen und Subtropen vor, jedoch wird sie immer wieder durch Touristen, Geschäftsleute oder Migranten aus südlichen Ländern, die ihre Familie besuchen, nach Europa verschleppt.² Jedes Jahr erleiden 500 bis 600 Millionen Menschen einen Malariaanfall, mehr als eine Million sterben (WHO, 2008).

Malaria wird von einem Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen, der durch den Stich eines infizierten *Anopheles*-Mosquitos übertragen wird. Es gibt vier *Plasmodien*-Arten, die zur Erkrankung des Menschen führen. Für die tödlich verlaufende Malaria tropica ist *Plasmodium falciparum* verantwortlich. Der Parasit befällt zuerst die Leberzellen, in denen er sich um einen Faktor von mehreren zehntausend vermehrt, bevor er die roten Blutkörperchen angreift.³

Die Symptome (Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen) treten zwischen 10 bis 15 Tagen nach Kontakt auf und unterscheiden sich nicht sonderlich von anderen Infektionskrankheiten, wie zum Beispiel der Grippe. Daher wird Malaria schwer bzw. in manchen Fällen zu spät erkannt. Ohne Behandlung kann Malaria tropica allerdings schnell lebensbedrohlich werden, vor allem auch durch die Anämie (Blutarmut), die sie mit sich bringt.³

In vielen Teilen der Welt haben die Parasiten Resistenzen gegen eine Vielzahl der potentiellen Malariawirkstoffe entwickelt. Artemisinin basierende Substanzkombinationen sind nach heutigem Stand die schnellsten und wirksamsten Malariatherapeutika (Abbildung 1.1).⁴

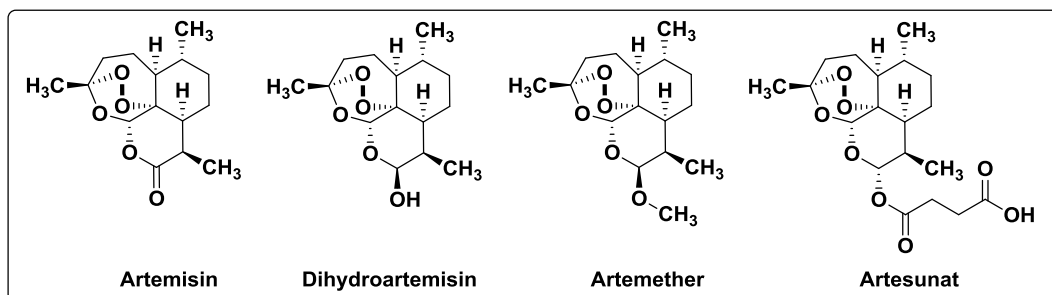


Abbildung 1.1: Artemisinine⁴

Ihr Wirkmechanismus wurde bis vor einigen Jahren als unspezifisch und ohne definiertes Zielprotein beschrieben, was eine Resistenzentwicklung relativ unwahrscheinlich machte. Seit 2006 gibt es den Vorschlag eines alternativen Wirkmechanismus, demzufolge Artemisinin-derivate die membranständige Calcium-ATPase (*PfATP6*, transportiert Ca²⁺-Ionen in das Endoplasmatische Retikulum) hemmen. Haben Artemisine eine definierte Zielstruktur, so gibt es auch die Möglichkeit zur Bildung von Resistenzen, was in alarmierenden Beobachtungen schon der Fall ist.⁴

Aufgrund dieser neuen Begebenheiten stellt die Weiterentwicklung neuer potentieller Wirkstoffe gegen Malaria eine Herausforderung an die medizinische Chemie dar.

Ein neuer, vielversprechender Wirkstoff konnte aus dem Baum *Jacaranda glabra*, eine Gattung der Trompetenbaumgewächse (Bignoniaceae) isoliert werden.⁵ Der Grundbaustein des Jacaglabrosids besteht aus einem Glucosebaustein, das an zwei Benzoquinon-Derivate gebunden ist. Die Extraktion aus den Blättern ergab vier neue Ester Derivate der D-(+)-Glucose mit vielversprechender antiplasmodialer Wirkung (Abbildung 1.2).⁵

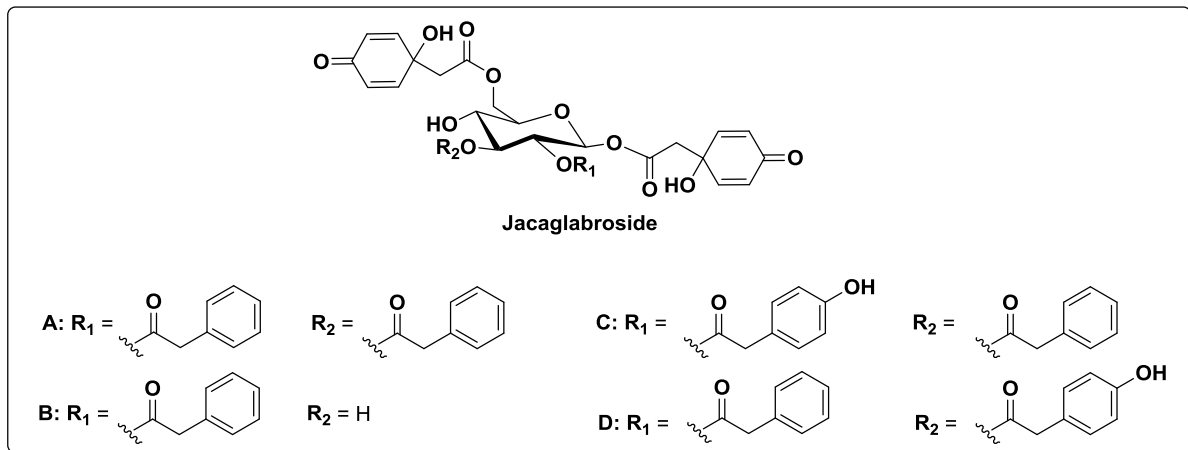


Abbildung 1.2: Jacaglabroside, extrahiert aus den Blättern des *Jacaranda glabra*⁵

1.2 Fluorierte Arzneistoffe

Aufgrund der anhaltenden Entwicklung von Resistenzen vieler Krankheitserreger gegenüber herkömmlichen Medikamenten und der Suche nach neuen, aktiveren Arzneistoffen, hat die Wirkstoffsynthese ein neues Forschungsgebiet für sich entdeckt – die Fluorierung von organischen Verbindungen bzw. Naturstoffen.

Fristete früher die Fluorchemie ein Schattendasein in der medizinischen Chemie, so ist sie heutzutage auf dem Vormarsch, unter anderem auch aufgrund der vielen Möglichkeiten durch unterschiedliche Fluorierungsreagenzien. In etwa 20% aller Arzneistoffe ist Fluor enthalten⁶, wie zum Beispiel auch in Rohypnolⁱ (Flunitrazepam), Atorvastatinⁱⁱ oder dem Antibiotikum Ciprofloxacinⁱⁱⁱ (Abbildung 1.3). Monofluorierte Medikamente haben sich aufgrund ihrer spezifischeren und effektiveren Wirkungsweise, im Vergleich zu ihren nichtfluorierten Analoga, etabliert.⁷

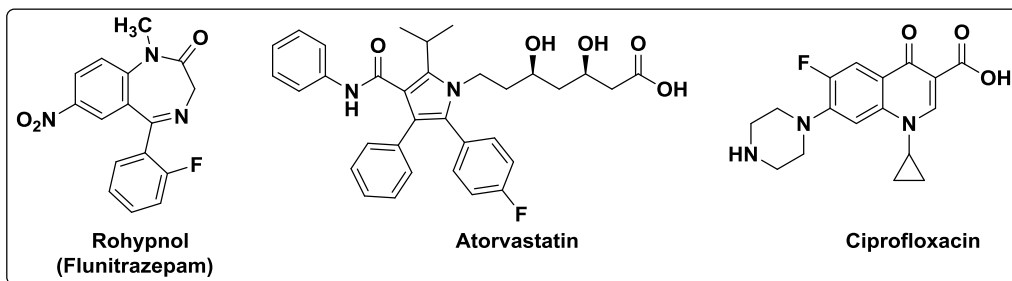


Abbildung 1.3: Käufliche fluorierte Arzneistoffe

Kohlenstoff-Fluor Bindungen sind wegen ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften einzigartig in der organischen Chemie. Fluor ist ein kleines Atom mit einer sehr hohen Elektronegativität (3,98) und einem Van-der-Waals-Radius von 147 pm. Ein kovalent gebundenes Fluoratom nimmt also ein kleineres Volumen ein, als eine Methyl-, Amino- oder Hydroxygruppe, ist aber zugleich größer als ein Wasserstoffatom (Van-der-Waals-Radius 120 pm).⁷

Die drei Hauptargumente, fluorierte Wirkstoffe zu synthetisieren, sind⁷:

- die Stoffwechselbeständigkeit
 - Änderung des pK_a-Werts einer Verbindung
 - Verbesserung der Bindungsaffinität
- Die *Stoffwechselbeständigkeit* ist einer der Schlüsselfaktoren zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit einer Verbindung, da ein schneller oxidativer Stoffwechsel in den Leberzellen oft der Hauptgrund für die Limitierung der Bioverfügbarkeit ist. Um dieses Problem zu

ⁱ Einsatz als Schlafmittel, sowie vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen

ⁱⁱ Einsatz gegen Hypercholesterinämie (zu hoher Cholesterinspiegel im Blut)

ⁱⁱⁱ Einsatz zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten mit empfindlichen Erregern

umgehen, werden Fluoratome zur Blockierung der reaktiven Zentren eingeführt. In der einschlägigen Literatur sind viele Beispiele zu finden, die beweisen, dass der Austausch einer oxidierbaren C-H-Gruppe durch eine C-F-Gruppe die Stoffwechselbeständigkeit des Moleküls erhöht.⁸

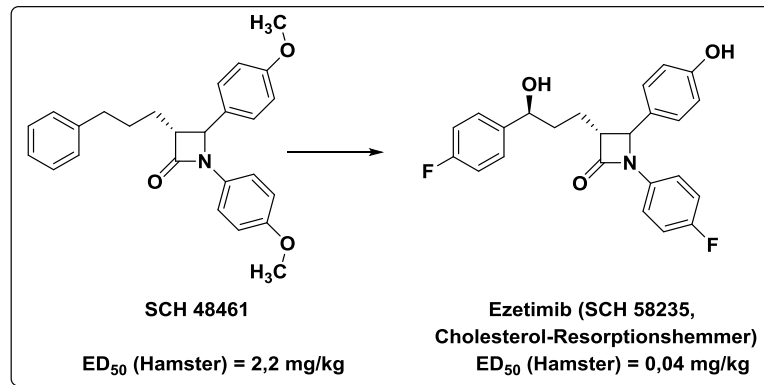


Abbildung 1.4: Entdeckung des Ezetimibs⁷

Ein spezielles Beispiel für diese Behauptung ist die Entdeckung des Cholesterol-Resorptionshemmers Ezetimib (Abbildung 1.4). Beginnend von der wirksamen Verbindung SCH 48461, werden die zwei metabolisch labilen Seiten im Molekül durch Fluorsubstituenten variiert, was zu SCH 58235 (Ezetimib) führt. Dies ist ein sehr wirksamer Cholesterol-Resorptionshemmer, der erst kürzlich von der FDA zugelassen wurde.

Die Fluorsubstituenten in *para* Position verhindern die Oxidation des Phenylrings zum Phenol und die Dealkylierung der Methoxygruppe.⁷

- Fluor kann den pK_a -Wert einer Verbindung verändern. Stark basische Gruppen können einen limitierenden Effekt auf die Bioverfügbarkeit haben. Wenn nun also ein Fluoratom nahe einer basischen Gruppe eingeführt wird, so reduziert es deren Basizität. Auf diese Weise erhält das Molekül verbesserte Membranpermeabilität, was auch zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führt.⁷

Abhängig von der Position des Fluorsubstituenten relativ zur funktionellen Gruppe im Molekül, kann man eine pK_a -Verschiebung von mehreren log Einheiten beobachten.

Als Beispiel dient der pK_a -Wert der Essigsäure und ihrer fluorierten Derivate (Tabelle 1.1).⁹

Tabelle 1.1: pK_a -Werte von fluorierten Essigsäurederivaten⁹

	pK_a -Wert
CH ₃ COOH	4,76
CH ₂ FCOOH	2,59
CHF ₂ COOH	1,24
CF ₃ COOH	0,23

- Zunehmend werden Fluorsubstituenten in Moleküle eingeführt, um deren *Bindungsaffinität* zu verbessern.

Trifluormethylgruppen werden oft als Bioisostere verwendet, um ein Chloratom oder eine Methylgruppe zu ersetzen. Dies führt zur Anpassung der sterischen und elektronischen Eigenschaften der Leitstruktur, oder zum Schutz der reaktiven Methylgruppe vor metabolischer Oxidation.¹⁰ Einige bedeutende Pharmaka, die Trifluormethylgruppen beinhalten, sind zum Beispiel Efavirenz, ein HIV Reverse-Transkriptase-Hemmer, Celecoxib, ein nichtsteroidaler Entzündungshemmer und Fluoxetin, ein Antidepressivum (Abbildung 1.5).

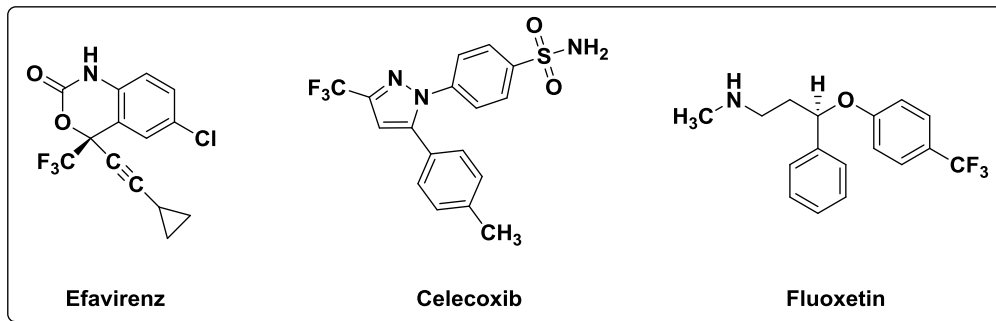


Abbildung 1.5: Ausgewählte Pharmaka mit Trifluormethylgruppen

1.3 Fluorierungsreagenzien

Fluor in Arzneistoffen bringt einige Vorteile mit sich und kann anhand vieler Fluorierungsreagenzien in ein Molekül eingeführt werden. Obgleich Fluorgas und Fluorwasserstoff als Fluor-Quelle genutzt werden, benötigt man aufgrund ihrer hohen Toxizität und korrosiven Eigenschaften spezielles Equipment und Handling.¹¹

In den letzten zehn Jahren gab es die wichtigsten konzeptionellen Fortschritte auf dem Gebiet der Fluorierung durch die Organo- und Übergangsmetallkatalyse. Angesichts der hohen Hydratationsenergie von Fluorid, der starken Metall-Fluor-Bindung und die hoch polarisierten Bindungen zu Fluor, bleibt die größte Herausforderung die Bildung der C-F Bindung. Es fehlt den meisten Fluorierungen immer noch an Allgemeingültigkeit, Vorhersagbarkeit und Kosteneffizienz. Entgegen dieser Einschränkungen sind fluorierte Verbindungen durch moderne Fluorierungsreagenzien zugänglicher als je zuvor und breiten sich sogar langsam in Forschungsgebiete aus, die keine großen Materialmengen benötigen, wie zum Beispiel die Positronenemissionstomographie und die Wirkstoffentwicklung.¹²

Fluorierungsreagenzien können grob in zwei Gruppen eingeteilt werden: nukleophile und elektrophile Reagenzien.¹¹

- Bei *Nukleophilen Fluorierungsreagenzien* dient das Fluoranion als reaktive Spezies.
- *Elektrophile Fluorierungsreagenzien* sind eine Kombination aus einem Nukleophil mit einem positiv geladenen Fluor.

1.3.1 Nukleophile Fluorierungsreagenzien

Die mit nukleophiler Fluorierung verbundenen Herausforderungen leiten sich letztendlich von der hohen Elektronegativität des Fluoratoms ab. Sie führt zu einer hohen kinetischen Barriere bei der Bildung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen, trotz der thermodynamischen Antriebskraft in Richtung C-F-Bindung.¹²

Für die Zuckerchemie sind vor allem Desoxyfluorierungsreagenzien interessant. Diese Reagenzien tauschen stereospezifisch C-O in C-F Bindungen.

DAST^{iv} wurde von DuPont als das erste „bench-stable“ Desoxyfluorierungsreagenz vorgestellt und ist eine fortschrittliche Alternative zur Kombination aus Schwefeltetrafluorid und Fluorwasserstoff. Da **DAST** beim Erhitzen aber sehr instabil ist, stellte sich **Deoxo-Fluor**[®] als eine gute hitzestabile Alternative heraus. Verwandte Reagenzien, wie **MOST**^v oder **XtalFluor-E**[®] und **Xtal-Fluor-M**[®] haben ihren Platz als **DAST**-Alternativen in den Laboren schon längst gefunden (Abbildung 1.6).¹³

^{iv} Diethylaminosulfurtrifluorid

^v Morpholinosulfurtrifluorid

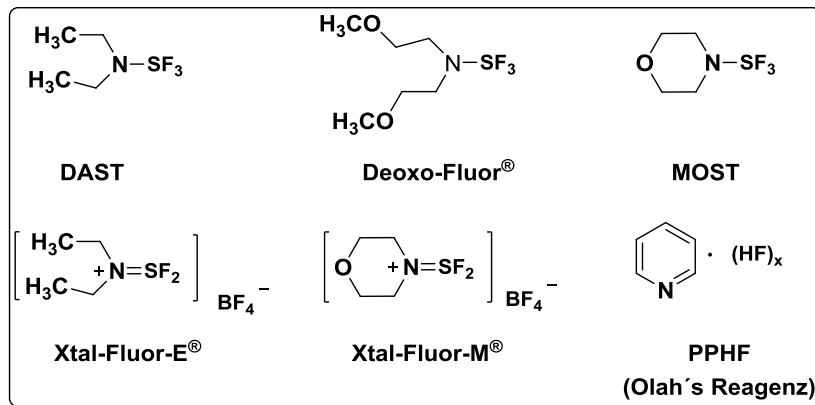


Abbildung 1.6: Bekannte Deoxyfluorierungsreagenzien

Couturier *et al.*³⁷ haben 2009 die Herstellung und Anwendung von kristallinen Reagenzien, wie Diethylamino- und Morpholinodifluorsulfoniumhexafluoroborat Salzen, (**Xtalfluor-E[®]** und **Xtalfluor-M[®]**) vorgestellt. Die Salze werden one-pot *via* Fluoridionentransfer zu Bortrifluorid hydrofluorid und in einer Lösung von Dialkyl(trimethylsilyl)amin und Schwefeltetrafluorid in Dichlormethan erzeugt. Diese Reagenzien sind relativ sicher und kosteneffizient herzustellen, im Gegensatz zur riskanten Destillation von **DAST**^{iv}.

Xtalfluor-E[®] und **Xtalfluor-M[®]** können Alkohole effizient in die entsprechenden Fluoride umsetzen, allerdings benötigen sie Additive wie Aminhydrofluoride oder DBU^{vi}.

Nach der Addition des Alkohols an Xtalfluor-E[®], ist die Diethylaminogruppe vollständig deprotoniert und das Freisetzen des Fluorids kann nicht stattfinden. Hydrofluoridamine, wie Triethylamintrihydrofluorid, bereiten das Fluoridion auf die Reaktion mit der Zwischenstufe (**Z**) vor, sodass das Fluoridion als Nukleophil angreifen und die Reaktion zu Ende bringen kann. Als Alternative einer externen Fluorquelle kann aber auch DBU zugegeben werden. Dies führt zu einer Deprotonierung der Zwischenstufe (**Z**), sodass auch hier das Fluoridion angreifen kann (Abbildung 1.7).^{12, 13}

^{vi} 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

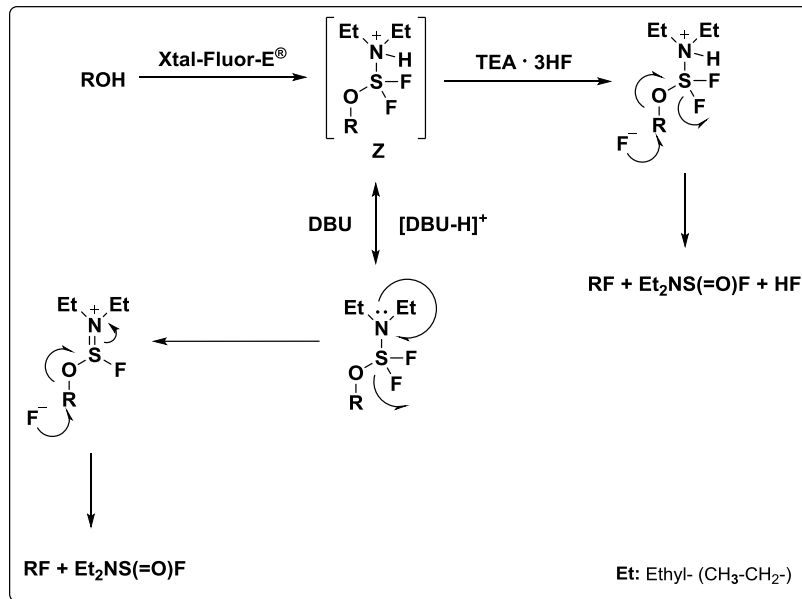


Abbildung 1.7: Auswirkungen von DBU bzw. Triethylamin trihydrofluorid auf die Fluorierung von Alkoholen mit XtalFluor-E^{12, 13}

So kann eine Vielzahl von Alkoholen, darunter primäre, sekundäre, tertiäre und Allylalkohole fluoriert werden. Die Xtal-Fluor-Reagenzien zeigen eine gute stereochemische Integrität und reduzieren den Grad an Eliminierungsprodukten, die oft bei **DAST** und **Deoxo-Fluor**[®] zu sehen sind.¹³

Aktiviert C-O Bindungen (Triflate, Epoxide, etc.) können mittels Fluorid Ionen (z.B. Fluorid Salze, **TASF**^{vii} oder **TBAF**^{viii}) oder mittels Fluorwasserstoff-Reagenzien, wie Pyridin hydrogenfluorid (**PPHF**, **Olah's Reagenz**) oder Triethylamintrihydrofluorid (**TEA·3HF**) abgespalten werden (Abbildung 1.6 und Abbildung 1.8).¹³

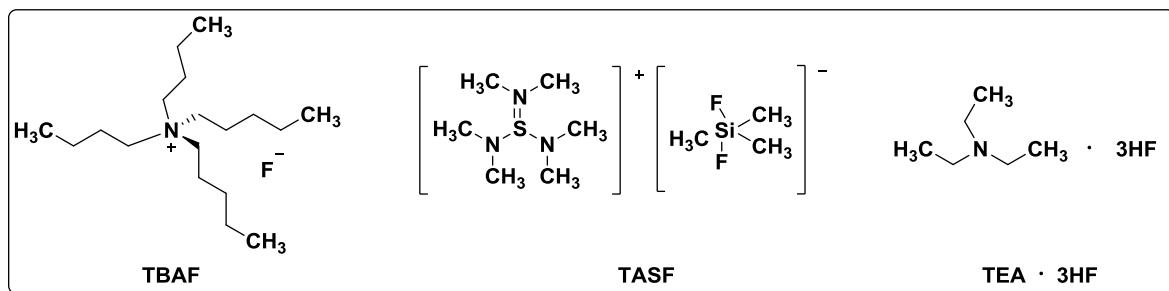


Abbildung 1.8: Fluorierungsreagenzien für aktivierte C-O Bindungen

Lipophile, quartäre Ammoniumfluoride, vor allem Tetrabutylammoniumfluorid (**TBAF**), finden einen weiten Anwendungsbereich als Fluor-Quelle in nukleophilen Fluorierungsreaktionen in aprotischen Lösungsmitteln und sogar bei geringer Polarität. Jedoch wird der Einsatz dieser Salze durch ihre hohe Hygroskopizität eingeschränkt.¹⁴ Cox *et al.*¹⁵ haben eine Methode

^{vii} Tris(dimethylamino)schwefeldifluortrimethylsilicat

^{viii} Tetrabutylammoniumfluorid

vorgestellt, mit der man das käufliche **TBAF** Monohydrat bzw. das kostengünstigere **TBAF** Trihydrat durch Erhitzen über mehrere Stunden bei Hochvakuum trocknen kann. Dieses Verfahren liefert das gewünschte „trockene“ **TBAF**, es bleibt jedoch ein Restfeuchtigkeitsgehalt zurück und es entstehen Zersetzungsprodukte, die aber nur bedingt in die Fluorierungsreaktion eingreifen.

Als Alternative gibt es die Tris(dialkylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicate, als Quelle löslicher organischer Fluoridionen mit hoher anionischer Reaktivität. Der Vorteil dieser Salze ist, dass sie komplett wasserfrei hergestellt und eingesetzt werden können, im Gegensatz zu quartären Ammoniumsalze.

Tris(dialkylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicate werden unter anderem dazu verwendet, Si-O und Si-O-C Bindungen zu spalten, oder auch andere Sulfoniumsalze mit hoher nukleophiler Reaktivität herzustellen, wie zum Beispiel $(R_2N)_3S^+$ -Enolate, Phenoxide, Cyanide, Azide und Cyanate.¹⁶ Neben Tris(dimethylamino)schwefeldifluorotrimethylsilicat (**TASF**) gibt es Salze mit höherer Löslichkeit, wie Tris(diethylamino)sulfonium- und Tris(pyrrolidino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicate. Der Vorteil von **TASF** ist aber die hohe Kristallinität, die leichtere Herstellung und Reinigung.¹⁷

1.3.2 Elektrophile Fluorierungsreagenzien

Die meisten elektrophilen Fluorierungsreagenzien sind letztendlich abgeleitet vom Fluorgas, dem stärksten bekannten Oxidationsmittel. Die Reaktivität der hoch oxidierenden Fluorierungsreagenzien wie Fluorgas, Hypofluorite, Fluoroxysulfate und Perchlorfluoride, stellt die größte Herausforderung an elektrophile Fluorierungsreaktionen.

In den sechziger Jahren wurde **Xenondifluorid** als eine stabilere elektrophile Fluorierungsquelle entwickelt, jedoch wird es stark limitiert durch das hohe Oxidationspotential in Bezug auf funktionelle Gruppen. Die Entwicklung von kristallinen, „bench-stable“ Fluorierungsreagenzien wie **NFSI**^{ix} und verwandten Alternativen wie **N-Fluoropyridin Salzen** und **Selectfluor**^{®x} war entscheidend für die Entwicklung selektiver Fluorierungsmethoden für funktionelle Gruppen (Abbildung 1.9).¹²

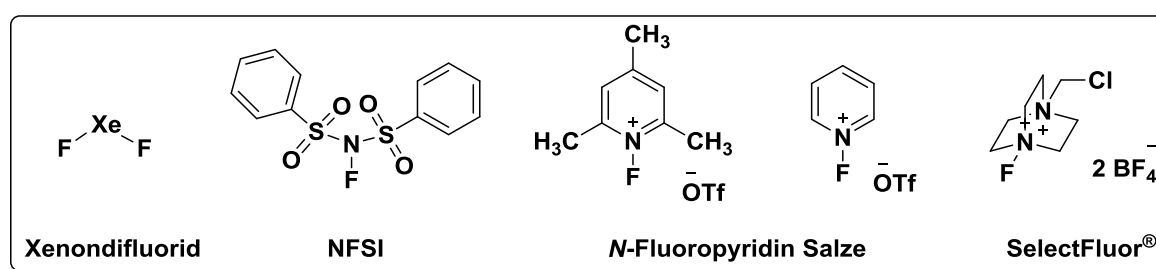


Abbildung 1.9: Elektrophile Fluorierungsreagenzien

Als ein konkretes Beispiel für elektrophile Fluorierungsreagenzien wird das kristalline **SelectFluor**[®] herangezogen.

^{ix} N-Fluorobis-(phenyl)-sulfamid

^x 1-Chlormethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo-[2,2,2]octanebis(tetrafluoroborate)

In Kombination von Dimethylsulfiden und **SelectFluor**[®] können Glucosylfluoride in einem Schritt hergestellt werden. Dies ist eine sichere Alternative der Umwandlung eines Alkohols in ein Glucosylfluorid zum explosiven **DAST**.¹⁸

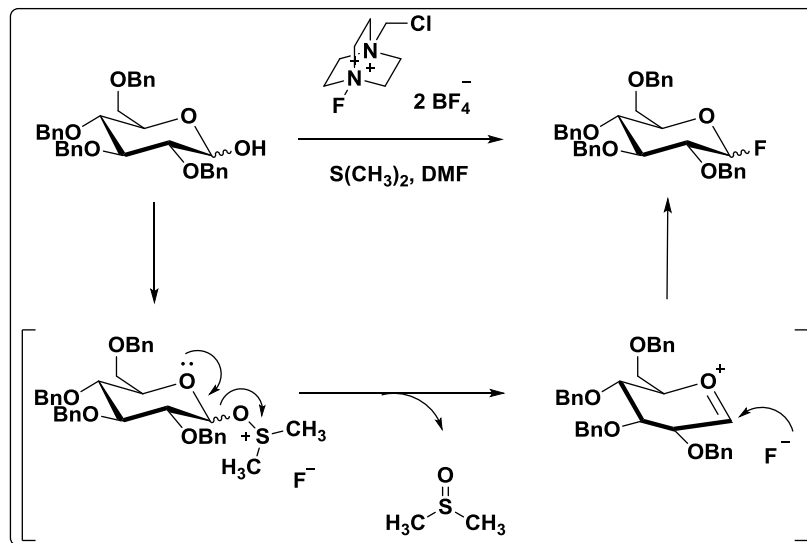


Abbildung 1.10: Vorgeschlagener Mechanismus der Substitution einer anomeren Hydroxygruppe mittels **SelectFluor**[®] in Anwesenheit von Dimethylsulfid^{19,20}

Mit **SelectFluor**[®] werden auch Glycosylierungen mit Thioglucosiddonoren in hohen Ausbeuten begünstigt. Allerdings ist die Anwendung der Glucosidierung von 2-Deoxythioglucosid einzigartig, da alle weiteren Methoden zur Aktivierung aufgrund der hohen Reaktivität der Glucosyldonoren scheiterten.¹⁸

Ein weiteres Beispiel der Verwendung von elektrophilen Fluorierungsreagenzien ist die Fluorierung von aromatischen Systemen und gleichzeitiger Oxidierung zum Dien. S. Stavber *et al.*²¹ beschreiben eine Methode, bei der 4-substituierte Phenolderivate mittels **SelectFluor**[®] in Acetonitril zu den entsprechenden 4-Fluorocyclohexadienonen umgesetzt werden. Ein konkretes Beispiel wird in Abbildung 1.11 gezeigt.

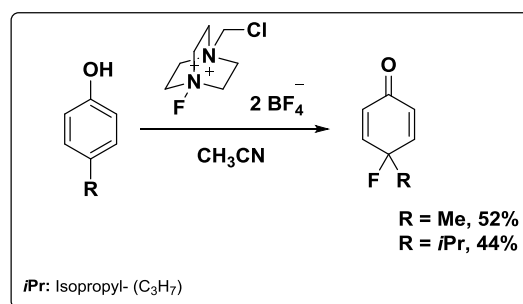


Abbildung 1.11: Fluorierung eines aromatischen Systems mit **SelectFluor**[®]²¹

2 Syntheseübersicht

2.1 Fluorierte Zucker-Bausteine

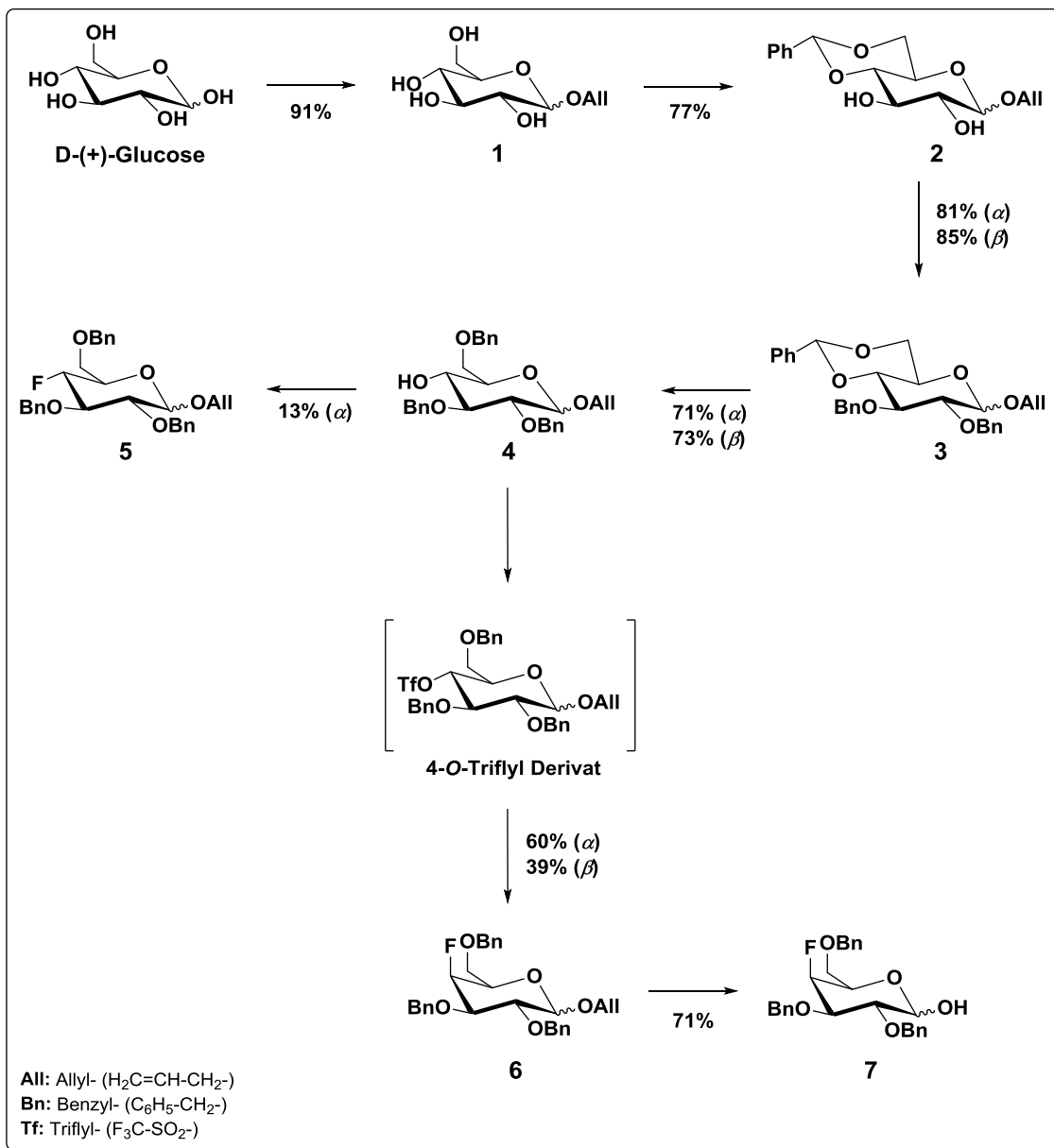


Abbildung 1: Übersicht, Syntheseweg fluorierter Zucker-Bausteine

2.2 Tyrosol-Derivat

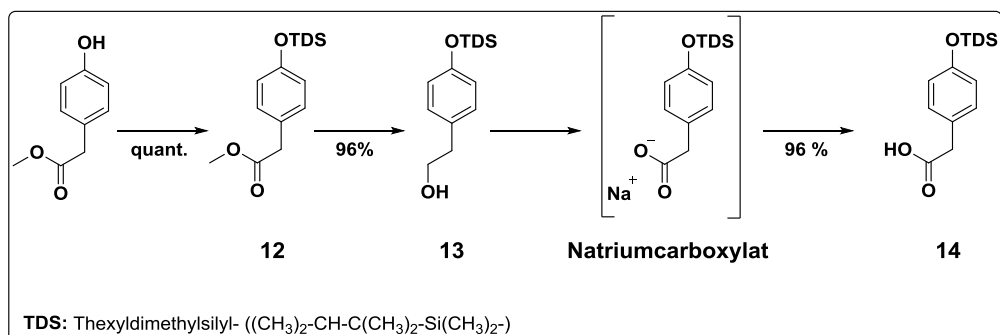


Abbildung II: Übersicht, Syntheseweg Tyrosol-Derivat

2.3 Jacaranonglucosid: 4-Desoxy-4-fluorgalactopyranosid

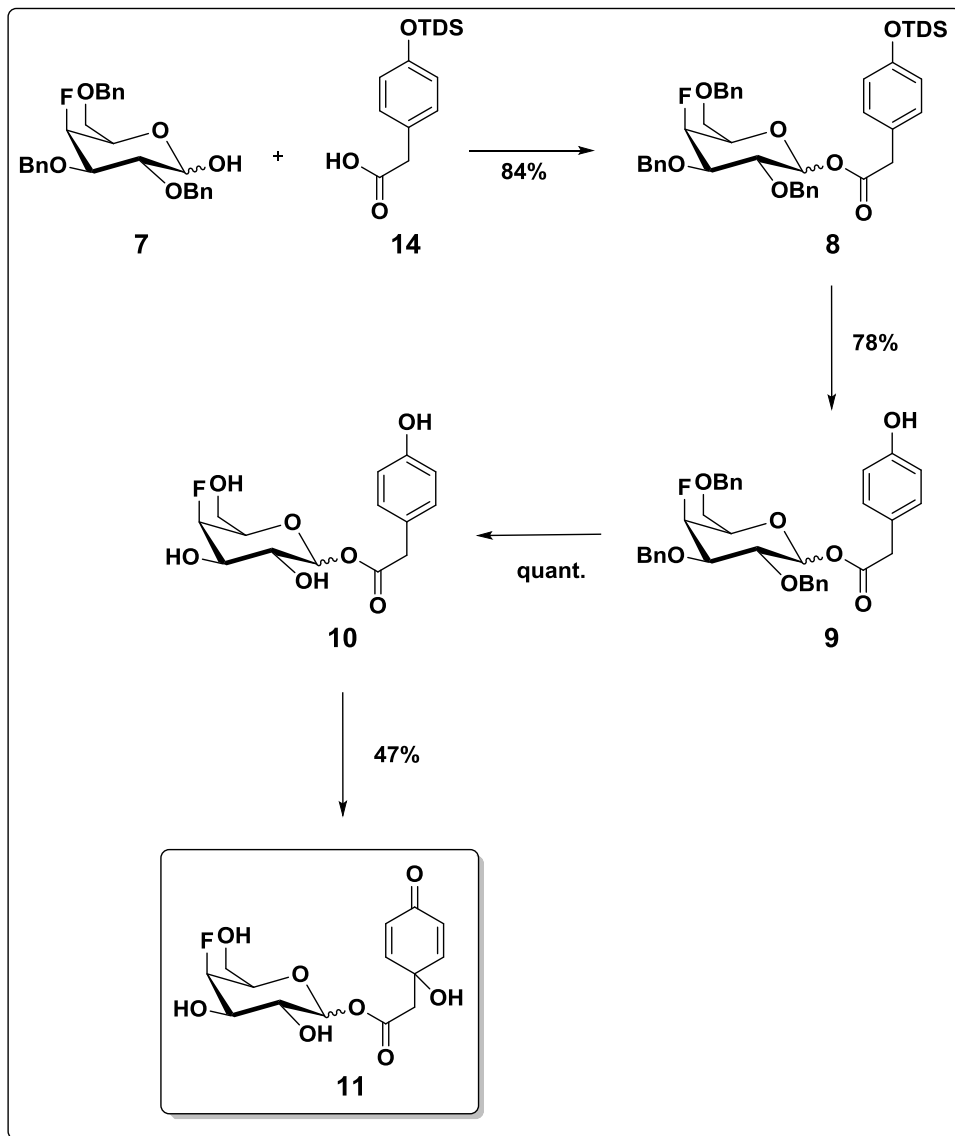


Abbildung III: Übersicht, Syntheseweg Jacaranonglucosid: 4-Desoxy-4-fluorgalactopyranosid

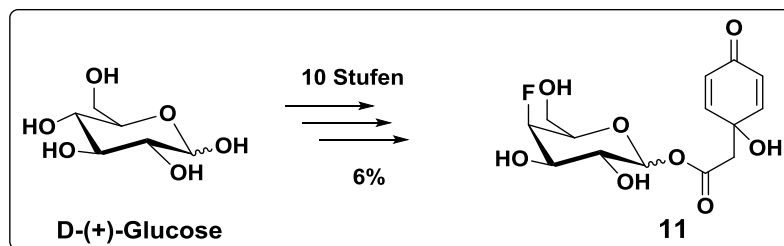


Abbildung IV: Gesamtausbeute über 10 Stufen

3 Zielsetzung

Aufgrund der in Abschnitt 1.2 erwähnten Vorteile, wie Stoffwechselbeständigkeit, Änderung der Acidität/Basizität (pK_a -Wert) und Verbesserung der Bindungsaffinität von fluorierten Arzneistoffen und der Pionierarbeit der Arbeitsgruppe Presser in Bezug auf Jacaranone als Wirkstoff gegen Malaria, sollen in dieser Arbeit fluoridierte Glucose-Bausteine hergestellt werden. Diese Bausteine sollen anschließend in Position C-1 mittels Steglich-Veresterung an ein Tyrosol-Derivat gekoppelt werden.

Das Ziel ist es, die pharmakologischen Eigenschaften der Jacaglabroside (Abbildung 1.2, Seite 2), deren antiplasmodiale Wirkung bereits erwiesen ist, durch fluoridierte Glucoseeinheiten zu verbessern.

4 Ergebnisse und Diskussion

Die aus den Blättern des *Jacaranda glabra* gewonnenen Jacaglabroside sind in Abbildung 1.2 gezeigt. Anhand dieses Vorbildes wurde das Zielmolekül (**11**) designt und über 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 6% synthetisiert.

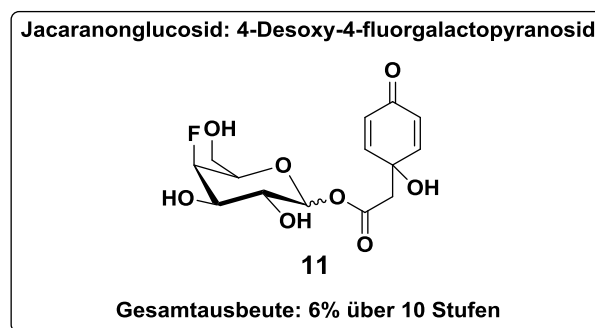


Abbildung 4.1: Zielmolekül

Die kostengünstige D-(+)-Glucose eignet sich besonders als Grundbaustein eines Arzneistoffes, da sie als natürliches Substrat im menschlichen Körper durch Glycolyse, oxidative Decarboxylierung, den Citratzyklus und die Atmungskette verstoffwechselt und vollständig zu Wasser und Kohlenstoff abgebaut wird.

Das Glucosederivat wurde, nach einigen Schützungsstufen selektiv an der Position C-4 fluoriert (Abbildung 4.2). Als Fluorierungsreagenzien wurden XtalFluor-E[®], TASF und TBAF herangezogen, deren Eigenschaften, sowie Vor- und Nachteile bereits in Abschnitt 1.3.1 beschrieben wurden, wobei die Fluorierungen mittels TASF und TBAF über eine Zwischenstufe, das 4-O-Trifluormethansulfonyl-Intermediat (kurz: 4-O-Triflyl-Derivat)

erfolgten, was eine Konfigurationsinversion zur Galactopyranose-Form brachte (Abbildung 4.2).

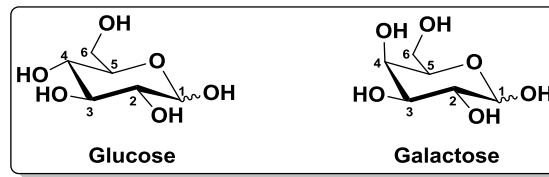


Abbildung 4.2: D-Glucose bzw. D-Galactose

Die Kopplung des Tyrosolderivats an den fluorierten Galactose Baustein erfolgte durch eine Steglich-Veresterung. Nach einer Vielzahl von Entschützungsreaktionen führte eine Oxidation mit PIDA schließlich zum gewünschten Zielmolekül (**11**).

In den folgenden Abschnitten werden Beobachtungen, sowie Vor- und Nachteile der Syntheschritte bei der Herstellung des fluorierten Jacaranoglucosids analysiert.

4.1 Darstellung der fluorierten Zucker-Bausteine

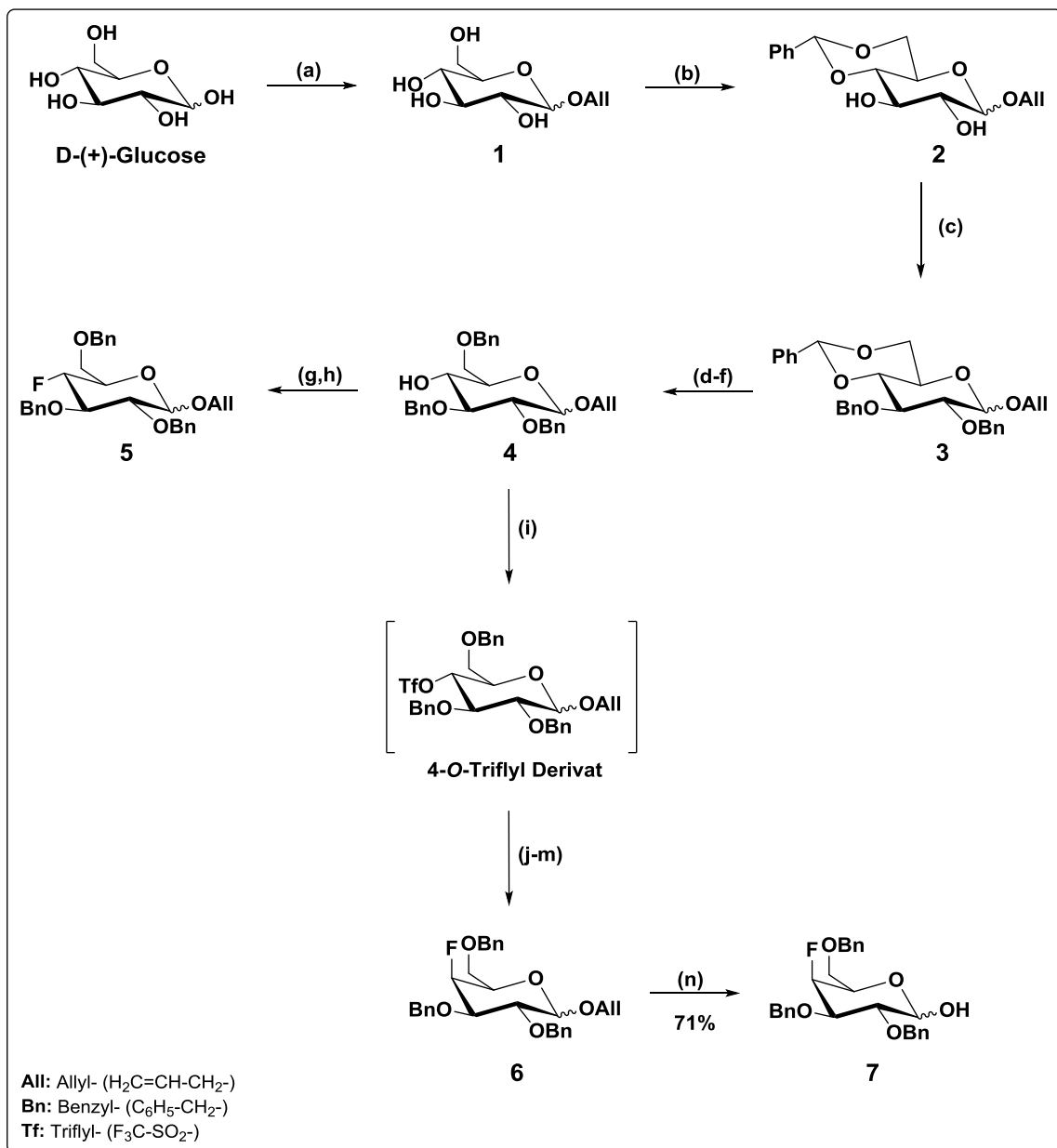
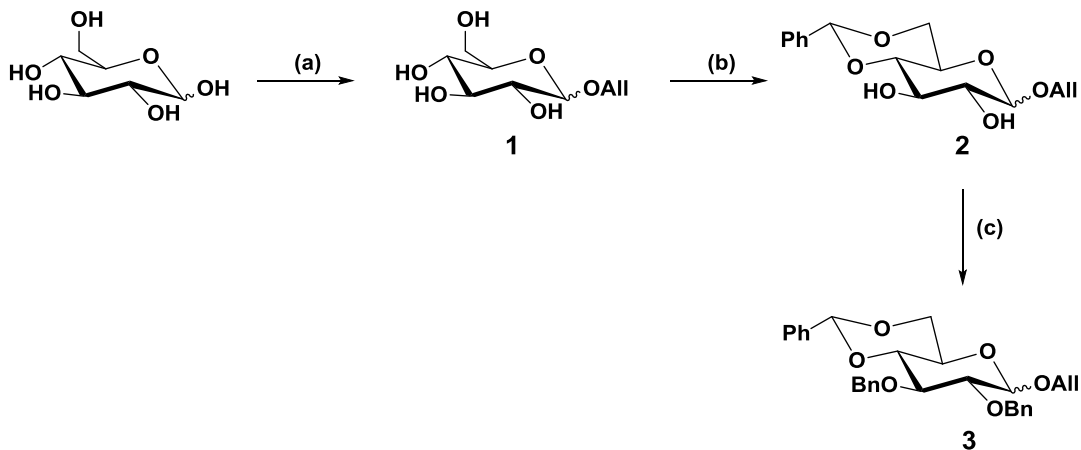


Abbildung 4.3: Darstellung der fluorierten Zucker-Bausteine

4.1.1 Allyl- α,β -D-glucopyranosid (**1**)

Allyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**2 α**) und Allyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**2 β**)

Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**3 α**) und Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**3 β**)



Reaktionsbedingungen: (a) AcCl, AlIOH, 18 h, 40 °C (b) BADMA, TCT, CH₃CN abs., 2 h, 60 °C (c) NaH, BnBr, DMF abs., 18 h, RT

Reaktionsbedingungen (a) AcCl, AlIOH, 18 h, 40 °C

Die 1-O-Allylierung der D-(+)-Glucose erfolgte bei 40 °C in Anwesenheit von Acetylchlorid und Allylalkohol nach Weck *et al.*²⁸ mit einer Ausbeute von 91%. **1** wurde *via* ¹H-NMR, IR und MS charakterisiert. Das Produkt fragmentierte unter Elektronenstoßionisierung zu stark, sodass es mit MALDI-MS gemessen wurde. Die Messung lieferte eine relative Intensität (m/z) von 243,0840 [MNa]⁺. Bei dieser Synthese erhält man ein Anomerenmischung mit einem Verhältnis von $\alpha:\beta = 2:1$.

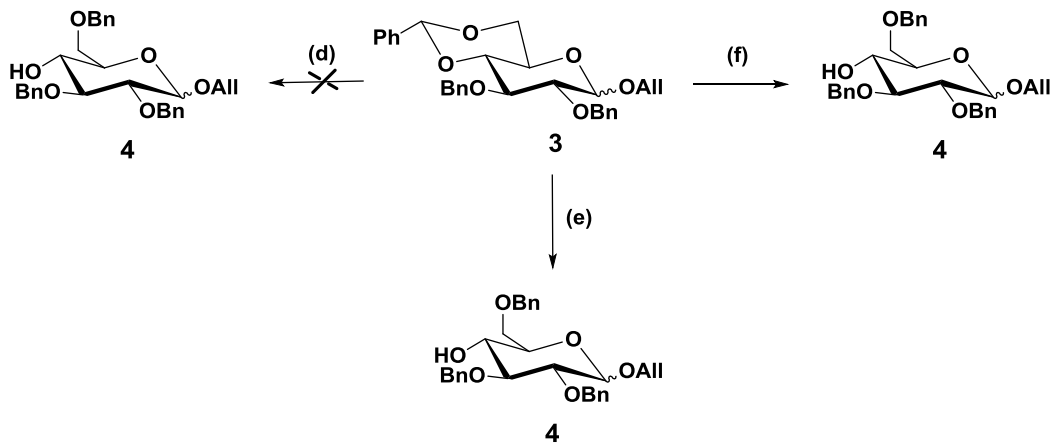
Reaktionsbedingungen (b) BADMA, TCT, CH₃CN abs., 2 h, 60 °C

Die weitere Schützung des Allyl- α,β -D-glucopyranosids (**1**) zum 4,6-O-Benzylidenacetal erfolgte bei 60 °C über 2 Stunden mit Benzaldehyddimethylacetal (BADMA) und Cyanurchlorid (TCT) in Acetonitril abs. nach Madhubabu *et al.*³¹ Das trickreichste an dieser Synthese war es, das zähflüssige Allyl- α,β -D-glucopyranosid (**1**) vollständig in das Reaktionsgefäß zu überführen. Dazu wurde sie in HPLC (grade)-Methanol gelöst, in den Reaktionskolben überführt und das Methanol unter Vakuum abgezogen, da sich die Allylglucose erst bei Erhitzen und Zugabe von BADMA vollständig in Acetonitril löste. Versuche mit unterschiedlichen Lösungsmitteln wurden in der Arbeitsgruppe durchgeführt, verhiessen aber keinen Erfolg, weshalb diese optimierte Synthesevorschrift²² gewählt wurde. Bei dieser Stufe können die Anomere mittels überdimensionierter säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel voneinander getrennt werden. Dies ergab ein Verhältnis von $\alpha:\beta = 1,6:1$ mit einer Gesamtausbeute von 77%.

Die Anomere sind im ¹H-NMR voneinander zu unterscheiden, da das Duplett des H _{α -1} bei 4,99 ppm ganz für sich alleine steht, während das Signal des H _{β -1} bei 4,51 ppm mit der CH₂-Gruppe der Allylgruppe überlappt. **2** wurde weiters mittels EI-MS (m/z (relative Intensität) = 308,1258 [M]⁺) und IR charakterisiert. Hier sind vor allem die Signale um 3500 cm⁻¹ (-OH) und 1087 cm⁻¹ (C-OH bzw. C-O-C) zu erwähnen.

Reaktionsbedingungen (c) NaH, BnBr, DMF abs., 18 h, RT

Um ein vollgeschütztes Derivat zu synthetisieren, wurden Position O-2 und O-3 nach Zeng *et al.*³² in Anwesenheit von Natriumhydrid und Benzylbromid in DMF abs. bei Raumtemperatur über Nacht benzyliert. Diese Synthese lieferte eine Ausbeute von 81% des α -Anomers bzw. 85% des β -Anomers. **3** wurde *via* $^1\text{H-NMR}$, IR und MALDI-MS (m/z (relative Intensität) = 511,2088 [MNa]⁺) charakterisiert.

4.1.2 Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**4 α**) und Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**4 β**)

Reaktionsbedingungen: (d) NaCNBH_3 , $\text{HCl}\cdot\text{OEt}_2$, THF abs., 2 h, RT (e) NaCNBH_3 , TiCl_4 , CH_3CN abs., 2,5 h, 0 °C (f) Et_3SiH , TFA, DCM abs., 2 h, RT

Reaktionsbedingungen (d) NaCNBH_3 , $\text{HCl}\cdot\text{OEt}_2$, THF abs., 2 h, RT

Zur reduktiven Spaltung der Acetalgruppe in Position 4 wurde zunächst **3** nach M. Nitz *et al.*²³ in THF abs. gelöst und mit einem Molekularsieb (3 Å) und einer Spatelspitze Methylorange versetzt. Nach Zugabe des Natriumcyanoborhydrids wurde die Reaktionslösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde so lange etherische Salzsäure zugetropft, bis die Farbe der Reaktionslösung konstant blieb (orange \rightarrow pink). Laut Originalliteratur²³ sollte die Reaktion nun abgeschlossen sein und eine Ausbeute von 92% ergeben, jedoch wurde das Edukt nicht umgesetzt.

Reaktionsbedingungen (e) NaCNBH_3 , TiCl_4 , CH_3CN abs., 2,5 h, 0 °C

Hsu *et al.*³⁵ beschrieben die Abspaltung des Benzylidenacetals in Position 4 mit Natriumcyanoborhydrid und Titan-tetrachlorid in Acetonitril abs. Dies ergab nach 2,5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel eine Ausbeute von lediglich 15%.

Reaktionsbedingungen (f) Et_3SiH , TFA, DCM abs., 2 h, RT

Da die Synthese mit den Reaktionsbedingungen (j) eine zu geringe Ausbeute lieferte, wurde eine weitere Variante nach DeNinno *et al.*³⁴ gewählt, die den erhofften Erfolg brachte. **3** wurde in Dichlormethan abs. gelöst und mit Molekularsieb (3 Å) versetzt. Bei 0 °C wurde Triethylsilan zugegeben und nach 30 Minuten Trifluoressigsäure. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ergab diese Synthese eine Ausbeute von 71% des α -Anomers bzw. 73% des β -Anomers.

4 wurde *via* 1- und 2D NMR charakterisiert. Das Signal bei 2,33 ppm im ^1H -NMR-Spektrum ist der OH-Gruppe am C-4 zuzuordnen und stimmt mit der verglichenen Literatur²⁴ überein. Weiters wurde eine IR-Messung durchgeführt, die eine eindeutige OH-Gruppe im Bereich um 3460 cm^{-1} aufweist. Eine exakte Masse von $(m/z) 513,2223 [\text{MNa}]^+$ wurde anhand von MALDI-MS-Messungen ermittelt.

Abbildung 4.4 fasst die Ausbeuten der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl 2,3,6-tri-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosid (**4**) zusammen.

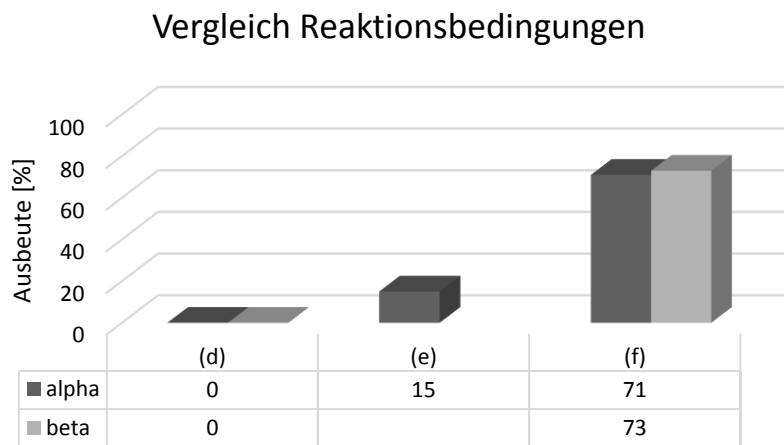
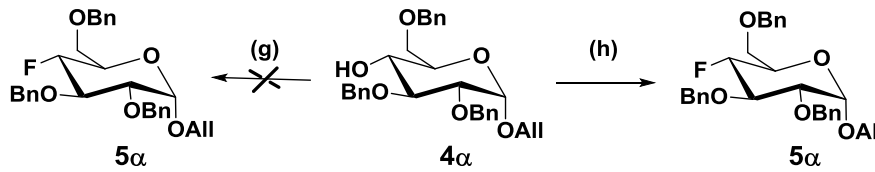


Abbildung 4.4: Vergleich Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosid (**4**)

4.1.3 Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (**5 α**)

Reaktionsbedingungen: (g) XtalFluor-E[®], DBU, DCM abs., 3 h, -78 °C/RT (h) XtalFluor-E[®], TEA·3HF, TEA, DCM abs., 3 h, -78 °C/RT

Reaktionsbedingungen (g) XtalFluor-E[®], DBU, DCM abs., 3 h, -78 °C/RT

Um **4** zu fluorieren wurde zunächst das Fluorierungsreagenz XtalFluor-E[®] herangezogen. Da dieses Reagenz, wie in Abschnitt 1.3.1 erklärt wurde, Additive benötigt, wurde zunächst ein Versuch mit DBU gestartet. Dazu wurde nach L'Heureux *et al.*³⁷ ein α/β -Gemisch von **4** in Dichlormethan abs. gelöst und auf -78 °C gekühlt, bevor DBU und XtalFluor-E[®] zugegeben wurden. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt und die Reaktion nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur abgebrochen, entgegen der berücksichtigten Literatur³⁷ die eine Reaktionszeit von 24 Stunden beschreibt.

Die Reaktionslösung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung (1*N*) gequench, mit TEAA-Puffer gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die vereinten organischen Phasen unter vermindertem Druck konzentriert. Auch durch mehrmaliges Reinigen mittels Säulenchromatographie an Kieselgel konnte kein sauberes Produkt isoliert werden.

Dies ist eventuell dadurch zu erklären, dass sich das Fluoratom jeweils einmal axial und einmal äquatorial an Position C-4 anlagerte. So entstanden vier Isomere (α axial/äquatorial bzw. β axial/äquatorial), die anhand von säulenchromatographischer Reinigung nicht voneinander getrennt werden konnten, da deren *R_f*-Werte nur einen geringen Unterschied aufwiesen.

Eine Wiederholung der Synthese mit dem reinen α -Amomer von **4** erzielte allerdings auch nur ein untrennbares Produktgemisch, weshalb zu dem in Abschnitt 1.3.1 erwähnten zweiten Additiv, Triethylamintrihydrofluorid gepaart mit Triethylamin, gegriffen wurde.

Reaktionsbedingungen (h) XtalFluor-E[®], TEA·3HF, TEA, DCM abs., 3 h, -78 °C/RT

Die Durchführung der Fluorierung mit den Additiven Triethylamintrihydrofluorid und Triethylamin nach L'Heureux *et al.*³⁷ ist in Abschnitt 5.4.5 erläutert. Aufgrund der Identifizierungsprobleme bei α/β -Gemischen, wurde **4** isomerenrein eingesetzt, was zu einer Ausbeute von 13% eines sauberen, isolierten Produkts (**5 α**) führte, das *via* NMR (¹H, ¹³C und HSQC) eindeutig identifiziert werden konnte. Jedoch war dieses Experiment nicht reproduzierbar, weitere Versuche scheiterten.

Der ^{19}F -Kern hat einen Spin von $\frac{1}{2}$, ein positives gyromagnetisches Verhältnis und eine natürliche Häufigkeit von 100%. Kopplungen zwischen Wasserstoff und Fluor bzw. Kohlenstoff und Fluor sind sehr stark. Typische Kopplungskonstanten sind in Tabelle 4.1 gezeigt.

Tabelle 4.1: Typische Kopplungskonstanten von Fluor mit Protonen bzw. Kohlenstoffen²⁵

$^2J_{\text{HF}}$	$\sim 48 \text{ Hz}$
$^1J_{\text{CF}}$	$\sim 185 \text{ Hz}$
$^2J_{\text{CF}}$	$\sim 20 \text{ Hz}$

Da der Kernspin von Fluor $\frac{1}{2}$ ist, wird das Signal des Protons bzw. des Kohlenstoffs aufgesplittet in $n+1$ Teile.²⁵

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **5a** erscheinen Kohlenstoffatome mit einer Fluorkopplung also jeweils als zwei Kohlenstoffatome gleicher Höhe.

Abbildung 4.5 soll dies veranschaulichen.

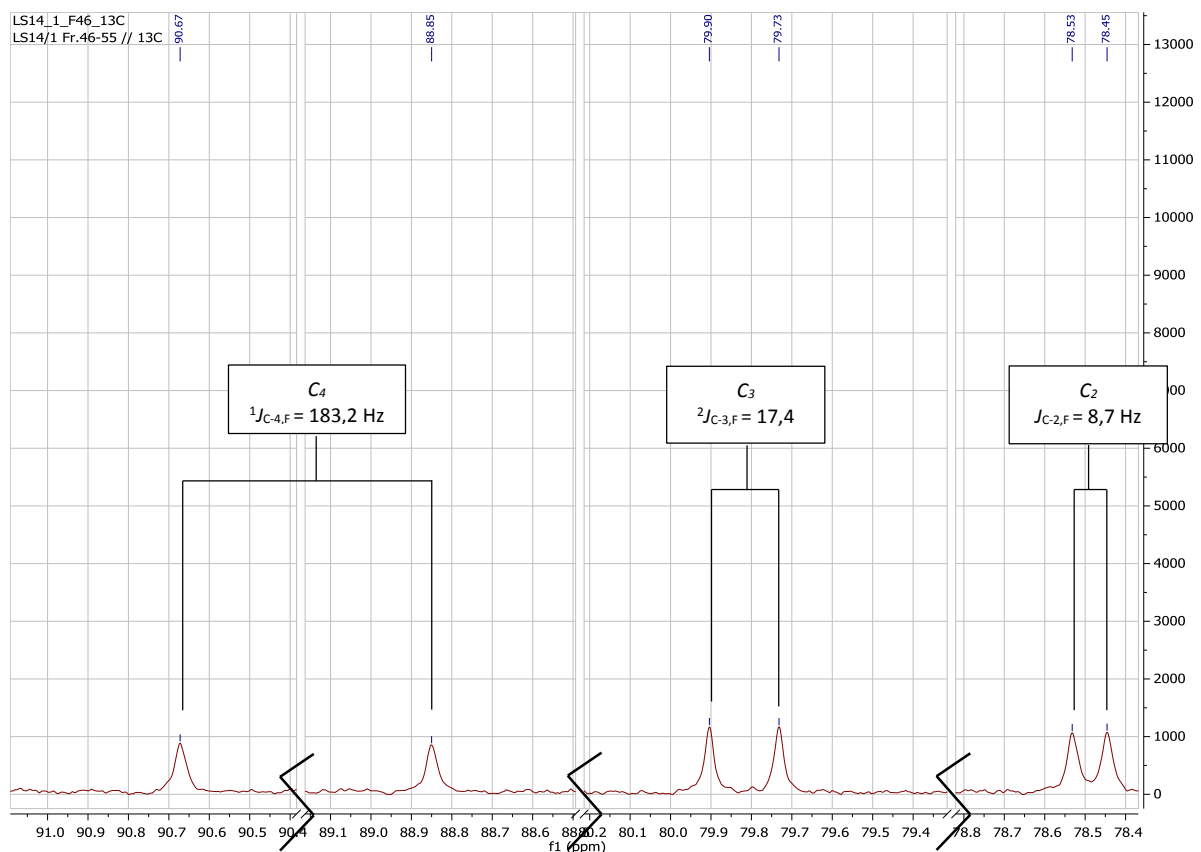


Abbildung 4.5: Ausschnitte aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von Allyl 2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (**5a**)

Eine Übersicht über die erbrachten Ausbeuten der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen ist in Abbildung 4.6 zu sehen.

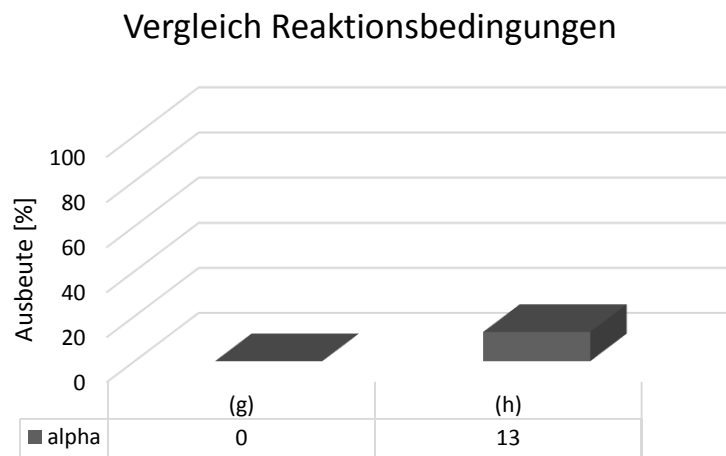
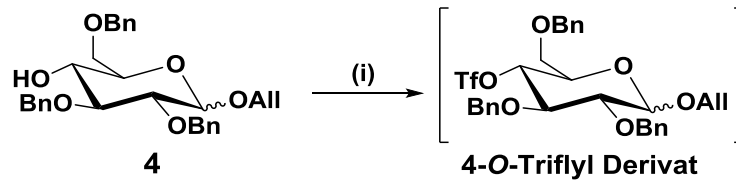


Abbildung 4.6: Vergleich Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (**5 α**)

4.1.4 Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-triflyl- α -D-glucopyranosid und Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-triflyl- β -D-glucopyranosid



Reaktionsbedingungen: (i) Pyr., Tf₂O, DCM abs., 1,5 h, RT

Reaktionsbedingungen (i) Pyr., Tf₂O, DCM abs., 1,5 h, RT

Die Fluorierungsversuche von **4** mit XtalFluor-E® erbrachten nicht die gewünschten Ausbeuten, was in Abschnitt 4.1.3 diskutiert wurde. Daher lag es nahe, das fluorierte Derivat über eine Zwischenstufe zu synthetisieren. Hierzu wurde die schlechte Abgangsgruppe –OH in eine gute Abgangsgruppe, das Triflat, überführt.³⁸

Durch Zugabe von Pyridin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurde **4** in das **4-O-Triflyl Derivat** umgewandelt. Die Reaktionszeit lag zwischen 1 bis 2 Stunden, abhängig von der Ansatzgröße. Die Reaktionslösung änderte innerhalb der Reaktionszeit die Farbe von farblos über gelb bis schließlich zu braun. Das **4-O-Triflyl Derivat** wurde sauer aufgearbeitet und ohne weiteren Reinigungsschritt weiterverwendet.

Da dies nur eine Zwischenstufe ist, wurde sie nicht *via* NMR identifiziert, jedoch zeigen die R_f-Werte eine eindeutige Umwandlung des Hydroxy Derivats (**4**) (Abbildung 4.7).

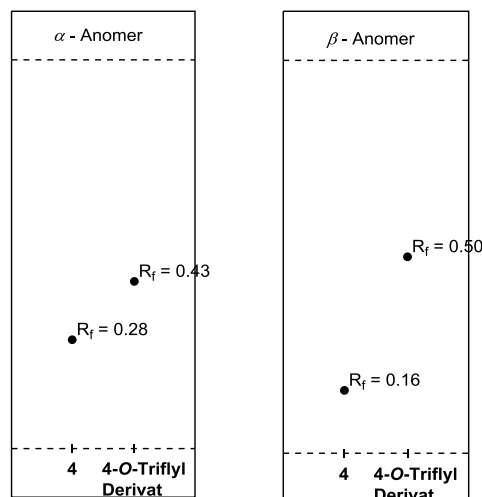
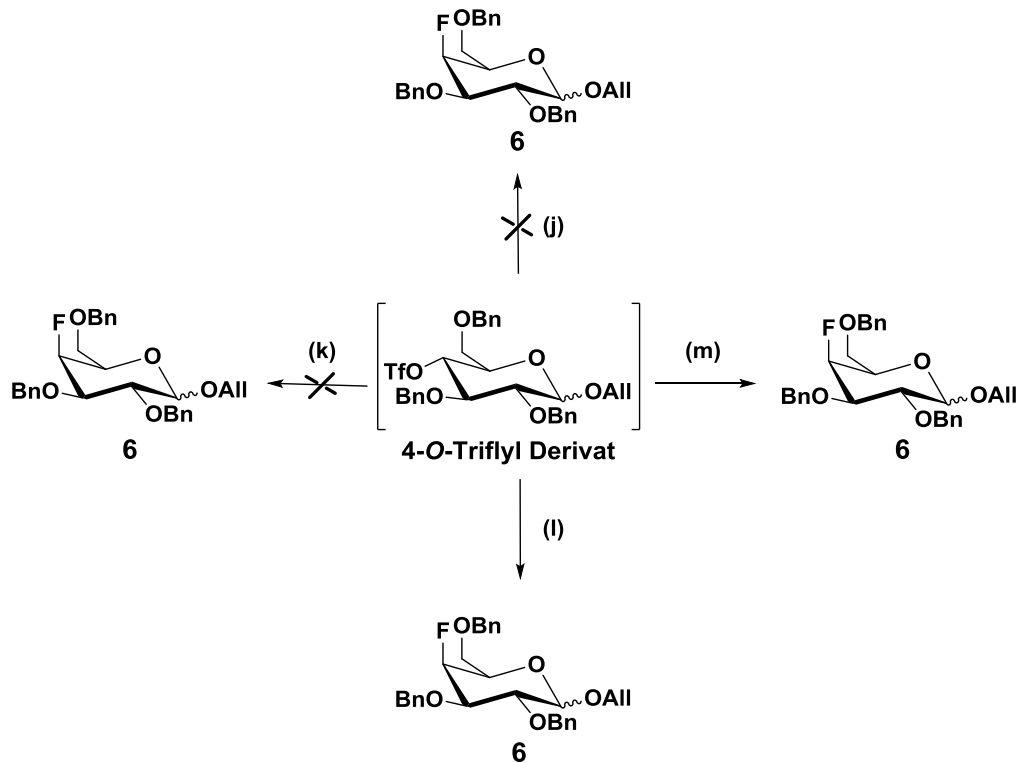


Abbildung 4.7: Vergleich R_f-Werte von **4** mit dem **4-O-Triflyl Derivat**, Laufmittel: *n*-Hex:EE, 3:1

4.1.5 Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-galactopyranosid (**6 α**) und Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- β -D-galactopyranosid (**6 β**)



Reaktionsbedingungen: (j) XtalFluor-E[®], DBU, DCM abs., 18,5 h -78 °C/50 °C/RT (k) XtalFluor-E[®], TEA·3HF, TEA, DCM abs., 4 h, -78 °C/RT (l) TASF, DCM abs., 2 h, 60 °C (m) TBAF, DCM abs., 13 h, RT

Reaktionsbedingungen (j) XtalFluor-E[®], DBU, DCM abs., 18,5 h -78 °C/50 °C/RT bzw. (k) XtalFluor-E[®], TEA·3HF, TEA, DCM abs., 4 h, -78 °C/RT

Vollständigkeitshalber wurden mit dem 4-*O*-Triflyl Derivat auch Fluorierungen mit XtalFluor-E[®] und den Additiven DBU bzw. Triethylamin trihydrofluorid und Triethylamin versucht. Da diese Reagenzien Desoxyfluorierungen bevorzugen, erbrachten diese Experimente, wie schon erwartet, nicht den gewünschten Erfolg.

Reaktionsbedingungen (l) TASF, DCM abs., 2 h, 60 °C

Als nächstes Fluorierungsreagenz wurde TASF gewählt. Hierzu wurde nach Jambal *et al.*³⁹ das 4-*O*-Triflyl Derivat und TASF in kaltem Dichlormethan abs. gelöst und anschließend für 2 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde ein sauberes Produkt (**6 α**) mit einer Ausbeute von 56% erhalten. Jedoch war dieser Versuch nicht reproduzierbar. Der Wechsel des Lösungsmittels auf Chloroform, aufgrund des höheren Siedepunkts erbrachte zwar eine Bildung des Produkts, jedoch wurde vermehrt ein Eliminierungsprodukt gebildet, das auch durch mehrmalige säulenchromatographische Reinigung nicht abzutrennen war.

Reaktionsbedingungen (m) TBAF, DCM abs., 13 h, RT

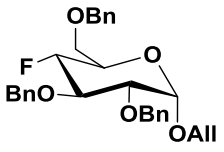
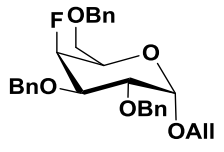
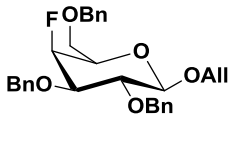
Nun wurde TBAF als Fluorierungsreagenz gewählt. Hierzu wurde entweder das TBAF·H₂O oder das kostengünstigere TBAF·3H₂O in einer Trockenpistole (Trockenmittel P₂O₅) bei 10⁻³ mbar und 70-100 °C für mindestens 3 Stunden getrocknet. Das nun zähflüssig-milchige, getrocknete

TBAF wurde in THF abs. aufgenommen und zu dem in Dichlormethan abs. gelösten auf 0 °C gekühlten **4-O-Triflyl Derivat** gespritzt. Die optimierte Reaktionszeit betrug 13 Stunden bei Raumtemperatur. Zeitversuche mit längeren und kürzeren Reaktionszeiten führten zu einer deutlichen Reduzierung der Ausbeute und zu vermehrter Bildung des Eliminierungsprodukts. **6** wurde *via* MALDI-MS (m/z (relative Intensität) = 515,2191 [MNa]⁺), NMR (1- und 2D) und IR identifiziert.

Die C-F-Bindung im IR-Spektrum lässt sich der Wellenlänge im Bereich um 1360 cm⁻¹ zuordnen. Jedoch stimmten die Fluorkopplungen nicht mit denen des Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (**5 α**) überein. Dies war dadurch zu erklären, dass durch die Triflatbildung, die anschließende Fluorierung einer S_N2-Reaktion unter Inversion der Konfiguration folgte, was zum Galactosederivat führte.

Einen Vergleich der Fluorkopplungen des Glucosederivats (**5 α**) mit dem Galactosederivat (**6**) veranschaulicht Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2: Vergleich der Fluorkopplungen von **5 α** und **6** in Hz

			
² J _{H-4,F}	41,4	51,0	52,5
J _{C-2,F}	8,7	n. d. ^{xi}	n.d. ^{xi}
² J _{C-3,F}	17,4	17,6	18,1
¹ J _{C-4,F}	183,2	182,7	183,5
² J _{C-5,F}	24,0	18,2	18,4
J _{C-6,F}	n.d. ^{xi}	5,8	5,3

^{xi} Nicht detektierbar (n. d.)

Abbildung 4.8 fasst die erzielten Ausbeuten der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zusammen.

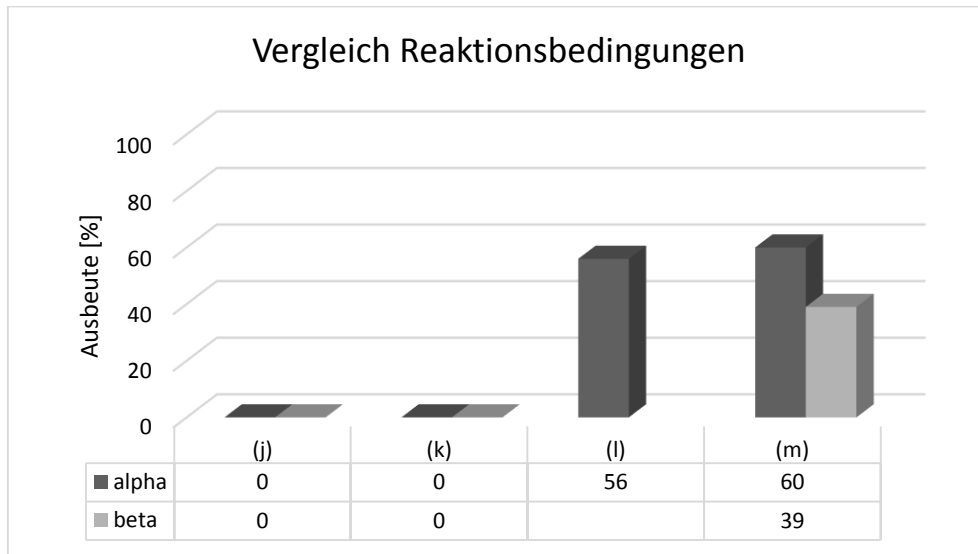
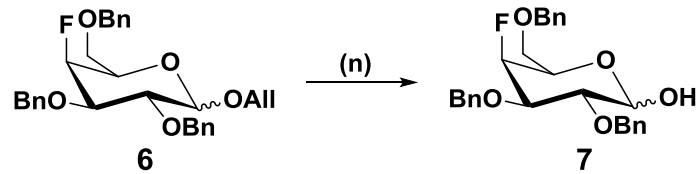


Abbildung 4.8: Vergleich Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid (**6**)

4.1.6 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid (**7**)

Reaktionsbedingungen: (n) PdCl₂, Aqua mq., DCM dest./HPLC (grade)-MeOH, 20 h, RT

Reaktionsbedingungen (n) PdCl₂, Aqua mq., DCM dest./HPLC (grade)-MeOH, 20 h, RT

Mittels Palladium-katalysierter Allylabspaltung entstand der fluorierte Galactose-Baustein **7**. Hierzu wurde **6** in einem Dichlormethan/Methanol Gemisch gelöst und Wasser zugegeben. Unter Rühren wurde Palladiumdichlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

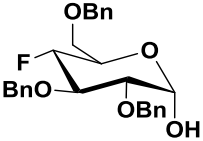
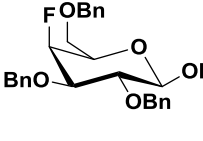
Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ergab eine Ausbeute von 71% mit einem Verhältnis von $\alpha:\beta = 1,5:1$.

Dieses Schlüsselderivat wurde mittels NMR (1- und 2D), MALDI-MS und IR identifiziert.

Das charakteristische Signal der C-F-Bindung im IR-Spektrum liegt bei 1365 cm⁻¹, das Signal bei 3417 cm⁻¹ ist der nun frei gewordenen OH-Gruppe zuzuordnen.

Die detektierten Fluorkopplungen sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Tabelle 4.3: Detektierte Fluorkopplungen von **7** in Hz

		
² J _{H-4,F}	54,5	50,4
² J _{C-3,F}	18,3	18,3
¹ J _{C-4,F}	182,8	183,9
² J _{C-5,F}	17,9	18,0
J _{C-6,F}	5,9	5,3

Das MALDI-TOF-Massenspektrum von **7** bzw. die exakte Masse (m/z (relative Intensität) = 475,1924 [MNa]⁺) ist in Abbildung 4.9 und Abbildung 4.10 gezeigt.

4 Ergebnisse und Diskussion

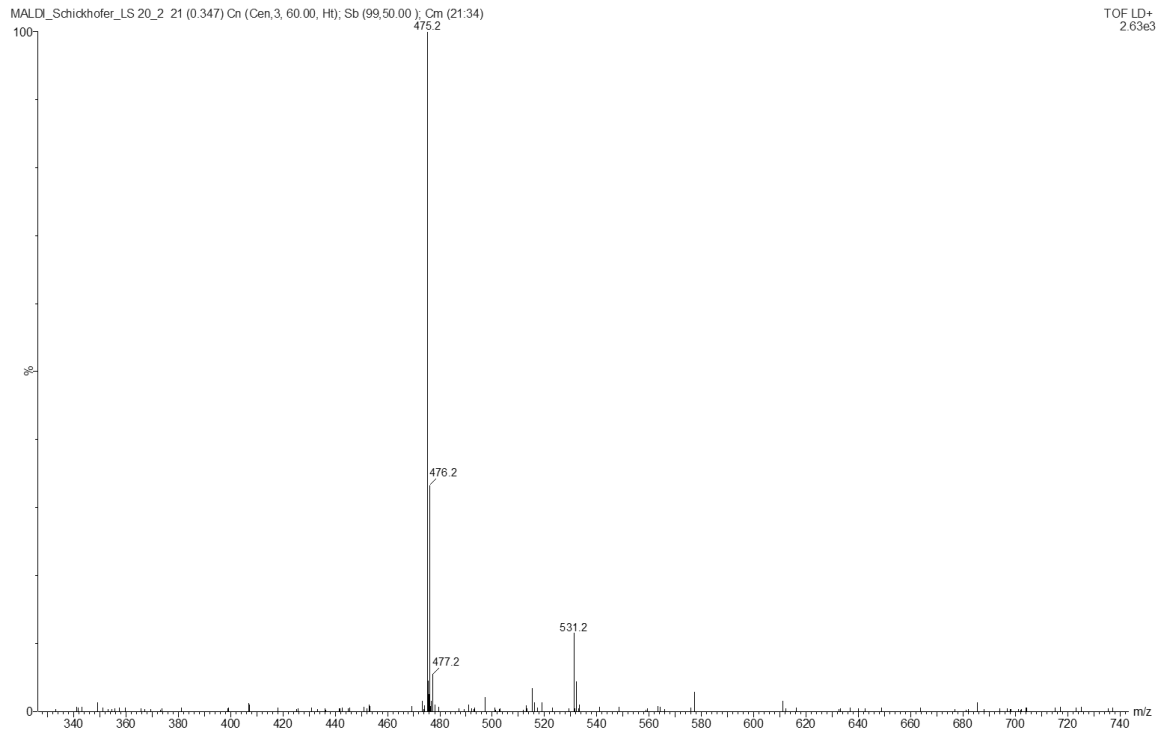


Abbildung 4.9: MALDI-TOF-Massenspektrum von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-fluor-D-galactopyranosid (7)

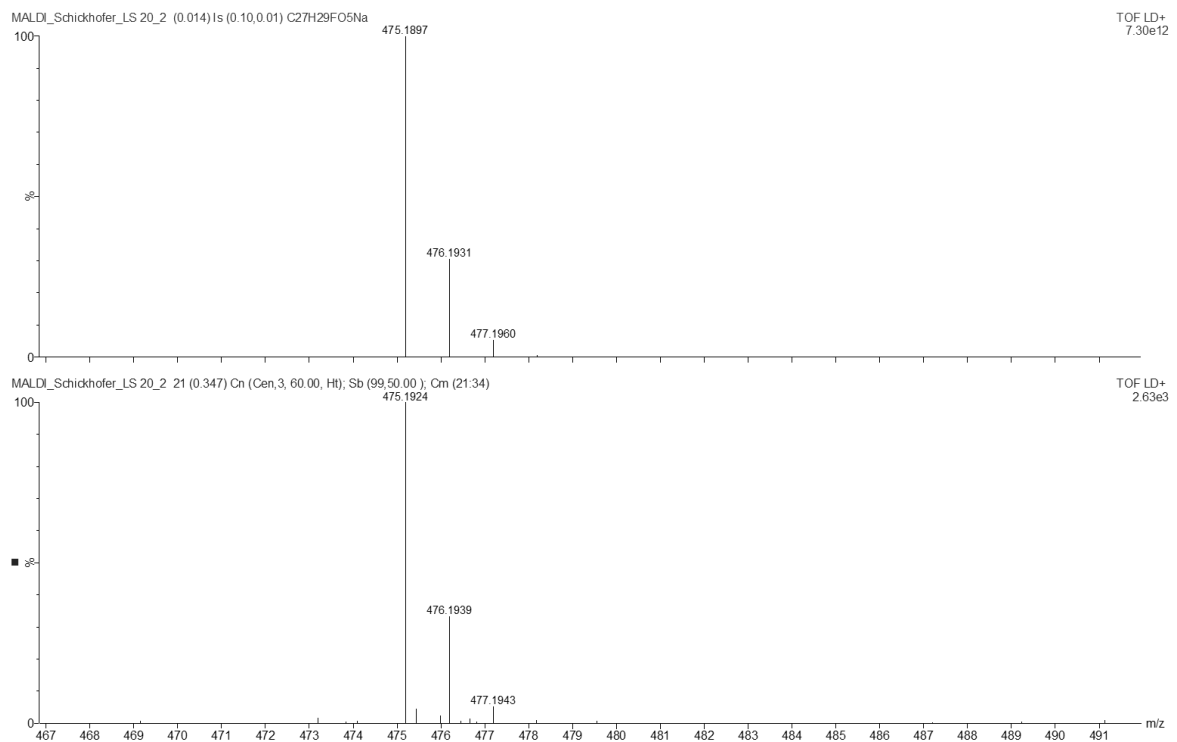


Abbildung 4.10: Theoretisches (oben) und experimentelles (unten) Isotopenmuster von $[MNa]^+$

4.2 Darstellung des Tyrosol-Derivats

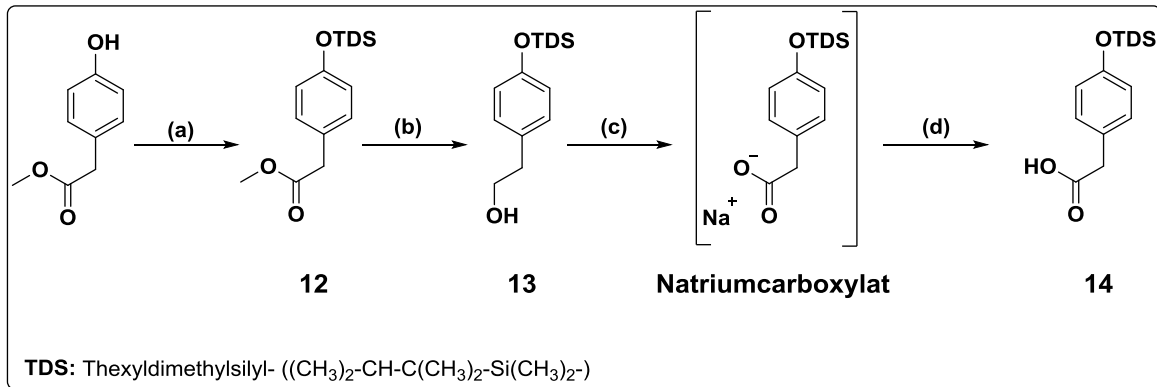
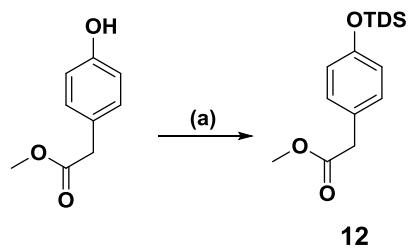


Abbildung 4.11: Darstellung des Tyrosol-Derivats

4.2.1 Methyl-2-[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (12)

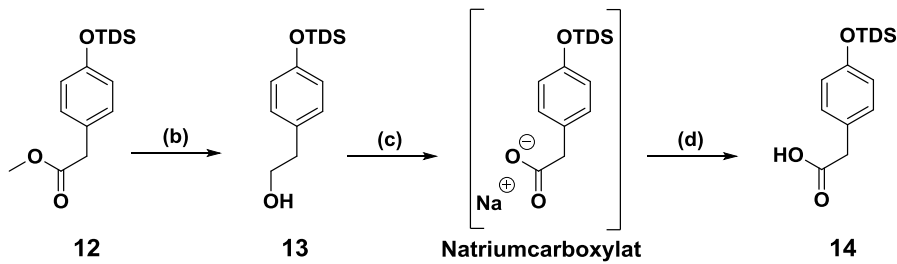


Reaktionsbedingung: (a) TDSCI, DBU, DCM abs., 1 h, RT

Reaktionsbedingungen (a) TDSCI, DBU, DCM abs., 1 h, RT

Der tertiäre Alkohol wurde nach Aizpurua *et al.*⁴² mit einer Thexyldimethylsilyl-Gruppe geschützt. Dies wurde mittels Thexyldimethylsilylchlorid in Anwesenheit von DBU in Dichlormethan abs. bereit gestellt. Die wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erbrachte eine quantitative Ausbeute von **12**. Da dieses Produkt in der Arbeitsgruppen bekannt ist, wurde lediglich ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, um es mit den in der Arbeitsgruppe aufliegenden zugeordneten Spektren zu vergleichen.²⁶ Die eindeutigen Thexyl-peaks bei etwa 1 ppm bzw. 1,8 ppm (-CH-) und die Dimethylsilyl-peaks bei etwa 0,2 ppm im ¹H-NMR-Spektrum zeigten die erfolgreiche Schützung der OH-Gruppe mit der Thexyldimethylsilylgruppe.

4.2.2 2-[4-(Thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-ethanol (**13**)
 2-[4-(Thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (**14**)



Reaktionsbedingungen: (b) LiAlH_4 (1M), THF abs., 2 h, RT (c) TEMPO, CH_3CN abs., 2 h, 35 °C (d) HCl (2N), EE, RT

Reaktionsbedingungen (b) LiAlH_4 (1M), THF abs., 2 h, RT

Die Reduktion des Methylesters (**12**) zum Alkohol (**13**) wurde nach Georgidas *et al.*⁴⁴ mit Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel synthetisiert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte neue Peaks bei etwa 2,8 (Ph- CH_2 -) bzw. 3,8 ($-\text{CH}_2\text{-OH}$) ppm, welche den CH_2 -Gruppen zuzuordnen sind.

Reaktionsbedingungen (c) TEMPO, CH_3CN abs., 2 h, 35 °C (d) HCl (2N), EE, RT

Die Bildung des **Natriumcarboxylats** und die Freisetzung der Carbonsäure (**14**) sind wiederum optimierte Synthesevorschriften²⁶ der Arbeitsgruppe und erfolgten nach dem Vorbild von Zhao *et al.*⁴⁵

4.3 Darstellung des Zielmoleküls:
Jacaranonyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid(11)

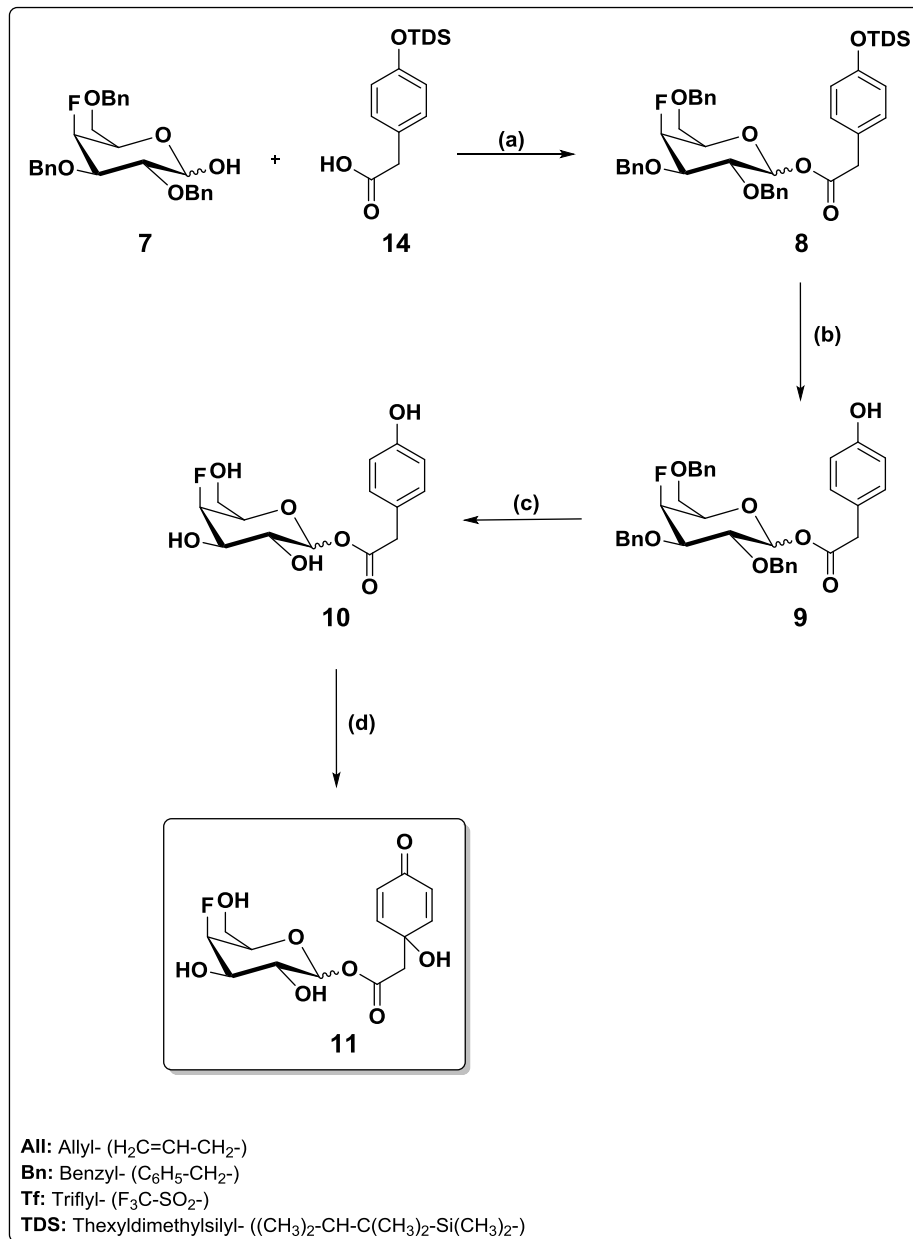
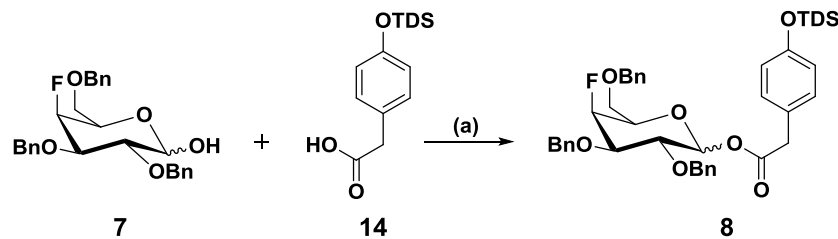


Abbildung 4.12: Darstellung des Jacaranonglucosids: 4-Desoxy-4-fluorgalactopyranosid

4.3.1 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (**8**)

Die Kopplung des Tyrosolderivats mit dem fluorierten Galactopyranosid erfolgte über eine Steglich-Veresterung.⁴⁶



Reaktionsbedingungen: (a) DCC, 4-DMAP, Pyr., DCM abs., 2,5 h, RT

Reaktionsbedingungen (a) DCC, 4-DMAP, Pyr., DCM abs., 2,5 h, RT

Aufgrund der geringen Stabilität der Carbonsäure (**14**) wird diese erst wenn sie benötigt wird aus dem **Natriumcarboxylat** freigesetzt. Dazu wurde das Carboxylat in einem Essigsäureethylester/Wasser dest. Gemisch suspendiert und die Phasenbildung mit einer 2*N* Salzsäure erzwungen. So wird die Säure freigesetzt und in der organischen Phase löslich. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester und einem Trocknungsschritt wurde die Carbonsäure (**14**) zügig eingesetzt.

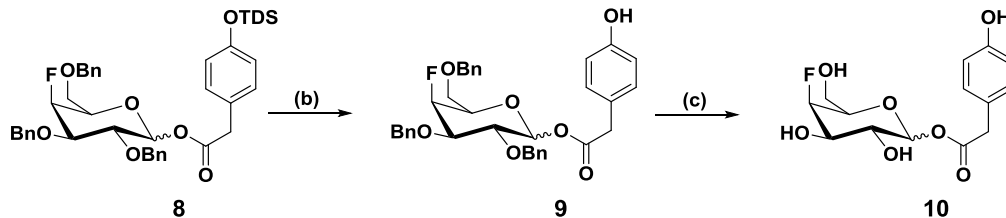
Unter dem Einfluss von Pyridin, DCC und 4-DMAP wurde die freigesetzte Carbonsäure (**14**) mit dem fluorierten Galactosederivat verestert. Der sogenannte Steglich-Katalysator 4-DMAP beschleunigt die Reaktion in Richtung Ester, so dass die Bildung des Nebenprodukts Harnstoff keinen Abbruch der Reaktion zufolge hat.

Nach einer sauren Aufarbeitung wurde der Harnstoff beim Reinigungsschritt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel entfernt und **8** lag mit einer Aubeute von 84% vor, mit einem Verhältnis von $\alpha:\beta = 0,4:1$. **8** wurde mittels NMR (1- und 2D) charakterisiert. Die markanten Signale zwischen 0 und 1,8 ppm im ¹H-NMR-Spektrum weisen eindeutig auf die Thexyldimethylsilylgruppen hin. Auch kann ein Signal der Carbonylgruppe (170 ppm) im ¹³C-NMR-Spektrum zugeordnet werden. Die Fluorkopplungen am C-4 belaufen sich auf 186,1 Hz. Im IR-Spektrum konnten die charakteristischen Signale der Carbonylgruppe (1754 cm⁻¹) und der Dimethylsilylgruppe (1255 und 840-740 cm⁻¹) zugeordnet werden.

Weiters wurde die exakte Masse von **8** *via* MALDI-MS (*m/z* (relative Intensität) = 751,3391 [MNa]⁺) bestimmt.

4.3.2 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (9)
4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (10)

Die Abspaltungen der Schutzgruppen von **8** bis **10** erfolgte in zwei Schritten nach Corey *et al.*⁴⁷ bzw. Kaburagi *et al.*⁴⁸ und Rising *et al.*⁴⁹



Reaktionsbedingungen: (b) TBAF, THF abs., 15 min., RT; (c) Pd/C, EE dest./EtOH abs., 24 h, RT

Reaktionsbedingungen (b) TBAF, THF abs., 15 min., RT

Die Silylschutzgruppe wurde mittels TBAF bei 0 °C in THF gespalten. Bei Zugabe der TBAF-Lösung (1M) verfärbte sich die Reaktionslösung von farblos auf dunkelgrün. Da es sich hier um eine sehr schnelle Entschützung (Abbruch nach 15 Minuten) des tertiären Alkohols handelt, erfolgte eine 5- minütige Kontrolle mittels DC. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel lieferte eine Ausbeute von 78% mit einem Verhältnis von $\alpha:\beta = 0,4:1$.

9 wurde *via* NMR (1- und 2D) charakterisiert. Im ¹H-NMR-Spektrum ist eindeutig zu erkennen, dass die markanten Alkylgruppen der Thexyldimethylsilylschutzgruppe um 0-1,8 ppm vollständig verschwunden sind, jedoch das Benzyl erhalten blieb. Bei der Abspaltung blieb die Kopplung der beiden Derivate bestehen, was auch das ¹³C-NMR-Spektrum beweist, das ein Signal bei 170 ppm aufweist, das der Carbonylgruppe zuzuordnen ist.

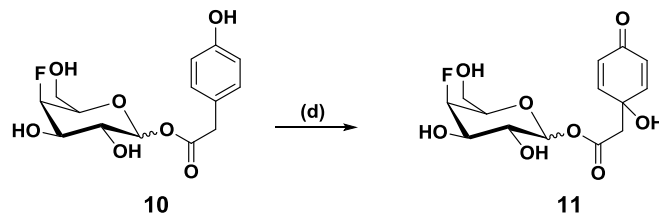
Des Weiteren wurden auch MALDI-MS (m/z (relative Intensität) = 609,2251 [MNa]⁺) und IR Messungen durchgeführt.

Reaktionsbedingungen (c) Pd/C, EE dest./EtOH abs., 24 h, RT

Die Benzylschutzgruppen wurden über eine heterogene Palladium-katalysierte Hydrierung abgespalten. Für eine quantitative Hydrierung, ist eine konstante Wasserstoffatmosphäre essentiell, da es sonst zum Abbruch der Reaktion bzw. zu einer nur teilweisen Entschützung kommt. Zumal andere Gase, wie zum Beispiel Stickstoff als Katalysatorgifte wirken. Bei dieser Synthese bedarf es keinem weiteren Reinigungsschritt.

Die Identifizierung *via* MALDI-MS stellte Probleme dar, da sich aufgrund der fehlenden Aufarbeitung, Spurenverunreinigungen in die Probe verschleppt hatten. Die exakte Masse erwies sich allerdings als richtig (m/z (relative Intensität) = 339,0863 [MNa]⁺) und **10** konnte aufgrund von NMR-Messungen (1- und 2D) charakterisiert werden. Das Markanteste im ¹H-Spektrum ist das Fehlen der Benzylgruppen im Bereich um 7 ppm, hier sind nur noch die zwei Dubletts der Hydroxyphenylgruppe zu sehen.

4.3.3 4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-(1-hydroxy-4-oxo-cyclohexa-2,5-dien-1-yl)-acetat (**11**)



Reaktionsbedingungen: (d) PIDA, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ dest., 30 min., RT

Reaktionsbedingungen (d) PIDA, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ dest., 30 min., RT

Die Herstellung des Zielmoleküls (**11**) erfolgte durch Oxidation von **10** mittels Phenyliod(III) diacetat (PIDA) in Acetonitril nach Felpin.⁵⁰

Die Oxidation zum Zielmolekül (**11**) verläuft in Teilschritten. Der Mechanismus ist in Abbildung 4.13⁵⁰ gezeigt.

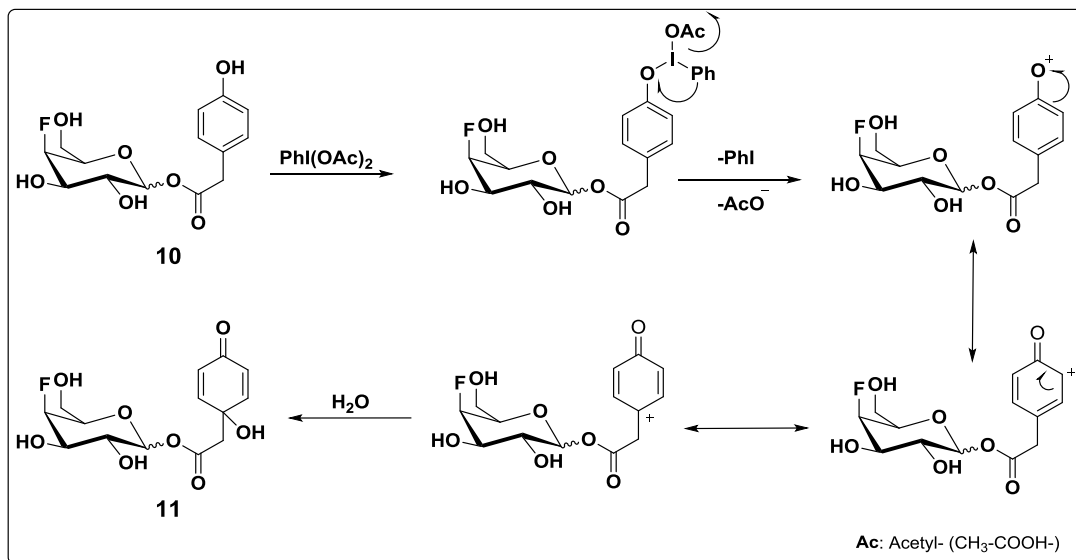


Abbildung 4.13: Oxidation mit PIDA

Bei der Zugabe von PIDA verfärbte sich die Reaktionslösung von farblos auf orange. Dies ist auf die Reduktion von Iod bzw. die Oxidation von **10** zurückzuführen.

Da zahlreiche Veresterungsversuche von Zucker-Bausteinen mit dem Tyrosol-Derivat eine Reaktionszeit von 5-75 Minuten ergaben²⁶, wurde der Reaktionsverlauf in 5 Minuten Intervallen mittels DC verfolgt und nach vollständigem Umsatz abgebrochen.

Auf eine wässrige Aufarbeitung wurde aufgrund der Hydrophilie des Produkts verzichtet und das Reaktionsgemisch lediglich eingeeengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel ergab eine Ausbeute von 47% und ein Verhältnis von $\alpha:\beta = 0,4:1$.

Das Produkt wurde mittels NMR (1- und 2D) identifiziert. Die deutlichen Fluorkopplungen des C-4 sind bei 185,0 Hz zu sehen. Aufgrund der Oxidation des Aromaten zum Hydroxycyclodien-Derivat, erfolgte eine Verschiebung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum in den höheren Bereich.

Eine MALDI-MS-Messung lieferte eine exakte Masse (m/z) von 355,0782 [MNa]⁺ ([MNa]_{theor.}⁺ = 353,0805).

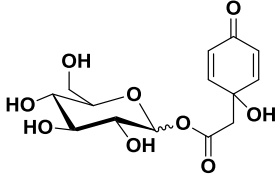
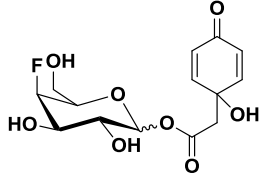
11 wurde im Swiss Tropical- and Public Health-Institute (Basel) auf seine biologische Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* (NF54 Stamm), *Trypanosoma brucei rhodesiense* und auf seine Cytotoxizität in L-6 Zellen getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.4 zusammengefasst.

Tabelle 4.4: Ergebnisse der Biotests von **11**

	Konz. [μM]	Selektivitätsindex (SI)
IC ₅₀ (P. falc. NF54)	23,47	6,70
IC ₅₀ (Tryp. b. rhod.)	19,13	8,22
IC ₅₀ (L-6 Zellen)	157,21	

Die Ergebnisse der Biotests von **11** werden mit einem, in der Arbeitsgruppe bereits getesteten Jacaranonglucosids²⁶, verglichen. Dieses Jacaranonglucosid besteht aus einem Glucose-Baustein, der an Position C-1 an das Tyrosol-Derivat gekoppelt ist (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Vergleich **11** mit einem Arbeitsgruppen bekannten Jacaranonglucosid²⁶

				
	Konz. [μM]	SI	Konz. [μM]	SI
IC ₅₀ (P. falc. NF54)	22,65	11,33	23,47	6,70
IC ₅₀ (Tryp. b. rhod.)	38,69	6,63	19,13	8,22
IC ₅₀ (L-6 Zellen)	256,62		157,21	

In Tabelle 4.5 ist zu sehen, dass **11** im Vergleich zum Arbeitsgruppen bekannten Jacaranonglucosid eine schwächere Wirkung in Bezug auf Plasmodien und die Cytotoxizität in L-6 Zellen hat. Jedoch verfügt es über eine bessere biologische Aktivität in Bezug auf Trypanosome, welche für die afrikanische Schlafkrankheit verantwortlich sind.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechnik

Sofern nichts anderes erwähnt, werden alle Synthesen unter inerter Argonatmosphäre, mittels Schlenktechnik durchgeführt.

Die Reaktionsverläufe werden mittels Dünnschichtchromatographie auf Silica Gel 60 F₂₅₄ mit einer Schichtdicke von 0,2 mm auf 20x20 Aluminiumplatten der Firma Merck verfolgt. Zur Sichtbarmachung der Spots werden die DC-Platten unter UV-Licht betrachtet oder mit dem Hanessian Sprühreagenz²⁷ besprüht und getrocknet.

Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel 60 mit einem Porendurchmesser von 60 Å und einer 70-230 mesh ASTM Korngröße (0,063-0,2 mm) der Firma Merck.

Die gereinigten Fraktionen werden mit dem Fraktionssammler Fraction Collector, Model 2128 der Firma BIO-RAD aufgefangen.

5.2 Verwendete Chemikalien

Alle Chemikalien sind im Handel erhältlich und sofern es keine weiteren Ausführungen gibt, werden die Festsubstanzen unbehandelt eingesetzt.

Alle nicht absolutierten Reagenzien werden vor ihrem Einsatz über eine kurze, mit basischem Aluminiumoxid gefüllte Säule filtriert, um etwaige Verunreinigungen bzw. Feuchtigkeit zu entfernen.

Eine Tabelle aller verwendeten Chemikalien und deren Hersteller ist im Anhang (Tabelle 6.1, Seite 59) zu finden.

5.2.1 Absolutieren der Lösungsmittel

Dichlormethan (250 mL) wird mit Calciumhydrid (12,5 g) versetzt und 20 Stunden unter Argonatmosphäre kräftig gerührt. Anschließend wird mit einer Umlaufdestille bei 55°C destilliert. Das absolute Dichlormethan wird über Molekularsieb (3 Å) gelagert.

5.2.2 Verwendete Reagenz- und Pufferlösungen

- **Ammoniumchlorid-Lösung, 2M:** Ammoniumchlorid (107 g) wird in Aqua bidest. (1 L) gelöst.
- **Hanessian-Sprühreagenz** (Cer Molybdat Sprühreagenz): Cer(IV)-sulfat (0,2 g) und Ammonmolybdat (5 g) werden in 2N Schwefelsäure (100 mL) gelöst.
- **Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1N, gesättigt:** Natriumhydrogencarbonat (84 g) wird in Aqua bidest. (1 L) gelöst.
- **Phosphat-Pufferlösung, pH 3,5:** Kaliumhydrogenphosphat (68 g) wird in Aqua bidest. (1 L) gelöst. Der erforderliche pH-Wert (3,5) wird mit 85%-iger Phosphorsäure eingestellt.
- **Seignette-Salz-Lösung, gesättigt:** Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat (600 g) wird in Aqua dest. (1 L) gelöst.
- **TEAA-Puffer, 1M, pH 7,0:** Aqua dest. (400 mL) wird mit Eisessig (57,2 mL) vorgelegt und Triethylamin (138,6 mL) portionsweise hinzugefügt. Nach kräftigem Schütteln unter Eiskühlung wird mit Aqua bidest. auf 1L aufgefüllt, der pH-Wert wird mit Eisessig bzw. Triethylamin auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt.

5.3 Instrumentelle Analytik

5.3.1 NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren werden mit einem Varian Unity Inova 400 MHz Spektrometer aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm-Einheiten, die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben. Als interner Standard dient TMS ($\delta = 0$). Als Lösungsmittel werden je nach Löslichkeit der Produkte $\text{CDCl}_3^{\text{xii}}$ oder $\text{d}_6\text{-DMSO/D}_2\text{O}^{\text{xiii}}$ verwendet.

5.3.2 IR-Spektroskopie

IR-spektroskopische Untersuchungen erfolgen an einem Infrarot Spektrometer System 2000 FT der Firma Perkin Elmer. Es werden Kaliumbromid-Presslinge der jeweiligen Probe für die Messung hergestellt.

5.3.3 MS-Spektroskopie

Die massenspektroskopischen Aufnahmen werden an der Technischen Universität Graz, im Institut für Chemische Technologie von Materialien durchgeführt.

MALDI-TOF Messungen erfolgen auf einem Waters micro MX time-of-flight Massenspektrometer.

Die Aufnahme der Massenspektren mit Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV) werden mit einem Waters GCT Premier Massenspektrometer mit Direkteinspritzung (DI) durchgeführt.

5.3.4 Drehwert Messungen

Die Aufnahmen der Drehwerte erfolgen auf einem P-2000 (PTC-203) der Firma Jasco.

5.3.5 Schmelzpunkt Messungen

Die Schmelzpunktbestimmungen werden mit Digital Melting Point, IA 9000 Series der Firma Electrothermal durchgeführt.

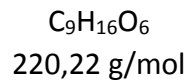
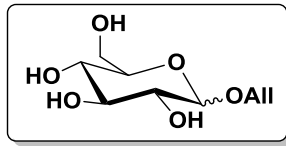
5.3.6 pH-Wert Bestimmungen

Die pH-Werte der Pufferlösungen werden mit dem pH-Meter InoLab (pH Level 1) der Firma WTW bei 25 °C bestimmt.

^{xii} Deuteriertes Chloroform

^{xiii} Deuteriertes Dimethylsulfoxid/deuteriertes Wasser

5.4 Darstellung der fluorierten Zucker-Bausteine

5.4.1 Synthese von Allyl- α,β -D-glucopyranosid (**1**)²⁸

- Beschreibung: gelbes Öl
- R_f (CHCl_3 :MeOH, 5:2): 0,48
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = 88,2^\circ$ (c 1,59, MeOH)
- Verhältnis: $\alpha:\beta = 2:1$
- Ausbeute: 91%

Name	Menge		Stoffmenge	M	Dichte	Äquiv.
	[g]	[mL]				
D-(+)-Glucose	0,900		5,00	180,16	-	1
Acetylchlorid		0,90	12,59	78,50	1,10	2,5
Allylalkohol		18,0				

0,900 g der D-(+)-Glucose (5,00 mmol, 1 eq) werden mit 18,0 mL Allylalkohol vorgelegt und mittels Ölbad auf 40 °C erhitzt. 0,90 mL Acetylchlorid (12,59 mmol, 2,5 eq) werden zugetropft und die Reaktion über Nacht bei 40 °C gerührt.

Die Reaktionslösung wird anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ein paar Spatelspitzen Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 5-6 eingestellt. Das überschüssige Natriumhydrogencarbonat wird abfiltriert und die Reaktionslösung unter vermindertem Druck konzentriert.

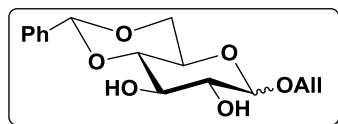
Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 91% (1,002 g, 4,55 mmol) eines gelblichen Öls (**1**), mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta = 2:1$.

Es handelt sich um eine bereits bekannte Substanz. Die NMR-Daten wurden mit der Literatur^{29, 30} verglichen und stimmten überein.

IR (KBr) 3476, 3405, 2925, 2900, 1460, 1412, 1378, 1158, 1114, 1076, 1046 cm⁻¹;

MS (EI) m/z (relative Intensität) = 243,0840 [MNa]⁺, [MNa]_{theor.}⁺ = 243,0845.

5.4.2 Synthese von Allyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**2 α**) und Allyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**2 β**)³¹



$C_{16}H_{20}O_6$
308,33 g/mol

- Beschreibung: weißer Feststoff (α)
weißes Feststoff mit Gelbstich (β)
- R_f (EE): 0,40 (α)
0,53 (β)
- Schmelzpunkt: 135-136 °C (α)
145-146 °C (β) (Lit.³³ 144-145 °C)
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = 125,8^\circ$ (c 3,74, CH_2Cl_2) (α)
 $[\alpha]_D^{25} = -34,5^\circ$ (c 1,74, CH_2Cl_2) (β)
- Verhältnis: $\alpha:\beta = 1,6:1$
- Ausbeute: 77%

Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Verbindung 1	1,015		4,61	220,22	-	1
Benzaldehyddimethylacetal (BADMA)		1,38	9,22	152,19	1,02	2
Cyanurchlorid (TCT)	0,255		1,38	184,41	-	0,3
Acetonitril abs.		25,0				

1,015 g der Verbindung **1** (4,61 mmol, 1 eq) werden in 25 mL Acetonitril abs. vorgelegt, 1,38 mL Benzaldehyddimethylacetal (BADMA) (9,22 mmol, 2 eq) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch mittels Ölbad auf 60 °C erhitzt. 0,255 g Cyanurchlorid (TCT) (1,38 mmol, 0,3 eq) werden zugegeben und die Reaktionslösung 2 Stunden bei 60 °C kräftig gerührt.

Anschließend wird die Reaktionslösung mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt und langsam mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1N) verdünnt (25 mL). Nach 10 minütigem Rühren bei 0 °C lässt man die Reaktionslösung wieder auf Raumtemperatur erwärmen, bevor man sie einmal mit der Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1N) extrahiert. Die wässrige Phase wird 3x mit Essigsäureethylester rückextrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die Reinigung erfolgt über eine überdimensionierte Kieselgelsäule mit einer Gesamtausbeute von 77% (1,094 g, 3,55 mmol) (**2**)^{xiv}. Die Anomere können bei diesem Reinigungsschritt isoliert werden und man erhält ein Verhältnis von $\alpha:\beta = 1,6:1$.

^{xiv} *Anmerkung:* Da die Allyl- α,β -D-glucopyranosid (**1**) sehr zähflüssig ist, empfiehlt es sich, sie in HPLC (grade)-Methanol zu lösen, um sie in den Reaktionskolben überführen zu können. Der Methanol wird anschließend wieder unter Vakuum abgezogen.

Es handelt sich um Literatur³³ bekannte Substanzen, weshalb zur Identifizierung *via* NMR lediglich ein ¹H-Spektrum aufgenommen und mit der Literatur verglichen wurde.

Daten für das α -Anomer: (2 α)

IR (KBr) 3457, 2911, 2869, 1450, 1384, 1370, 1142, 1116, 1087, 1049, 1034, 923 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,33 (m, 5H), 6,01 – 5,86 (ddt, $J = 16,5, 11,0, 5,8$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,38 – 5,22 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 4,0$ Hz, H $_{\alpha-1}$, 1H), 4,33 (td, $J = 12,4, 11,2, 5,0$ Hz, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,92 (td, $J = 9,9, 4,7$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 10,8, 9,6$ Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,56 (dd, $J = 10,0, 8,8$ Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,27 (s, 1H);

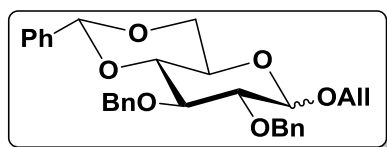
MS (EI) m/z (relative Intensität) = 308,1258 [M]⁺, [M]_{theor.}⁺ = 308,1260.

Daten für das β -Anomer: (2 β)

IR (KBr) 3512, 3230, 3075, 2924, 2864, 1452, 1374, 1171, 1087, 1043, 930 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 – 7,32 (m, 5H), 6,00 (dddd, $J = 17,0, 10,3, 6,5, 5,4$ Hz, 1H), 5,57 (s, -CH-Ph, 1H), 5,39 – 5,21 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 7,8$ Hz, H $_{\beta-1}$, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 2H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,50 (td, $J = 9,7, 5,0$ Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,66 (s, 1H);

MS (EI) m/z (relative Intensität) = 308,1258 [M]⁺, [M]_{theor.}⁺ = 308,1260.

5.4.3 Synthese von Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**3 α**) und Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**3 β**)³²

$C_{30}H_{32}O_6$
488,58 g/mol

- Beschreibung: weißer Feststoff (α)
farblos bis weißer Feststoff (β)
- R_f (CH:EE, 6:1): 0,41 (α)
0,38 (β)
- Schmelzpunkt: 80-81 °C (α) (Lit.³³ 78-79 °C)
100-103 °C (β)
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = 42,8^\circ$ (c 2,57, CH_2Cl_2) (α)
 $[\alpha]_D^{25} = -14,6^\circ$ (c 2,74, CH_2Cl_2) (β)
- Ausbeute: 81% (α)
85% (β)

Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Verbindung 2α bzw. 2β	1,056		3,43	308,33	-	1
Natriumhydrid (60% in Öl)	0,548		13,7	24,00	-	4
Benzylbromid		1,63	13,7	171,04	1,44	4
DMF abs.		25,0				

1,056 g des isomerenreinen **2** (3,43 mmol, 1 eq) werden in 15 mL DMF abs. vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. 0,548 g Natriumhydrid (13,7 mmol, 4 eq) werden zugegeben und die Reaktionslösung 30 min für die Alkoholatbildung gerührt. 1,63 mL Benzylbromid (13,7 mmol, 4 eq) werden bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wird anschließend mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt, mit Methanol abs. verdünnt (5 mL) und für 10 Minuten gerührt. Nach Zugabe einer Ammoniumchlorid-Lösung (2M, 10 mL) und weiterer 30 minütiger Rührung wird die Reaktionslösung 3x mit Essigsäureethylester extrahiert und einmal mit TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 81% (1,358 g, 2,78 mmol) eines weißen Feststoffs (**3 α**) bzw. 85% (1,427 g, 2,92 mmol) eines farblos bis weißen Feststoffs (**3 β**).

Es handelt sich um Literatur³³ bekannte Substanzen, weshalb zur Identifizierung *via* NMR lediglich ein ¹H-Spektrum aufgenommen und mit der Literatur verglichen wurde.

Daten für das α -Anomer: (3 α)

IR (KBr) 2917, 2867, 1451, 1367, 1112, 1086, 1052, 932 cm⁻¹;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 – 7,27 (m, 15H), 6,01 (dddd, $J = 17,2, 10,4, 6,7, 5,2$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,38 – 5,23 (m, 2H), 4,96 (d, $J = 11,2$ Hz, $\text{H}_{\alpha-1}$, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 3H), 4,72 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 10,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,23 (ddt, $J = 12,9, 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,94 (td, $J = 10,0, 4,8$ Hz, 1H), 3,75 – 3,56 (m, 3H);

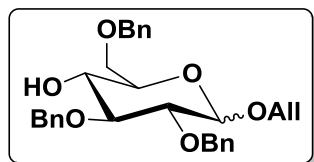
MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 511,2088 $[\text{MNa}]^+$, $[\text{M}]_{\text{theor.}}^+ = 511,2097$.

Daten für das β -Anomer: (3 β)

IR (KBr) 2919, 2868, 1454, 1366, 1177, 1086, 1028, 986 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 7,23 (m, 15H), 5,97 – 5,87 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,35 (dq, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,22 (dq, $J = 10,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 4,79 – 4,72 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 4,55 (d, $J = 7,7$ Hz, $\text{H}_{\beta-1}$, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 2H), 4,17 (ddt, $J = 12,8, 6,0, 1,4$ Hz, 1H), 3,80 – 3,63 (m, 3H), 3,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,41 (td, $J = 9,6, 5,0$ Hz, 1H);

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 511,2088 $[\text{MNa}]^+$, $[\text{M}]_{\text{theor.}}^+ = 511,2097$.

5.4.4 Synthese von Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**4 α**) und Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**4 β**)^{34,35}


C₃₀H₃₄O₆
490,60 g/mol

- Beschreibung: weißes Öl (α)
weißer Feststoff (β)
- R_f (CH:EE, 3:1): 0,39 (α)
0,28 (β)
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = 46,3^\circ$ (c 0,65, CH₂Cl₂) (α)
 $[\alpha]_D^{25} = -21,0^\circ$ (c 3,81, CH₂Cl₂) (β)
- Schmelzpunkt: 43-45 °C (β) (Lit.³⁶ 36-37°C)
- Ausbeute: 71% (α)
73% (β)

Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
<i>Method A</i>						
Verbindung 3α	0,170		0,35	488,58	-	1
Natriumcyanoborhydrid	0,024		0,38	62,84	-	1,1
Titantetrachlorid		0,04	0,38	189,71	1,73	1,1
Acetonitril abs.		15,0				
<i>Method B</i>						
Verbindung 3α bzw. 3β	1,112		2,27	488,58	-	1
Triethylsilan		0,72	4,55	116,28	0,732	2
Trifluoressigsäure		0,87	11,4	114,02	1,49	5
Molekularsieb (3 Å)		5,00				
Dichlormethan abs.		10,0				

Method A: 0,170 g **3 α** (0,35 mmol, 1 eq) werden in 15 mL Acetonitril abs. vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung werden 0,024 g Natriumcyanoborhydrid (0,38 mmol, 1,1 eq) zugegeben und 5 Minuten gerührt, bevor 0,04 mL Titantetrachlorid (0,38 mmol, 1,1 eq) zugetropft werden und die Reaktionslösung 3 Stunden bei 0 °C gerührt wird. Anschließend wird das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Natronlauge (2M, 15 mL) und einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1N, 15 mL) versetzt. Die Lösung wird 3x mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 15% (0,026 g, 0,05 mmol) eines weißen Feststoffs (**4 α**).

Methode B: 1,112 g des isomerenreinen **3** (2,27 mmol, 1 eq) werden in 10 mL Dichlormethan abs. vorgelegt, mit einem Molekularsieb (3 Å) versehen und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. 0,72 mL Triethylsilan (0,72 mL, 4,55 mmol, 2 eq) werden zugegeben und die Reaktionslösung 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nun werden 0,87 mL Trifluoressigsäure (11,4 mmol, 5 eq) portionsweise über 15 Minuten zugetropft. Die Eiskühlung wird noch für 10 Minuten aufrecht erhalten und das Reaktionsgemisch anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, das Molekularsieb abfiltriert und 3x mit TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 71% (0,791 g, 1,61 mmol) eines weißen Öls (**4α**) bzw. 73% (0,813 g, 1,66 mmol) eines farblosen Öls, das bei 4 °C weiß auskristallisiert (**4β**).

Daten für das α-Anomer: (4α)

IR (KBr) 3460, 3087, 3064, 3030, 2917, 2868, 1496, 1454, 1363, 1208, 1097, 1058, 1029, 929, 737, 698 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,22 (m, 15H_{arom.}), 5,96 (dddd, *J* = 17,1, 10,4, 6,7, 5,2 Hz, -CH=, 1H), 5,32 (dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz, -CH=CH₂, 1H), 5,21 (dq, *J* = 10,3, 1,3 Hz, -CH=CH₂, 1H), 5,00 (d, *J* = 11,4 Hz, Ph-CH₂-, 1H), 4,82 (d, *J* = 3,6 Hz, H_α-1, 1H), 4,74 (d, *J* = 1,5 Hz, Ph-CH₂-, 1H), 4,70 (d, *J* = 0,9 Hz, Ph-CH₂-, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,0 Hz, Ph-CH₂-, 1H), 4,58 (q, *J* = 12,2 Hz, Ph-CH₂-, 2H), 4,17 (ddt, *J* = 12,9, 5,2, 1,5 Hz, -O-CH₂-, 1H), 4,02 (ddt, *J* = 12,9, 6,7, 1,2 Hz, -O-CH₂-, 1H), 3,82 – 3,48 (m, 6H), 2,33 (d, *J* = 2,4 Hz, -OH, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138,8 (s, C_q), 138,1 (s, C_q), 138,0 (s, C_q), 133,7 (d, -CH=), 128,6 – 127,6 (d, 15C_{arom.}), 118,2 (t, -CH=CH₂), 95,6 (d, C-1), 81,5 (d, C-3), 79,6 (d, C-2), 75,4 (t, Ph-CH₂-), 73,5 (t, Ph-CH₂-), 72,9 (t, Ph-CH₂-), 70,7 (d, C-4), 70,0 (d, C-5), 69,4 (t, -O-CH₂-), 68,2 (d, C-6);

MS (MALDI) *m/z* (relative Intensität) = 513,2223 [MNa]⁺, [M]⁺_{theor.} = 513,2253.

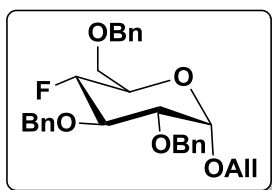
Bei dem β-Anomer handelt es sich um eine Literatur³⁶ bekannte Substanz, weshalb zur Identifizierung *via* NMR lediglich ein ¹H-Spektrum aufgenommen und mit der Literatur verglichen wurde.

Daten für das β-Anomer: (4β)

IR (KBr) 3346, 3089, 3063, 3030, 2904, 2871, 1496, 1453, 1402, 1359, 1134, 1096, 1057, 1029, 988, 920, 733, 696 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,23 (m, 15H), 6,00 (ddt, *J* = 16,4, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 5,35 (dq, *J* = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,22 (dq, *J* = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 4,74 (dd, *J* = 11,2, 2,8 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,44 (dd, *J* = 5,4, 2,2 Hz, H_β-1, 1H), 4,39 (ddt, *J* = 12,9, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,15 (ddt, *J* = 12,9, 5,9, 1,5 Hz, 1H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 3H), 2,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H);

MS (MALDI) *m/z* (relative Intensität) = 513,2223 [MNa]⁺, [M]⁺_{theor.} = 513,2253.

5.4.5 Synthese von Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (**5 α**)³⁷

C₃₀H₃₃FO₅
492,59 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl
- R_f (CHCl₃:Tol, 30:1): 0,28
- Ausbeute: 13%

Name	Menge [g]	Menge [mL]	Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
Verbindung 4α	0,186		0,38	490,60	-	1
Triethylamin trihydrofluorid		0,12	0,76	161,21	0,989	2
Triethylamin		0,05	0,38	101,19	0,73	1
XtalFluor-E®	0,174		0,76	229,00	-	2
Dichlormethan abs.		7,00				

0,186 g **4 α** (0,38 mmol, 1 eq) werden in 7 mL Dichlormethan abs. vorgelegt und mittels Kältebad (Aceton/Trockeneis) auf -78 °C gekühlt. Nun werden gleichzeitig 0,12 mL Triethylamin trihydrofluorid (0,76 mmol, 2 eq) und 0,05 mL Triethylamin (0,38 mmol, 1 eq) zugegeben. 0,174 g XtalFluor-E® (0,76 mmol, 2 eq) werden zugegeben, die Kühlung noch für 30 Minuten aufrecht erhalten und anschließend die Reaktionslösung für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

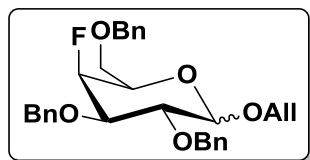
Anschließend wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1*N*, 1 mL) gequenchet. Nach 15-minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch 3x mit Dichlormethan extrahiert und einmal mit TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Ausbeute von 13% (0,024 g, 0,05 mmol) eines farblosen Öls (**5 α**).

Daten für das α -Anomer: (5 α)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,23 (m, 15H_{arom.}), 5,96 (dddd, $J = 17,1, 10,3, 6,6, 5,3$ Hz, -CH=, 1H), 5,33 (dt, $J = 17,2, 1,6$ Hz, =CH₂-, 1H), 5,22 (dq, $J = 10,3, 1,3$ Hz, =CH₂-, 1H), 4,84 (s, Ph-CH₂-, 2H), 4,79 – 4,72 (m, Ph-CH₂- überlap. H α -1, 2H), 4,68 – 4,62 (m, Ph-CH₂-, 2H), 4,59 (d, $J = 10,1$ Hz, Ph-CH₂-, 1H), 4,48 (d, ²J_{H,F} = 41,4 Hz, H-4, 1H), 4,18 – 4,10 (m, -O-CH₂-, 1H), 4,06 – 3,95 (m, -O-CH₂- überlap. H-3, 2H), 3,90 – 3,83 (m, H-5, 1H), 3,69 (dt, $J = 4,4, 2,3$ Hz, H-6, 2H), 3,51 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, H-2, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138,5, 138,0 und 137,9 (s, 3x C_q), 133,5 (d, -CH=), 128,4 - 127,5 (d, 15C_{arom.}), 118,4 (t, -CH₂=), 95,7 (d, C-1), 90,7 (d, ¹J_{C,F} = 183,2 Hz, C-4), 79,9 (d, ²J_{C,F} = 17,4 Hz, C-3), 78,5 (d, (d, $J_{C,F} = 8,7$ Hz, C-2), 75,2, 73,6 und 73,5 (t, 3x -CH₂-Ph), 68,6 (d, ²J_{C,F} = 24,0 Hz, C-5), 68,4 (t, -O-CH₂=), 68,0 (d, C-6);

5.4.6 Synthese von Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-galactopyranosid (**6 α**) und Allyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- β -D-galactopyranosid (**6 β**)^{38, 39}

$C_{30}H_{33}FO_5$
492,59 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl (α)
farbloses Öl (β)
- R_f (*n*-Hex:EE, 4:1): 0,34 (α)
0,30 (β)
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = 53,6^\circ$ (c 1,86, CH_2Cl_2) (α)
 $[\alpha]_D^{25} = 20,7^\circ$ (c 0,48, CH_2Cl_2) (β)
- Ausbeute: 60% (α)
56% (β)

Name	Menge [g]	Menge [mL]	Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
<u>Schritt 1: 4-<i>O</i>-Triflyl Derivat</u>						
Verbindung 4α bzw. 4β	0,500		1,02	490,60	-	1
Pyridin abs.		1,52	18,9	79,10	0,98	18,5
Trifluormethansulfonsäure- anhydrid		0,69	4,08	282,14	1,68	4
Dichlormethan abs.		10,0				
<u>Schritt 2: Fluorierung</u>						
<u>Methode A</u>						
4-<i>O</i>-Triflyl Derivat	0,635		1,02	622,65	-	1
Tris(dimethylamino) sulfonium						
difluorotrimethylsilicate (TASF)	0,927		3,37	275,48	-	3,3
Dichlormethan abs.		10,0				
<u>Methode B</u>						
4-<i>O</i>-Triflyl Derivat	0,635		1,02	622,65	-	1
Tetrabutylammonium fluorid (TBAF)	4,000		15,3	261,46	-	15
THF abs.		2,00				
Dichlormethan abs.		10,0				

Schritt 1: Bildung des 4-*O*-Triflyl Derivats

0,500 g des isomerenreinen **4** (1,02 mmol, 1 eq) werden in 10 mL Dichlormethan abs. gelöst vorgelegt und mittels Kältebad (Eis/NaCl) auf $-15^\circ C$ gekühlt. 1,52 mL Pyridin abs. (18,9 mmol, 18,5 eq) und 0,69 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (4,08 mmol, 4 eq) werden

gleichzeitig zugegeben, die Kühlung noch 10 Minuten aufrecht erhalten und anschließend für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, einmal mit 2,5 mM HCl (pH 2,5) extrahiert und die organische Phase einmal mit dem TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die Konzentration unter vermindertem Druck ergibt ein braunes Öl, das ohne weiteren Reinigungsschritt weiter eingesetzt wird.

R_f (*n*-Hex:EE, 3:1) 0,43 (**α-Derivat**) 0,50 (**β-Derivat**)

Schritt 2: Fluorierung

Method A: 0,635 g des rohen **4-O-Triflyl Derivats** (1,02 mmol, 1 eq) werden in 10 mL kaltem Dichlormethan abs. gelöst und 0,927 g Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat (TASF) (3,37 mmol, 3,3 eq) zugegeben. Nun wird mittels Ölbad auf 60 °C erhitzt und für 2 Stunden gerührt.

Die Reaktionslösung wird anschließend ohne weiteren Reinigungsschritt unter vermindertem Druck konzentriert und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel, erhält man eine Ausbeute von 56% (0,281 g, 0,57 mmol) eines farblosen Öls (**6α**).

Method B: 0,635 g des rohen **4-O-Triflyl Derivats** (1,02 mmol, 1 eq) werden in 10 mL Dichlormethan abs. gelöst vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. 4,0 g des getrockneten TBAFs (15,3 mmol, 15 eq) werden in THF abs. (1-2 mL) aufgenommen und zugespritzt. Die Kühlung wird noch für 10 Minuten aufrecht erhalten, bevor die Reaktionslösung 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird.

Um die Reaktion abzubrechen wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, einmal mit 2,5 mM HCl (pH 2,5) gewaschen und die organische Phase einmal mit dem TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 60% (0,301 g, 0,61 mmol) (**6α**) bzw. 39% (0,196 g, 0,40 mmol) (**6β**) eines farblosen Öls.

Trocknung des TBAF⁴⁰: Zur Trocknung wird TBAF·3H₂O in einer Trockenpistole (Trockenmittel P₂O₅) bei 70-100 °C und 10⁻³ mbar mindestens 3 Stunden getrocknet. Nach Aussage der berücksichtigten Literatur⁴⁰ verliert das TBAF·3H₂O nach 3 Stunden 45% seines Originalgewichts.

Daten für das α-Anomer: (6α)

IR (KBr) 3064, 3031, 2921, 2870, 1496, 1454, 1358, 1255, 1103, 1060, 1029, 931, 738, 698 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,24 (m, 15H_{arom.}), 5,92 (dddd, *J* = 17,1, 10,5, 6,5, 5,2 Hz, =CH=, 1H), 5,31 (dd, *J* = 17,2, 1,5 Hz, =CH₂, 1H), 5,21 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, =CH₂, 1H), 4,93 (d, ²*J*_{H,F} = 51,0 Hz, H-4, 1H), 4,88 – 4,63 (m, H-1 überlap. 2x Ph-CH₂-, 5H), 4,55 (d, *J* = 2,8 Hz, Ph-CH₂- 2H), 4,19 – 4,12 (m, -O-CH₂-, 1H), 4,06 – 3,99 (m, -O-CH₂-, 1H), 3,99 – 3,87 (m, H-6a, 3H), 3,67 (dd, *J* = 9,5, 7,1 Hz, 1H), 3,60 (qd, *J* = 6,5, 3,2 Hz, H-6b, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138,3, 138,2 und 137,8 (s, 3x C_q), 133,6 (d, $-\text{CH}=\text{}$), 128,4 - 127,7 (d, $15\text{C}_{\text{arom.}}$), 118,2 (t, $-\text{CH}_2=\text{}$), 96,2 (d, C-1), 88,5 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 182,7$ Hz, C-4) 76,1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 17,6$ Hz, C-3), 75,7 (d, C-2), 73,7, 73,6 und 72,8 (t, 3x $-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 68,5 (t, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-}$), 68,2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 18,2$ Hz, C-5), 68,0 (d, $J_{\text{C,F}} = 5,8$ Hz, C-6);

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 515,2191 $[\text{MNa}]^+$, $[\text{M}]_{\text{theor.}}^+ = 515,2209$.

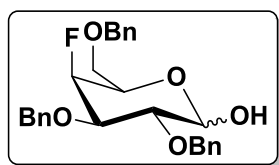
Daten für das β -Anomer: (6 β)

IR (KBr) 3064, 3031, 2921, 2870, 1496, 1454, 1365, 1232, 1106, 1028, 928, 739, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,24 (m, $15\text{H}_{\text{arom.}}$), 5,95 – 5,85 (m, $-\text{CH}=\text{}$, 1H), 5,33 (dd, $J = 17,2, 1,7$ Hz, $=\text{CH}_2\text{-}$, 1H), 5,18 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Hz, $=\text{CH}_2\text{-}$, 1H), 4,90 (d, $J = 10,8$ Hz, $\text{H}_{\beta-1}$, 1H), 4,85 (d, $^2J_{\text{H,F}} = 52,5$ Hz, H-4, 1H), 4,75 – 4,70 (m, 2x $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{-}$, 4H), 4,54 (s, $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{-}$, 2H), 4,41 – 4,37 (m, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-}$, 2H), 4,37 (dt, $J = 5,1, 1,5$ Hz, H-3, 1H), 4,12 – 4,06 (m, H-5, 1H), 3,71 – 3,67 (m, H-6, 2H), 3,52 – 3,47 (m, H-2, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138,4, 137,8 und 137,7 (s, 3x C_q), 133,9 (d, $-\text{CH}=\text{}$), 128,5 - 127,7 (d, $15\text{C}_{\text{arom.}}$), 117,4 (t, $-\text{CH}_2=\text{}$), 102,6 (d, C-1), 86,9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 183,5$ Hz, C-4), 79,0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 18,1$ Hz, C-3), 79,0 (d, C-2), 75,4, 73,7 und 72,5 (t, 3x $-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72,2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 18,4$ Hz, C-5), 70,4 (t, $-\text{O}-\text{CH}_2=\text{}$), 67,8 (d, $J_{\text{C,F}} = 5,3$ Hz, C-6);

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 515,2191 $[\text{MNa}]^+$, $[\text{MNa}]_{\text{theor.}}^+ = 515,2209$.

5.4.7 Synthese von 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid (**7**)⁴¹

C₂₇H₂₉FO₅
452,52 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl
- R_f (*n*-Hex:EE, 1:1): 0,44
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = 37,0^\circ$ (c 3,51, CH₂Cl₂)
- Verhältnis: $\alpha:\beta = 1,5:1$
- Ausbeute: 71%

Name	Menge [g]	[mL]	Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
Verbindung 6α bzw. 6β	0,500		1,02	492,59	-	1
Palladiumdichlorid	0,059		0,34	177,31	-	0,33
Aqua mq.		0,11	6,10	18,02	1,00	6
HPLC (grade)- Methanol		12,0				
Dichlormethan dest.		3,00				

0,500 g **6** (1,02 mmol, 1 eq) werden in 15 mL eines HPLC (grade)-Methanol/Dichlormethan dest. Gemisches (4/1) gelöst und vorgelegt. Nun werden 0,11 mL Aqua mq. (6,10 mmol, 6 eq) und unter Rühren 0,059 g Palladiumdichlorid (0,34 mmol, 0,33 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Um die Reaktion abubrechen, wird das Reaktionsgemisch über einen ganz feinen Filter (Whatman®, 602H) filtriert, um es von den Palladium-Rückständen zu trennen. Anschließend wird es einmal mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1*N*) gewaschen und die vereinten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 71% (0,328 g, 0,72 mmol) eines farblosen Öls (**7**). Es liegt ein Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta = 1,5:1$ vor.

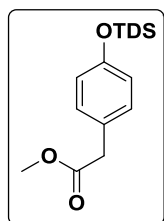
IR (KBr) 3417, 2863, 1496, 1453, 1365, 1133, 1113, 1055, 1028, 833, 735, 696 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,25 (m, 15H_{arom.}), 5,23 (d, $J = 2,6$ Hz, H $_{\alpha-1}$, 1H), 4,94 – 4,67 (m, Ph-CH₂-, überlapp. H $_{\alpha/\beta-4}$, $^2J_{H,F} = 54,5$ Hz (α), $^2J_{H,F} = 50,4$ Hz (β), 4H), 4,65 (t, $J = 6,6$ Hz, H $_{\beta-1}$, 1H), 4,60 – 4,48 (m, Ph-CH₂-, 2H), 4,23 – 4,09 (m, H $_{\alpha-5}$, 1H), 3,95 – 3,80 (m, H $_{\alpha-3}$, 1H), 3,70 – 3,42 (m, H-2, H $_{\beta-3}$, H $_{\beta-5}$, H $_{\alpha/\beta-6}$, 5H), 3,19 (d, $J = 2,3$ Hz, -OH, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138,0, 137,7 und 137,7 (s, 3x C_q) 128,5 - 127,7 (d, 15C_{arom.}), 97,4 (d, C-1 β), 91,8 (d, C-1 α), 88,1 (d, $^1J_{C-4\alpha,F} = 182,8$ Hz, C-4 α), 86,9 (d, $^1J_{C,F} = 183,9$ Hz, C-4 β), 79,9 (d, C-2), 79,1 (d, $^2J_{C,F} = 18,3$ Hz, C-3 β), 75,9 (t, -CH₂-Ph β), 75,8 (d, $^2J_{C,F} = 18,3$ Hz, C-3 α), 75,3 (t, -CH₂-Ph β), 73,8 (t, -CH₂-Ph α), 73,7 (t, -CH₂-Ph β), 73,6 (t, -CH₂-Ph α), 72,4 (d, $^2J_{C,F} = 18,0$ Hz, C-5 β), 72,4 (t, -CH₂-Ph α), 68,2 (d, $^2J_{C,F} = 17,9$ Hz, C-5 α), 68,1 (d, $J_{C,F} = 5,9$ Hz, C-6 α), 67,9 (d, $J_{C,F} = 5,3$ Hz, C-6 β);

MS (MALDI) *m/z* (relative Intensität) = 475,1924 [MNa]⁺, [MNa]⁺_{theor.} = 475,1897.

5.5 Darstellung des Tyrosol-Derivats

5.5.1 Synthese von Methyl-2-[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (**12**)⁴²

$C_{17}H_{28}O_3Si$
308,49 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl
- R_f (CH:EE, 3:1): 0,56
- Ausbeute: quant.

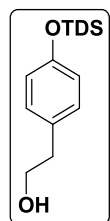
Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Methyl 2-(-4-hydroxyphenyl)-acetat	2,000		12,0	166,18	-	1
Thexyldimethylchlorsilan		2,62	13,4	178,80	0,911	1,1
1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU)		2,16	14,4	152,24	1,02	1,2
Dichlormethan abs.		20,0				

2,0 g Methyl 2-(-4-hydroxyphenyl)-acetat (12,0 mmol, 1 eq) werden in 20 mL Dichlormethan abs. gelöst und für die Zugabe von 2,62 mL Thexyldimethylchlorsilan (13,4 mmol, 1,1 eq) und 2,16 mL 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) (14,4 mmol, 1,2 eq) auf Eis gekühlt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Wasser dest. (20 mL) gequench und 3x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgt quantitativ und ergibt 3,664 g (11,9 mmol) eines farblosen Öls (**12**).

Es handelt sich um eine in der Arbeitsgruppe bekannte Substanz. Die spektroskopischen Daten wurden mit der Literatur⁴³ verglichen und stimmten überein.

5.5.2 Synthese von 2-[4-(Tethyltrimethylsilyloxy)-phenyl]-ethanol (**13**)⁴⁴

$C_{16}H_{28}O_2Si$
280,48 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl
- R_f (CH:EE, 2:1): 0,33
- Ausbeute: 96%

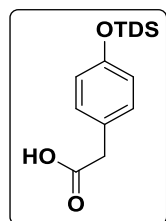
Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Konzentration [mol/L]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Verbindung 12	3,626		11,8	308,49	-	1
Lithiumaluminiumhydrid-Lösung		23,5	23,5	37,95	1	2
THF abs.		10,0				

3,626 g **12** (11,8 mmol, 1 eq) werden in 10 mL THF abs. gelöst vorgelegt und mittels Kältebad (Eis/NaCl) auf -20 °C gekühlt. 23,5 mL Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (23,5 mmol, 2 eq) werden über 5 Minuten zugetropft, bevor die Reaktionslösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird.

Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer Seignette-Salz-Lösung (40 mL), mit Wasser dest. (30 mL) und mit Methyl-*tert*-butylether (60 mL) verdünnt und für 15 Minuten gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert und die vereinten organischen Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Es bedarf keinem weiteren Reinigungsschritt. Diese Synthese liefert eine Ausbeute von 96% (3,170 g, 11,3 mmol) eines farblosen Öls (**13**).

Es handelt sich um eine in der Arbeitsgruppe bekannte Substanz. Die spektroskopischen Daten wurden mit der Literatur⁴³ verglichen und stimmten überein.

5.5.3 Synthese von 2-[4-(Tethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (**14**)⁴⁵

$C_{16}H_{26}O_3Si$
294,47 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl
- R_f (EE:CH, 3:1): 0,28
- Ausbeute: 96%

Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Konz. [mol/L]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Verbindung 13	0,561		2,00	280,48	-	1
TEMPO	0,022		0,14	159,25	-	0,07
Natriumphosphat-Puffer (pH 6,38)		7,50			1	
<i>Lösung 1</i>						
Natriumchlorid (80%)	0,362		4,00	90,44	2	2
Aqua bd.		2,00				
<i>Lösung 2</i>						
Natriumhypochlorit-Lösung (5,25 %)		0,05				2 mol%
Aqua bd.		0,96				
Acetonitril abs.		10,0				

Schritt 1: Herstellung des Natriumcarboxylats

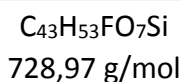
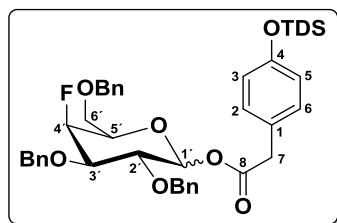
0,561 g **13** (1 eq, 2,0 mmol) und 0,022 g TEMPO (0,07 eq, 0,01 mmol) werden in 10 mL Acetonitril abs. gelöst und 7,5 mL Natriumphosphat-Puffer (1M, pH 6,38) hinzugefügt. Nun wird die Reaktionslösung mittels Ölbad auf 35 °C erhitzt, bevor 2 mL der *Lösung 1* (2 eq, 2M) und 1,01 mL der *Lösung 2* (2 mol%, 1 mL) über 30 Minuten abwechselnd zugespritzt werden. Es wird 2 Stunden bei 35 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Wasser bd. (30 mL) gequench und auf Raumtemperatur abgekühlt. Mittels einer Natriumcarbonat-Lösung (1M) wird der pH-Wert des Reaktionsgemisches auf 8 eingestellt und eine eiskalte Natriumsulfit-Lösung (0,5M, 10 mL) zugegeben. Nach 5 minütigem Rühren wird die wässrige Phase mit einer Spatelspitze Natriumchlorid verdichtet und viermal mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die Konzentration unter vermindertem Druck ergibt einen weißen Feststoff mit einem R_f -Wert (EE:CH, 3:1) von 0,28.

Schritt 2: Freisetzung der Carbonsäure aus dem Natriumcarboxylat (14)

0,633 g des **Natriumcarboxylats** (2,00 mmol, 1 eq) werden mit einem Wasser dest./Essigsäureethylester Gemisch (1/1) suspendiert und mittels HCl (2*N*) zur Phasenbildung gezwungen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird mittels HCl (2*N*) und einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1*N*) zwischen 3 und 4 eingestellt und 3x mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Ohne weiteren erforderlichen Reinigungsschritt liefert diese Synthese eine Ausbeute von 96% (0,565 g, 1,92 mmol) eines farblosen Öls (**14**).

Es handelt sich um eine in der Arbeitsgruppe bekannte Substanz. Die spektroskopischen Daten wurden mit der Literatur⁴³ verglichen und stimmten überein.

5.6 Darstellung des Jacaranonglucosids: 4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid5.6.1 Synthese von 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(thexyldimethylsilyloxy)-phenyl]-acetat (**8**)⁴⁶

- Beschreibung: gelbliches Öl
- R_f (CH:EE, 3:1): 0,56 (α)
0,50 (β)
- Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 10,3^\circ$ (c 4,88, CH₂Cl₂)
- Verhältnis: $\alpha:\beta = 0,4:1$
- Ausbeute: 84%

Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Verbindung 7	0,294		0,65	452,52	-	1
Verbindung 14	0,230		0,78	294,47	-	1,2
Pyridin abs.		0,31	3,90	79,10	0,983	6
<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl-carbodiimid (DCC)	0,268		1,30	206,33	-	2
4-Dimethyl-aminopyridin (4-DMAP)	0,095		0,78	122,17	-	1,2
Dichlormethan abs.		10,0				

0,294 g **7** (0,65 mmol, 1 eq) und 0,230 g **14** (0,78 mmol, 1,2 eq) werden in 10 mL Dichlormethan abs. gelöst vorgelegt und 0,31 mL Pyridin abs. (3,90 mmol, 6 eq) zugetropft. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 0,268 g *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid (1,30 mmol, 2 eq) und 0,095 g 4-Dimethyl-aminopyridin (0,78 mmol, 1,2 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Um die Reaktion abubrechen, wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, einmal mit saurem Phosphatpuffer (pH 3,5) extrahiert und die organische Phase einmal mit dem TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Ausbeute von 84% (0,398 g, 0,55 mmol) eines gelblichen Öls (**8**) mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta = 0,4:1$.

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich lediglich auf das β -Anomer, da der Anteil des α -Anomers zu gering ist, um eine eindeutige Zuordnung zu treffen.

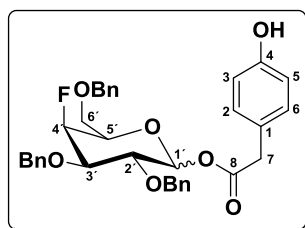
IR (KBr) 2958, 2868, 1754, 1610, 1511, 1454, 1365, 1255, 1116, 913, 836, 741, 698 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,20 (m, 15H_{arom.}), 7,15 – 7,04 (m, H-2, H-6, 2H), 6,80 – 6,63 (m, H-3, H-5, 2H), 5,60 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, H-1', 1H), 4,82 (d, ²*J*_{H,F} = 50,0 Hz, H-4', 1H), 4,79 –

4,63 (m, Ph-CH₂-, 3H), 4,57 – 4,44 (m, Ph-CH₂-, 3H), 3,92 – 3,48 (m, H-2', H-3', H-5', H-6'a, H-6'b, H-7a, H-7b, 7H), 1,78 – 1,66 (m, -CH-, 1H), 1,05 – 0,82 (m, 4x CH₃, 12H), 0,35 – 0,09 (m, 2x Si-CH₃, 6H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170,0 (s, C-8), 154,7 (s, C-4), 138,0, 137,6, und 137,5 (s, 3x C_q, Benzyl), 130,3 (d, C-2, C-6), 128,4 - 127,6 (d, 15C_{arom.}), 125,6 (s, C-1), 120,2 (d, C-3, C-5), 94,2 (d, C-1'), 86,3 (d, ¹J_{C,F} = 186,1 Hz, C-4'), 79,3 (d, ²J_{C,F} = 18,2 Hz, C-3'), 77,6 (d, C-2'), 75,3 (t, -CH₂-Ph), 73,7 (t, -CH₂-Ph), 72,9 (d, ²J_{C,F} = 18,3 Hz, C-5'), 72,3 (t, -CH₂-Ph), 67,0 (d, J_{C,F} = 5,3 Hz, C-6'), 40,4 (t, C-7), 34,1 (d, -CH), 20,1 (q, 2x CH₃), 18,5 (q, 2x CH₃), -2,5 (q, 2x Si-CH₃);

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 751,3391 [MNa]⁺, [MNa]_{theor.}⁺ = 751,3342.

5.6.2 Synthese von 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-
[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (**9**)^{47,48}

C₃₅H₃₅FO₇
586,66 g/mol

- Beschreibung: farbloses Öl
- R_f (CH:EE, 2:1): 0,43 (α)
0,39 (β)
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ 26,0 ° (c 3,07, CH₂Cl₂)
- Verhältnis: $\alpha:\beta = 0,4:1$
- Ausbeute: 78%

Name	Menge [g] [mL]	Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Konz. [mol/L]	Äquiv.
Verbindung 8	0,361	0,50	728,97	-	1
TBAF-Lösung	2,00	1,98	261,47	1	4
THF abs.	5,00				

0,361 g **8** (0,361 g, 0,50 mmol, 1 eq) werden in 5 mL THF abs. vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. 2,00 mL der TBAF-Lösung (1,98 mmol, 4 eq, 1M) werden zugetropft, die Kühlung noch für 10 Minuten aufrecht erhalten und das Reaktionsgemisch anschließend 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester (5 mL) verdünnt und einmal mit TEAA-Puffer gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ergibt eine Ausbeute von 78% (0,229 g, 0,39 mmol) eines farblosen Öls (**9**) mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta = 0,4:1$.

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich lediglich auf das β -Anomer, da der Anteil des α -Anomers zu gering ist, um eine eindeutige Zuordnung zu treffen.

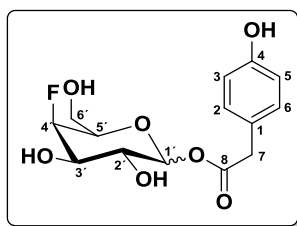
IR (KBr) 3425, 2928, 2873, 1750, 1614, 1516, 1454, 1366, 1215, 1103, 741, 698 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,27 (m, 15H_{arom.}), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, H-2, H-6, 2H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, H-3, H-5, 2H), 6,36 (d, $J = 3,6$ Hz, H-1', 1H), 4,92 (d, $^2J_{H,F} = 49,9$ Hz, H-4', 1H), 4,71 (dd, $J = 22,6, 1,9$ Hz, 2x Ph-CH₂-, 4H), 4,51 (s, Ph-CH₂-, 2H), 4,00 (dd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, H-2', 1H), 3,89 – 3,61 (m, H-3', H-5', H-6'a, 3H), 3,59 (s, H-7a, H-7b, 2H), 3,56 – 3,50 (m, H-6'b, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170,1 (s, C-8), 154,7 (s, C-4), 137,9, 137,7 und 137,7 (s, 3x C_q, Benzyl), 130,5 (d, C-2, C-6), 128,5 - 127,7 (d, 15C_{arom.}), 125,7 (s, C-1), 115,4 (d, C-3, C-5), 90,7 (d, C-1'), 87,7 (d, $^1J_{C,F} = 183,7$ Hz, C-4'), 75,4 (d, $^2J_{C,F} = 17,7$ Hz, C-3'), 74,8 (d, C-2'), 73,6, 73,5 und 72,5 (t, 3x -CH₂-Ph), 70,5 (d, $^2J_{C,F} = 18,4$ Hz, C-5'), 67,5 (d, $J_{C,F} = 5,9$ Hz, C-6'), 40,5 (t, C-7);

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 609,2251 [MNa]⁺, [MNa]⁺_{theor.} = 609,2264.

5.6.3 Synthese von 4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-[4-(hydroxy)phenyl]-acetat (**10**)⁴⁹



$C_{14}H_{17}FO_7$
316,28 g/mol

- Beschreibung: farbloser Feststoff
- R_f (EE): 0,13
- Schmelzpunkt: 73-75 °C
- Zersetzungspunkt: 157-160 °C
- Verhältnis: $\alpha:\beta = 0,4:1$
- Ausbeute: quant.

Name	Menge [g] [mL]	Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
Verbindung 9	0,206	0,35	586,66	-	1
Palladium auf Aktivkohle (5%)	0,103			-	0,5g/g Edukt
Essigsäureethylester dest.	5,00				
Ethanol abs.	5,00				

0,206 g **9** (0,35 mmol, 1 eq) werden in 10 mL eines Essigsäureethylester dest./Ethanol abs. Gemisches (1:1) vorgelegt und unter Rühren werden 0,103 g des Palladiums auf Aktivkohle (0,5 g/g Edukt) zugegeben. Durch mehrmaliges Evakuieren und spülen mit Wasserstoff wird das Palladium mit Wasserstoff beladen. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt.

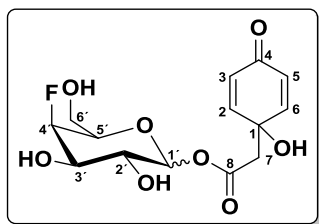
Um die Reaktion abubrechen, wird durch mehrmaliges Evakuieren und spülen mit Argon, eine Argonatmosphäre hergestellt und anschließend das überschüssige Palladium abfiltriert. Durch Konzentrieren der organischen Phase unter vermindertem Druck erhält man eine quantitative Ausbeute (0,111 g, 0,35 mmol) eines farblosen Feststoffs (**10**) mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta = 0,4:1$.

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich lediglich auf das β -Anomer, da der Anteil des α -Anomers zu gering ist, um eine eindeutige Zuordnung zu treffen.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, H-2, H-6, 2H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, H-3, H-5, 2H), 5,39 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, H-1', 1H), 4,69 (d, $^2J_{H,F} = 49,8$ Hz, H-4', 1H), 3,73 – 3,33 (m, H-2', H-3', H-5', H-6'a, H-6'b, H-7a, H-7b, 7H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 171,3 (s, C-8), 164,3 (s, C-4), 131,2 (d, C-2, C-6), 124,6 (s, C-1), 115,7 (d, C-3, C-5), 95,1 (d, C-1'), 90,4 (d, $^1J_{C,F} = 184,1$ Hz, C-4') 74,7 (d, C-2'), 70,2 (d, C-3'), 67,9 (d, C-5'), 59,4 (d, C-6'), 40,2 (t, C-7) liegt unter DMSO;

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 339,0863 [MNa]⁺, [MNa]_{theor.}⁺ = 339,0856.

5.6.4 Synthese von 4-Desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosyl-(1-hydroxy-4-oxo-cyclohexa-2,5-dien-1-yl)-acetat (**11**)⁵⁰

$C_{14}H_{17}FO_8$
332,28 g/mol

- Beschreibung: hellbrauner Feststoff
- R_f ($CHCl_3$:EtOH, 3:1): 0,48
- Biotest:
 - IC_{50} (P. falc. NF54) = 23,47 μ M, SI = 6,70
 - IC_{50} (Tryp. b. rhod.) = 19,13 μ M, SI = 8,22
 - IC_{50} (L-6 Zellen) = 157,21 μ M
- Verhältnis: $\alpha:\beta$ = 0,4:1
- Ausbeute: 47%

Name	Menge		Stoffmenge [mmol]	M [g/mol]	Dichte [g/cm ³]	Äquiv.
	[g]	[mL]				
Verbindung 10	0,058		0,18	316,28	-	1
Phenyloddiacetat (PIDA)	0,077		0,238	322,09	-	1,3
Acetonitril		9,40				
Aqua dest.		4,00				

0,058 g **10** (0,18 mmol, 1 eq) werden in 9,4 mL Aqua dest. gelöst, 4 mL Acetonitril abs. beigemischt und die Reaktionslösung mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. 0,077 g Phenyloddiacetat (0,238 mmol, 1,3 eq) werden zugegeben und die Kühlung noch 10 Minuten aufrecht erhalten, bevor das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird.

Die Reaktionslösung wird anschließend unter vermindertem Druck konzentriert und säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Die Ausbeute des hellbraunen Feststoffs (**11**) beträgt 47% (0,028 g, 0,08 mmol) mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta$ = 0,4:1.

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich lediglich auf das β -Anomer, da der Anteil des α -Anomers zu gering ist, um eine eindeutige Zuordnung zu treffen.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,08 – 6,93 (m, H-2, H-6, 2H), 6,12 – 6,00 (m, H-3, H-5, 2H), 5,33 (d, J = 8,1 Hz, H-1', 1H), 5,33 (d, $^2J_{H,F}$ = 50,5 Hz, H-4', 1H), 4,03 – 3,79 (m, H-5', 1H), 3,64 – 3,32 (m, H-2', H-3', H-6'a, H-6'b, -OH, 5H), 2,91 – 2,55 (m, H-7a, H-7b, 2H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 186,1 (s, C-4), 168,1 (s, C-8), 151,9, 151,8, 127,7 und 127,6 (d, 4C_{arom.}), 95,0 (d, C-1'), 89,9 (d, $^1J_{C,F}$ = 181,3 Hz, C-4'), 74,8 (d, $^2J_{C,F}$ = 17,6 Hz, C-3'), 71,7 (d, $^2J_{C,F}$ = 18,4 Hz, C-5'), 70,0 (d, C-2), 67,0 (s, C-1), 59,3 (d, $J_{C,F}$ = 6,2 Hz, C-6'), 44,8 (t, C-7);

MS (MALDI) m/z (relative Intensität) = 355,0782 [MNa]⁺, [MNa]⁺_{theor.} = 355,0805.

6 Anhang

6.1 Verwendete Chemikalien

Tabelle 6.1: Verwendete Chemikalien

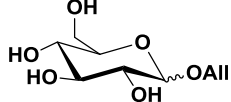
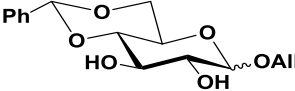
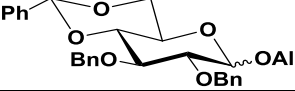
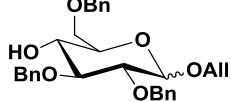
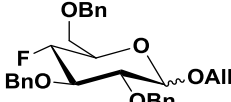
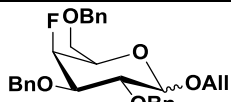
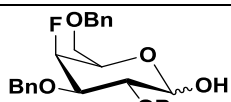
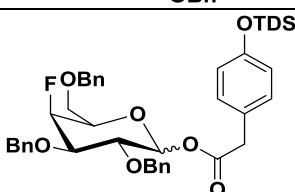
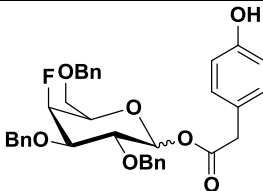
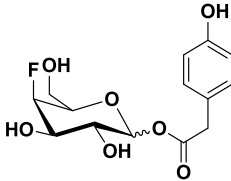
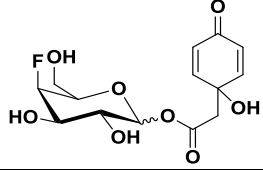
Bezeichnung	Summenformel	M [g/mol]	ρ [g/cm ³]	Firma	CAS-Nr.
1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU)	C ₉ H ₁₆ N ₂	152,24	1,019	Sigma Aldrich [®]	6674-22-2
(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO)	C ₉ H ₁₈ NO	156,25		Sigma Aldrich [®]	2564-83-2
4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP)	C ₇ H ₁₀ N ₂	122,17		Sigma Aldrich [®]	1122-58-3
Aceton	C ₃ H ₆ O	58,08	0,79	Sigma Aldrich [®]	67-64-1
Acetonitril	CH ₃ CN	41,05	0,78	Sigma Aldrich [®]	75-05-8
Acetylchlorid	C ₂ H ₃ ClO	78,50	1,10	Sigma Aldrich [®]	75-36-5
Allylalkohol	C ₃ H ₅ OH	58,08	0,85	Sigma Aldrich [®]	107-18-6
Aluminiumoxid basisch	Al ₂ O ₃	101,96		Acros Organics	1344-28-1
Aqua bidest.	H ₂ O	18,02	1,00		7732-18-5
Aqua mq.	H ₂ O	18,02	1,00	VWR	
Ätherische Salzsäure	HCl	36,46	0,747	Sigma Aldrich [®]	7647-01-0
Benzaldehyddimethylacetal	C ₆ H ₅ CH(OCH ₃) ₂	152,19	1,014	Fluka	1125-88-8
Benzylbromid	C ₇ H ₇ Br	171,04	1,44	Sigma Aldrich [®]	100-39-0
Celite [®] 535 coarse				Fluka	
Chloroform	CHCl ₃	119,38	1,48	Sigma Aldrich [®]	67-66-3
Chloroform-d	CDCl ₃	120,38	1,5	Sigma Aldrich [®]	865-49-6
Cyanurchlorid (TCT)	C ₃ Cl ₃ N ₃	184,41		Sigma Aldrich [®]	108-77-0
Cyclohexan	C ₆ H ₁₂	84,16	0,78	Sigma Aldrich [®]	110-82-7
D-(+)-Glucose (wasserfrei)	C ₆ H ₁₂ O ₆	180,16		Fluka	50-99-7

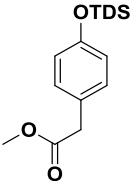
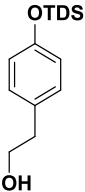
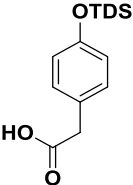
Deuteriumoxid	D ₂ O	20,03	1,107	Armar Chemicals	7789-20-0
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	84,9	1,33	Sigma Aldrich®	75-09-2
Dimethylformamid	C ₃ H ₇ NO	73,10	0,95	Fluka	68-12-2
Dimethylsulfoxid (DMSO)	C ₂ H ₆ OS	78,13	1,1004	Sigma Aldrich®	67-68-5
Essigsäureethylester	C ₄ H ₈ O ₂	88,1	0,90	Sigma Aldrich®	141-78-6
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46,07	0,79	Sigma Aldrich®	64-17-5
HPLC (grade)-Methanol	CH ₃ OH	32,04	0,791	Sigma Aldrich®	67-56-1
Kaliumnatriumtartrat- Tetrahydrat	C ₄ H ₄ KNaO ₆ ·4H ₂ O	210,16		Sigma Aldrich®	6381-59-5
Kieselgel 60	SiO ₂	60,09		Merck	7631-86-9
Lithiumaluminium hydrid (1M in THF)	LiAlH ₄	37,95		Sigma Aldrich®	16853-85-3
Methanol	CH ₃ OH	32,04	0,791	Sigma Aldrich®	67-56-1
Methyl-2-(4-(hydroxy) phenyl)-acetat, 99%	C ₉ H ₁₀ O ₃	166,18		Acros Organics	14199-15-6
Methylorange	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ NaO ₃ S	327,34			547-58-0
Methyl- <i>tert</i> -butylether (MTBE)	C ₅ H ₁₂ O	88,15	0,74	Sigma Aldrich®	1634-04-4
Molekularsieb 3 Å				Merck	
<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- carbodiimid (DCC)	C ₁₃ H ₂₂ N ₂	206,33		Sigma Aldrich®	538-75-0
Natriumchlorid	NaCl	58,44		Sigma Aldrich®	7647-14-5
Natriumchlorit	NaClO ₂	90,44		Sigma Aldrich®	7758-19-2
Natriumcyanobor- hydrid	CH ₃ BNNa	62,84		Sigma Aldrich®	25895-60-7
Natriumhydrid	NaH	23,99		Sigma Aldrich®	7646-69-7
Natriumhydrogen carbonat	NaHCO ₃	84,01		Sigma Aldrich®	144-55-8
Natriumhydroxid	NaOH	40,00		Pro Analyse	1310-73-2
Natriumhypochlorit- Lösung, 6-14% Cl aktiv	NaClO	74,44		Riedel de Haën	7681-52-9
Natriumsulfat	Na ₂ SO ₄	142,04		Sigma Aldrich®	7757-82-6
Natriumsulfit	Na ₂ SO ₃	126,04		Pro Analyse	7757-83-7

<i>n</i> -Hexan	C ₆ H ₁₄	86,18	0,66	Sigma Aldrich [®]	110-54-3
Palladium auf Aktivkohle, 5%	Pd/C			Sigma Aldrich [®]	
Palladium(II)chlorid	PdCl ₂	177,31		VWR	7647-10-1
Phenylod-diacetat (PIDA)	C ₁₀ H ₁₁ IO ₄	322,09		Sigma Aldrich [®]	3240-34-4
Pyridin abs.	C ₅ H ₅ N	79,10	0,983	Sigma Aldrich [®]	110-86-1
Tetrabutylammonium-fluorid hydrat	[CH ₃ (CH ₂) ₃] ₄ NF · H ₂ O	279,46		Sigma Aldrich [®]	22206-57-1
Tetrabutylammonium-fluorid trihydrat	[CH ₃ (CH ₂) ₃] ₄ NF · 3H ₂ O	315,51		Sigma Aldrich [®]	87749-50-6
Tetrahydrofuran	C ₄ H ₈ O	72,11	0,911	Sigma Aldrich [®]	109-99-9
Thexyldimethyl-chlorsilan (TDSCI)	C ₈ H ₁₉ ClSi	178,8	0,911	Alfa Aesar	67373-56-2
Titan(IV)chlorid	TiCl ₄	189,71	1,73	Fluka	7550-45-0
Toluol	C ₇ H ₈	92,14	0,87		108-88-3
Triethylamin	C ₆ H ₁₅ N	101,2	0,726	Sigma Aldrich [®]	121-44-8
Triethylamin-trihydrofluorid (TEA·3HF)	(C ₂ H ₅) ₃ N · 3HF	161,21	0,989	Sigma Aldrich [®]	73602-61-6
Triethylsilan	(C ₂ H ₅) ₃ SiH	116,28	0,728	Fluka	617-86-7
Trifluoressigsäure	C ₂ HF ₃ O ₂	114,02	1,48	Fluka	76-05-1
Trifluormethan-sulfonsäureanhydrid	C ₂ F ₆ O ₅ S ₂	282,14	1,677	Sigma Aldrich [®]	358-23-6
Tris(dimethylamino)-schwefel-difluortrimethylsilicat (TASF)	C ₉ H ₂₇ F ₂ N ₃ SSi	275,48		Sigma Aldrich [®]	59218-87-0
Trockeneis	CO ₂	44,01			124-38-9
XtalFluor-E [®]	C ₄ H ₁₀ BF ₆ NS	229,00		Sigma Aldrich [®]	63517-29-3

6.2 Synthetisierte Substanzen

Tabelle 6.2: Synthetisierte Substanzen und ihre Bezeichnungen in DA und AG

Bezeichnung in der Diplomarbeit (Seite)	Substanz	Bezeichnung in der Arbeitsgruppe
1 (Seite 38)		MBD_36
2 (Seite 39)		LS_007
3 (Seite 41)		LS_008
4 (Seite 43)		LS_009
5 (Seite 45)		LS_014
6 (Seite 46)		LS_017
7 (Seite 49)		LS_020
8 (Seite 54)		LS_021
9 (Seite 56)		LS_022
10 (Seite 57)		LS_023
11 (Seite 58)		LS_024

12 (Seiten 50)	 <chem>COC(=O)Cc1ccc(OTDS)cc1</chem>	MBD_43
13 (Seite 51)	 <chem>OCCc1ccc(OTDS)cc1</chem>	MBD_51
14 (Seite 52)	 <chem>OC(=O)Cc1ccc(OTDS)cc1</chem>	MBD_38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung I: Übersicht, Syntheseweg Fluor-Derivate	xi
Abbildung II: Übersicht, Syntheseweg Tyrosol-Derivat.....	xii
Abbildung III: Übersicht, Syntheseweg Jacaglabrosid: 4-Galactopyranosid.....	xii
Abbildung IV: Gesamtausbeute über 10 Stufen.....	xii
Abbildung 1.1: Artemisinine.....	1
Abbildung 1.2: Jacaglabroside, extrahiert aus den Blättern des <i>Jacaranda glabra</i>	2
Abbildung 1.3: Käufliche fluoriierte Arzneistoffe.....	3
Abbildung 1.4: Entdeckung des Ezetimibs	4
Abbildung 1.5: Ausgewählte Pharmaka mit Trifluormethylgruppen	5
Abbildung 1.6: Bekannte Deoxofluorierungsreagenzien	7
Abbildung 1.7: Auswirkungen von DBU bzw. Triethylamin trihydrofluorid auf die Fluorierung von Alkoholen mit XtalFluor-E[®] ,	8
Abbildung 1.8: Fluorierungsreagenzien für aktivierte C-O Bindungen	8
Abbildung 1.9: Elektrophile Fluorierungsreagenzien	9
Abbildung 1.10: Vorgeschlagener Mechanismus der Substitution einer anomeren Hydroxygruppe mittels SelectFluor [®] in Anwesenheit von Dimethylsulfid.....	10
Abbildung 1.11: Fluorierung eines aromatischen Systems mit SelectFluor[®]	10
Abbildung 4.1: Zielmolekül.....	13
Abbildung 4.2: D-Glucose bzw. D-Galactose.....	14
Abbildung 4.3: Darstellung der fluorierten Zucker-Bausteine	15
Abbildung 4.4: Vergleich Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosid (4)	19
Abbildung 4.5: Ausschnitte aus dem ¹³ C-NMR-Spektrum von Allyl 2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (5α)	21
Abbildung 4.6: Vergleich Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α -D-glucopyranosid (5α).....	22
Abbildung 4.7: Vergleich R _f -Werte von 4 mit dem 4-O-Triflyl Derivat , Laufmittel: n-Hex:EE, 3:1	23
Abbildung 4.8: Vergleich Reaktionsbedingungen der Synthese von Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor- α,β -D-galactopyranosid (6).....	26
Abbildung 4.9: MALDI-TOF-Massenspektrum von 2,3,6-Tri-O-benzyl-4-desoxy-4-fluor-D-galactopyranosid (7).....	28
Abbildung 4.10: Theoretisches (oben) und experimentelles (unten) Isotopenmuster von [MNa] ⁺	28
Abbildung 4.11: Darstellung des Tyrosol-Derivats	29
Abbildung 4.12: Darstellung des Jacaranonglucosids: 4-Desoxy-4-fluorgalactopyranosid	31
Abbildung 4.13: Oxidation mit PIDA.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: pK _a -Werte von fluorierten Essigsäurederivaten.....	4
Tabelle 4.1: Typische Kopplungskonstanten von Fluor mit Protonen bzw. Kohlenstoffen	21
Tabelle 4.2: Vergleich der Fluorkopplungen von 5α und 6 in Hz	25
Tabelle 4.3: Detektierte Fluorkopplungen von 7 in Hz	27
Tabelle 4.4: Ergebnisse der Biotests von 11	35
Tabelle 4.5: Vergleich 11 mit einem Arbeitsgruppen bekannten Jacaranonglucosid	35
Tabelle 6.1: Verwendete Chemikalien	59
Tabelle 6.2: Synthetisierte Substanzen und ihre Bezeichnungen in DA und AG	62

Literaturverzeichnis

- [1] Malaria bei den Alten Ägyptern, *Epoc*, Heidelberg **2009**, 10, ISSN 1865-5718
- [2] Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin*, **2008**, 38, 323–330
- [3] A. Stich, *Pharmazie unserer Zeit*, **2009**, 6 (38), 508-511
- [4] M. Schlitzer, *Pharmazie unserer Zeit*, **2009**, 6 (38), 512-520
- [5] M. Salmoé Gachet, O. Kunert, M. Kaiser, R. Brun, R. A. Muñoz, R. Bauer, W. Schühly, *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 553-556
- [6] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, **2007**, 473, 470-477
- [7] H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem*, **2004**, 5, 637-643
- [8] D. H. Smith, H. van de Waterbeemd, D. K. Walker, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 13*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**
- [9] C. Swain, N. M. J. Rupinak, *An. Rep. Med. Chem.*, **1999**, 34, 51-60
- [10] H. L. Yale, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1959**, 1 (2), 121-133
- [11] *Fluorinating Reagents, Building Blocks, Fluorinated Bioactive Compounds*, **2014**, TCI Chemicals, Ordering and Customer Service
- [12] T. Liang, C.N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.*, **2013**, 52, 8214-8264
- [13] N. Al-Maharik, D. O'Hagan, *Aldrichchimica Acta*, **2011**, 44 (3), 65-75
- [14] D. Albanese, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9587-9589
- [15] D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3216-3219
- [16] W. J. Middleton, U.S. Patent 3940402, 1976; *Chemical Abstracts*, **1976**, 85, P6388j
- [17] W. J. Middleton, *Org. Syn.*, **1990**, 7, 528-531
- [18] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.*, **2005**, 44, 192-212
- [19] S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (14), 5264-5279
- [20] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (49), 11743-11746
- [21] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synlett*, **1999**, 9, 1375-1378
- [22] M. Kalt, *Diplomarbeit*, **2014**, Karl-Franzens Univeristät, Graz
- [23] M. Nitz, D. R. Bundle, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3064-3073

- [24] A. Ernst, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1279-1294
- [25] J. T. Welch, K. W. Seper, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53* (13), 2991-2999
- [26] B. Meier, *Dissertation*, **2014**, Karl-Franzens Universität, Graz
- [27] M. C. Pirrung, *The Synthetic Organic Chemist's Companion*, John Wiley & Sons Inc. Verlag, **2007**, 171, ISBN 978-0-470-10707-2
- [28] S. Weck, T. Opatz, *Synthesis*, **2010**, *14*, 2393-2398
- [29] K. R. Holme, L. D. Hall, *Carbohydr. Res.*, **1992**, *225* (2), 291-306
- [30] C. S. Schindler, L. Bertschi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.*, **2010**, *49* (48), 9229-9232
- [31] T. Madhubabu, K. Y. Syed, M. Debaraj, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5357-5360
- [32] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2011**, *13* (1), 42-45
- [33] S. Garneau *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 6473-6494
- [34] M.P. DeNinno, J.B. Etienne, K.C. Duplantier, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36* (5), 669-672
- [35] M.C. Hsu, J. Lee, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1931-1940
- [36] F. Sugawara, H. Nakayama, G. A. Strobel, T. Ogawa, *Agric. Biol. Chem.*, **1986**, *50* (9), 2251-2259
- [37] A.L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. LaFlamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell, M. Couturier, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75* (10), 3401-3411
- [38] C. S. Rye, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9756-9767
- [39] I. Jambal, K. Kefurt, M. Hlaváčková, J. Moravcova, *Carbohydr. Res.*, **2012**, *360*, 31-39
- [40] R. K. Sharma, J. L. Fry, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48* (12), 2112-2114
- [41] J. Liaigre, D. Dubreuil, J.-P. Pradère, J.-F. Bouhours, *Carbohydr. Res.*, **2000**, *325* (4), 265-277
- [42] J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26* (49), 6113-6114
- [43] B. Meier, *Diplomarbeit*, **2011**, Karl-Franzens Universität, Graz
- [44] S. N. Georgidas, J. Clardy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3117-3121
- [45] M. M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. J. Song, D. M. Tschaen, *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 194-203
- [46] Autorenkollektiv, *Organikum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, **1996**, *20. Auflage*, 444, ISBN 3-335-00492-2
- [47] E. J. Corey, A. Venkateswerlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94* (17), 6190-6191
- [48] Y. Kaburagi, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **2007**, *9* (4), 723-726
- [49] T. Rising, T. Claridge, N. Davies, D. Gamblin, J. Moir, A. Fairbanks, *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341* (10), 1574-1596

[50] F.-X. Felpin, *Tetrahedron Let.*, **2007**, 48 (3), 409-412