

# **Synthese neuartiger fluorierter Kohlenhydrat- und Nucleosid-Analoga**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Alexander Neuenhausen**  
aus Wolfsburg

Düsseldorf, Juni 2021

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Constantin Czekelius

2. Prof. Dr. Laura Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2021



**„Science consistently produces a new crop of miraculous truths and dazzling devices every year.“**

(Kary Banks Mullis, 28. Dezember 1944 – 7. August 2019)

**„Ohne Enthusiasmus, welcher die Seele mit einer gesunden Wärme erfüllt, wird nie Großes zustande gebracht werden.“**

(Adolph Freiherr von Knigge, 16. Oktober 1752 – 6. Mai 1796)

**„Do whatever it takes!“**

(Rich Piana, 26. September 1970 – 25. August 2017)

**„The only easy day was yesterday!“**

(U.S. Navy SEALs)

# Konferenzteilnahmen

Frühjahrssymposium der Jungchemiker, 21.03.2018 – 24.03.2018, Konstanz; Alexander Neuenhausen, Constantin Czekelius, „Synthesis of Fluorinated Carbohydrate and Nucleoside Analogues“

MCR 2018, 26.08.2018 – 31.08.2018, Düsseldorf

OrChem 2018, 10.09.2018 – 12.09.2018, Berlin; Alexander Neuenhausen, Constantin Czekelius, „Synthesis of Fluorinated Carbohydrate and Nucleoside Analogues“

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Ich habe diese Dissertation an keiner anderen Fakultät vorgelegt und bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

---

(Alexander Neuenhausen)

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG.....	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	5
1. SUMMARY .....	7
2. EINLEITUNG .....	8
3. KENNTNISSTAND .....	15
3.1 NUCLEOSIDE, ANALOGA UND IHRE FUNKTIONEN .....	15
3.2 NATÜRLICHE UND SYNTHETISCHE ANALOGA UND DEREN WIRKUNGSWEISEN .....	17
3.3 FLUORSUBSTITUTION UND IHRE EFFEKTE IN ORGANISCHEN MOLEKÜLEN .....	30
4. AUFGABENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG .....	39
5. EIGENE ERGEBNISSE .....	42
5.1 VORARBEITEN .....	42
5.1.1 <i>L</i> -Phenylalaninol (2) .....	42
5.1.2 ( <i>S</i> )-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (4) .....	45
5.1.3 ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-oxazolidin-2-on (8) .....	46
5.1.4 ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-pent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (12) ...	48
5.1.5 Dihydroxylierungsversuche mit ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-pent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (13).....	51
5.2 WEITERE UMSETZUNGEN DER ISOLIERTEN LACTONE .....	76
5.3 ALTERNATIVE WEGE ZUR SYNTHESE EINES ORTHOGONAL GESCHÜTZTEN GLYKOSYLDONORS.....	94
5.3.1 Lactonisierungen über Epoxidierungen.....	94
5.3.2 Umsetzungen über Aldehyde.....	98
5.4 EIN NEUER RETROSYNTHETISCHER ANSATZ .....	131
5.4.1 Synthese über gesättigte, orthogonal geschützte Zucker-Alkohole.....	131
5.4.2 Synthese über orthogonal geschützte 1,4-Diole .....	140
5.4.3 Variation der Schutzgruppe .....	194
6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	235
7. EXPERIMENTALTEIL .....	241
7.1 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN .....	241
7.2 SYNTHSEVORSCHRIFTEN .....	243
7.2.1 <i>L</i> -Phenylalaninol (2) .....	243
7.2.2 ( <i>S</i> )-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (4).....	244
7.2.3 ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-oxazolidin-2-on (8) .....	245
7.2.4 ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (11)....	246
7.2.5 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3 <i>H</i> )-on (13) und (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3 <i>H</i> )-on (20) .....	247
7.2.6 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3 <i>H</i> )-on (25/26).....	249
7.2.7 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-3-(2,2,2-trifluormethyl)dihydrofuran-2(3 <i>H</i> )-on (27) .....	251
7.2.7 b ( <i>R</i> )-5-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)furan-2(5 <i>H</i> )-on (28).....	253
7.2.7 c (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-3-(2,2,2-trifluormethyl)dihydrofuran-2(3 <i>H</i> )-on (36) .....	254
7.2.8 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-ol (29) .....	255
7.2.9 (5 <i>S</i> )-5-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,5-dihydrofuran-2-ol (31) .....	256
7.2.10 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-((( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2,4-diol (35) .....	257
7.2.11 <i>N</i> <sup>6</sup> -Benzoyladenin (45) .....	259
7.2.12 <i>N</i> <sup>2</sup> -Isobutyrylguanin (48) .....	260
7.2.13 <i>N</i> <sup>4</sup> -Acetylcytosin (51).....	260

7.2.14 (3S,4S,5R)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((tert-butyl- butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-yl-acetats (52)	261
7.2.15 (2S,3R)-3-Hydroxy-N-methoxy-N-methyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enamid (69)	262
7.2.16 (2S,3R)-N-Methoxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-N-methyl-2-(2,2,2- trifluorethyl)pent-4-enamid (71)	263
7.2.17 para-Methoxybenzylalkohol (77)	264
7.2.18 para-Methoxybenzyltrichloracetimidat (78)	265
7.2.19 (2S,3R)-N-Methoxy-3-(methoxymethoxy)-N-methyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enamid (84)	265
7.2.20 (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4- enoyl)oxazolidin-2-on (87)	267
7.2.21 (2R,3R)-3-(Methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-en-1-ol (88)	268
7.2.22 (5R,6R)-9,9,10,10-Tetramethyl-6-(2,2,2-trifluorethyl)-5-vinyl-2,4,8-trioxa-9- Silaundecan (90 a)	270
7.2.23 (2R,3S,4R)-4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6,6,6-trifluoro-3- (methoxymethoxy)hexane-1,2-diol (91)	271
7.2.24 (5S, 6R)-5-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9,9,10,10-tetramethyl-6-(2,2,2- trifluorethyl)-2,4,8-trioxa-9-silaundecan (92)	272
7.2.25 (R)-2-((S)-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-(methoxymethoxy)methyl)-4,4,4- trifluorbutan-1-ol (93)	273
7.2.26 (2R,3R)-3-(Methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-en-1-yl-acetat (96)	275
7.2.27 (2R,3S,4R)-4,5-Dihydroxy-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (97)	276
7.2.28 (2R,3S,4R)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3-(methoxymethoxy)-2- (2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (98)	277
7.2.29 (2R,3S,4R)-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2- trifluoroethyl)pentane-1,4-diol (99)	279
7.2.30 (2R,3S,4R)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2- trifluorethyl)pentan-1,4-diyldiacetat (101)	280
7.2.31 (3S,4S,5R)-5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(methoxymethoxy)-3-(2,2,2- trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-ol (103)	281
7.2.32 (2R,3S,4R)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2- trifluorethyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol (107)	282
7.2.33 (3S,4S,5R)-5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(methoxymethoxy)-3-(2,2,2- trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-yl-acetat (113)	284
7.2.34 2-Desoxy- $\alpha$ -D-(2S)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-3-(methoxymethoxy)-5-(tert- butyldimethylsilyl)oxy)-N <sup>6</sup> -benzoyl adenosin (119)	284
7.2.35 (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4- enoyl)oxazolidin-2-on (142)	286
7.2.36 Benzyltrichloracetimidat (144)	287
7.2.37 (2R,3R)-3-(Benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pent-4-en-1-ol (146)	288
7.2.38 (S)-2-((2S,3R)-3-(Benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pent-4-enamido)-3- phenylpropylacetat (150)	290
7.2.39 (2R,3R)-3-(Benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-en-1-yl-acetat (152)	292
7.2.40 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-4,5-dihydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (153)	293
7.2.41 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-2-(2,2,2- trifluoroethyl)pentylacetat (154)	294
7.2.42 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(2,2,2- trifluorethyl)pentan-1,4-diyldiacetat (155)	295
7.2.43 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(2,2,2- trifluorethyl)pentan-1,4-diol (156)	296
7.2.44 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4- ((trimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol (161)	298
7.2.45 (3S,4S,5R)-4-(Benzyloxy)-5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2- trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-ol (162)	299
7.2.46 (3S,4S,5R)-4-(Benzyloxy)-5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2- trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-yl-acetat (165)	300
7.2.47 $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-	301

<i>butyldimethylsilyloxy-N<sup>6</sup>-benzoyl-adenosin (168)</i> .....	301
<b>7.2.48</b> <i>α-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-</i> .....	303
<i>butyldimethylsilyloxy-adenosin (171)</i> .....	303
<b>7.2.49</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-</i> .....	304
<i>butyldimethylsilyloxy-Adenosin (172)</i> .....	304
<b>7.2.50</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-adenosin (173)</i> .....	305
<b>7.2.51</b> <i>N<sup>2</sup>-Isobutyroyl-O<sup>6</sup>-(N,N-diphenylcarbamoyl)guanin (179)</i> .....	307
<b>7.2.52</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-</i> .....	308
<i>butyldimethylsilyloxy-thymidin (181)</i> .....	308
<b>7.2.53</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-thymidin (182)</i> .....	309
<b>7.2.54</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-</i> .....	310
<i>butyldimethylsilyloxy-cytidin (183)</i> .....	310
<b>7.2.55</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-</i> .....	312
<i>butyldimethylsilyloxy-Cytidin (184)</i> .....	312
<b>7.2.56</b> <i>β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosylcytidin (185)</i> .....	313
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>315</b>
<b>9. SPEKTROSKOPISCHER ANHANG</b> .....	<b>344</b>
<b>10. KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG</b> .....	<b>515</b>

## Danksagung

Die experimentellen Arbeiten zu meiner Dissertation haben mich mitunter an meine Grenzen gebracht und diese auch immer wieder erweitert. Ich musste immer wieder über meinen Schatten springen und es gab zwischenzeitlich sogar Momente, zu denen ich selbst nicht mehr davon ausgegangen wäre, dass noch einige produktive Schritte zum Vorschein kommen würden. Teilweise empfand ich die Synthese als reine „Knochenarbeit“ über viele Jahre, in denen es immer wieder Rückschläge gab. Dennoch war es schließlich die Neugier, die mich mitunter auch nachts oder am Wochenende ins Labor geführt hat. Die eine oder andere Schattenseite wurde durch meine Mitmenschen und den Erfolg, der sich schließlich doch noch eingestellt hat, mehr als ausgeglichen. An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

An erster Stelle steht mein Betreuer, Prof. Dr. Constantin Czekelius, der mich in seinen Arbeitskreis aufgenommen hat und mich die Thematik meiner Arbeit frei gestalten ließ. Du standest jederzeit mit fachlichem Rat zur Seite und hast mich durch Lob und ebenso durch Kritik immer wieder zu Höchstleistungen angespornt, sodass dieses Projekt doch noch zu Ende geführt werden konnte. Durch Deine Hilfe konnte ich in meiner Laufbahn endlich ein Stipendium einwerben. Du hast weder Kosten noch Mühen gescheut, um die Arbeiten Deiner Mitarbeiter zu erleichtern. Alleine die Anschaffung des Advion Massenspektrometers war Gold wert. Ich möchte mich bei Dir ebenso für die Zwischenfinanzierung nach dem Ende meines Stipendiums bedanken.

Bei Frau Professor Dr. Laura Hartmann bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats.

Ich danke Herrn Professor Dr. Jörg Pietruszka für die Übernahme der Co-Betreuung.

Ich bedanke mich bei der Jürgen Manchot Stiftung für die Vergabe eines Promotionsstipendiums über drei Jahre.

Meinem Laborkollegen und Kumpel Martin Möllemann möchte ich für den organisierten Laboralltag, die fachlichen Diskussionen, die interessanten Debatten jenseits der Chemie, die Serien- und Spieleabende danken oder wenn Du einfach nur vorbeigeschaut hast, damit wir uns eine Pizza bei Messina gönnen und Klaus „beschatten“ konnten. Es war immer lustig, wenn Sabine, Du, ich und öfter auch weitere Personen uns getroffen haben. Euer Umzug in die neue Wohnung war legendär!

Meinem Laborkollegen Christian Wulkesch danke ich ebenso für einen geregelten und organisierten Laboralltag. Du wusstest mich auch immer wieder mit Anekdoten zu unterhalten und hast mir nie vorgehalten, dass ich mich ab und zu an Deinem Kaugummi-Vorrat vergriffen habe. Danke dafür!

Bei Lucas Helmecke bedanke ich mich für die gegenseitige Unterstützung, wenn es um die Bereitstellung trockener Lösungsmittel oder andere organisatorische Dinge ging. Ich danke Dir auch für lustige Momente mit unserem erweiterten Arbeitskreis auf der Haaner Kirmes.

Yu „Nick“ Jhen-Kuei danke ich für fachliche Diskussionen, für die Unterstützung bei meinem letzten Fortgeschrittenen-Praktikum als Assistent, für die gemeinsamen Wochenenden, an denen wir morgens bis abends im Labor waren und anschließend noch etwas essen oder trinken waren. Wir waren ebenso ein lustiges Team.

David Thieltges danke ich für seinen Humor, die angenehmen Raucher- und Kaffeepausen und Anekdoten, die mich immer wieder zum Lachen gebracht haben.

Sabine Houben danke ich ebenso für ihr Organisationstalent und für die Synthese einiger Edukte, wenn die Zeit bei mir mal etwas knapper wurde. Du hast mir wirklich unter die Arme gegriffen!

Ich danke Dr. Klaus Schaper für die fachlichen Diskussionen in Hinblick auf NMR sowie für seine vielen hilfreichen „Dating-Tipps“. Du wusstest es immer beim morgendlichen Kaffee zu unterhalten, auch wenn ich viele Deiner Geschichten hinterher wortgetreu wiedergeben konnte. Danke, dass auch Du über viele meiner Scherze lachen konntest. Außerdem danke ich Dir, dass Du an den Wochenenden viele meiner 2D-Spektren gemessen hast.

Mohanad Aian und Frau Maria Beuer danke ich für die Messung einer Vielzahl von NMR-Spektren über die letzten Jahre. Insbesondere Mohanad danke ich dafür, dass er immer wieder ein Zeitfenster gefunden hat, in dem meine Langzeitmessungen erfolgen konnten.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeitern der anderen Arbeitskreise, dass sie mir nur böse Blicke zugeworfen haben, wenn ich mal wieder „das 300er“ oder „das 600er“ über einen halben oder ganzen Tag blockiert habe.

## Danksagung

---

Ralf Bürgel und Herrn Dr. Peter Tommes danke ich für die Messung einer Vielzahl von Massenspektren in kürzester Zeit.

Eric Daniel Schönstein danke ich für die vielen amüsanten Unterhaltungen und die angenehmen morgendlichen Kaffeepausen. Du wusstest es immer, mich ein wenig aufzuheitern, wenn es mal nicht so lief. Danke für Deine aufmunternden Worte in sämtlichen Krisen! Außerdem danke ich Dir für die Einladungen zu diversen Spieleabenden.

Martin Schendel und Guido Bündgens danke ich für die Wiederherrichtung meines Arbeitsplatzes, wenn „das Drahtseil“ mal wieder gerissen war.

Ich freue mich, dass ich über die Jahre hinweg zu vielen meiner Bachelor- und Masterstudenten nach wie vor guten Kontakt habe. Insbesondere ist hier Georg Späth zu nennen. Unsere Diskussionen über „Tripod-Liganden“ und „Starke Beine“ sind nach wie vor legendär in dieser Arbeitsgruppe. Die Abende im Schalander, Scotti's oder im Wuppertaler Brauhaus mit Lukas Heynck und weiteren Gruppenmitgliedern sind mir ebenso im Gedächtnis geblieben. Für die vielen Anekdoten und den bis heute guten Kontakt möchte ich ebenso Martin Diekmann und Athanasios Savvidis danken. An dieser Stelle sollen mit Jan Neuburger und Hendrik Schmitz auch die Mitglieder des „Legendären Labors 37“ genannt werden, die wirklich zusammen mit Martin und mir durchs Feuer gegangen sind.

Christiane Kwasnitschka und Fabian Severin möchte ich als Teil des „Legendären Labors 21“ für den reibungslosen Laboralltag und die ebenso unterhaltsamen Gespräche danken.

Dennis Mo danke ich für die gemeinsamen Abende mit Philipp Rech, in denen wir uns zum Kochen, Quatschen oder Zocken verabredet haben. Du standest mir zu Beginn meiner Promotion ebenso als „Co-Trainer“ zur Seite und bist mit für meine Statur „verantwortlich“. Danke dafür.

Dominik Scholz und Clemens Müller danke ich für die Teilnahme an diversen Cheatdays, die wir gelegentlich bei KFC und Umgebung verbracht haben.

Vanessa Grote und Mathias Paul danke ich unter anderem für eine tolle Zeit in Berlin und viele Gespräche über Gott und die Welt, die keine Tabus kannten.

Julia Krebbers danke ich für moralische Unterstützung bei der endgültigen Fassung dieser Arbeit.

Ich danke schließlich noch Herrn Dr. Bernd M. Schmidt für die Berechnung von Kristallstrukturen, die mir die letzte Unsicherheit in Bezug auf die Stereozentren meiner Verbindungen genommen haben.

Ich möchte mich an dieser Stelle ebenso bei allen Personen bedanken, die nicht direkt mit meiner Dissertation oder den letzten Jahren in Verbindung standen, mich allerdings auf meinem Lebensweg begleitet und diesen positiv beeinflusst haben.

## Abkürzungsverzeichnis

2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ACP	Acyl-Carrier-Protein
AD	asymmetric dihydroxylation
Äq.	Äquivalente
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (=attenuated total reflectance)
AZT	Azidothymidin
BIPY	2,2-Bipyridin
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
CD4	Cluster of differentiation 4
COSY	Correlated spectroscopy
CYP450	Cytochrom P450
DABCO	Diazabicycloundecan
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis (=diastereomeric ratio)
ddl	Danosin bzw. Didesoxyinosin
DHQD	Dihydrochinidin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (=deoxyribonucleic acid)
ESI	Elektronenspray-Ionisierung
FDA	U.S. Food and Drug Administration
gag	group specific antigen
ges.	gesättigt
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

	(=human immunodeficiency virus)
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence (=high resolution mass spectrometry)
IBX	2-Iodbenzoxysäure
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
MLL	Mixed Lineage Leukemia
MOM	Methoxymethenyl
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexan
NADH	Nikotinamidadenosindinukleotid
NADPH	Nikotinamidadenosindinukleotidphosphat
NMR	Kernmagnetresonanz (=Nuclear magnetic resonance)
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NNRT	non-nucleoside-reverse-transcriptase
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
p	Druck
PivCl	Pivaloylchlorid
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
RNA	Ribonukleinsäure (=ribonucleic acid)
RT	Raumtemperatur
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Tosyl
UV	ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (=World Health Organization)

# 1. Summary

The present thesis deals with the *de novo* synthesis of 2,2,2-trifluoroethyl substituted nucleosides. Using a chiral auxiliary approach, 4,4,4-trifluoro butyric acid as a fluorinated building block was coupled with (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinone over a mixed anhydride. After an aldol condensation with acrolein *via* a titanium-enolate, an allylic alcohol was obtained, which was reacted with osmium tetroxide in a dihydroxylation reaction. A mixture of products in low yields was isolated, which was difficult to separate. The two main products were two diastereomers of a furanose lactone. Protection of the free hydroxy groups under standard conditions as TBS ethers led to further side products by epimerization of the  $\alpha$ -stereocenter and elimination of the secondary alcohol. The gained protected lactones were reduced by using a DIBAL-H solution which led to the desired lactols. The lactols could further be activated as acetates and were treated with trimethylsilyl triflate and the corresponding protected nucleobases to gain the desired protected nucleosides. As the yields of several reactions were very low, there were only trace amounts of activated carbohydrate that could be reacted in the first place. So, no desired compound could be obtained and optimization of the synthesis route had to be done.

As the cyclization of the diol after alkene-oxidation was seen as the major cause of the low yields, efforts were made to circumvent a cyclization. While Weinreb amides were hydrolyzed and cyclized as the former compound and aldehydes were too unstable for usage, a MOM protection of the allylic alcohol and a reduction of the amide to an alcohol led to a compound that could be oxidized to a diol in high yield with high diastereomeric excess. When the diol was protected as an acetonide and the primary alcohol oxidized using DMP, an elimination of the MOM-protected secondary alcohol occurred. When the acetonide was exchanged by a terminal TBS ether and the resulting 1,4-diol oxidized with IBX, a product mixture of an aldose and a ketose was obtained, which proved to be inseparable. Finally, when the secondary alcohol was protected as a TMS ether and the primary alcohol was oxidized under Swern conditions, the desired carbohydrate could be obtained in moderate to good yields. Different glycosylation methods failed to link the protected nucleobases with the carbohydrate. Only small amounts of an adenosine derivative could be isolated.

When the MOM group was exchanged by a benzyl ether, the glycosylation under Vorbrüggen conditions succeeded and as well the  $\beta$ - as the  $\alpha$ -anomers could be synthesized depending on the used solvents. While different guanine bases proved to be poor nucleophiles and the adenosine derivative was too sensitive towards hydrolysis, the thymidine and cytidine derivatives could be won by simple deprotection using  $\text{BCl}_3$ .

## 2. Einleitung

Die medizinische Forschung sowie die Medizinalchemie stehen vor nie da gewesenen Herausforderungen. Alleine zwischen den Jahren 2000 bis 2020 traten diverse virale Infektionen in Erscheinung, deren Ausbruch so gravierend war, dass sie auch in den Medien thematisiert wurden.<sup>1</sup> Durch die Globalisierung, dem damit verbundenen erhöhten Flug- und Schiffsverkehr in Kombination mit einer hohen Weltbevölkerung, die sich zunehmend in Ballungszentren aufhält, und die Übertragung von insbesondere diversen viralen Pathogenen durch Tröpfcheninfektion entwickelten sich einige davon zu Pandemien.<sup>2,3,4,5,6,7</sup> Die Bildung von Pandemien ist zudem begünstigt, wenn virale Infektionen über einen langen Zeitraum keine oder kaum Symptome zeigen, der Wirt jedoch bereits als Überträger dienen kann.<sup>8,9</sup> Die Eindämmung von Pandemien stellt enorme Anforderungen an Früherkennung, Organisation von Maßnahmen sowie an die zeitnahe Entwicklung und Evaluierung geeigneter Wirkstoffkandidaten.

Zu den in den Jahren 2000 bis 2020 aufgetretenen viralen Infektionen zählen unter anderem die Vogelgrippe (H5N1), die Schweinegrippe (H1N1), sowie die „echte Grippe“ mit Viren der Typen H1N1, H3N2, B/Yam, B/Vic und zudem in jüngster Zeit Covid-19.<sup>10,11,12,13,14</sup> Obwohl vereinzelt Fälle auftraten, in denen sich Menschen mit H5N1 infizierten, gilt die Transmission von Vogel zu Mensch sowie von Mensch zu Mensch als sehr ineffizient.<sup>15</sup> Insgesamt wurden weltweit lediglich 861 Fälle gemeldet, von denen allerdings 455 tödlich ausgingen.<sup>16</sup> Die Übertragung von Schwein zu Mensch und umgekehrt in Bezug auf die Schweinegrippe ist einer der Mechanismen, der zu genetischer Diversität der H1N1-Viren führt. Nach Übertragung auf den Menschen mutiert das Virus und wird leicht auf seinen ursprünglichen Wirt übertragen.<sup>17</sup> Ebenso konnte das Virus zwischen Menschen in ausreichendem Maß übertragen werden, sodass davon ausgegangen wurde, dass sich insgesamt ca. 20 % der Weltbevölkerung infizierten. Vermutlich erlagen dieser Infektionskrankheit allein im ersten Jahr bis zu 575000 Personen, wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden muss, da nicht alle Sterbefälle auf Schweinegrippe untersucht wurden.<sup>18</sup> Zu den bekanntesten Vertretern in Bezug auf die Übertragung von Mensch zu Mensch zählen die saisonal auftretende „echte Grippe“ sowie das erst kürzlich aufgetretene, neuartige Covid-19. Während die saisonale Grippe jährlich insbesondere während der Wintermonate bis zu 20 % der Weltbevölkerung infiziert und bis zu 650000 Todesopfer jährlich fordert, ist der Ausgang von Covid-19 noch ungewiss.<sup>19,20,13</sup> Die Symptome der genannten Erkrankungen sind allgemein sehr ähnlich. Überwiegend klagen Betroffene über Müdigkeit, Fieber, Husten,

## 2. Einleitung

---

Übelkeit und Gliederschmerzen, falls überhaupt Symptome auftreten. Im Fall von Covid-19 wurde zudem von einem Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns berichtet.<sup>21,22,13,23,24</sup>

Zu den bereits erwähnten viralen Erkrankungen kommen überwiegend auf Entwicklungs- und Schwellenländer begrenzte Erscheinungen. In den Jahren 2000 bis 2020 wurden immer wieder überwiegend in Afrika, Südostasien, Südamerika sowie Zentralasien Ausbrüche von u. a. Zika, Ebola, Poliomyelitis und Gelbfieber registriert.<sup>25,26,27,28</sup> Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung von Zika erfolgt überwiegend durch Körperflüssigkeiten wie Muttermilch, Blut und Sperma, wobei die Übertragung durch Geschlechtsverkehr nicht der Hauptübertragungsweg ist. Überwiegend wird das Virus durch eine Mücke der Spezies *Aedes aegypti* oder *Aedes albopictus* übertragen, die vorher Blut von einer infizierten Person aufgenommen hat.<sup>29,30</sup> Außerdem werden Mücken der Spezies *Aedes* sowie *Haemagogus* als Überträger des Gelbfiebers gesehen.<sup>31,32</sup> Als Ursprung von Ebola gelten infizierte Fledermäuse oder Affen, die beim Kontakt mit dem Menschen das Virus übertragen, woraufhin durch Körperflüssigkeiten eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung stattfindet.<sup>33,34</sup> Poliomyelitis wird üblicherweise durch Fäkalien oder Tröpfcheninfektion übertragen. Dadurch, dass die Erreger vergleichsweise widerstandsfähig sind, ist eine Kontamination des Abwassers denkbar. Aufgrund der Tatsache, dass Poliomyelitis sowohl vor dem Auftreten von Symptomen als auch bis zu zwei Wochen danach immer noch übertragbar ist, hat es das Potenzial, Pandemien auszulösen.<sup>35,36</sup>

Die Symptome der genannten Infekte sind grippeähnlich, unterscheiden sich jedoch auch vereinzelt. Es gilt als erwiesen, dass das Zika-Virus für Geburtsdefekte verantwortlich ist und sich sonst in Hautjucken, Ausschlag, Fieber, Kopf-, Augen- und Gliederschmerzen äußert.<sup>37,38,29</sup> Ein Großteil der Patienten, die mit Gelbfieber infiziert wurden, erholt sich von den einhergehenden grippeartigen Symptomen. Ein kleiner Teil erleidet hingegen einen starken Rückfall, der sich zunächst erneut in hohem Fieber äußert. Desweiteren werden innere Organe angegriffen, was mitunter zu inneren Blutungen führt. Den Rückfall überleben in der Regel 50 % der Betroffenen nicht.<sup>31,39</sup> Ebola unterscheidet sich in seinen Symptomen durch innere Blutungen, die teilweise auftreten.<sup>40,33</sup> Poliomyelitis ähnelt mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen ebenso einer gewöhnlichen Grippe, wobei bei einem kleinen Teil von 0.5 % der Patienten bleibende Schäden wie Lähmungen oder bei 4 % Folgen wie eine virale Meningitis zu erwarten sind.<sup>41,35</sup>

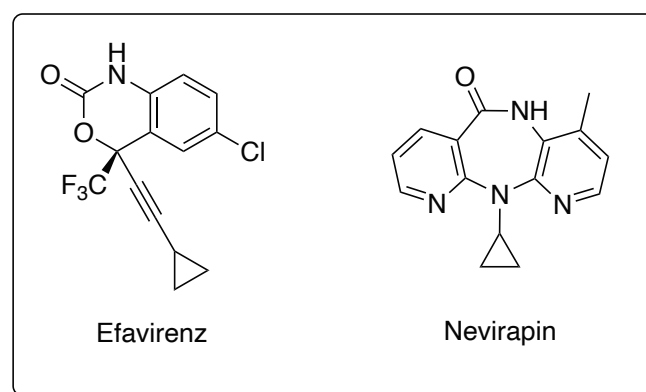
Der vermutlich bekannteste Vertreter der Viren ist nach wie vor das HI-Virus, welches sich weiterhin auf der ganzen Welt verbreitet und aufgrund seiner Folgeerkrankungen jedes Jahr Menschenleben fordert. So starben im Jahr 2019 etwa 690000 Menschen an Komplikationen

## 2. Einleitung

---

in Folge einer HIV-Infektion.<sup>42,43</sup> Auf der ganzen Welt lebten im Jahr 2019 etwa 38 Millionen Menschen, die mit HIV infiziert waren, wobei mit etwa 26 Millionen Menschen Afrika am stärksten betroffen war.<sup>44,43</sup> Obwohl die Sterblichkeitsrate sowie die Neuansteckungen durch Prävention sowie antiretrovirale Therapien jährlich sinken, wurden im Jahr 2019 weltweit etwa 1.7 Millionen Neuansteckungen verzeichnet.<sup>43</sup> Das Virus wird in der Regel durch Blut oder Körperflüssigkeiten wie Vaginalsekret oder Sperma übertragen, wohingegen Schweiß oder Speichel keine Übertragungsmöglichkeiten bieten. Symptome einer HIV-Infektion sind unspezifisch und reichen vor allem in der Anfangsphase von grippeartigen Symptomen bis hin zu bakteriellen Superinfektionen oder in der Endphase Tumoren, wobei Infizierte über Jahre hinweg ohne Komplikationen leben können.<sup>45,46</sup> Beim Ausbleiben einer Therapie führt schließlich sogar ein für gesunde Menschen harmloser Infekt zum Tod, da das Virus das Immunsystem unterdrückt. Dazu greift es die CD4-Zellen an, um sich zu vervielfältigen. Deren Zahl nimmt in Abhängigkeit einer frühen antiretroviralen Therapie kurz- oder langfristig kontinuierlich ab, wodurch das Immunsystem schließlich nachhaltig geschwächt wird.<sup>47,48,49</sup>

Eine zunehmende Herausforderung bei der Bekämpfung viraler Infektionen und Viren ist ihre Fähigkeit, Resistenzen gegen Arzneimittel zu entwickeln. Seit den 1990er Jahren wurden vermehrt Resistenzen des HI-Virus gegen antiretrovirale Pharmazeutika entdeckt. Mutationen im genetischen Code des Virus betreffen unter anderem die Reverse Transkriptase, sodass insbesondere NNRT-Inhibitoren wie Efavirenz oder Nevirapin inaktiv werden (**Abb. 1**). Von Mutationen sind allerdings auch Nucleosid-Analoga wie beispielsweise Zidovudin (AZT) betroffen, wenn sie dazu führen, dass Nucleosid-Analoga nicht mehr effektiv in Nucleinsäure-Stränge eingebaut werden oder aber aus einem Strang ausgebaut werden.<sup>50</sup>



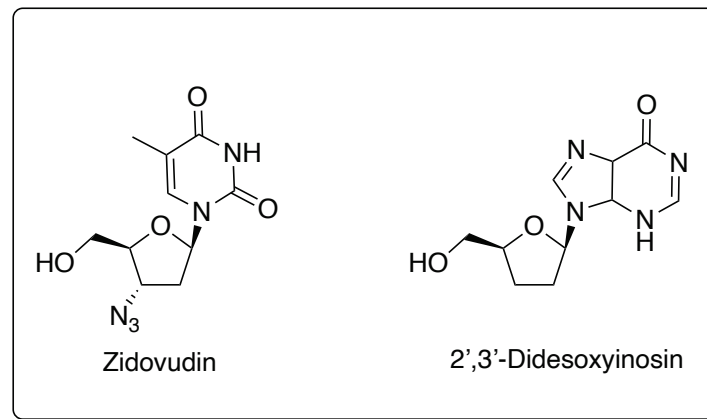
**Abb. 1:** Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Efavirenz und Nevirapin.

Häufige Mutationen in der Reverse Transkriptase betreffen Regionen, die für die Erkennung von Nucleotiden verantwortlich sind.<sup>51</sup> Während derartige Mutationen die Inkorporation bestimmter Antimetaboliten in den Strang erschweren und diese unwirksam machen, können sie jedoch auch dazu führen, dass andere Antimetaboliten wieder wirksam werden. So

## 2. Einleitung

---

zeigten Mutanten, die zuvor eine Resistenz gegenüber AZT entwickelt hatten und zunächst sensitiv gegenüber 2',3'-Didesoxyinosin (Danosin/ddI) waren, eine erneute Resistenzbildung, die diesmal ddI betraf. Die Mutation, die zur Resistenz gegenüber ddI führte, erhöhte hingegen die Wirksamkeit des AZT (**Abb. 2**).<sup>52</sup>



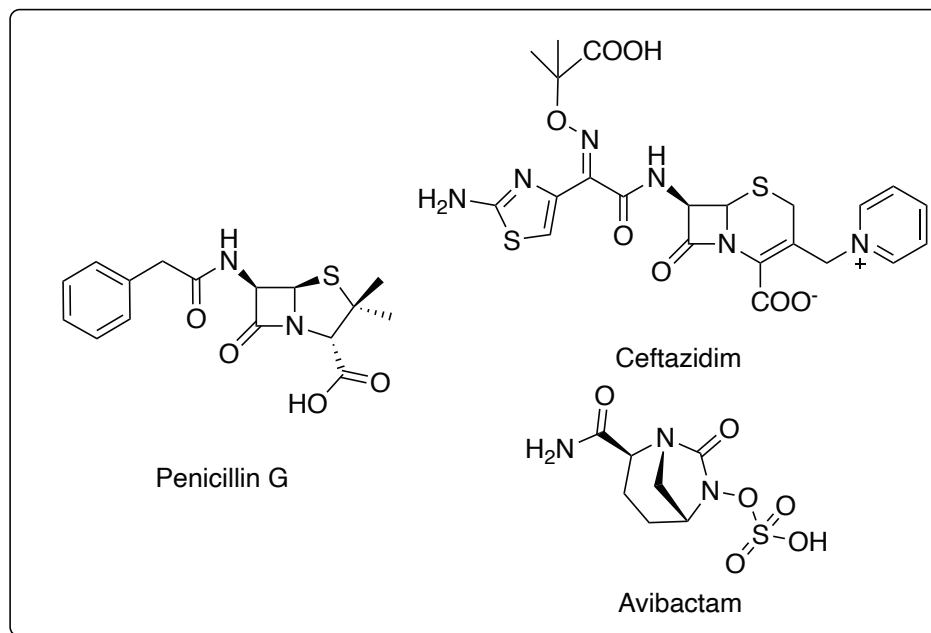
**Abb. 2:** Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Zidovudin (AZT) und 2',3'-Dideoxyinosin (ddI).

Eine weitere oftmals beobachtete Mutation betrifft die HIV-Protease.<sup>53,54</sup> Sie ist bedeutend im Replikationszyklus des Virus, da sie zur Reifung der gag-Proteine beiträgt. Die gag-Proteine werden im Lebenszyklus des HI-Virus zunächst synthetisiert und durch proteolytische Spaltung an mehreren Stellen der gag-Proteine werden konformative Änderungen der Virionen erreicht, die erst zu einem infektiösen Virion führen.<sup>55</sup> Aufgrund ihrer Rolle im Replikationszyklus wurde sie als interessantes Target angesehen und es wurden zunächst Hoffnungen in sie gesetzt, dass sie weniger mutationsanfällig als die Reverse Transkriptase sein würde. Es zeigte sich, dass auch eine Vielzahl an Mutationen die Protease betreffen. Es waren alleine 46 Mutationen an 26 Positionen für die HIV-1-Protease bekannt. Von den Mutanten war etwa die Hälfte gegenüber einer Vielzahl zugelassener Proteasehemmer resistent.<sup>56</sup> Durch Austausch bereits einer einzelnen Aminosäure kann beispielsweise die Schnittstelle bei der Prozessierung des gag-Proteins verändert werden. Problematisch sind derartige Mutationen allgemein, weil sie auch bei Viren unbehandelter Patienten auftraten.<sup>57</sup> Generell treten Mutationen bei behandelten Patienten zunächst an der aktiven Bindungsstelle der Inhibitoren auf und über einen längeren Zeitraum schließlich auch an anderen Stellen, um mitunter den Aktivitätsverlust des Proteins im Rahmen seiner Evolution auszugleichen.<sup>58,59</sup> Die Ausbildung viraler Resistenzen ist nicht alleine auf das HI-Virus beschränkt, obgleich es als das prominenteste Beispiel für Mutationen gilt. Auch Hepatitis-, Herpes und gewöhnliche Influenza-Viren zeigen immer häufiger Resistenzen, deren genetische Ursache spätestens seit den 1990er Jahren genauer erforscht wird.<sup>60,61,62,63</sup>

## 2. Einleitung

Derartige Resistenzbildungen verringern die Zahl der zugelassenen Medikamente für eine wirksame Behandlung kontinuierlich.

Neben der schnellen Verbreitung viraler Krankheiten konnte festgestellt werden, dass mit zunehmender Zahl etablierte Antibiotika und Antimykotika ihre Wirkung gegen Bakterien und Pilze verlieren, was ebenso auf eine Resistenzbildung dieser Keime zurückzuführen ist. Kritiker gehen davon aus, dass sich die Menschheit in ein post-antibiotisches Zeitalter bewegt, in dem Menschen wie in früheren Zeitaltern wieder durch Mikroorganismen zu Tode kommen, die dank der modernen medizinischen Forschung bisher als harmlos galten.<sup>64,65</sup> Bereits ein Jahr nach der Einführung des Penicillins im Jahr 1941, welche das „antibiotische Zeitalter“ einleitete, wurden erste Resistenzen des Bakteriums *Staphylococcus aureus* entdeckt. In den Jahren 1967 und 1976 konnten erstmalig mit *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria gonorrhoeae* weitere nicht mehr zu behandelnde Vertreter isoliert werden. Obwohl seitdem immer wieder neue Antibiotika den Markt erreichten, nahm die Zahl schwer zu behandelnder Keime kontinuierlich zu. Mitunter konnten bei Ceftazidim-Avibactam kurz nach Markteinführung bereits Resistenzen ausgemacht werden (**Abb. 3**).<sup>66</sup>



**Abb. 3:** Penicillin G, Ceftazidim und Avibactam.

Die WHO listet derzeit zwölf Bakterienarten, für deren Bekämpfung neue Mittel benötigt werden. Im Fall von *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacteriaceae* wird die Lage sogar als kritisch eingestuft.<sup>67</sup> Mit Resistenzen werden allerdings ebenso Pilze der Spezies *Candida* sowie *Aspergillus* in Verbindung gebracht.<sup>68</sup>

## 2. Einleitung

---

Die WHO schätzt, dass jedes Jahr etwa 700000 Menschen an den Folgen einer Infektion mit multiresistenten Keimen versterben, wobei typische Hot Spots Krankenhäuser sind.<sup>69,70</sup>

Die Symptome einer bakteriellen Infektion fallen je nach Schwere des Befalls, der Art des Keims und der Lokalisation im Körper unterschiedlich aus. So sind Erreger wie *Mycobacterium tuberculosis* als Auslöser für die nach ihnen benannte Krankheit Tuberkulose bekannt. Erkrankungen betreffen jedoch auch weniger direkt mit den Erregern in Verbindung gebrachte Symptome wie Magen- und Darmkarzinome.<sup>71</sup> Gelangen Bakterien über offene Wunden in den Blutkreislauf können sie mit Fieber und Kopfschmerzen typische Grippesymptome auslösen, die sich in Schwellungen um den Wundherd herum bis hin zu einer Blutvergiftung oder sogar Meningitis steigern können. Weitere typische mit Bakterien assoziierte Krankheiten sind Lungenentzündungen.<sup>72,73</sup> Daneben existieren noch Keime, die Toxine produzieren und damit potenziell schädlich für den Menschen sind. Ein typisches Beispiel ist das Botulinum-Toxin von *Clostridium botulinum*.<sup>74</sup> Wie die Symptome einer bakteriellen Infektion abhängig von der Lokalisation sind, trifft dies auch auf fungale Infekte zu. Ein invasiver Befall mit *Candida auris* oder *Candida albicans* ist aufgrund der ähnlichen Symptome schwer von einer invasiven bakteriellen Infektion zu unterscheiden. Typische Symptome bei Eintritt in den Blutkreislauf und zunächst mildem Verlauf sind Schüttelfrost und Fieber, die sich dann wie im Fall der Bakterien deutlich verschlimmern können.<sup>75,76,77</sup>

Wie bei Viren haben sich auch im Fall der Bakterien und Pilze Resistenzmechanismen entwickelt, die viele kommerziell erhältliche Antibiotika entweder unwirksam gemacht oder ihre Wirksamkeit deutlich vermindert haben. Zu den regulären Strategien von Mikroorganismen zur Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen gehören insbesondere die Mutation des Targets, Efflux durch Transporter wie die ATP-binding cassette (ABC) bzw. verminderte Aufnahme eines Wirkstoffes oder dessen Inaktivierung durch Modifikation. Darüberhinaus mindern eine Überexpression eines Targets sowie die Bildung von Biofilmen, die die Aufnahme hemmen, die Wirkung eines Antibiotikums. Der tatsächlich zu Grunde liegende Mechanismus ist immer vom Mikroorganismus sowie von Eigenschaften wie beispielsweise der Beschaffenheit der Zellmembran abhängig. Je nach Organismus können sich die zu Grunde liegenden Mechanismen selbst innerhalb einer Kategorie deutlich unterscheiden.<sup>78,79,80</sup>

Neben Mikroorganismen und Viren ist die Erforschung und Behandlung von Krebs allgemein von Bedeutung. Gemäß der WHO wurden im Jahr 2018 erneut etwa 18 Millionen Neuerkrankungen diagnostiziert und darüberhinaus waren etwa 10 Millionen Tote zu verzeichnen. Dabei liegt die Wahrscheinlichkeit für Männer an Krebs zu erkranken bei etwa

## 2. Einleitung

---

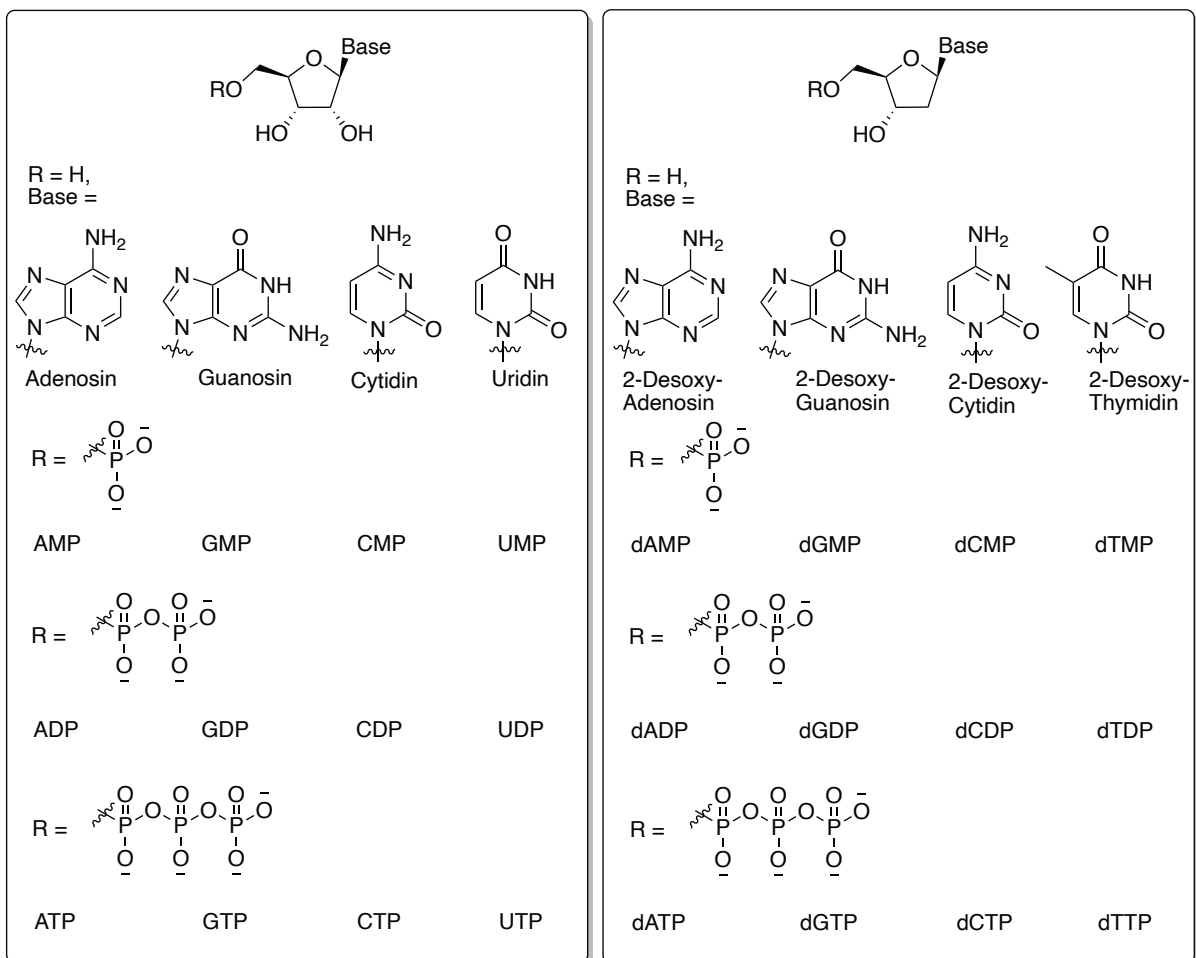
20 % wohingegen die Wahrscheinlichkeit bei Frauen mit etwa 17 % geringfügig niedriger ist.<sup>81</sup> Eine allgemein zu beobachtende Entwicklung ist, dass die Neuerkrankungen tendenziell jedes Jahr steigen. So wurde für das Jahr 2000 von etwa 10 Millionen neuen Fällen sowie etwa 6 Millionen Toten ausgegangen, wohingegen im Jahr 2012 bereits 14 Millionen neue Fälle und etwa 8 Millionen Tote zu verzeichnen waren.<sup>82,83</sup> Der Anstieg der Fälle wird auf die wachsende Weltbevölkerung sowie den stetig wachsenden Anteil der älteren Bevölkerungsschichten zurückgeführt. Es ist erwiesen, dass mit zunehmendem Alter auch die Prävalenz von Krebserkrankungen zunimmt. So war mehr als die Hälfte der Krebserkrankungen im Jahr 2009 auf Menschen ab einem Alter von 65 Jahren zurückzuführen. Ab einem Alter von 40 bis 50 Jahren steigt auch sehr deutlich die Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 10 bis 20 Jahre an Krebs zu erkranken.<sup>84</sup> Am verbreitetsten sind dabei Lungen- sowie Brustkrebs mit jeweils 2 Millionen Fällen im Jahr gefolgt von Colorektalkarzinomen (1.8 Millionen), Prostata- (1.3 Millionen), Haut- und Magenkrebs (je 1 Millionen). Als Hauptrisikofaktoren zu erkranken werden insbesondere der Gebrauch von Alkohol, Tabak, ungesunde Ernährungsgewohnheiten sowie mangelnde Bewegung angeführt. Als weitere Risikofaktoren werden Infektionen mit Pathogenen wie *Helicobacter pylori*, sowie humanen Papillomviren angesehen.<sup>85</sup> Wie Viren und Bakterien haben auch Tumore Mechanismen entwickelt, um einer Behandlung durch Chemotherapeutika zu entgehen. Die Mechanismen ähneln dabei mitunter jenen von Mikroorganismen. So werden teilweise nach Gabe von Medikamenten Targets mutiert oder Targets überexprimiert, sodass deutlich höhere Wirkstoffdosen verabreicht werden müssen. Außerdem werden die Wirkstoffe einfach ausgeschleust oder nicht aufgenommen bzw. chemisch modifiziert, sodass sie ihre Wirksamkeit verlieren. Für Tumore spezifisch wurde zudem eine beschleunigte DNA-Reparatur sowie eine Hemmung der Apoptose beobachtet.<sup>86,87,88</sup>

Nach wie vor können die meisten Infektionen gut behandelt werden. Es ist jedoch, wie die Vergangenheit gezeigt hat, absehbar, dass neue resistente Erreger bzw. Erkrankungen auftreten und erneut Menschenleben fordern. Daher ist es umso wichtiger einerseits die zu Grunde liegenden Mechanismen der Resistenzbildung genau zu untersuchen. Andererseits ist es genauso wichtig Substratbibliotheken aus Wirkstoffen aufzubauen, und Synthesemethoden zu entwickeln, um frühzeitig Medikamente zur Verfügung zu haben, die schnell in großem Maßstab dargestellt werden können. Als interessantes Strukturmotiv haben sich Nucleoside und ihre Analoga etabliert. Aufgrund ihrer Vielzahl von Funktionen ist nicht ausgeschlossen, dass sie auch in Zukunft ein verbreitetes Strukturmotiv bleiben und sich möglicherweise sogar in neuen Therapiebereichen abseits der Bekämpfung von malignen Zellen sowie Pathogenen etablieren.

## 3. Kenntnisstand

### 3.1 Nucleoside, Analoga und ihre Funktionen

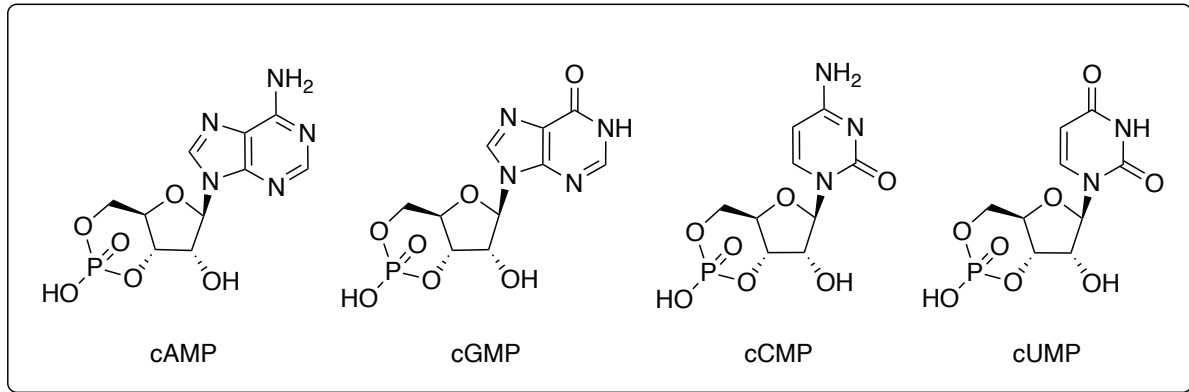
Nucleoside bestehen aus einem 2-Desoxyribose- oder einem Ribose-Rückgrat abhängig davon, ob es sich um DNA- oder RNA-Nucleoside handelt. Diese Zuckerfragmente sind *N*-glykosidisch mit Purin- bzw. Pyrimidin-Basen verbunden. Sowohl DNA-Nucleoside als auch RNA-Nucleoside verwenden mit Adenin und Guanin dieselben Purin-Basen und mit Cytosin dieselbe Pyrimidin-Base. Sie unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung allerdings neben der 2'-OH-Gruppe auch in einer Pyrimidin-Base. So wird für RNA Uracil verwendet und für DNA Thymin. Durch Verknüpfung über eine Phosphat-Brücke zwischen der 5'-OH-Gruppe und der 3'-OH-Gruppe eines weiteren Bausteins werden ganze Stränge gebildet. Man spricht von Nucleinsäuren. Nucleotide sind gemeint, wenn eine freie Hydroxy-Gruppe eines Nucleosids mit einem Mono-, Di-, oder Triphosphat-Rest verbunden ist. Beispielhaft können in der homologen Reihe AMP, ADP sowie ATP angeführt werden (**Abb. 4**).<sup>89</sup>



**Abb. 4:** Übersicht über RNA- und DNA-Nucleoside und -Nucleotide.

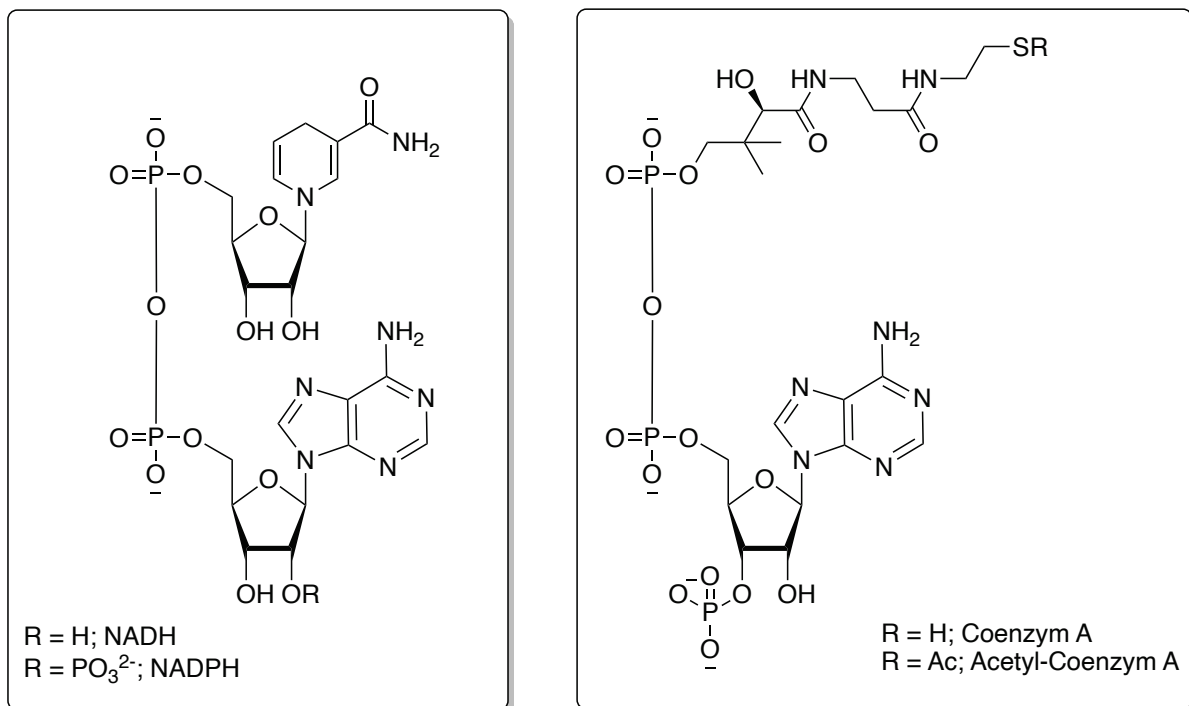
### 3. Kenntnisstand

Neben diesen Formen, in denen der Phosphat-Rest über eine einzelne Ester-Bindung an den Zucker-Rest gebunden ist, sind auch cyclische Nucleotid-Phosphate bekannt, bei denen ein Phosphat-Rest über zwei Ester-Bindungen mit dem Zucker-Rest verbunden ist. Vertreter dieser Reihe sind cAMP, cCMP, cGMP sowie cUMP (**Abb. 5**).<sup>90,91</sup>



**Abb. 5:** Gängige, im Stoffwechsel vorkommende cyclische Nucleotide.

Weitere Verbindungen, in denen zumindest ein struktureller Bestandteil Nucleoside sind, sind Vertreter wie NADH, NADPH und Coenzym A bzw. Acetyl-Coenzym A (**Abb. 6**).<sup>92,93,94,95</sup>



**Abb. 6:** NAD(P)H und (Acetyl-)Coenzym A.

### 3. Kenntnisstand

---

Zu den bekanntesten Aufgaben der Nucleoside und Nucleotide gehört vermutlich ihre Rolle als Speichermedium des genetischen Codes in Form von DNA sowie RNA als Zwischenprodukt bei der Proteinbiosynthese.<sup>96,97</sup> Bei dem bekanntesten Mononucleotid handelt es sich wahrscheinlich um Adenosin-Triphosphat, welches neben seiner Funktion als RNA-Baustein auch noch als universelle Energiewährung des Stoffwechsels bekannt ist.<sup>98</sup> Die Aufgaben der Mononucleotide als simple Bausteine und Energiebereitsteller zu beschreiben wäre allerdings zu kurz gegriffen. Die einfachen Nucleoside und Nucleotide werden mit den unterschiedlichsten Wirkungen in Verbindung gebracht, von denen einige exemplarisch aufgezeigt werden sollen. Den Purin-Nucleosiden Adenosin und Guanosin werden neuroprotektive Wirkungen zugeordnet, die mitunter durch die Wirkung als Signalmolekül und die daraus resultierende Aufnahme von Neurotransmittern in Zellen erfolgen soll.<sup>99,100,101</sup> Guanosin soll möglicherweise sogar im DNA-Strang in der Lage sein, reaktive Sauerstoffspezies abzufangen.<sup>102</sup> Die Rolle des Adenosins und seiner Rezeptoren wurde zudem im Hinblick auf Gedächtnisleistung und auf Schlaf untersucht.<sup>103,104,105,106</sup> Die Rolle des Uridins im Glukosestoffwechsel bei der Synthese des Glykogens ist schon länger bekannt sowie die des Thymidin-Triphosphats im Kennedy-Stoffwechselweg im Hinblick auf die Bildung von Membranlipiden.<sup>107,108,109</sup> Analoga wie die Redoxpaare NAD(P)H/NAD(P)<sup>+</sup> sind in pflanzlichen und tierischen Zellen als Elektronenakzeptoren bzw. Elektronendonoren sowie als Hydridakzeptoren und -donoren bekannt. NADH ist ein wichtiger Cofaktor für diverse Oxidoreduktasen und wirkt ebenso als Elektronenüberträger in der Atmungskette.<sup>110,92</sup> Acetyl-Coenzym A und NADPH sind u. a. bedeutende Cofaktoren bei der Fettsäure- sowie der Steroid-Biosynthese, wobei Acetyl-CoA die C2-Einheiten liefert und NADPH über die  $\beta$ -Ketoacyl-ACP-Reduktase sowie die Enoyl-ACP-Reduktase an das intermediär gebildete Acetacetyl-Fragment bzw. das in einem späteren Schritt gebildete Michael-System Hydridionen liefert.<sup>111,95</sup>

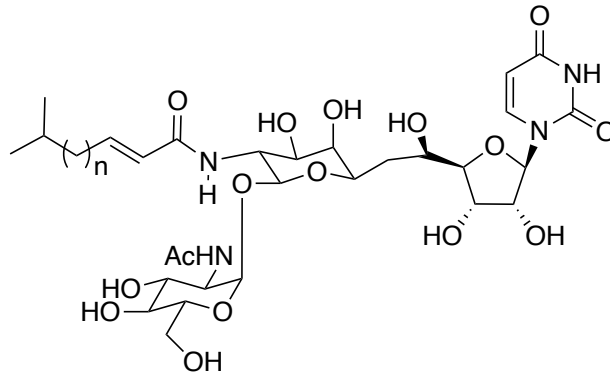
#### 3.2 Natürliche und synthetische Analoga und deren Wirkungsweisen

Neben den gängigen Vertretern der Nucleoside und Nucleotide sind noch einige weitere Derivate sowohl in der belebten Natur als auch synthetische, pharmazeutische Erzeugnisse bekannt. Insbesondere Uridin-Nucleoside sind unter den komplexer aufgebauten, antibiotisch wirksamen Naturstoffen bekannt. Hier ist u. a. Tunicamycin zu nennen, welches überwiegend aus einem Gemisch der Derivate A bis D besteht. Strukturell sind diese Derivate sehr ähnlich aufgebaut. Sie bestehen aus einem Uridin-Fragment, dessen C5-Atom über eine C-C-Bindung mit dem C6-Atom des 6-Desoxy-2-galactosamin-Fragments verbunden ist. Dieses Fragment ist  $\beta$ -O-glykosidisch über sein anomeres Sauerstoffatom mit

### 3. Kenntnisstand

---

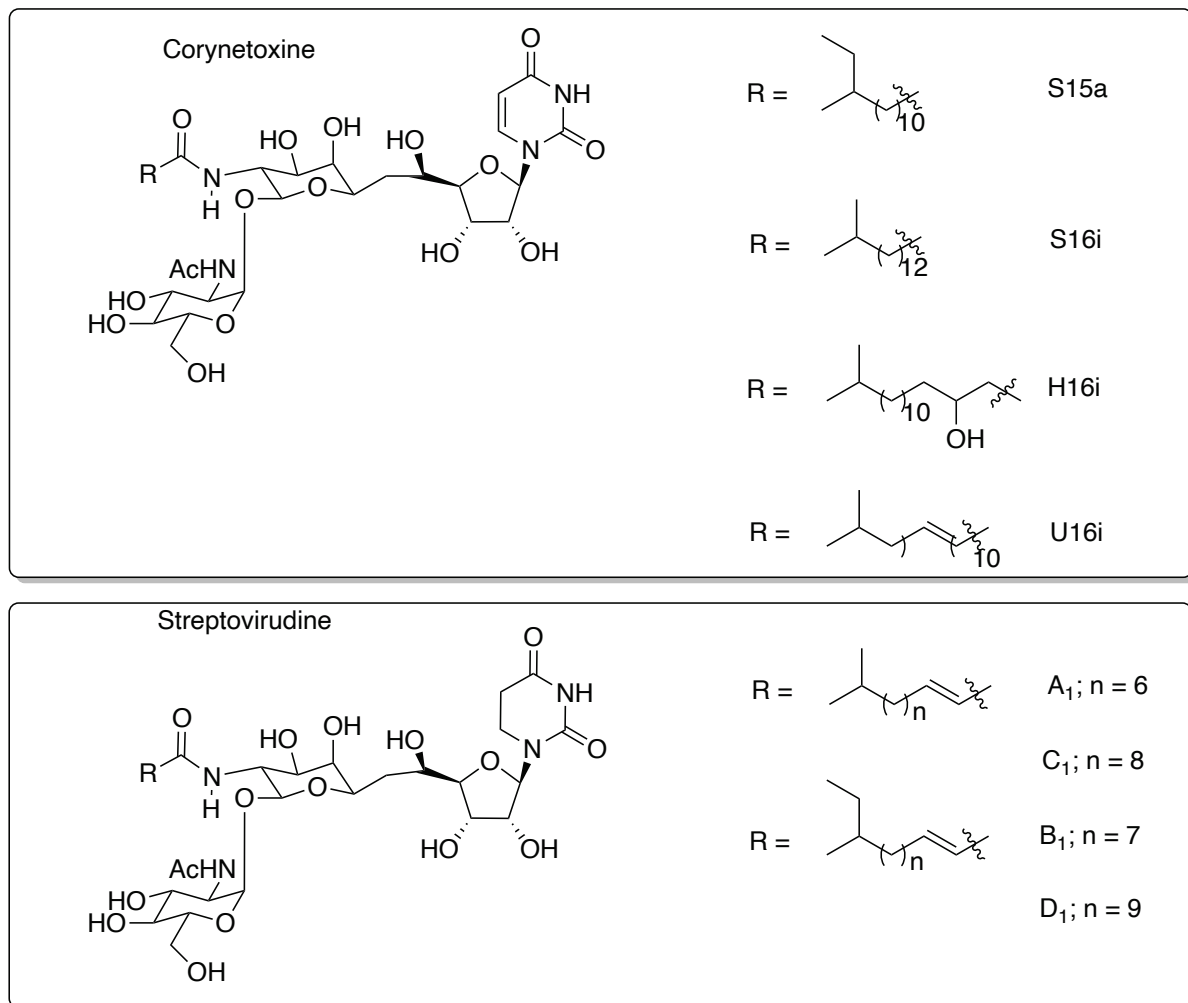
dem anomeren Zentrum des *N*-Acetylglucosamins verbunden, welches eine  $\alpha$ -Konfiguration einnimmt. Die Derivate unterscheiden sich lediglich in der Zusammensetzung ihres Fettsäurerestes (**Abb. 7**).<sup>112</sup> Die Verbindungen wurden erstmals aus *Streptomyces lysosuperificus* isoliert, können jedoch auch von anderen Mikroorganismen synthetisiert werden, zu denen *Streptomyces chartreusis* und *Streptomyces clavuligerus* gehören.<sup>113,114,115</sup>



**Abb. 7:** Tunicamycin-Grundgerüst (n= 8-11 Tunicamycin A-D).

Tunicamycin hat sich als potenter Wirkstoff zur Bekämpfung von gram-positiven Bakterien erwiesen. Seine Wirkungsweise beruht auf der Hemmung der Phospho-*N*-acetylmuramoylpentapeptidtranslokase, welche für die Zellwandsynthese bedeutend ist. Es ist ein effektiver Glykosylierungshemmer und weist eine starke Neurotoxizität auf. Es hat daher keine therapeutische Bedeutung.<sup>116,117,118</sup> Strukturell ähnlich sind die Corynetoxine, bei denen es sich um weitere Derivate der Uridin- bzw. Tunicamin-Klasse handelt. Sie unterscheiden sich ebenso lediglich in der *N*-Acylseitenkette des Galactosamin-Restes der Tunicamin-Einheit. Die *N*-Acylseitenketten weisen wie bei den Tunicamycinen unterschiedliche Kettenlängen auf. Ihre strukturelle Vielfalt ist aufgrund der Verwendung ungesättigter, in  $\alpha$ -Position hydroxylierter sowie unterschiedlich verzweigter Seitenketten jedoch größer. Die Streptovirudine sind schließlich eine weitere verwandte Klasse, die sich überwiegend der Seitenketten der Tunicamycin-Derivate bedienen, allerdings teilweise mit einem 5,6-Dihydrouracil verknüpft sind (**Abb. 8**).<sup>119</sup>

### 3. Kenntnisstand



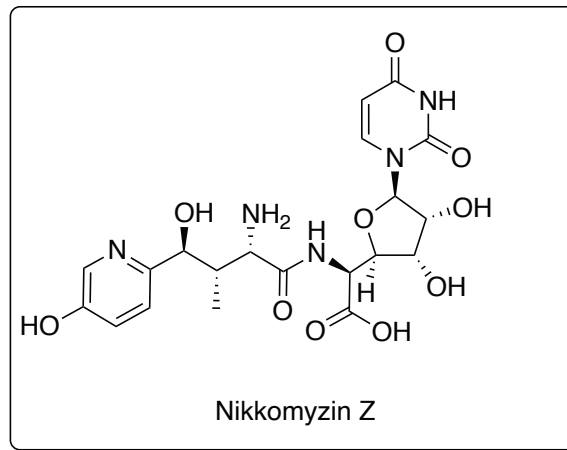
**Abb. 8:** Beispielhafte Darstellung einiger Corynetoxine und Streptovirudine.

Die Corynetoxine können ebenso neurologische Störungen auslösen, die auf die Zerstörung von Blutgefäßen im Kleinhirn zurückzuführen sind. Daneben sind sie ein potentes Lebertoxin, welches eine enorm hohe Halbwertszeit hat und sich im Blut akkumulieren kann. Sie werden mit der Giftigkeit des Steif-Lolchs (*Iolium rigidum*) in Verbindung gebracht, wenn dieser mit Bakterien der Gattung *Corynebacterium rathayi* befallen ist, und eignen sich daher auch nicht für therapeutische Anwendungen.<sup>120,121</sup>

Ebenso aus einem Uridin-Gerüst bestehen Verbindungen der Nikkomycin-Klasse, die sich als wirksame Antimykotika erwiesen haben (**Abb. 9**). Nikkomycin Z wurde aus *Streptomyces tendae* isoliert und zeigt eine antimykotische Wirkung gegen endemische Pilzkrankungen, zu denen insbesondere der Befall der Lunge mit Kokzidioidomykose zählt. Es wirkt dabei als Chitin-Synthase-Hemmer und verhindert den Aufbau der Pilz-Zellwand.<sup>122</sup> Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Wirkstoff zuteil, da er als Kombinationspräparat mit Micafungin eine Möglichkeit bietet Mikroorganismen wie *Candida albicans* und *Candida parapsilosis* zu

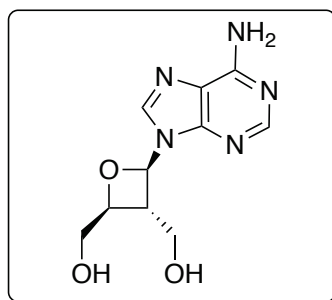
### 3. Kenntnisstand

bekämpfen.<sup>123,124</sup> Es konnten zudem noch weitere verwandte Uridin-Nucleoside mit hoher Komplexität isoliert werden, die mitunter mit Aminosäuren sowie Lipiden verknüpft waren und aufgrund unterschiedlicher antibakterieller Wirkungen als potenzielle Wirkstoffe angesehen werden.<sup>125,126,127</sup>



**Abb. 9:** Natürlich vorkommendes, antimykotisches Nucleosid Nikkomycin Z.

Neben den zuvor beschriebenen komplexen Nucleosid-Analoga sind auch einfachere Derivate aus der Natur isoliert worden. So wurde mit Oxetanocin A aus *Bacillus megaterium* ein Derivat gewonnen, das statt eines Zuckerfragmentes über einen Vierring *N*-glykosidisch mit Adenin verbunden ist. Der Oxetan-Ring weist dabei keine einfache Hydroxygruppe auf sondern verfügt über zwei zueinander *trans*-positionierte Hydroxymethylgruppen (**Abb. 10**). Oxetanocin A zeigt Effekte gegen das Humane Cytomegalovirus sowie *Herpes simplex* Viren.<sup>128,129</sup> In einer weiteren Studie konnte ebenso nachgewiesen werden, dass durch Gabe von Oxetanocin A, die Infektion der T-Zellen durch HI-Viren gehemmt wird.<sup>130,131</sup>



Oxetanocin A

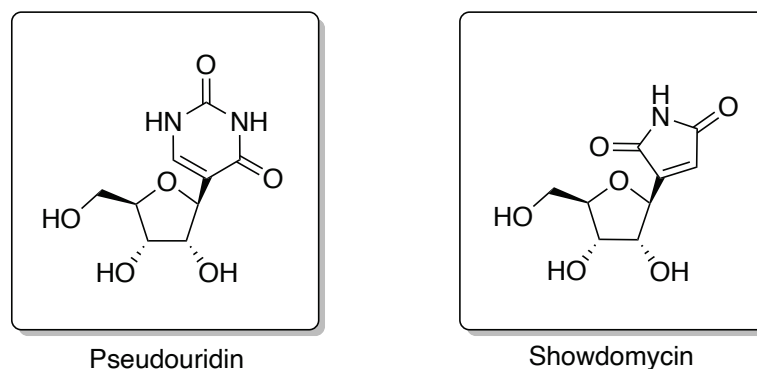
**Abb. 10:** Beispielhaftes, in der Natur vorkommendes Vierring-Nucleosid-Analogen.

Ein besonderes Merkmal hinsichtlich seiner Bindungssituation zeigt Pseudouridin. Im Gegensatz zu Uridin, welches *N*-glykosidisch über sein *N1*-Atom an das anomere

### 3. Kenntnisstand

---

Kohlenstoffzentrum des Zuckerfragments gebunden ist, weist Pseudouridin eine Verknüpfung über das C5-Atom auf. Diese Modifikation ist nur in RNA-Strängen und nicht in einzelnen Nucleosiden oder Nucleotiden zu finden und wird durch das Enzym Pseudouridin-Synthase katalysiert. Während die Funktion der Pseudouridine noch nicht vollständig geklärt werden konnte, wurde bisher zumindest ein stabilisierender Effekt auf die Tertiärstruktur der tRNA nachgewiesen.<sup>132,133</sup> Eine ähnliche Bindungssituation wie in Pseudouridin zeigt sich in Showdomycin, welches erstmals aus dem Organismus *Streptomyces showdoensis* isoliert wurde.<sup>134</sup> Ein deutlicher Unterschied besteht jedoch darin, dass der Glykosyl-Rest nicht mit einer gewöhnlichen Purin- oder Pyrimidin-Base verknüpft ist sondern C-glykosidisch mit einer Maleinimid-Einheit (**Abb. 11**). Die Verbindung verfügt somit über ein Michael-System, welches bevorzugt von Thiolgruppen in Enzymen angegriffen werden kann. Durch die Inaktivierung entsprechender Enzyme wird der Aufbau von Proteinen und Nucleinsäuren gehemmt. Daraus resultieren die beobachtete Cytotoxizität sowie die bakteriostatischen Eigenschaften der Verbindung.<sup>135</sup>

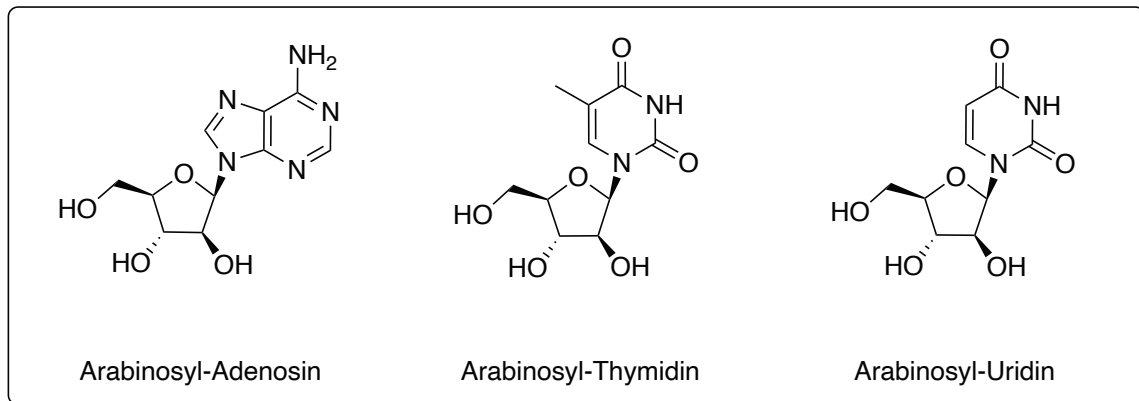


**Abb. 11:** Natürliche C-glykosidisch gebundene Nucleosid-Analoga.

Als reiche Quelle für Nucleosid-Analoga erwies sich der Ozean. So wurde bereits im Jahr 1950 über die Isolation von Spongothymidin aus getrockneten Schwämmen der Gattung *Cryptotethia* berichtet.<sup>136</sup> Im Jahr 1955 folgte das Spongouridin. Besonders an diesen Verbindungen ist die Konfiguration des C2-Stereozentrums der Zuckereinheit. Es handelt sich beim Glykosylrest um eine Arabinose statt einer Ribose.<sup>137</sup> Jahre später konnte mit Spongoadenosin ein weiteres Derivat aus der Korallenart *Eunicella cavolini* isoliert werden (**Abb. 12**). Spongoadenosin wurde interessanterweise bereits im Jahr 1960 synthetisch dargestellt.<sup>138,139</sup> Die Verbindung zeigte virostatistische Eigenschaften gegenüber humanen Herpesviren, wodurch auch der potenzielle pharmakologische Nutzen weiterer Vertreter in den Vordergrund rückte. Arabinosylthymidin zeigte gegenüber *Herpes simplex* Viren Wirkung, wohingegen diese im Fall des Spongouridins bei verschiedenen Stämmen

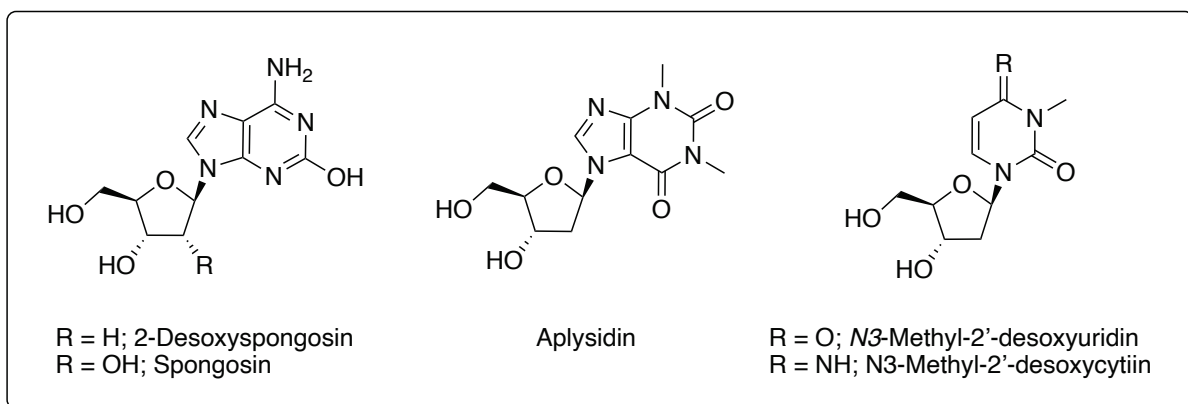
### 3. Kenntnisstand

zehnfach geringer ausgeprägt war. Für Spongthymidin konnte in Bezug auf den Wirkmechanismus eine Hemmung der viralen DNA-Replikation nachgewiesen werden.<sup>140,141</sup>



**Abb.12:** Marine Arabinosylnucleoside.

Neben den Arabinosiden zeigte die Natur auch die Verwendung von 2-Desoxyribose oder Ribose, die mit ungewöhnlichen Purin- und Pyrimidin-Basen verknüpft wurden. So konnten neben einem Derivat in Form von  $\beta$ -D-(2-Methoxyadenosyl)-2-desoxyribose auch ein Ribose-Derivat isoliert werden.  $\beta$ -D-(2-Methoxyadenosyl)-2-desoxyribose, welches auch als 2-Desoxy-Spongosin bekannt ist, konnte nachdem es bereits synthetisch dargestellt wurde auch aus Schwämmen der Ordnung *Hadromerida* zusammen mit Spongosin isoliert werden. 2-Desoxyspongosin zeigt inhibitorische Aktivität gegenüber den Leukämie-Zellen L-1210.<sup>142,143</sup> Aplysidin ist ein Nucleosid, welches stark an Koffein erinnert. Statt einer Methylgruppe trägt der Theophyllin-Rest an der N7-Position eine 2-Desoxyribose. Es konnte erstmals aus Schwämmen der Ordnung *Aplysina* isoliert werden.<sup>144</sup> Einige Variationen in Bezug auf die Base machten sich in simplen Methylierungen der N3-Position bemerkbar. N3-Methyl-2'-desoxyuridin und N3-Methyl-2'-desoxycytidin konnten aus *Gedeo baretii* gewonnen werden (**Abb. 13**).<sup>145</sup>

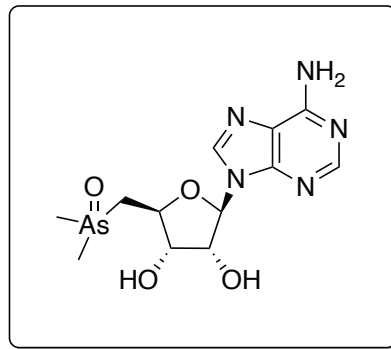


**Abb. 13:** Marine 2-Desoxynucleoside.

### 3. Kenntnisstand

---

Eine Kuriosität im Vergleich zu den anderen Vertretern stellt 5'-Desoxy-5'-dimethylarsinyladenosin dar. Statt einer Hydroxygruppe oder einer gängigen Substitution an der 5'-Position wie ein Schwefel- oder Wasserstoffatom trägt es einen Dimethylarsin-Rest (**Abb. 14**). Vermutlich wird es nach Aufnahme von Arsenat durch Muscheln der Ordnung *Tridacna maxima* biosynthetisch mittels S-Adenosyl-Methionin dargestellt.<sup>146</sup>



5'-Desoxy-5'-dimethylarsinyladenosin

**Abb. 14:** Marines Nucleosid mit Arsenmotiv.

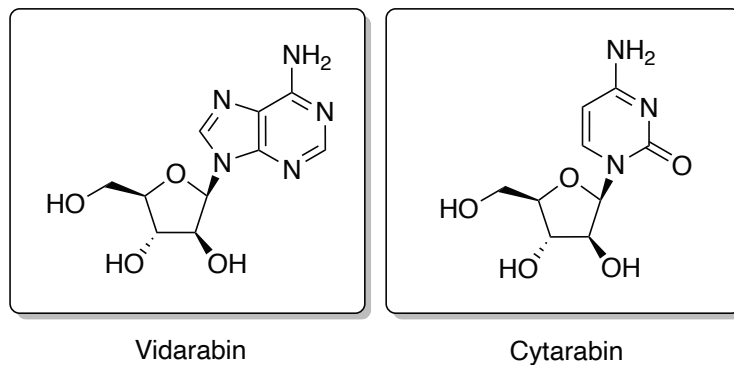
Inspiziert durch die pharmakologisch wertvollen Eigenschaften einiger Nucleoside, setzte ein neuer Forschungszweig ein, der diverse teilweise kommerziell sehr erfolgreiche Wirkstoffe hervorbrachte. In Bezug auf die strukturelle Vielfalt synthetischer Nucleoside sind kaum Grenzen gesetzt. Angefangen bei modifizierten Nucleobasen über unnatürliche Konfigurationen einzelner Stereozentren, Ringgrößen-Variationen, der Substitution einzelner Wasserstoff- und Sauerstoffatome durch fremde Substituenten sind einige Vertreter bekannt, die nachfolgend beispielhaft abgehandelt werden sollen. Ihr Wirkmechanismus basiert häufig auf der Überführung in ein Triphosphat durch virale Enzyme und der anschließenden kompetitiven Hemmung der entsprechenden DNA- oder RNA-Polymerasen sowie auf dem Einbau in die virale DNA oder RNA.

Die Isolation der Arabinosyl-Nucleoside Arabinosyl-Adenosin, Arabinosyl-Uridin und Arabinosyl-Thymidin sowie ihre mitunter vielversprechenden Wirkungen in Bezug auf die Replikation einiger Virenstämme rückte das Interesse der verbleibenden, natürlichen DNA- und RNA-Basen mit Arabinosyl-Rückgrad in den Fokus. Arabinosyl-Cytidin wurde schließlich im Jahr 1969 unter dem Markennamen Cytarabin von der FDA zugelassen.<sup>147</sup> Es zeigt eine Breitbandwirkung gegenüber einer Vielzahl von Krebsarten und wurde mittlerweile sogar von der WHO in die Liste der unentbehrlichen Medikamente aufgenommen.<sup>148,149,150</sup> Neben Cytarabin wurde auch Arabinosyl-Adenosin im Jahr 1976 unter dem Namen Vidarabin zur Behandlung von Herpesinfektionen zugelassen (**Abb. 15**).<sup>151</sup> Beide Nucleoside wirken, indem sie zunächst durch Enzyme in ihre aktiven Triphosphate überführt werden und

### 3. Kenntnisstand

---

anschließend DNA-Polymerasen hemmen ohne auch RNA-Polymerasen zu inhibieren. Zu einem kleinen Teil werden sie auch in den DNA-Strang eingebaut, wo sie dann durch ihre andersartige Konformation als Strang-Brecher wirken können.<sup>152,153</sup> Für Cytarabin wurde zudem festgestellt, dass ein weiterer zu Grunde liegender Mechanismus in der Verringerung der Konzentration an Desoxycytidinphosphaten sowie die Erhöhung der AMP-Konzentration liegen könnte. Durch eine Erhöhung der AMP-Konzentration werden AMP-Kinasen moduliert, die über eine Signal-Kaskade unter anderem die Apoptose sowie die Tumorsuppression kontrollieren.<sup>150</sup>



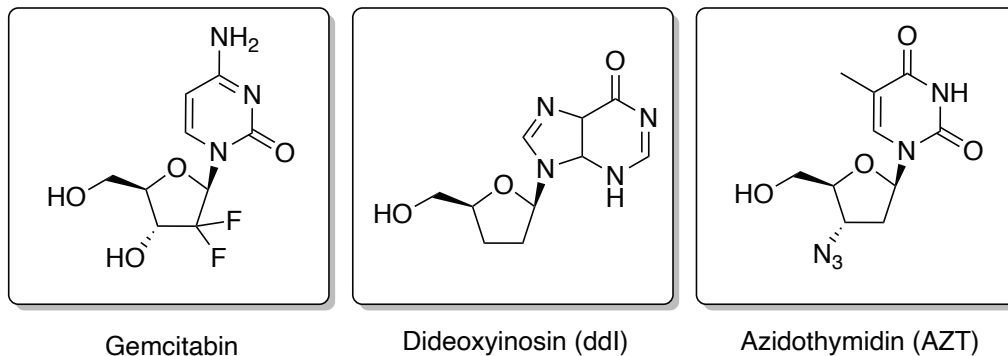
**Abb. 15:** Arabinosylnucleoside zur Behandlung viraler Erkrankungen (Vidarabin) und Tumoren (Cytarabin).

Die Variationen am Glykosylgerüst sind nicht nur auf die Konfiguration beschränkt. Teilweise wurden wirksame pharmazeutische Erzeugnisse gewonnen, wenn Hydroxygruppen entweder durch Wasserstoffatome, Fluoratome oder teilweise sogar durch Substituenten wie Azide ersetzt wurden. So wurde durch Substitution beider Wasserstoffatome durch Fluoratome in 2'-Position des 2-Desoxycytidins Gemcitabin gewonnen. Die Verbindung zeigt eine hohe Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Krebsarten, zu denen unter anderem Brust- und Ovarialkarzinome sowie Lungen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs zählen.<sup>154,155,156,157</sup> Gemcitabin wird wie andere Nucleoside nach Phosphorylierung in DNA-Stränge eingebaut und unterbindet nach dem Einbau eines weiteren Nucleotids die Strangsynthese.<sup>158</sup> Durch die Substitution beider Hydroxygruppen des Ribosylrestes durch Wasserstoffatome konnte Didesoxyinosin gewonnen werden. Die Verbindung verfügt daneben noch mit Inosin über eine ungewöhnliche Base. Didesoxyinosin wird zur Behandlung von HIV-Infektionen genutzt. Es konkurriert nach der Überführung in die aktive Form 2,3-Didesoxyadenosin-5-triphosphat mit ATP um die Reverse Transkriptase. Die aktive Form wird zudem in die virale DNA eingebaut und verhindert die vollständige Synthese der Nucleinsäure aufgrund der fehlenden 3'-OH-Gruppe.<sup>159</sup> Durch Substitution der 3'-Hydroxygruppe in 2-Desoxythymidin wurde Azidothymidin gewonnen, welches ursprünglich zur Behandlung von Tumoren entwickelt wurde, jedoch eine starke Wirkung gegen HIV zeigte.<sup>160,161,162</sup> Das Nucleosid-Analogen

### 3. Kenntnisstand

---

hemmt die Reverse Transkriptase und führt ebenso zu einem Abbruch der DNA-Synthese, da das Azid nicht mit weiteren Phosphat-Resten verknüpft werden kann (**Abb. 16**).<sup>163</sup>

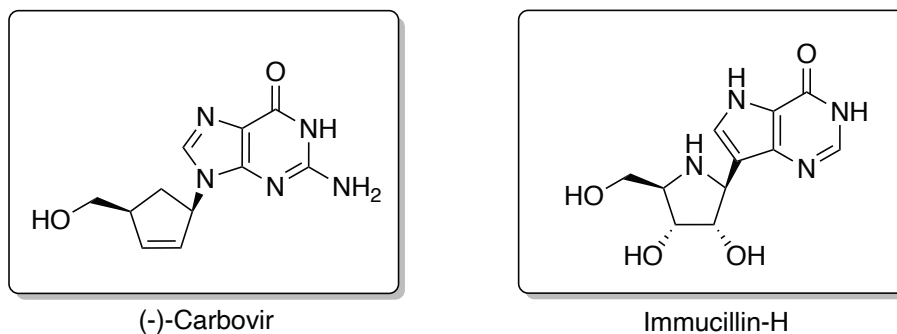


**Abb. 16:** Beispiele für Wirkstoffe, die durch Substitution einzelner Hydroxygruppen gewonnen wurden.

Während die Substitution einzelner exozyklischer Hydroxygruppen oder die Variation mit einem unnatürlichen Heterozyklus noch verhältnismäßig einfach erreicht werden konnte, erforderte die Substitution des endozyklischen Sauerstoffatoms größeren synthetischen Aufwand. Die Substitution des Ringsauerstoffatoms durch Schwefel und Selen bei bekannten Nucleosid-Analoga führte bisher zu keinen kommerziellen Wirkstoffen, obgleich auch diese teilweise antivirale Aktivität gegenüber *Herpes simplex* sowie humane Cytomegaloviren zeigten.<sup>164,165</sup> Mit der Substitution durch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe bzw. ein sekundäres Amin konnten hingegen effektive Wirkstoffe wie (-)-Carbovir und Immucillin-H gewonnen werden (**Abb. 17**). (-)-Carbovir wird zur Behandlung von Infektionen mit HIV Typ-1 eingesetzt. Es wird im Metabolismus in das Triphosphat überführt und hemmt die Reverse Transkriptase des HI-Virus Typ I. Da es nicht von der Anwesenheit und der Metabolisierung anderer Nucleosid-Derivate wie AZT beeinflusst wird, eignet es sich als Kombinationspräparat. Es wird kaum in DNA selbst eingebaut und beeinflusst auch nicht die Synthese anderer Nucleotid-Bausteine. Zudem wirkt es sich nicht auf die DNA-Polymerase nicht-infizierter Zellen aus.<sup>166,167</sup> Immucillin-H wird unter dem Namen Forodesin vertreten und hat sich als potenter Wirkstoff zur Behandlung von Leukämie erwiesen. Die Verbindung unterbindet dabei die Synthese komplementärer DNA-Stränge und unterbindet eine Hydrolyse der *N*-glykosidischen Bindung von Purin-Nucleosiden durch die Hemmung der Purin-Nucleosid-Phosphorylase. Die Hemmung dieses Enzyms führt zu einer Akkumulierung von 2-Desoxyguanosin, welches wiederum mittels Cytidin-Kinase in GTP metabolisiert wird. GTP ist ein allosterischer Hemmer der Ribonucleotid-Diphosphat-Reduktase und unterbindet zunächst die Metabolisierung von Nucleotiden in 2-Desoxynucleotide. Das Ausbleiben benötigter Bausteine für die DNA-Synthese führte letztendlich zur Apoptose in den entsprechenden Zell-Linien sowie T-Zell-Leukozyten.<sup>168,169,170,171</sup>

### 3. Kenntnisstand

---

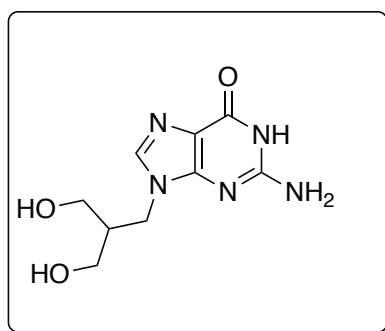


**Abb. 17:** Kommerzielle und nicht-kommerzielle Wirkstoffe mit ungewöhnlichem Ring-Atom

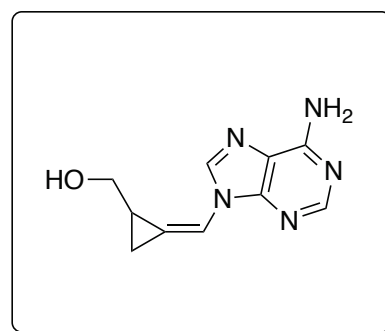
Durch Variation der Ringgröße konnten weitere Vertreter gewonnen werden, die entweder über einen Vierring oder einen Dreiring verfügen. Im weiteren Sinne bezogen auf die Ringgröße wurden auch azyklische Vertreter gewonnen, die sich als wirksame Mittel gegen virale Infekte etablierten. Ein typischer Vertreter für azyklische Nucleosid-Analoga ist Ganciclovir, welcher vor allem gegen DNA-Viren wie das Cytomegalovirus oder Herpesviren Anwendung findet. Insbesondere nach Transplantationen erwies es sich als probates Mittel, um Menschen mit geschwächtem Immunsystem zu behandeln.<sup>172,173</sup> Erstaunlich ist, dass trotz Fehlen einer cyclischen Zuckereinheit dennoch eine Mono- und eine anschließende Triphosphorylierung an einer der beiden Hydroxygruppen auftritt. Die Wirkmechanismen beruhen auf der Hemmung der viralen DNA-Polymerase und auf dem Einbau des Nucleotid-Analogons in die virale DNA. Das Strang-Ende, welches mit Ganciclovir versehen wurde, kann nur noch schwer mit weiteren Nucleotiden versehen werden, wodurch der Strang in seiner Funktion als Templat beeinträchtigt ist und keine komplette virale DNA mehr exprimiert wird. Das azyklische Triphosphat weist nach Gabe eine etwa zehnfach höhere Konzentration in den Zellen auf als die gängigen Nucleoside. Eine weitere Besonderheit ist die lange Halbwertszeit in den Zellen.<sup>174,175</sup> In Bezug auf die Ringgröße ist Synadenol einer der kleinsten möglichen Vertreter. Es besteht aus einem Cyclopropan-Gerüst mit einem exozyklischen Alken, welches über das N7-Atom an ein Adenin-Gerüst gebunden ist. Zudem verfügt es über einen Hydroxymethyl-Rest. Frühe Versuche zeigten schon, dass beide Enantiomere eine ähnlich starke Wirkung auf das Epstein-Barr-Virus sowie das humane Cytomegalovirus hatten.<sup>176,177</sup> Ebenso konnte eine kompetitive Hemmung des Triphosphats des (*E*)-Isomers in Bezug auf die Reverse Transkriptase des HIV-1-Virus beobachtet werden.<sup>178</sup> Um eine Kohlenstoffeinheit vergrößert ist der Ring des Wirkstoffes Lobucavir. Es handelt sich um eine Cyclobutaneinheit, die über zwei *trans* zueinander stehende Hydroxymethylgruppen verfügt. Der Wirkstoff ist ein effektiver Hemmer der Polymerasen von Viren wie dem humanen Hepatitis B Virus. Zudem hemmt seine Triphosphat-Form bereits das Priming und obwohl eine zweite Hydroxygruppe zur Verfügung steht, führt der Einbau

### 3. Kenntnisstand

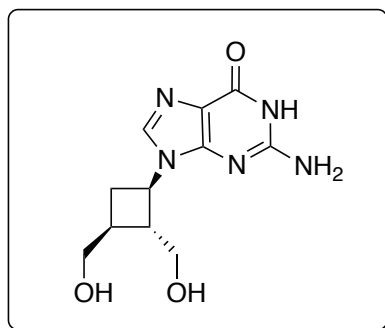
Lobucavirs zwei bis maximal drei Nucleotid-Einheiten später zu einem Strangbruch.<sup>179,180,181</sup> Auf Basis der Isolation von Oxetanocin A, wurden wie bereits bei den marinen Nucleosid-Analoga Versuche unternommen, wirkungsvolle Derivate zu finden. Durch die Substitution des Adenin-Restes durch einen Guanin-Rest am Oxetan-Ring wurde Oxetanocin G gewonnen, welches später ebenso aus *Bacillus megaterium* isoliert werden konnte. Sein Triphosphat hemmt wie bereits andere Nucleotid-Wirkstoffe ebenso die virale DNA-Polymerase und zudem wird es zu einem gewissen Anteil in die DNA eingebaut. Das hindert allerdings nicht den weiteren Aufbau des Strangs. Der Wirkstoff ist ein potentes Mittel zur Bekämpfung von Hepatitis- sowie humanen Cytomegalo-Viren (**Abb. 18**).<sup>182,183,184,185</sup>



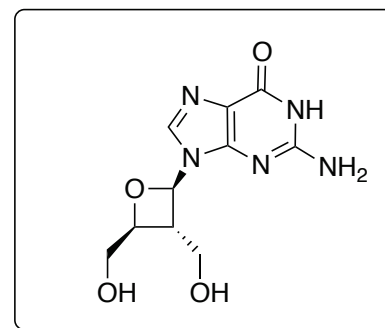
Ganciclovir



Synadenol



Lobucavir



Oxetanocin G

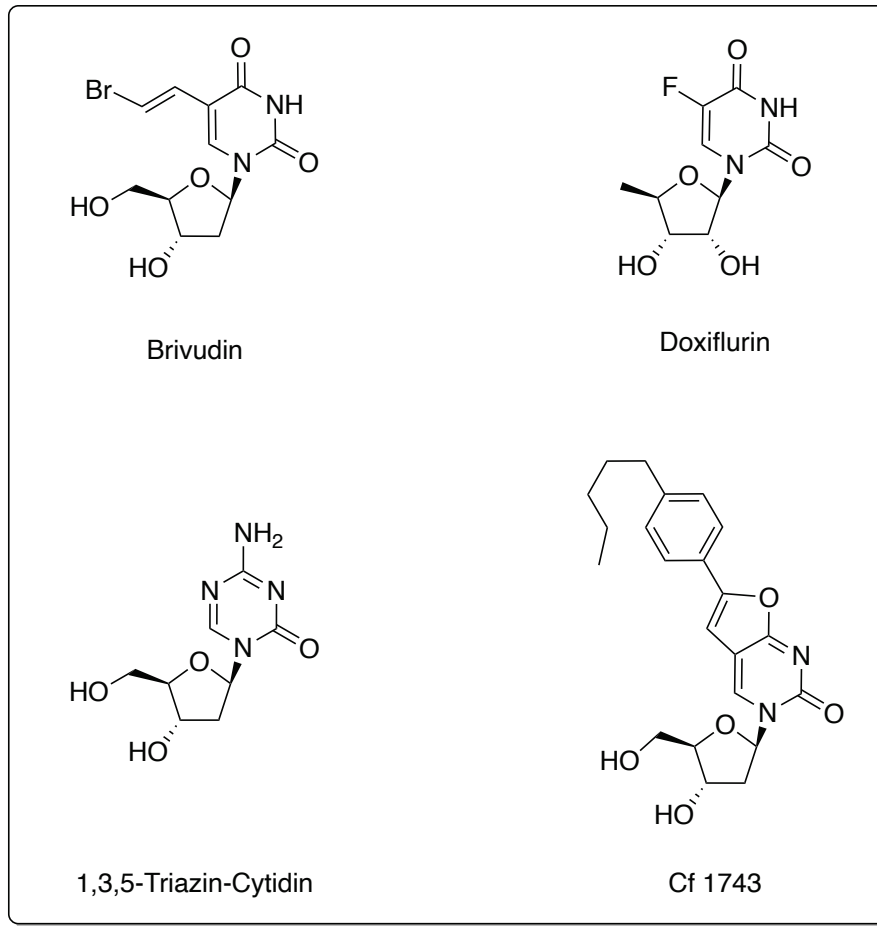
**Abb. 18:** Nucleosid-Analoga unterschiedlicher Ringgröße.

Neben dem Kohlenhydrat-Rest wurden auch zunehmend die Nucleinbasen selbst als mögliches Strukturmotiv für Anpassungen gefunden. So konnten entweder unnatürliche Stickstoff-Heterozyklen eingesetzt werden, die natürlichen Basen mit ungewöhnlichen Gruppen modifiziert oder aber Polyzyklen eingesetzt werden. Die Bandbreite an Variationen ist hier sehr groß, da die Heterozyklenchemie als Teilgebiet der Chemie eine enorme Vielfalt an Verbindungen hervorgebracht hat. Zu kommerziellen Produkten wurden Brivudin und Doxyfluridin. Brivudin ist ein Thymidin-Derivat, dessen Methylgruppe um eine

### 3. Kenntnisstand

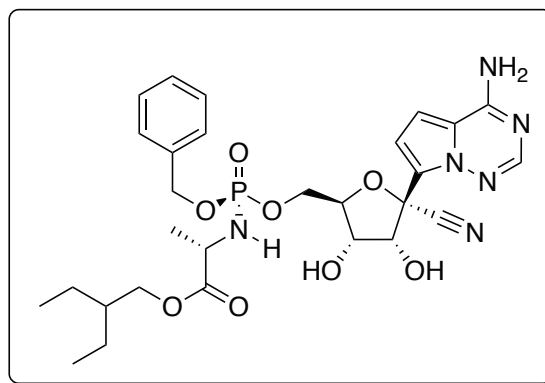
---

*trans*-Brommethin-Einheit verlängert wurde. Es wird gegen *Herpes simplex* Typ 1 sowie gegen *Herpes Zoster* eingesetzt. Durch den Einbau in die virale DNA über sein Triphosphat wird die weitere DNA-Synthese gehemmt. Ebenso wird eine kompetitive Hemmung der DNA-Polymerase diskutiert.<sup>186,187,188</sup> Eine weitere Verbindung, die über einen modifizierten Heterozyklus verfügt, ist Doxyfluridin. Die Verbindung besteht aus einem 5-Desoxyribose-Rest, der mit 5-Fluoruridin verknüpft wurde. Sie stellt eine Kuriosität in Bezug auf den Wirkmechanismus dar, da sie auf eine andere Weise eine Prodrug darstellt. Die Verbindung wird über die Uridin-Phosphorylase zu 5-Fluoruracil verstoffwechselt und wird danach durch die Ribose-1-Phosphat-Uridin-Phosphorylase  $\beta$ -*N*-glykosidisch mit Ribose verknüpft und kann nach Phosphorylierung in die RNA eingebaut werden.<sup>189,190</sup> Das gewonnene 5-Fluoruridin kann jedoch auch über sein Diphosphat mittels Ribonucleotid-Reduktase in 2-Desoxyuridin-5-diphosphat überführt werden. Als Triphosphat kann es in die DNA eingebaut werden oder aber als Monophosphat die Thymidylat-Synthase hemmen, wobei es sich vermutlich um den Hauptmechanismus handelt. Durch Methylierung von 2-Desoxyuridinmonophosphat mittels Thymidylat-Synthase wird üblicherweise Thymidin gewonnen, welches essenziell für die Bildung von DNA sowie ihre Reparaturmechanismen ist.<sup>191,192,193,194</sup> Doxyfluridin hat jedoch in Bezug auf die Verabreichung einen Vorteil, da es eine höhere orale Verfügbarkeit aufweist. Die Verbindung stellt ein Breitband-Therapeutikum zur Behandlung diverser Tumoren dar.<sup>195</sup> Zu den weiteren Strukturmotiven gehören unter anderem noch mehrzyklische Nucleosid-Analoga sowie Substrate, in denen einzelne Atomgruppen oder Atome durch andere ersetzt wurden wie Triazinderivate. Diese besitzen allerdings überwiegend strukturchemische Bedeutung und führten zu keinen kommerziellen Produkten (**Abb. 19**).<sup>196,197</sup>



**Abb. 19:** Beispiele für Nucleoside mit modifiziertem Heterozyklus.

Trotz des allgemeinen Mechanismus der Phosphorylierung und der anschließenden Hemmung der viralen Enzyme durch die entsprechenden Triphosphate wurden ebenso Modifikationen an 5'-Phosphatgruppen vorgenommen. In Bezug auf Remdesivir, das im Rahmen der Corona-Krise in den Fokus geriet, ist eine zusätzliche Substitution in 1-Position durch einen Nitril-Rest festzustellen.<sup>198</sup> Remdesivir zeigt eine Breitbandwirkung gegen diverse Viren, zu denen neben Covid-19 unter anderem auch Ebola und Nipah zählen. Sein Wirkmechanismus beruht vermutlich auf der Hemmung der RNA-Synthese. Es wird davon ausgegangen, dass sich wie bei anderen antiviralen Verbindungen ein Triphosphat bildet, welches in die virale RNA eingebaut wird und dort zu einem Abbruch in der RNA-Sequenz drei Nucleotide nach dem Einbau des aktiven Remdesivir-Derivats führt (**Abb. 20**).<sup>199,200,201,202</sup>



Remdesivir

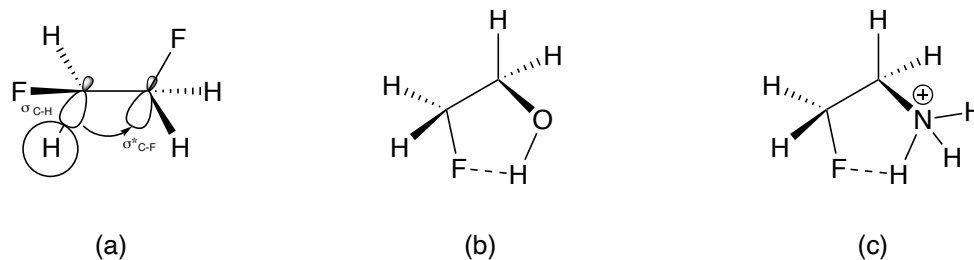
**Abb. 20:** Remdesivir als Beispiel eines Phosphat-, Zucker- sowie Base-modifizierten Wirkstoffes mit C-glykosidischer Bindung.

### 3.3 Fluorsubstitution und ihre Effekte in organischen Molekülen

Von allen Elementen im Periodensystem ist Fluor das elektronegativste. Dies ist unabhängig von der Definition oder Betrachtungsweise der Elektronegativität und wird demnach sowohl für die Pauling-, Mulliken- als auch Allred-Rochow-Skala erfüllt.<sup>203,204,205,206</sup> Die hohe Elektronegativität kann aus seiner Elektronenkonfiguration ( $1s^2 2s^2 2p^5$ ) abgeleitet werden, da ihm zum Erreichen der Edelgaskonfiguration ( $1s^2 2s^2 2p^6 = [\text{Ne}]$ ) nur ein Elektron fehlt. Zwar benötigen auch die anderen Halogene nur ein weiteres Elektron zum Erreichen einer entsprechenden Edelgaskonfiguration, allerdings ist dieser „Elektronenmangel“ bei Fluor am stärksten ausgeprägt, denn bei den übrigen Halogenen kann das fehlende Elektron partiell durch Elektronen aus anderen Schalen ausgeglichen werden. Es wird auch von „effektiver Kernladung“ gesprochen, die auf die entsprechenden Außenelektronen wirkt.<sup>207,208</sup> Da positive oder partiell positive Ladungen durch Elektronen aus anderen Schalen ausgeglichen werden können, sind von den Halogenen ab der dritten Periode Verbindungen mit höheren Oxidationszahlen als 0 bekannt, wohingegen von Fluor lediglich Verbindungen bekannt sind, in denen es in der Oxidationsstufe 0 und  $-I$  vorliegt.<sup>209,210</sup> Der van-der-Waals-Radius eines Fluoratoms liegt mit  $1.47 \text{ \AA}$  zwischen dem von Wasserstoff mit  $1.20 \text{ \AA}$  und dem von Sauerstoff mit  $1.52 \text{ \AA}$ .<sup>211</sup> Zudem bildet Fluor mit Kohlenstoffatomen starke Bindungen, die sich in einer Bindungsdissoziationsenthalpie von  $109.9 \text{ kcal/mol}$  im Fall des Fluormethans bis hin zu  $130.5 \text{ kcal/mol}$  im Fall des Tetrafluormethans widerspiegeln.<sup>212</sup> Aus diesen physikalischen Messgrößen resultieren Eigenschaften fluorierter Moleküle und fluorierter Atomgruppen, die sie unter anderem für den Einsatz in der Medizinalchemie sehr interessant machen:

### 3. Kenntnisstand

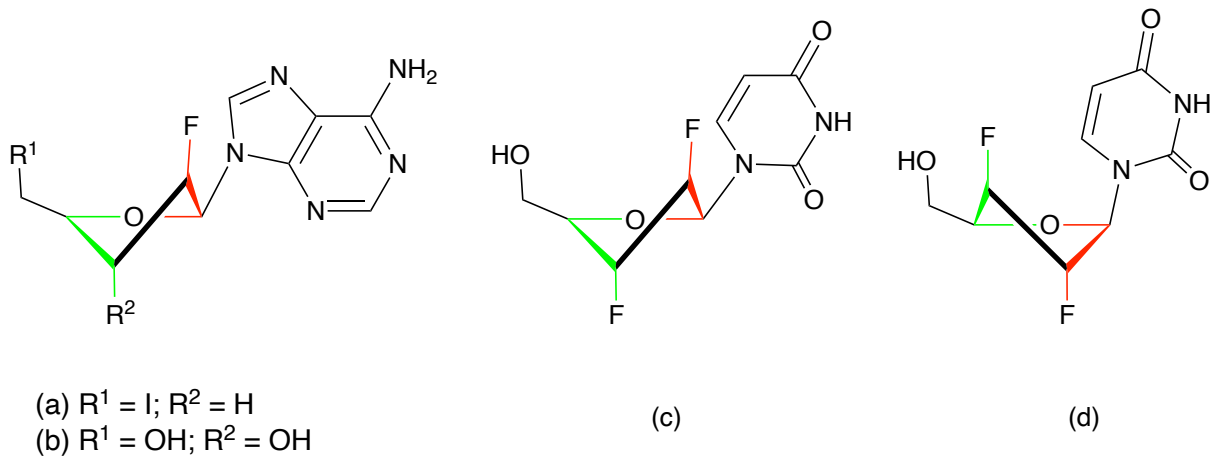
Das Einbringen von zwei Fluoratomen bzw. einem Fluoratom und einem Elektronen ziehenden Substituenten an benachbarten Kohlenstoffzentren hat einen bedeutenden Einfluss auf die Konformation. Aufgrund der hohen Elektronegativität des Fluors, wird das antibindende  $\sigma^*_{\text{C-F}}$ -Orbital energetisch abgesenkt und liegt energetisch günstig, um Elektronendichte aus dem bindenden  $\sigma_{\text{C-H}}$ -Orbital des benachbarten Zentrums auf das  $\sigma^*_{\text{C-F}}$ -Orbital zu übertragen und damit eine Vorzugskonformation zu erreichen. Als einfaches Beispiel kann hier Difluorethan angeführt werden, welches überwiegend eine *gauche*-Konformation einnimmt. Daneben zeigen auch Fluorethanol sowie  $\alpha$ -Fluor-substituierte Ammoniumsalze eine *gauche*-Konformation, für die auch H-F-Brücken diskutiert werden (**Abb. 21**).<sup>213,214</sup>



**Abb. 21:** Orbitalsymmetrische Darstellung des *gauche*-Effektes (a), postulierte Wasserstoffbrücke zwischen einer Hydroxygruppe und einem benachbarten Fluoratom (b) sowie einer Ammoniumgruppe und einem benachbarten Fluoratom (c).

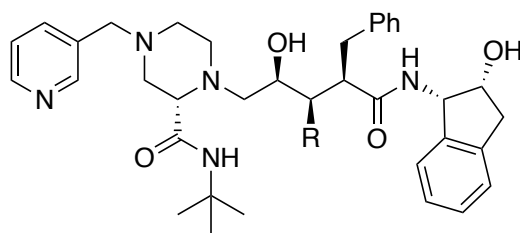
In der Medizinalchemie wurde dieser Effekt genutzt, um die Geometrie des Nucleosid-Analogons 5-Iod-2-fluorarabinosyldidesoxyadenosin sowie weiterer Nucleoside zu beeinflussen und deren Hydrolysestabilität zu erhöhen. Durch den negativen induktiven Effekt des Fluoratoms ist die Hydrolyse über ein Glykosyl-Carbokation erschwert. Es zeigte sich zudem, dass durch die Einbringung eines Fluoratoms in 2'-Position je nach räumlicher Orientierung eine 2'-*endo*- oder 2'-*exo*-Konformation bevorzugt wird. Verstärkt wird dieser Effekt, wenn in 3'-Position noch ein weiteres Fluoratom eingebracht wird, das ebenso *gauche* zum Ringsauerstoffatom steht (**Abb. 22**).<sup>215,216,217</sup>

### 3. Kenntnisstand



**Abb. 22:** 5-Iodo-2-fluorarabino-2,3-dideoxyadenosin (a), 2-Fluor-2-desoxyadenosin (b), 2,3-Dideoxy-2,3-difluoro- $\beta$ -D-arabino-2,3-dideoxyuridin (c), 2,3-Dideoxy-2,3-difluoro- $\beta$ -D-xylofuranosyluridin (d) und Darstellung der entsprechenden *gauche*-Konformationen (grün/rot).

Neben Nucleosid-Analoga hat der Effekt auch eine Bedeutung bei dem kommerziell erhältlichen HIV-Protease-Inhibitor Indinavir. Anhand der Synthese sämtlicher vier möglicher Diastereomere und Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass trotz ähnlicher Größe von Wasserstoff- und Fluoratom ein deutlicher Unterschied im  $K_i$ -Wert der einzelnen Isomere vorliegt. Während das *syn-syn*-Derivat nahezu dieselbe inhibitorische Konstante aufweist, zeigen die anderen Diastereomere einen mindestens 20-fach schlechteren Wert. Durch die mittels *gauche*-Effekt erzeugte Vorzugsgeometrie wird eine kompetitive Hemmung erschwert, falls die dominante Konformation nicht in das aktive Zentrum der Protease passt (**Abb. 23**).<sup>218</sup>



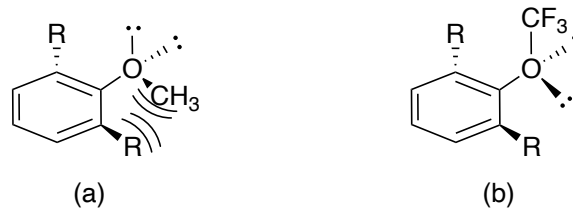
- a)  $R = \text{H}; K_i = 1.9 \text{ nm}$   
 b)  $R = \text{F}; K_i = 2.0 \text{ nm}$

**Abb. 23:** Indinavir (a) sowie monofluoriertes Derivat (b) mit ähnlicher Aktivität.

Ein weiterer markanter stereoelektronischer Effekt ist die Anordnung von O-Alkylgruppen bei Phenolsystemen. Während bei unfluorierten Vertretern die Konjugation über das  $\pi$ -Elektronen-System noch entscheidend ist, wird mit zunehmender Zahl an

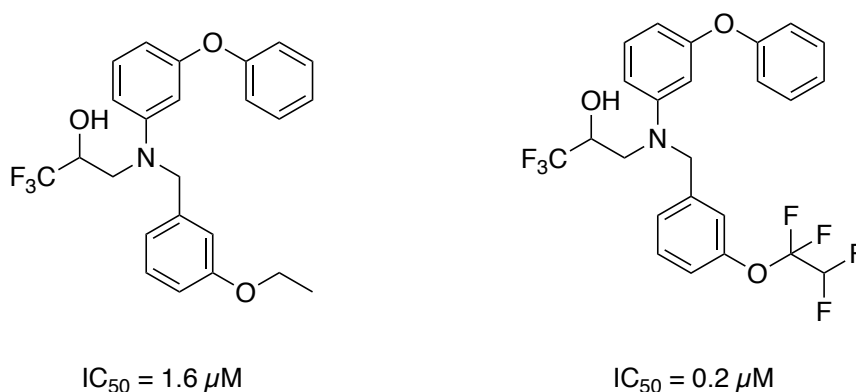
### 3. Kenntnisstand

Fluorsubstituenten am O-Alkylrest die Elektronendichte am Sauerstoffatom geringer. Daraus resultiert eine schlechtere Wechselwirkung mit dem  $\pi$ -Elektronen-System des aromatischen Rings, sodass der Fluoralkylrest überwiegend in eine orthogonale Position zur Ebene des Phenylrings übergeht. Verstärkt wird dieser Effekt, wenn in *ortho*-Position zum Alkoxy-Rest noch sperrige Substituenten liegen, die ungünstige  $A_{1,3}$ -Wechselwirkungen mit dem Alkoxy-Rest eingehen können (**Abb. 24**).<sup>219,220,221,222</sup>



**Abb. 24:** Geometrisch günstigste Anordnung des Methoxy-Restes trotz potenzieller  $A_{1,3}$ -Wechselwirkung (a) sowie entgegengesetzte Situation beim Trifluormethoxy-Rest (b).

In Bezug auf pharmazeutische Erzeugnisse zeigte sich, dass insbesondere in experimentellen Cholesterylesterase-Hemmern eine Substitution von Alkylresten durch Fluoralkylreste zu potenteren Derivaten führte. Die achtfach höhere Wirksamkeit wird tatsächlich auf die orthogonale Anordnung des Tetrafluorethyl-Restes zurückgeführt und führte zu weiteren Studien. Insbesondere orthogonal zum Benzyl-Rest angeordnete Substituenten an *N*-Phenoxyphenyl-*N*-alkoxy-benzyl-trifluor-3-amino-2-propanolen wurden betrachtet (**Abb 25**).<sup>223,224</sup>

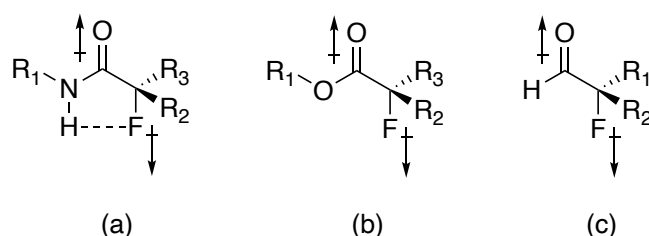


**Abb. 25:** Unterschiedlich substituierte Cholesterylesterase-Hemmer und ihre Potenz.

Neben den beschriebenen elektronischen Effekten sind noch dipolare Wechselwirkungen insbesondere bei Amiden bedeutend. Diese führen im Gegensatz zu zwei benachbarten  $sp^3$ -Zentren zu einer *trans*-Konformation statt einer *gauche*-Konformation, da sich die

### 3. Kenntnisstand

Dipolmomente der C-F-Bindung sowie der C=O-Bindung ausweichen. Aufgrund der Abstände zwischen dem Fluoratom sowie dem Wasserstoffatom des Stickstoffs wurden auch anteilig Wasserstoffbrückenbindungen diskutiert.<sup>225</sup> Neben Amiden zeigen auch andere  $\alpha$ -fluorierte Carbonylverbindungen wie die entsprechenden Ester eine Bevorzugung der *trans*-Konformation, obwohl auch teilweise eine *gauche*-Konformation eingenommen wird.<sup>226</sup> Bei den entsprechenden Ketonen war es bedeutend schwieriger, überhaupt eine Vorzugsgeometrie experimentell oder theoretisch zu bestimmen. Die Energieunterschiede zwischen verschiedenen Konformationen erwiesen sich als sehr gering.<sup>227</sup> Bei den Aldehyden hingegen konnte errechnet werden, dass das *s-trans*-Konformer stabiler sein muss.<sup>228</sup> Die immer geringere Ausprägung des Effektes bei den Carbonylverbindungen von den Amiden über die Ester zu den Aldehyden wurde auf die jeweils kleineren Dipolmomente im Vergleich zu den Amiden zurückgeführt (**Abb. 26**).<sup>229</sup>



**Abb. 26:** Grenzfälle der Fluor-Carbonylwechselwirkungen mit *s-trans*-Konformation bei  $\alpha$ -Fluoramiden (a),  $\alpha$ -Fluorestern (b) sowie  $\alpha$ -Fluoraldehyden (c).

Neben den geschilderten, postulierten Wasserstoffbrücken sowie dipolaren Wechselwirkungen geht Fluor weitere Wechselwirkungen mit Carbonylgruppen ein. In Bezug auf den Thrombin-Rezeptor wurden systematische Untersuchungen zu Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen mit kompetitiven Hemmern unternommen. Während der Experimente zeigte sich, dass die Position eines einzelnen Fluoratoms entscheidend für die Potenz des Hemmers war. Kristallstrukturen des Ligand-Rezeptor-Komplexes zeigten, dass das Fluoratom eine orthogonale Position über dem Carbonylkohlenstoffatom des Asparagin-98-Restes einnahm.<sup>230</sup> Weitere ähnliche Resultate ergaben sich auch mit Trifluormethylgruppen, die in Thienopyrimidine eingebracht wurden. Die Kristall-Struktur des Ligand-Rezeptor-Komplexes aus unterschiedlichen trifluormethylierten Thienopyrimidin-Derivaten und dem Menin-MLL Protein zeigte Fluor-Carbonylkohlenstoffabstände im Bereich von 3.0 Å.<sup>231</sup>

Neben Effekten auf die räumliche Anordnung von Molekülen hat die hohe Elektronegativität des Fluors zur Folge, dass fluorierte und in besonderem Maße perfluorierte Verbindungen einen wesentlich geringeren  $pK_a$ -Wert aufweisen als ihre analogen unfluorierten Vertreter.

### 3. Kenntnisstand

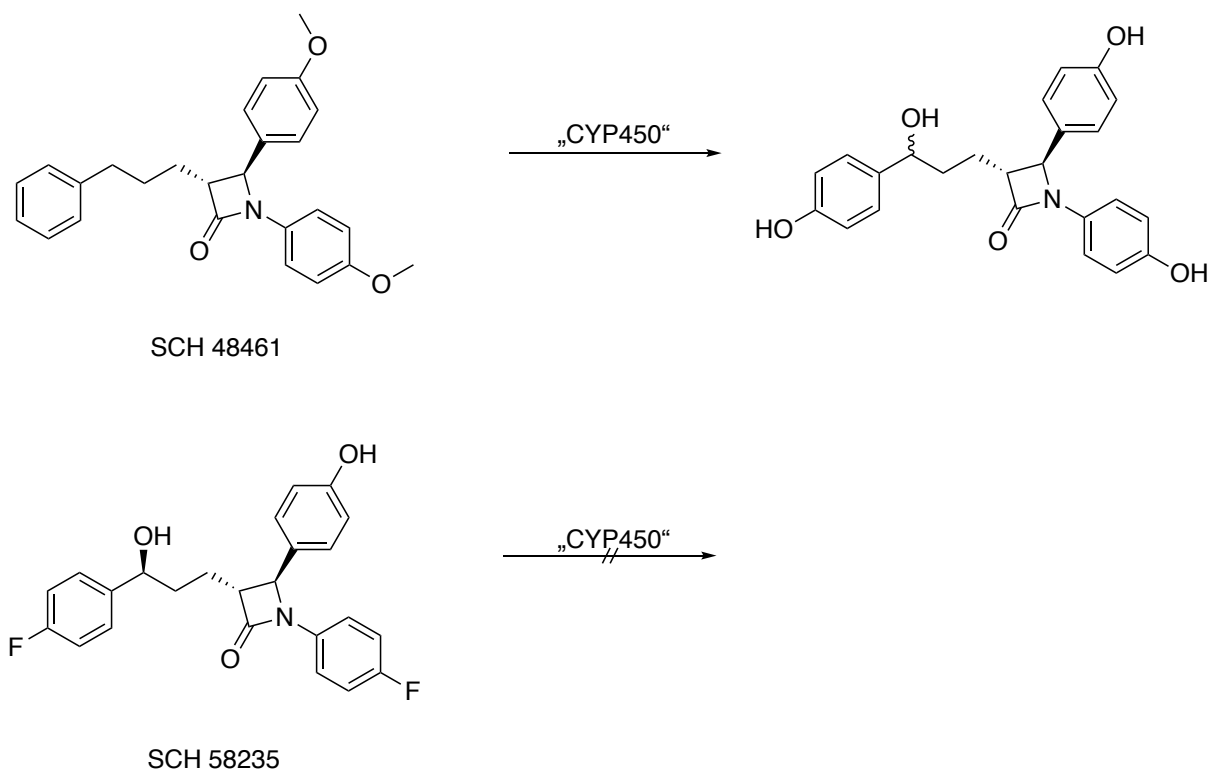
---

Beim Vergleich der Propansäure mit der analogen 3,3,3-Trifluorpropansäure ist ein Verringerung des  $pK_a$ -Wertes um 1.9 Einheiten von 4.9 zu 3.0 festzustellen, womit die trifluorierte Variante etwa 100-mal saurer ist. Der Unterschied zwischen Butansäure und seinem terminal trifluorierten Analogon fällt weniger drastisch aus, da eine weitere  $CH_2$ -Einheit den induzierten Bindungselektronenmangel zwischen dem Sauerstoffatom sowie dem Wasserstoffatom kompensieren kann. Zwischen Butansäure und 4,4,4-Trifluorbutansäure ist nur eine Verringerung des  $pK_a$ -Wertes von 4.8 zu 4.2 zu verzeichnen.<sup>232</sup> Derselbe Effekt zeigt sich für Alkohole. Hier kann am Beispiel des Ethanols gezeigt werden, dass eine dreifache Fluorierung des terminalen Kohlenstoffatoms zu einer azideren Verbindung mit einem  $pK_a$ -Wert von 12.5 führt, wohingegen die unfluorierte Verbindung einen Wert von 16.0 aufweist.<sup>233,234</sup> Neben Alkoholen und Carbonsäuren ist der Effekt ebenso für Amine bedeutend. Während der  $pK_a$ -Wert der korrespondierenden Säure des Ethylamins noch im Bereich von 10.8 liegt, verringert ein einziges Fluoratom in  $\beta$ -Position den  $pK_a$ -Wert schon auf 9.0 und ein weiteres an derselben Stelle schon auf 7.3.<sup>235</sup> Durch die mehrfache Fluorierung einer Alkylkette wird nicht nur die Basizität des Ethanolamins gesenkt. Durch den negativen induktiven Effekt der Fluoratome bzw. Fluoralkylgruppen und der damit verringerten Elektronendichte am Stickstoffzentrum wird ebenso die Fähigkeit als Wasserstoffbrücken-Akzeptor zu fungieren, vermindert.<sup>236</sup>

Der Ersatz von einzelnen Atomen oder Atomgruppen durch Fluor oder perfluorierte Gruppen hat einen Einfluss auf die Pharmakokinetik sowie Pharmakodynamik eines Wirkstoffes. Bei der Pharmakokinetik handelt es sich um Eigenschaften wie Absorption und Verstoffwechslung.<sup>237</sup> In Bezug auf die Pharmakokinetik wird seine Lipophilie erhöht, was die Durchdringung der Lipid-Doppelschichten der Zellen zum Target hin vereinfacht und damit die passive Aufnahme verbessert. Durch die verbesserte Absorption wird auch die Verteilung im Zielorganismus erleichtert.<sup>238,239,240</sup> Für den Metabolismus eines Wirkstoffes sind die P450-Monooxygenasen bedeutend, die aromatische und aliphatische Wirkstoffe durch Oxidationen in wasserlösliche Verbindungen überführen, die leichter ausgeschieden werden.<sup>241,242,243</sup> Im Katalysezyklus der P450-Monooxygenasen wird eine Radikalzwischenstufe durchlaufen. Das Radikal rekombiniert mit einem Sauerstoffatom und bildet schließlich einen Alkohol oder aber oxidiert bestehende Alkohole weiter zu Ketonen.<sup>244</sup> Aufgrund der hohen Elektronegativität sowie der Stabilität der C-F-Bindung bzw. der enormen Reaktivität eines Fluorradikals ist dieser Reaktionsweg an Fluor-Kohlenstoffbindungen nicht begünstigt. Daher kann die metabolische Stabilität durch Fluorierung an bestimmten Stellen eines Moleküls moduliert werden.<sup>245</sup> Ein bekanntes Beispiel stammt aus der Wirkstoffklasse der Azetidinon-Cholesterin-Esterase-Hemmer. Während der Wirkstoffkandidat SCH 48461 nach Hydroxylierung der *para*-Position

### 3. Kenntnisstand

mindestens eines weiteren Phenylrestes durch CYP450-Enzyme ein schlechteres pharmakokinetisches Profil aufwies, wurde es um einen Faktor von 50 verbessert, wenn die *para*-Positionen zweier benzylischer Gruppen durch Fluoratome substituiert wurden. Darüber hinaus wurde durch den Einsatz von Fluoratomen die Oxidation an anderen Positionen des Phenylrings unterbunden (**Schema 1**).<sup>246</sup>

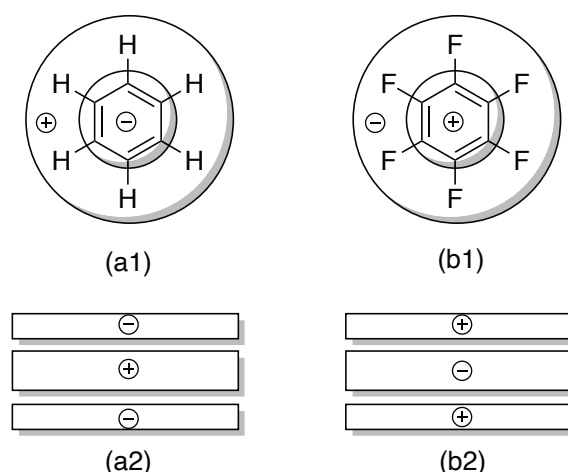


**Schema 1:** Wirkstoffkandidaten SCH 48461 und SCH 58235 sowie entsprechende Umwandlungen im Metabolismus.

Die Verstoffwechslung eines Wirkstoffes ist auch für die Pharmakodynamik entscheidend, da mitunter bessere Wechselwirkungen mit bestimmten Bindungstaschen erreicht werden können, wie bereits u.a. in Bezug auf die Wechselwirkung zwischen Fluor Carbonylgruppen und Aminosäuren sowie der Fähigkeit zur Bildung von H-Brücken erörtert wurde.<sup>230,235</sup> Neben der Imitation in Sterik und Polarität von einzelnen Hydroxygruppen oder Wasserstoffatomen ist auch die Substitution ganzer Alkylgruppen durch Fluoralkylgruppen mit ähnlichem sterischen Anspruch denkbar. Es ist allerdings zu beachten, dass nicht einfach Alkylgruppen durch die analogen Perfluoralkylgruppen substituiert werden können. Bei der Betrachtung der entsprechenden A-Werte wird deutlich, dass sich beispielsweise eine Trifluormethylgruppe in der Sterik von einer Methylgruppe unterscheidet und eher einer Isopropylgruppe ähnelt.<sup>247,248</sup> Durch die Einführung von Fluoralkylketten oder anderen isosteren Motiven konnten mitunter starke Wechselwirkungen mit hydrophoben

### 3. Kenntnisstand

Bindungstaschen erzeugt und sowohl die Affinität als auch die Selektivität eines Substrats erhöht werden.<sup>249,250</sup> Die Polarität einer Verbindung wird jedoch nicht zwangsläufig gesenkt. Vielmehr kann durch den Einsatz fluorierter Motive auch ein neuer Dipol erzeugt werden.<sup>251,252,253</sup> Im Fall von trifluormethylierten Chinolin-Derivaten (Mefloquin) als Antimalaria-Mittel zeigte sich, dass selbst Trifluormethylgruppen durch andere fluorierete Motive austauschbar sind und trotzdem wirksame Arzneimittel gefunden werden können. So zeigte der Austausch einer  $\text{CF}_3$ -Gruppe durch eine  $\text{SF}_5$ -Gruppe, dass dennoch vergleichbare oder sogar bessere  $\text{IC}_{50}$ -Werte erreicht wurden.<sup>254</sup> Der  $\text{SF}_5$ -Gruppe werden im Vergleich zur Trifluormethyl-Gruppe eine noch höhere Gruppenelektronegativität in Kombination mit einer höheren Lipophilie zugesprochen.<sup>255</sup> Die Substitution aromatischer Verbindungen mit Fluoratomen kann sogar dazu führen, dass das Quadrupolmoment umgekehrt wird und die negative Ladung sich nicht mehr über sondern in der Ringebene lokalisiert, wohingegen über der Ringebene eine positive Partialladung vorherrscht (**Abb. 27**).<sup>256</sup>

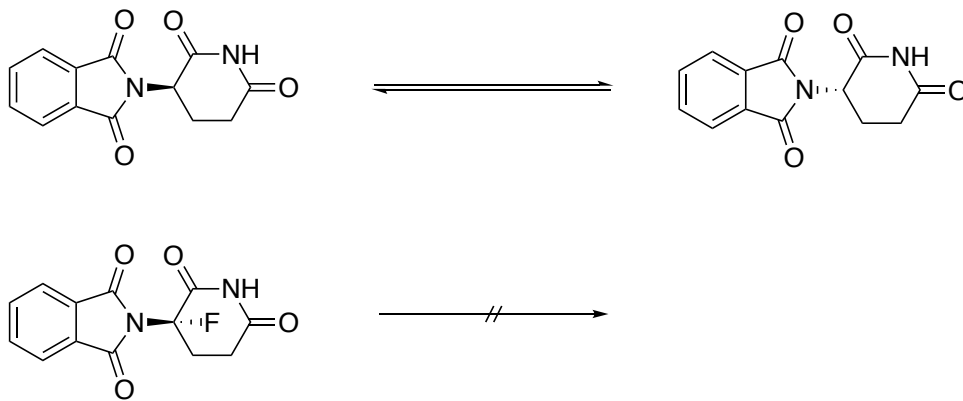


**Abb. 27:** Schematische Darstellung der Ladungsverteilung in Benzol (a1: Ansicht über der Ringebene; a2: Ansicht in der Ringebene) sowie in Hexafluorbenzol (b1: Ansicht über der Ringebene; b2: Ansicht in der Ringebene).

Als klassisches Beispiel für eine Verbindung, die leicht racemisiert gilt Thalidomid. Thalidomid wurde seit dem Ende der 1950er Jahre bis zu Beginn der 1960er Jahre als Schlafmittel in der Schwangerschaft vertrieben. Während das (*R*)-Enantiomer die gewünschte Wirkung zeigte, schädigte das (*S*)-Enantiomer den Fötus irreversibel.<sup>257</sup> Aufgrund der leichten Racemisierung unter physiologischen Bedingungen war an eine erneute Markteinführung des Wirkstoffes als enantiomerenreines Produkt nicht zu denken.<sup>258,259</sup> Eine Möglichkeit, die Abstraktion des aziden Protons zu unterbinden, liegt aufgrund der Isosterie zu Wasserstoff in der Substitution durch ein Fluoratom (**Schema 2**).<sup>260,261</sup>

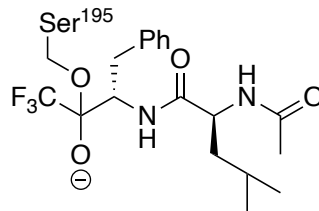
### 3. Kenntnisstand

---



**Schema 2:** Epimerisierung des Thalidomids und Unterbindung durch Fluorsubstitution.

Halbacetale, die durch Additionen von Sauerstoff-Nucleophilen an Aldehyde oder Ketone gebildet werden, sind instabile Verbindungen, die nach kurzer Zeit wieder zerfallen. Wird die Carbonylaktivität allerdings durch eine Trifluormethylgruppe in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe erhöht, können diese Addukte stabilisiert werden. Auf diesem Prinzip basiert die Wirkung des *N*-Acetyl-isoleucyl-phenylalanyl-trifluormethyl-Proteasehemmers, der mit einem Serin-Rest im aktiven Zentrum des Chymotrypsins ein Addukt bildet (**Abb. 28**).<sup>262,263,264</sup>

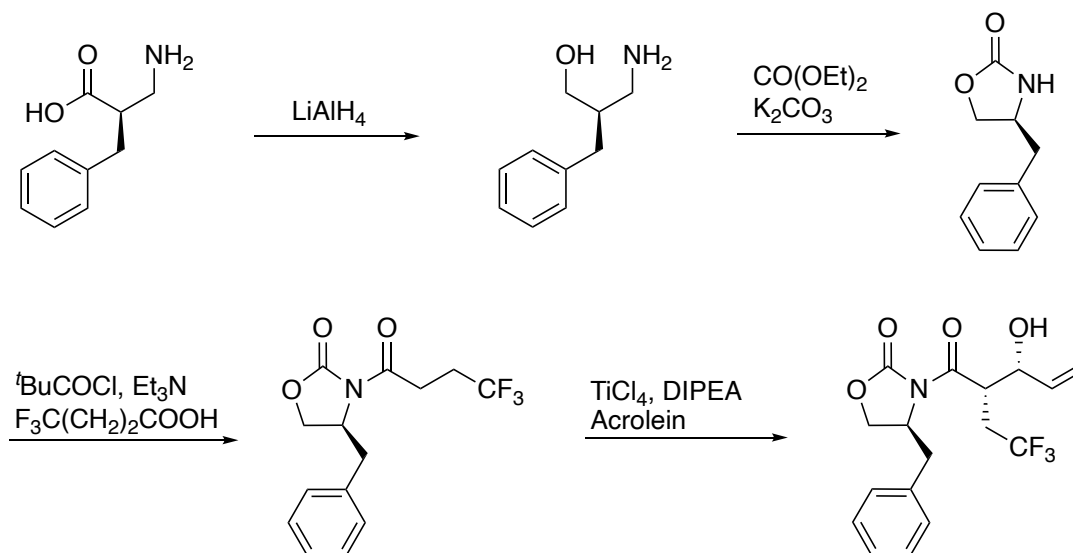


**Abb. 28:** Addukt aus Serin-195 und Proteasehemmer in der Bindungstasche des Chymotrypsins.

## 4. Aufgabenstellung und Syntheseplanung

Ziel dieser Arbeit war basierend auf früheren Ergebnissen nach Czekelius *et al.* für die stereoselektive Synthese von substituierten 2-Desoxylactonen eine Methode zu entwickeln, um orthogonal geschützte, fluorierte Kohlenhydratanaloga darzustellen. Dies sollte insbesondere in Hinblick auf Fluoralkyl-Reste geschehen, die schwer unter gängigen Bedingungen an potenzielle Glykosyldonoren oder Zucker zu addieren waren. Die so dargestellten Zucker-Einheiten sollten dabei als Glykosyldonoren verwendet werden, um sie im weiteren Verlauf mit den klassischen DNA-Basen zu verknüpfen. Das Hauptaugenmerk wurde zunächst auf Nucleosid-Analoga gelegt, deren Zuckerrückgrad eine Arabinosyl-Konfiguration aufweist, da bereits alleine eine Variation der Stereoinformation an der 2'-Position Effekte in Hinblick auf Virostatik und Cytostatik gezeigt hat.

Für die Synthese des Zuckerrückgrades sollte aus der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Phenylalanin über den analogen L-Aminoalkohol das chirale Auxiliar (S)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on dargestellt werden. Nach der Verknüpfung mit einem 4,4,4-Trifluorbutyrylrest, sollte nach anschließender Aldol-Addition mit Acrolein ein Allylalkohol zur Verfügung stehen, der weitere Möglichkeiten in Hinblick auf Kombinatorik zulässt (**Schema 3**).



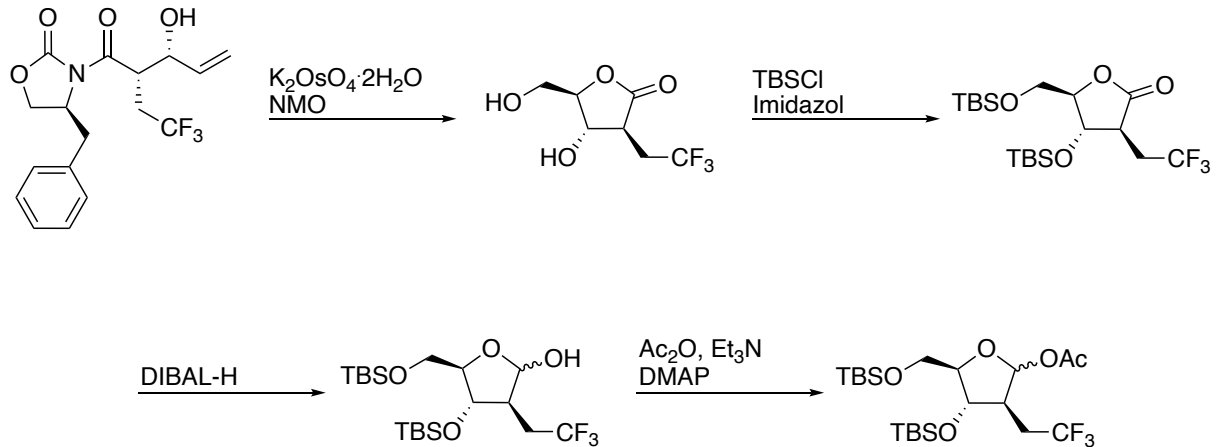
**Schema 3:** Synthese des Benzyl-oxazolidin-2-on-verknüpften Allylalkohols.

Zunächst sollte jedoch über eine Upjohn-Dihydroxylierung nach Czekelius *et al.* ein Furanoselacton dargestellt werden, welches in Hinblick auf Derivatisierungen möglichst orthogonal geschützt und anschließend reduziert werden sollte. Als einfach einzuführende und abzuspaltende Gruppen wurden *tert*-Butyldimethylsilylether betrachtet, die neben ihrer

#### 4. Aufgabenstellung und Syntheseplanung

---

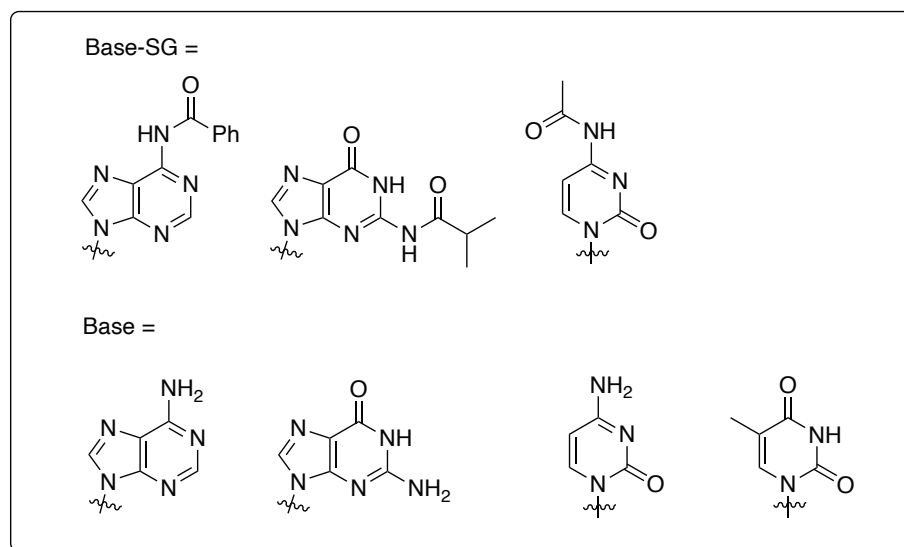
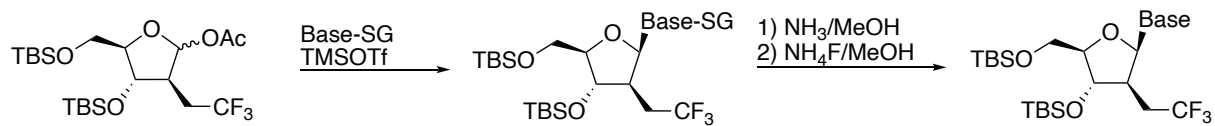
Funktion als Schutzgruppe ebenso eine Aktivierung des Glykosyldonors ermöglichen sollten. Die generelle Aktivierung als Glykosyldonor sollte mittels Acetylierung der anomeren Hydroxygruppe erfolgen (**Schema 4**).



**Schema 4:** Synthese des Zuckerfragments ausgehend vom Benzyloxazolidin-2-on-verknüpften Allylalkohol.

Nach Acetylierung des anomeren Zentrums sollte der Zucker nach der Silyl-Hilbert-Johnson-Methode mit den klassisch geschützten natürlichen DNA-Basen verknüpft werden. Je nach Einfachheit der Aufarbeitung sollte entweder zunächst die Purin- bzw. Pyrimidin-Base klassisch mittels Ammoniak in Methanol entschützt werden und die TBS-Ether durch eine Fluorid-Quelle wie Ammoniumfluorid oder TBAF gespalten werden (**Schema 5**).

#### 4. Aufgabenstellung und Syntheseplanung



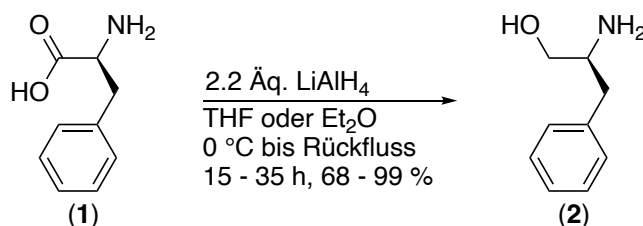
**Schema 5:** Glykosylierung und Entschützung der entsprechenden Nucleosid-Analoga.

## 5. Eigene Ergebnisse

### 5.1 Vorarbeiten

#### 5.1.1 L-Phenylalaninol (2)

Die L-Aminosäure **1** wurde gemäß literaturbekannter Vorschrift mittels Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether bzw. Tetrahydrofuran zum entsprechenden L-Aminoalkohol **2** reduziert.<sup>265</sup> Um die Reaktion möglichst handhabbar zu machen, musste darauf geachtet werden, dass die Reaktionsmischung ausreichend verdünnt und aufgrund der hohen Reaktionswärme permanent in einem Eisbad gekühlt wurde. Außerdem musste L-Phenylalanin (**1**) portionsweise zur Lithiumaluminiumhydrid-Lösung gegeben werden. Neben dem Abführen der Reaktionswärme sollte durch ausreichende Verdünnung ab einem gewissen Zeitpunkt das Ausfallen eines Feststoffes unterbunden werden. Ab einer bestimmten Zugabemenge der Aminosäure **1** fielen grobe Klumpen aus, die mühsam mit einem Spatel zerteilt werden mussten, allerdings im weiteren Reaktionsverlauf wieder in Lösung gingen. Es wurde vermutet, dass es sich bei den Klumpen um größere Lithiumaluminiumhydrid-Aggregate handelte. Der Effekt trat sowohl in THF als auch in Diethylether als Lösungsmittel auf. Gegen diese Theorie sprach, dass in jedem Fall auf eine ausreichende Verdünnung des Reaktionsansatzes geachtet wurde. Die Ausbeuten der Reaktion variierten zwischen 68 und 99 % (**Schema 6**).



**Schema 6:** Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des L-Phenylalanins (**1**).

Die große Varianz in der Ausbeute war einerseits darauf zurückzuführen, dass für die ersten Versuche keine absolutierten Lösungsmittel verwendet wurden. Wegen des Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid wurde davon ausgegangen, dass Restwasser mit dem Hydridüberschuss abreagieren würde. Andererseits konnte der Umsatz der Reaktion nur schwer festgestellt werden. An Roh-NMR-Spektren war ohne eine Aufarbeitung eines kleinen Ansatzes nicht zu denken, da sich beim Entfernen des Lösungsmittels Feststoffe bzw. Flüssigkeiten hoher Viskosität bildeten, die in den gängigen NMR-Lösungsmitteln eine Suspension bildeten und deren Messung keine brauchbaren NMR-Spektren hervorbrachte.

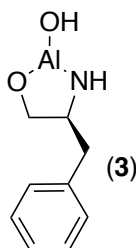
## 5. Eigene Ergebnisse

Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie war zunächst wenig erfolgreich, da in den gängigen Laufmitteln unabhängig von der Zugabe von organischen Basen oder Säuren Edukt **1** und Produkt **2** auf der Baseline verblieben. Abhilfe schaffte schließlich ein in der Biochemie übliches Laufmittel-Gemisch zur Untersuchung von Aminosäuren. Unter Verwendung von Butanon:*tert*-Butanol:ges. Ammoniak-Lösung:Wasser im Verhältnis 3:3:1:1 konnte schließlich eine dünnschichtchromatographische Trennung erzielt werden und der Umsatz der Reaktion besser eingeschätzt werden.<sup>266</sup> Ein weiteres Problem stellte die Aufarbeitung unabhängig vom verwendeten Reaktionsmedium dar. Trotz intensiver Kühlung und vorsichtiger Zugabe verdampfte beim Reaktionsabbruch mit 2 M Natronlauge ein Großteil des Lösungsmittels, wobei sich feste Aggregate bildeten, bei denen es sich vermutlich um Aluminiumhydroxid bzw. Aluminate handelte. Der Feststoff verhinderte das Rühren zunehmend und schloss einen Teil der Reaktionsmischung ein, sodass bei simpler Extraktion Ausbeuteverluste in Kauf genommen werden mussten. Die in der Originalliteratur beschriebene Heißextraktion des Feststoffes mittels THF vermochte es nicht in jedem Fall, die Ausbeute signifikant zu erhöhen. Neben den Ausbeuteverlusten war durch NMR-Spektroskopie neben der Zielverbindung **2** eine zweite Verbindung nachweisbar. Die Signale dieser Verbindung stimmten in Form und Multiplizität mit denen der Zielverbindung **2** überein, waren allerdings tieffeldverschoben. Wenigstens die Kopplungskonstanten der Signale bei 2.5 bis 3.0 ppm stimmten mit 13.6 und 5.9 Hz überein (**Abb. 29**).



**Abb. 29:** Vergleich des reinen Aminoalkohols **2** (oben) mit einer Mischprobe (unten). Die Pfeile zeigen Signale, die in Multiplizität und Form mit denen des Aminoalkohols **2** übereinstimmen, allerdings tieffeldverschoben sind. Große Bereiche, die nur die Baseline zeigen, wurden ausgeschnitten.

Obwohl der exakte Mechanismus der Reduktion von Carbonsäuren mittels Lithiumaluminiumhydrid bisher ungeklärt ist, ist dennoch analog zur Reduktion von Ketonen eine Koordination des Aluminiums an die Carbonylgruppe denkbar.<sup>267,268</sup> Dies in Kombination mit seiner hohen Oxophilie, der ähnlichen Kopplungsmuster sowie Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie der möglichen Bildung eines fünfgliedrigen Rings legten die Vermutung lag nahe, dass ein Chelatkomplex zwischen dem freien Alkohol sowie der freien Aminogruppe als Liganden einerseits und Aluminiumhydroxid andererseits gebildet wurde (**Abb. 30**). Derartige Komplexe aus Reaktionen mit Lithiumaluminiumhydrid wurden bisher in der Literatur wenigstens postuliert.<sup>269</sup> Versuche den postulierten Chelatkomplex **3** durch saure bzw. basische Extraktion in den Aminoalkohol **2** zu überführen scheiterten.



**Abb. 30:** Hypothetischer Chelatkomplex **3** aus „Aluminiumhydroxid“ und L-Phenylalaninol (**2**).

Aufgrund der begrenzten Möglichkeit, die Zielverbindung **2** standardgemäß über Kieselgel aufzureinigen, mussten für einen hohen Reinheitsgrad sowie für eine hohe Ausbeute einige Parameter angepasst werden: Wurden trockene Lösungsmittel verwendet, konnte der Verbrauch von Hydridäquivalenten durch Wasser vermieden werden, die damit der eigentlichen Reaktion wieder zur Verfügung standen. Ebenso war eine ausreichende Reaktionszeit unter Rückfluss notwendig, selbst wenn durch das Ausbleiben einer Gasentwicklung die Reaktion bereits vollständig erschien. Sowohl unter Verwendung von THF als auch von Diethylether wurde in der Regel spätestens nach einer Reaktionszeit von ca. 24 h unter Rückfluss vollständiger Umsatz erzielt. Als letzter kritischer Schritt wurde die Aufarbeitung angesehen. Wurde gemäß der Reaktionsvorschrift die Reaktion mittels Zugabe einer 2 M Natronlauge abgebrochen, fiel ein farbloser Feststoff aus, der Teile der Reaktionsmischung einschloss. Da eine Heißextraktion nicht in jedem Fall die Ausbeute erhöhte, wurde dem Gemisch nach Reaktionsabbruch eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugesetzt bzw. das Reaktionsgemisch auf eine eisgekühlte Kaliumnatriumtartrat-Lösung geschüttet. Der Feststoff ging über Stunden in Lösung oder bildete wenigstens einen Schaum, der allerdings in der wässrigen Phase verblieb und die Entmischung der organischen und wässrigen Phase nicht verlangsamte. Eine erneute Extraktion mittels Ether oder Dichlormethan erhöhte die Gesamtausbeute auf bis zu 99 %. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nur der gewünschte Aminoalkohol **2** zu erkennen (**Abb. 31**).

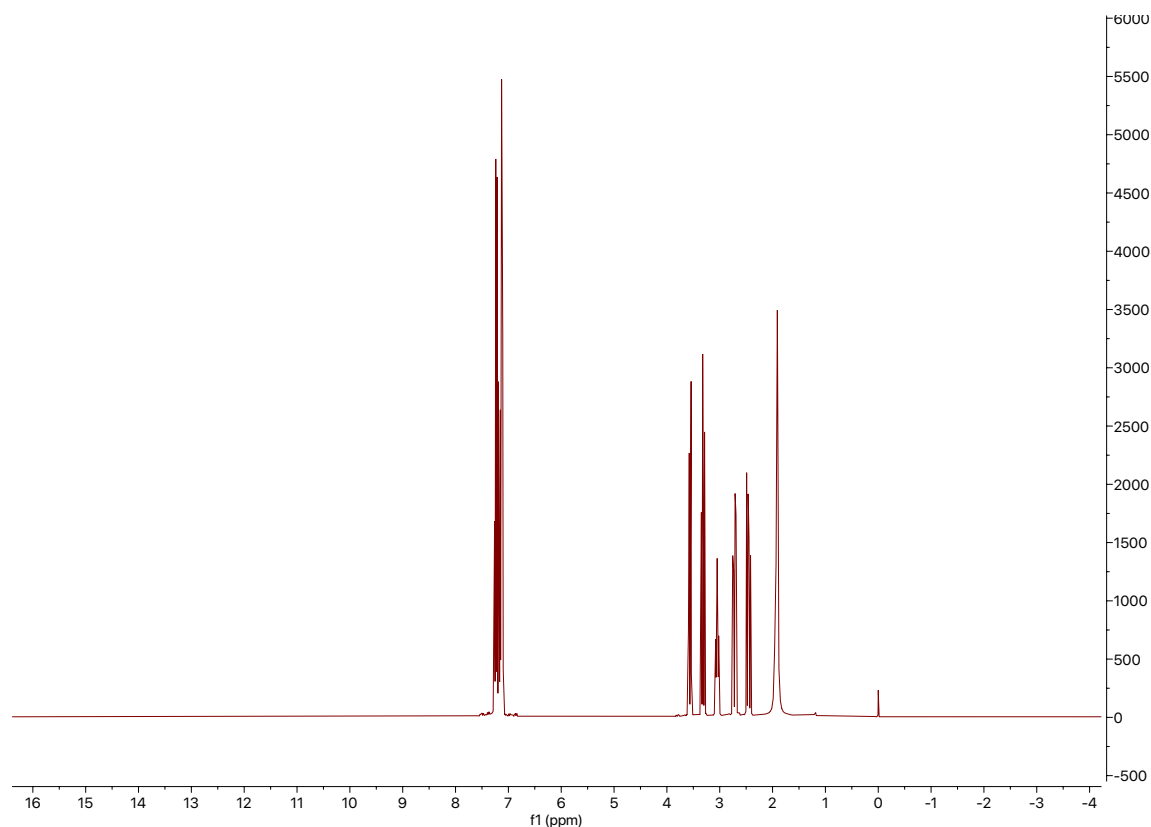
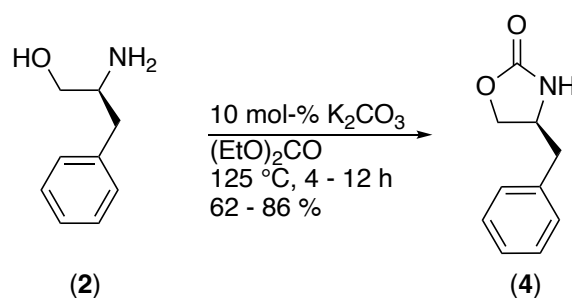


Abb. 31:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des reinen L-Phenylalaninols (**2**).

### 5.1.2 (S)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (**4**)

Der gewonnene L-Aminoalkohol **2** wurde baseninduziert durch Kaliumcarbonat in Diethylcarbonat umgesetzt, wobei ein Ringschluss unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Ethanol je Äquivalent Aminoalkohol **2** erreicht wurde (**Schema 7**).



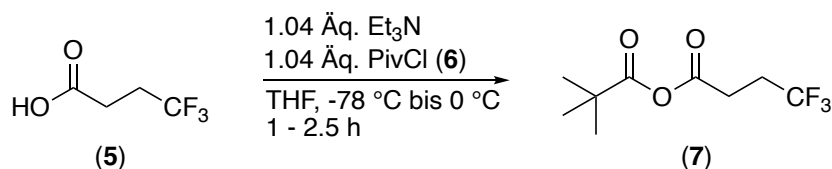
Schema 7: Synthese des (S)-4-Benzylloxazolidin-2-ons (**4**).

Ethanol wurde kontinuierlich abdestilliert, um das Gleichgewicht der Reaktion in Richtung des Oxazolidin-2-ons **4** zu verschieben. Entgegen der Literaturausbeute von 80 % konnten überwiegend Ausbeuten im Bereich von 60 bis 70 % erzielt werden.<sup>270</sup> Lediglich ein einziges

Mal bei einer Ansatzgröße im Bereich von 0.35 mol wurde diese mit 86 % übertroffen. Eine unvollständige Reaktion konnte jedes Mal mittels Dünnschichtchromatographie unter Verwendung spezieller Laufmittel ausgeschlossen werden (t-BuOH:Butanon:ges. NH<sub>3</sub> (aq.)/H<sub>2</sub>O 3:3:1:1). Die geringere Ausbeute wurde zunächst darauf zurückgeführt, dass nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war der Rückstand umkristallisiert wurde, wobei möglicherweise größere Mengen des Produktes **4** verloren gingen. Wurde jedoch nach der Umkristallisation die Mutterlauge eingeeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel aufgearbeitet, konnten lediglich Spuren des Oxazolidin-2-ons **4** dazugewonnen werden. Stattdessen wurde überwiegend eine undefinierte und stark verunreinigte Verbindung isoliert, die gemäß <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie über aromatische Reste verfügte sowie bei 4.0 ppm die typischen Verschiebungen der Methylenprotonen von Estern zeigte. In jedem Fall war für hohe Ausbeuten und einen schnellen Umsatz ein möglichst hoher Reinheitsgrad des Aminoalkohols **2** notwendig. Es zeigte sich, dass der Aminoalkohol **2** frei von koordiniertem Aluminium aus der vorherigen Reaktion sein sollte, da das Metall durch Koordination an beide nucleophile Gruppen die Folgereaktion hemmte. Desweiteren war die Kristallisation des Auxiliars **4** gehemmt. Das bei der Kondensation des Aminoalkohols **2** mit Diethylcarbonat gewonnene Öl konnte jedoch über Kieselgel filtriert werden, wobei schließlich Aluminium entfernt und die reine Verbindung **4** erhalten wurde, die nach Trocknung im Vakuum kristallisierte.

### 5.1.3 (S)-4-Benzyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-oxazolidin-2-on (**8**)

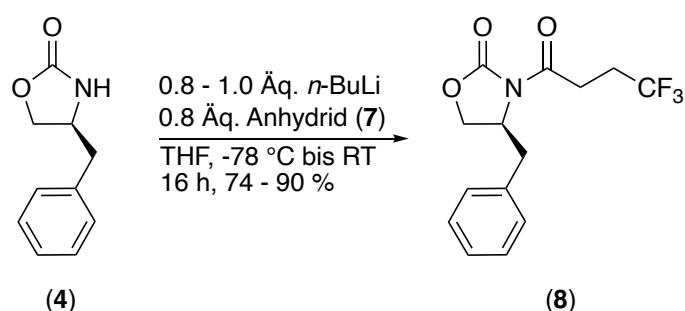
Das gewonnene Oxazolidin-2-on **4** sollte im weiteren Verlauf der Syntheseroute als chirales Auxiliar dienen. Zur Verknüpfung der 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**5**) mit Auxiliar **4** wurde diese zunächst in das gemischte Anhydrid **7** umgewandelt (**Schema 8**). Der sterisch anspruchsvolle Pivaloyl-Rest sollte sicherstellen, dass ein nucleophiler Angriff überwiegend an der Carbonylgruppe des Trifluorbutyryl-Restes erfolgte und somit begünstigt das Buttersäureaddukt **8** gebildet wurde (**Schema 9**).



**Schema 8:** Erzeugung des gemischten Anhydrids **7** aus 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**5**) und Pivaloylchlorid (**6**).

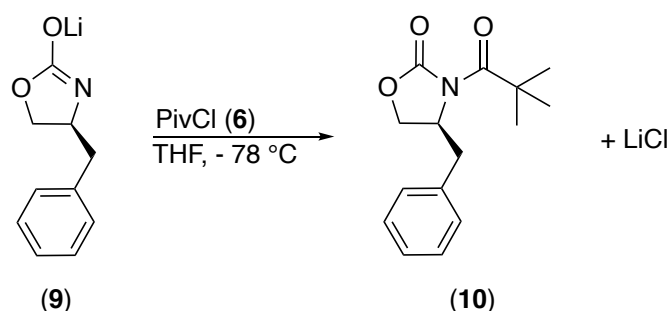
Das Anhydrid **7** wurde baseninduziert durch Triethylamin aus Pivaloylchlorid (**6**) und der Buttersäure **5** *in situ* erzeugt. Dabei wurde je Äquivalent Anhydrid **7** jeweils ein Äquivalent

Triethylammoniumchlorid frei, das als weißer Feststoff ausfiel. Um hohe Ausbeuten bei der Verknüpfung des Auxiliars **4** mit der Säure **5** zu erreichen, war es bereits bei der Synthese des Anhydrids **7** notwendig, auf eine hinreichend hohe Rührgeschwindigkeit und eine langsame Zugabe des Pivaloylchlorids (**6**) zur Reaktionsmischung bei tiefen Temperaturen zu achten, da sich sonst gröbere Aggregate des Triethylammoniumchlorids bildeten. Diese groben Aggregate schlossen einen Teil der Reaktionslösung ein und erschwerten zudem die Überführung zur Reaktionsmischung mit Auxiliar **4**. Zudem war es förderlich für die Ausbeute, wenn statt einem Überschuss an *n*-Butyllithium äquivalente Mengen zum gemischten Anhydrid **7** verwendet wurden (**Schema 9**).<sup>271</sup>



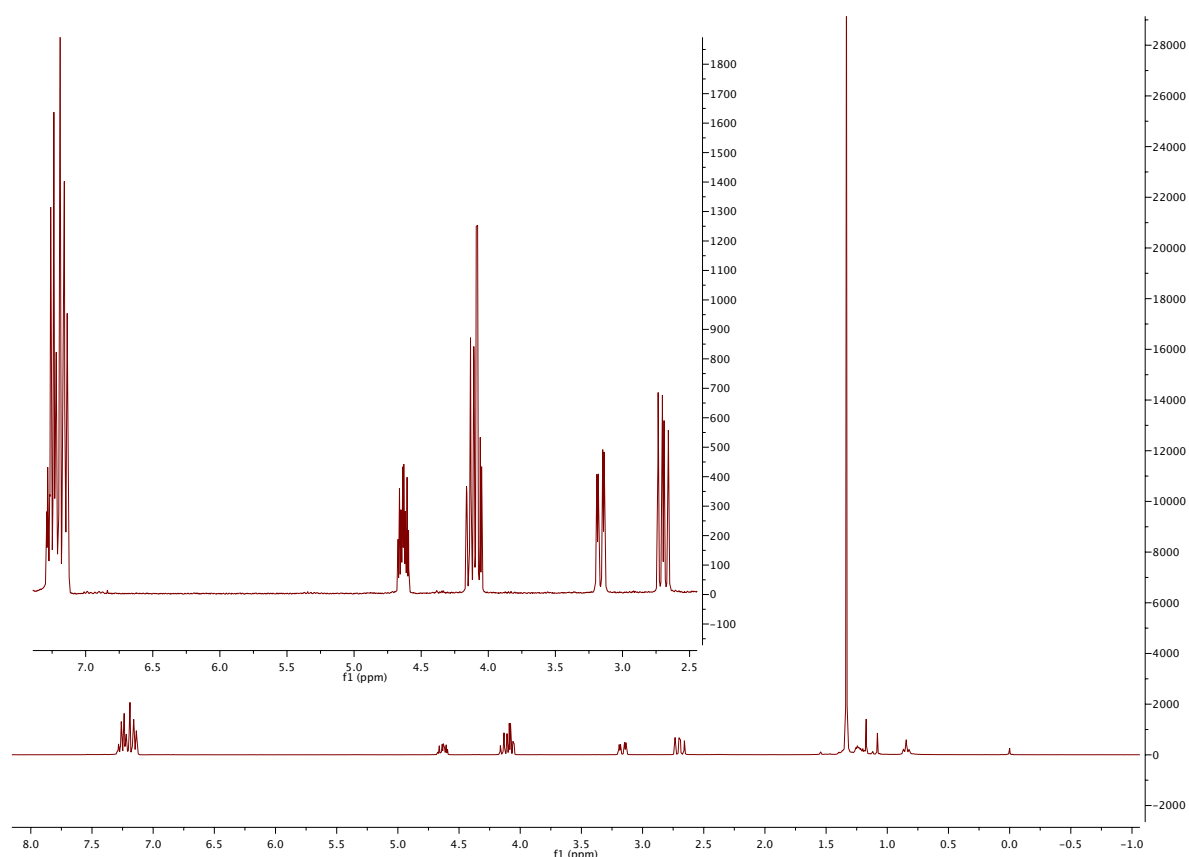
**Schema 9:** Verknüpfung des 4,4,4-Trifluorbutyryl-Restes mit (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**4**).

Zur Verknüpfung der 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**5**) mit (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**4**) wurde zunächst das Auxiliar **4** in Tetrahydrofuran vorgelegt und mittels *n*-Butyllithium bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  deprotoniert. Zu dieser Lösung wurde schließlich die Lösung des gemischten Anhydrids **7** gegeben. Insgesamt konnten Ausbeuten im Bereich von 74 – 90 % erzielt werden (**Schema 9**). Aufgrund des Überschusses an Pivaloylchlorid (**6**) konnten ebenso geringe Mengen des Auxiliar-gekoppelten Pivalats **10** gewonnen werden (**Schema 10**).



**Schema 10:** Nebenproduktbildung durch Verknüpfung des Imidats **9** mit Pivaloylchlorid unter Bildung von Lithiumchlorid.

Die Verbindung **10** zeigte im  $^1\text{H-NMR}$  neben den Auxiliar-Signalen ein starkes Singulett bei 1.3 ppm für die *tert*-Butylgruppe des Pivaloyl-Restes (**Abb. 32**).

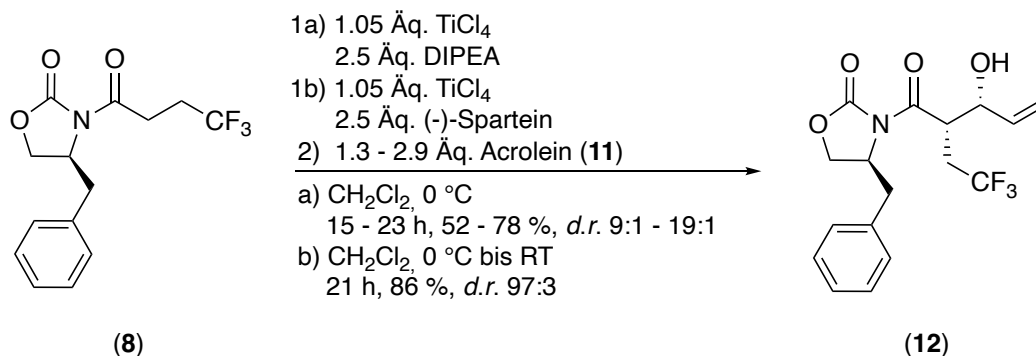


**Abb. 32:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Pivaloyl-gekoppelten Auxiliars (**10**). Bei 1.3 ppm sind deutlich die Protonensignale des *tert*-Butylrestes zu erkennen.

Um die Bildung des Nebenproduktes **10** möglichst zu unterdrücken, war eine schnelle, schlagartige und möglichst komplette Zugabe der Reaktionsmischung von Vorteil. Wurde der Rückstand des Triethylammoniumchlorids in Wasser aufgenommen und sauer extrahiert, konnten nichtsdestotrotz jedes Mal signifikante Mengen 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**5**) zurückgewonnen werden. Selbst wenn die vereinigten Reaktionsmischungen über Nacht bei tiefen Temperaturen gerührt wurden, wurden niemals Ausbeuten über 90 % erzielt und immer ein gewisser Anteil 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**5**) zurückgewonnen.

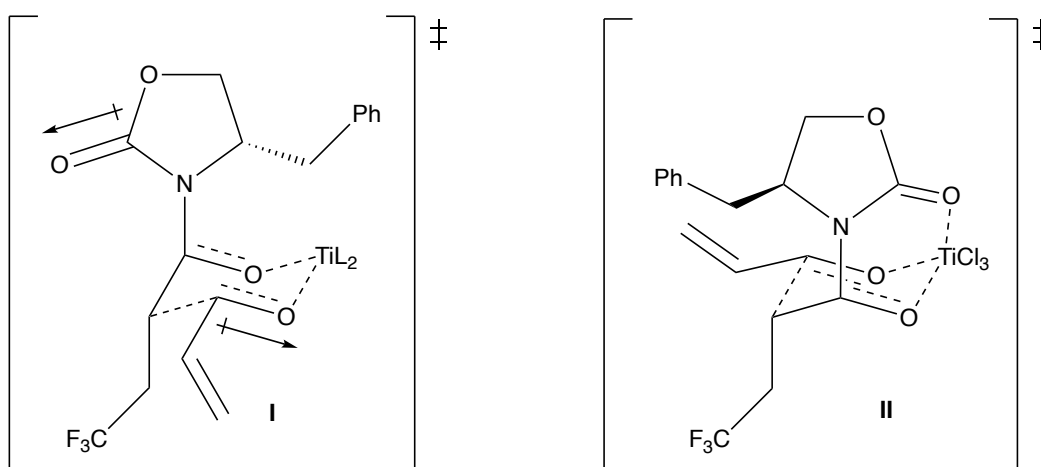
### 5.1.4 (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-pent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (**12**)

Das Imid **8** wurde unter Verwendung von Titan-tetrachlorid und Diisopropylethylamin gemäß Czekelius *et al.* mit Acrolein (**11**) verknüpft (**Schema 11**).<sup>271</sup>



**Schema 11:** Aldol-Addition an die Auxiliar-gekoppelte Trifluorbuttersäure **8**.

Bei dieser Reaktion wurde ein Zimmermann-Traxler-Übergangszustand durchlaufen, durch den die Diastereoselektivität erklärt werden konnte. Zunächst wurde Lewis-Säure-induziert die Azidität des  $\alpha$ -ständigen Protons zur Carbonylgruppe erhöht. Mittels Diisopropylethylamin und Titan-tetrachlorid wurde ein Titan-Enolat erzeugt, welches eine Aldol-Addition mit Acrolein (**11**) eingehen konnte. Titan-Enolate liegen überwiegend in der (Z)-Konfiguration vor, wie mittels NOESY-Messungen bestimmt werden konnte.<sup>272</sup> Die (Z)-Konfiguration erklärt die axiale Anordnung des Trifluorethyl-Restes im Zimmermann-Traxler-Übergangszustand. Im Gegensatz zu klassischen, gekreuzten Aldoladditionen können durch das bereits vorhandene Stereozentrum keine Enantiomerenpaare sondern nur noch Diastereomerenpaare entstehen. In Kombination mit Diisopropylethylamin konnte zudem die bevorzugte Bildung eines Diastereomers induziert werden, da die Base nicht nur zur Deprotonierung sondern auch als Ligand zur Koordinierung des Titans diente.<sup>273,274,275</sup> Der Überschuss unterband eine Koordination der zum Auxiliar gehörenden Carbonylgruppe an Titan, wodurch Übergangszustand **I** begünstigt und Übergangszustand **II** unterdrückt wurde (**Abb. 33**).<sup>276</sup>



**Abb. 33:** Mögliche Übergangszustände der Titan-induzierten stereoselektiven Aldoladdition.

Bei den experimentellen Arbeiten zeigte sich, dass die Diastereoselektivität und Ausbeute von der Temperatur, der Reaktionsführung, Reaktionsdauer sowie der Qualität der verwendeten Chemikalien abhängig waren. Es konnten gemäß der Literaturvorschrift bei Reaktionstemperaturen von  $-78\text{ °C}$  bis RT bzw. von  $0\text{ °C}$  bis RT mit Diisopropylethylamin zunächst nur Ausbeuten von maximal 60 % bei einer Diastereoselektivität von 9:1 zu Gunsten des Evans-*syn*-Produktes **12** erzielt werden. Wurde statt Diisopropylethylamin (-)-Sparteïn als Base verwendet, verbesserte sich die Diastereoselektivität auf 97:3 und die Ausbeute erhöhte sich auf 86 %. Da (-)-Sparteïn allerdings nicht mehr kommerziell zur Verfügung stand, musste für große Ansätze auf die Hünig-Base zurückgegriffen werden. Anhand mehrerer Versuchsreihen zeigte sich, dass weniger Nebenprodukte gebildet wurden, wenn die Reaktion kontinuierlich bei  $0\text{ °C}$  gehalten wurde und auch bei dieser Temperatur durch Zugabe gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen wurde. Zudem verbesserte sich das Diastereomerenverhältnis auf 19:1 zu Gunsten des Evans-*syn*-Produktes **12**. Die Ausbeute verbesserte sich jedoch nicht und blieb über mehrere Versuche stabil im Bereich von 60 %. Es zeigte sich allerdings, dass mit 78 % verhältnismäßig hohe Ausbeuten erzielt werden konnten, wenn bei der Variante mit Hünig-Base die Reaktion nach 17 bis 19 h abgebrochen wurde. Bei Reaktionszeiten von 15 bzw. 22 h lag sie bei den zu erwartenden 60 %. Unabhängig von den Reaktionsbedingungen konnte stets eine weitere Verbindung isoliert werden, die aufgrund ihres Retentionsfaktors zunächst für das Edukt **8** gehalten wurde. Die Roh-NMR-Daten zeigten jedoch, dass es sich ebenso um einen Allylalkohol und damit um ein anderes Diastereomer des Aldol-Produktes **12** handeln musste. Charakteristisch waren neben Signalen, die in Feinaufspaltung der Zielverbindung **12** ähnelten und nur leicht verschoben waren, erneut die Alkensignale bei 5.4 und 5.9 ppm. Diese wiesen im Gegensatz zur Zielverbindung **12** eine deutlich andere Feinaufspaltung auf (**Abb. 34**). Gemäß Literatur handelt es sich um das *non*-Evans-*syn*-Produkt.<sup>271</sup> Allgemein scheinen ungesättigte Aldehyde schlechtere Ausbeuten bzw. einen erhöhten Anteil an *non*-Evans-*syn*-Produkt zu erzielen.<sup>275</sup>



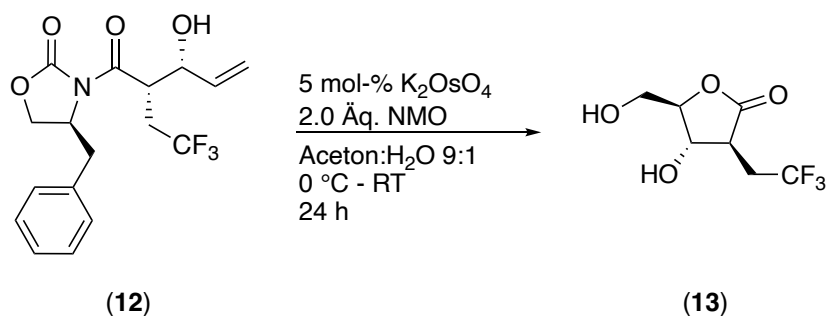
**Abb. 34:** NMR-Spektrum des Evans-*syn*-Produktes **12** (oben) sowie des *non*-Evans-*syn*-Produktes (unten).

Die Gründe für höhere Ausbeuten bei Verwendung von (-)-Sparteïn als Base sowie die bessere Selektivität sind bisher nicht eindeutig geklärt. Es wurde allerdings eine deutlich höhere Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt.<sup>275</sup> Möglicherweise koordiniert (-)-Sparteïn stärker an Titan und unterbindet damit die Bildung des Übergangszustandes, der für die Bildung des *non*-Evans-*syn*-Aldolproduktes durchlaufen werden muss.

### 5.1.5 Dihydroxylierungsversuche mit (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-pent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (**13**)

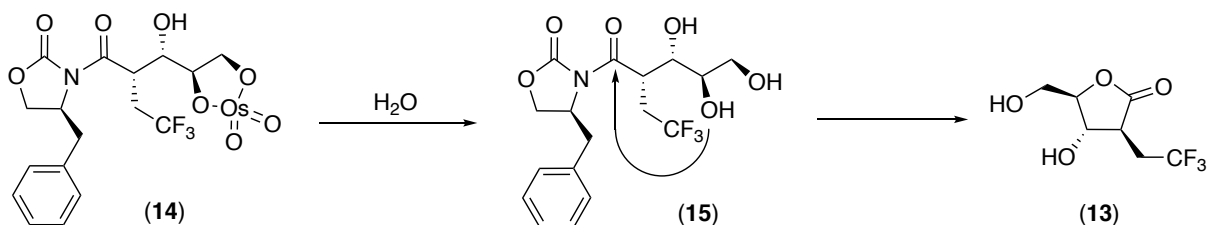
Der Allylalkohol **12** wurde nach einer klassischen Methode, die als Upjohn-Dihydroxylierung bekannt ist, mittels Kaliumosmat-Dihydrat und NMO als Co-Oxidans in Aceton/Wasser-Gemischen in Verhältnissen von 9:1 bis 5:1 dihydroxyliert, um Furanoselacton **13** zu erzeugen (**Schema 12**). Gemäß Literatur waren Ausbeuten im Bereich von 50 % sowie eine Diastereoselektivität von 9:1 zu erwarten.<sup>271</sup>

## 5. Eigene Ergebnisse



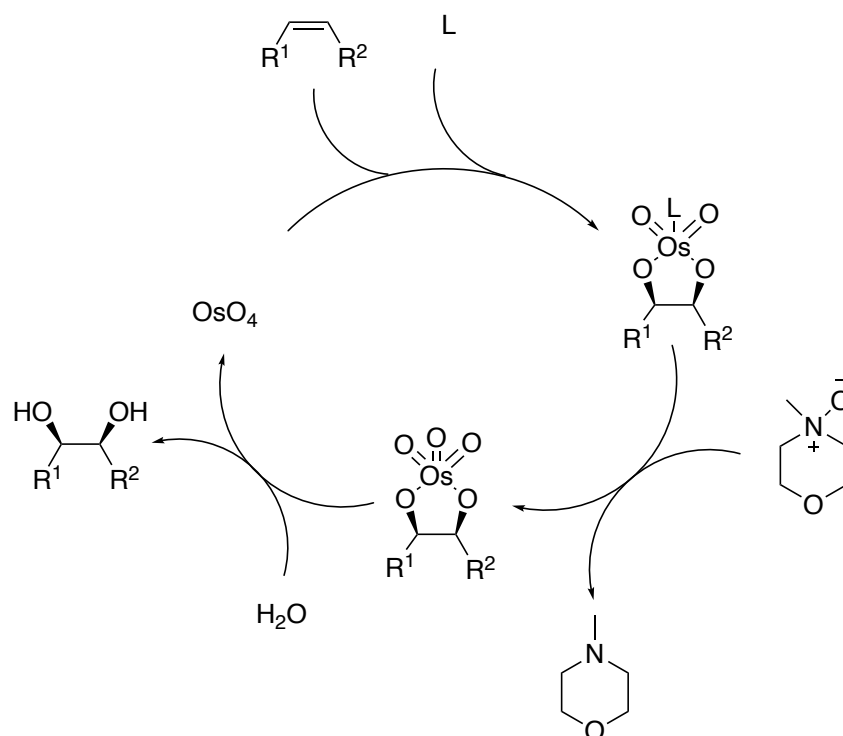
**Schema 12:** Dihydroxylierung des Allylalkohols **12** unter Bildung des Furanoselactons **13**.

Bei dieser Reaktion sollten nach erfolgter Addition des Osmiumtetroxids an den Allylalkohol **12** eine Hydrolyse und eine konsekutive Abspaltung des Auxiliars **4** unter Bildung des Furanoselactons **13** erfolgen (**Schema 13**).<sup>271</sup>



**Schema 13:** Bildung des Furanoselactons **13** nach Hydrolyse des Osmatesters **14**.

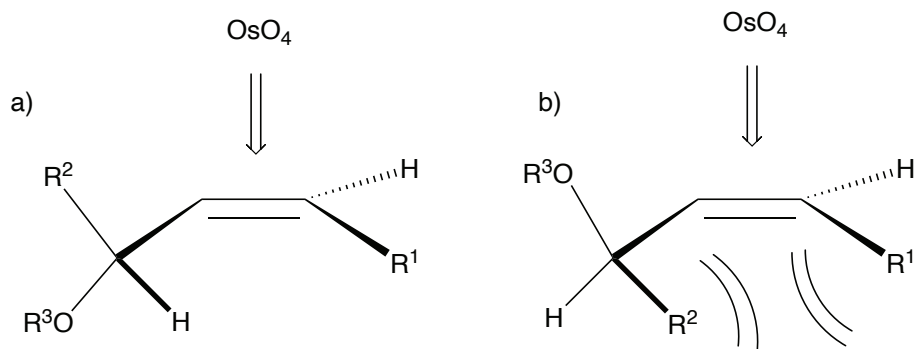
Bei der Upjohn-Dihydroxylierung wird mittels NMO als Oxidationsmittel Osmium(VI)-oxid zu Osmium(VIII)-oxid oxidiert. Osmiumtetroxid greift das Alken in einer (3+2)-Cycloaddition an, wobei Osmatester gebildet werden. Die Hydrolyse dieser Ester liefert schließlich ein Diol (**Schema 14**).<sup>277,278</sup> In der Literatur wird zudem die Beschleunigung der Reaktion durch Zugabe von tertiären Aminen oder Pyridin-Derivaten beschrieben.<sup>279,280</sup>



**Schema 14:** Katalysezyklus der Upjohn-Dihydroxylierung.

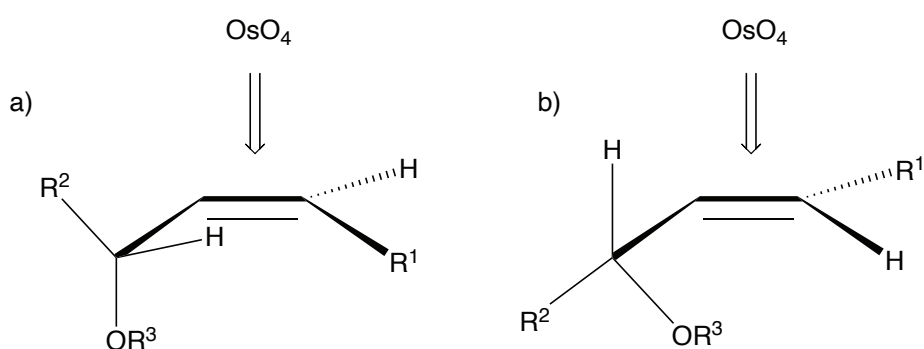
Bei chiralen Allylalkoholen als Substrate in Upjohn-Dihydroxylierungen werden regelmäßig hohe Diastereoselektivitäten beobachtet. Für die Diastereoselektivität der Reaktion gibt es verschiedene Modelle, die nachfolgend erläutert werden sollen:

Bei dem ältesten Modell handelt es sich um das empirisch gefundene Modell nach Kishi *et al.*. Gemäß des Kishi-Modells nimmt der Allylalkohol eine ekliptische Konformation ein, sodass sich der Wasserstoff am sp<sup>3</sup>-Kohlenstoffatom bzw. der kleinste Rest mit dem π-System in einer Ebene befindet. Diese Konformation ist insbesondere bei (Z)-Olefinen begünstigt, da die sterische Spannung zwischen R<sup>1</sup> und Wasserstoff verhältnismäßig gering im Vergleich zur Spannung zwischen R<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> ist (**Abb. 35**). Diese energetisch begünstigte Konformation wird in diesem Modell auch für die höhere Diastereoselektivität im Vergleich zu (E)-Olefinen herangezogen. Osmiumtetroxid nähert sich der Doppelbindung von der zur Hydroxy- bzw. Alkoxygruppe entgegengesetzten Seite. Gemäß des Kishi-Modells haben Schutzgruppen keinen Einfluss abgesehen von Acylgruppen, die die Diastereoselektivität verschlechtern oder komplett aufheben.<sup>281,282,283</sup>



**Abb. 35:** Begünstigte (a) und ungünstige Konformation (b) des Allylkohols im Kishi-Modell.

Untersuchungen von Vedejs *et al.* bezüglich des unter anderem postulierten Einflusses von  $\sigma$ -Donoren sowie  $\pi$ -Akzeptoren auf die Stereoselektivität kamen zu dem Ergebnis, dass für Alkene weder die Donor- noch die Akzeptoreigenschaften der Substituenten in allylischer Position einen Einfluss auf die Stereoselektivität haben. Entscheidend ist lediglich die Konfiguration des Alkens. Bei Allylkoholen bzw. Allylethern war die Konfiguration am Alken hingegen unerheblich und in beiden Fällen wurde das jeweilige *erythro*-Produkt als Hauptprodukt gebildet. Nichtsdestotrotz wurde dem sterischen Anspruch des Restes  $R^2$  eine entscheidende Bedeutung zugesprochen, da durch einen sterisch anspruchsvollen Rest die überwiegend vorliegende Konformation des Allylkohols entscheidend beeinflusst werden kann. Das Modell geht von zwei Geometrien aus, die jeweils für (*Z*)- bzw. (*E*)-Alkene gelten. Während in (*Z*)-Alkenen das Wasserstoffatom *gauche* zum Alken steht, um die Wechselwirkungen zum Rest  $R^1$  minimal zu halten, und Osmiumtetroxid von der der Alkoxygruppe entgegengesetzten Seite angreift (**Abb. 36 a**), nimmt in (*E*)-Alkenen die Alkoxygruppe eine *gauche*-Position ein und Osmiumtetroxid greift das Alken von der sterisch weniger gehinderten Seite an (**Abb. 36 b**).<sup>284</sup>

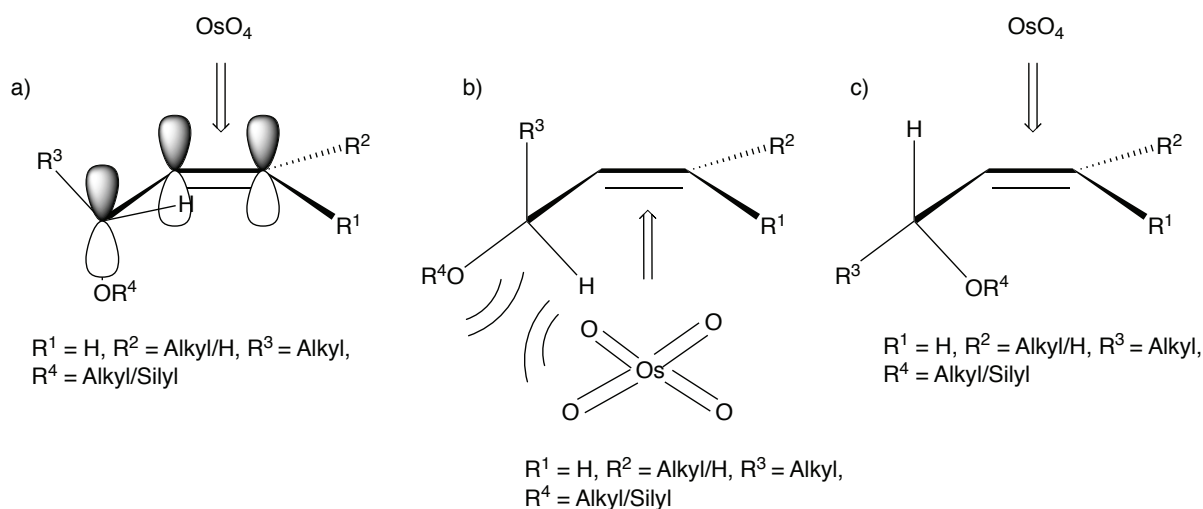


**Abb. 36:** Bevorzugte Geometrien bei der Osmiumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung nach Vedejs.

Das Modell von Houk *et al.* stellt eine Erweiterung des Kishi-Modells dar. Grundsätzlich geht es auch davon aus, dass bei (*Z*)-Alkenen der kleinste Rest bzw. das Wasserstoffatom eine synklinale Konformation zum Alken eingeht, sodass die sterischen Wechselwirkungen

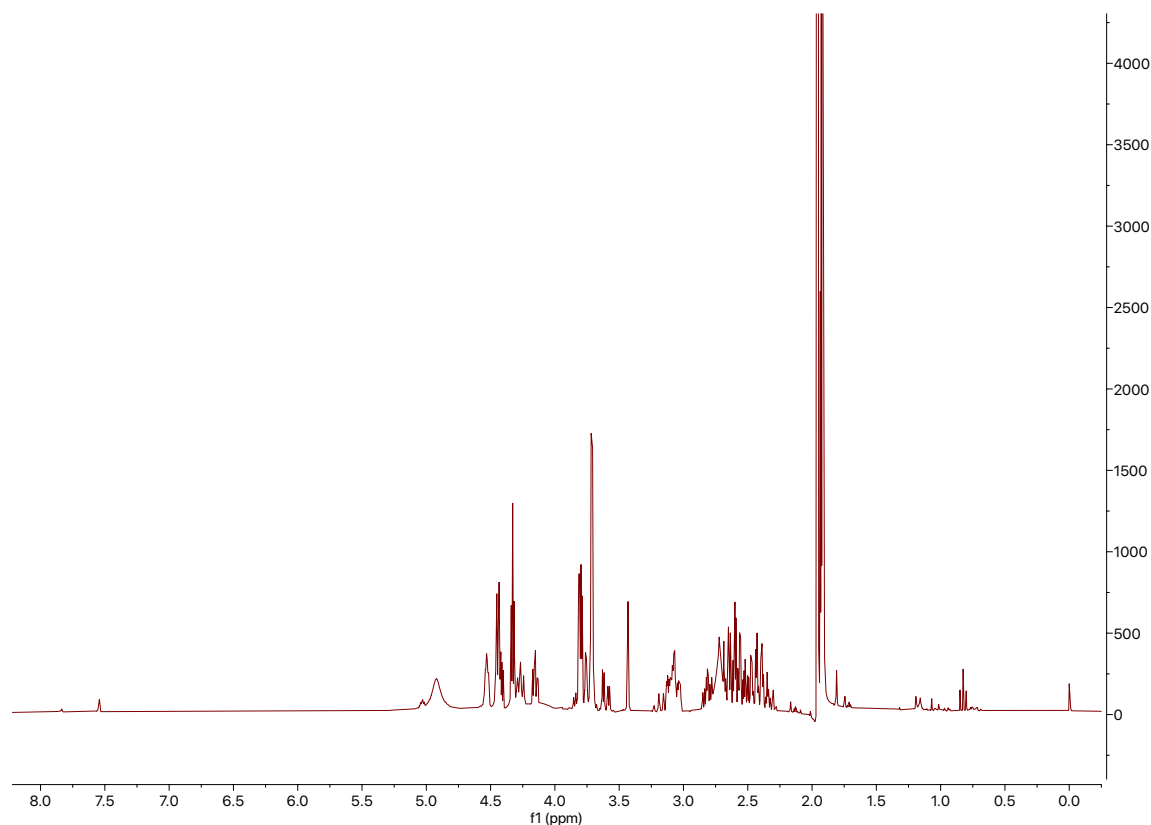
## 5. Eigene Ergebnisse

minimiert werden und Osmiumtetroxid von der dem Alkoxy- bzw. Hydroxy-Rest entgegengesetzten Seite angreift (**Abb. 37 a**). Bei terminalen oder (*E*)-Alkenen wird dem „inside-Alkoxy-Effekt“ besondere Bedeutung zuteil. Beim inside-Alkoxy-Modell nimmt der Alkoxy-Rest bzw. die Hydroxygruppe eine synklinale Konformation zum Alken ein, um einerseits ungünstige elektronische Wechselwirkungen mit den Osmiumtetroxid-Sauerstoff-Atomen auszuweichen (**Abb. 37 b**) und andererseits um  $\sigma/\pi$ -Wechselwirkungen des C-O\*-Orbitals mit dem  $\pi$ -C=C-Orbital, die die Elektronendichte senken und damit die Addition des Osmiumtetroxids an die Doppelbindung erschweren, zu umgehen (**Abb. 37 a**).<sup>285</sup>



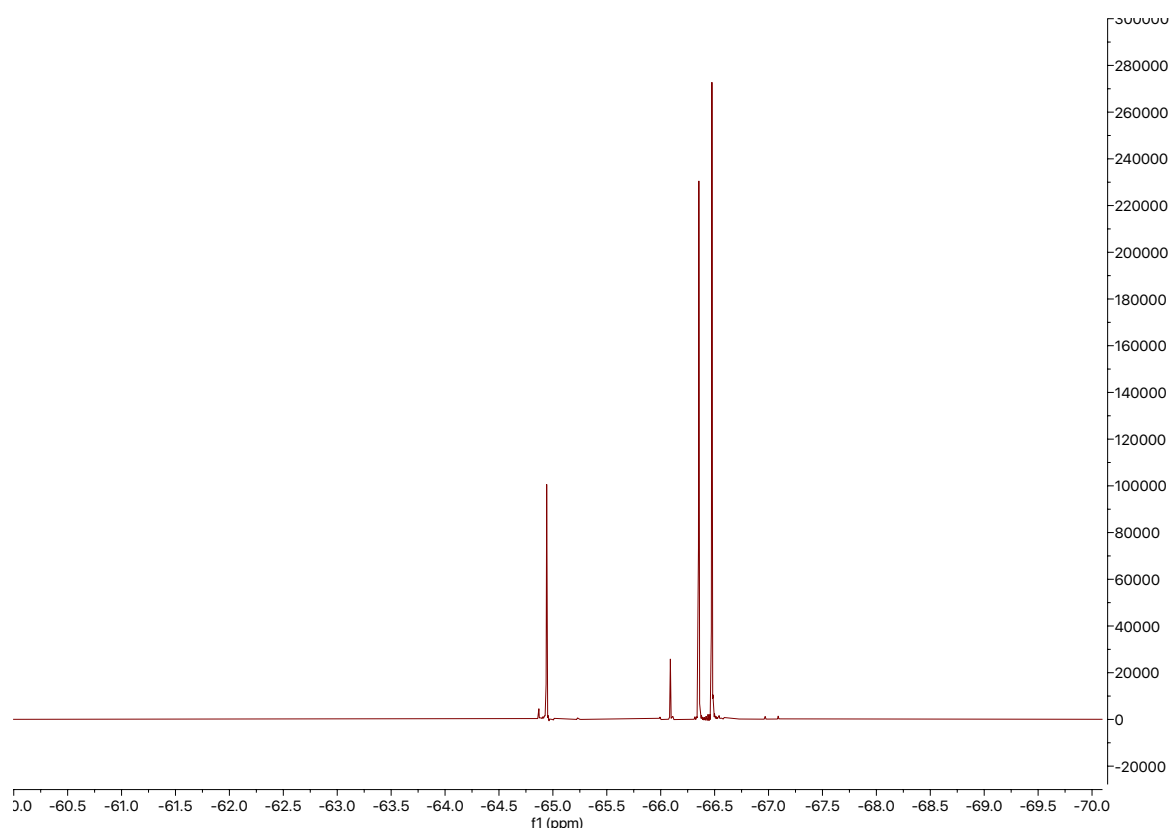
**Abbildung 37:** Ungünstige Wechselwirkungen im Houk-Jäger-Modell für die Dihydroxylierung von Allylalkoholen mit terminalem bzw. (*E*)-Alken (a und b) sowie günstigste Konformation (c).

Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde von einer Ausbeute an Lacton **13** von insgesamt 50 % ausgegangen, was mit der Literatursausbeute übereinstimmte. Es wurde die Bildung eines 2-Desoxy-Furanoselactons in der Arabinosyl-Konfiguration erwartet. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der über Kieselgel gereinigten Verbindung deutete jedoch an, dass es sich um mehr als nur eine Verbindung handelte (**Abb. 38**).



**Abb. 38:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der nach Säulenchromatographie erhaltenen Lacton-Fraktion. Das Spektrum zeigt dicht beieinander liegende und überlagernde Signale, die mit den Literaturdaten nicht übereinstimmen.

Zunächst wurde vermutet, dass möglicherweise durch ungünstige Reaktionsbedingungen die Stereoselektivität verschlechtert wurde. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR zeigte allerdings, dass insgesamt vier verschiedene Produkte gebildet wurden (**Abb. 39**). Da das Edukt **12** der Reaktion frei von weiteren Diastereomeren war, wären selbst bei einer unselektiven Dihydroxylierung lediglich zwei Diastereomere zu erwarten gewesen. Da das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum keine Signale im aromatischen Bereich mehr zeigte, war auszuschließen, dass die Nebenprodukte auf eine ausgebliebene Abspaltung des Auxiliars **4** zurückzuführen waren. Ebenso war kein Edukt **12** mehr in der Produktfraktion vorhanden (**Abb. 38**).



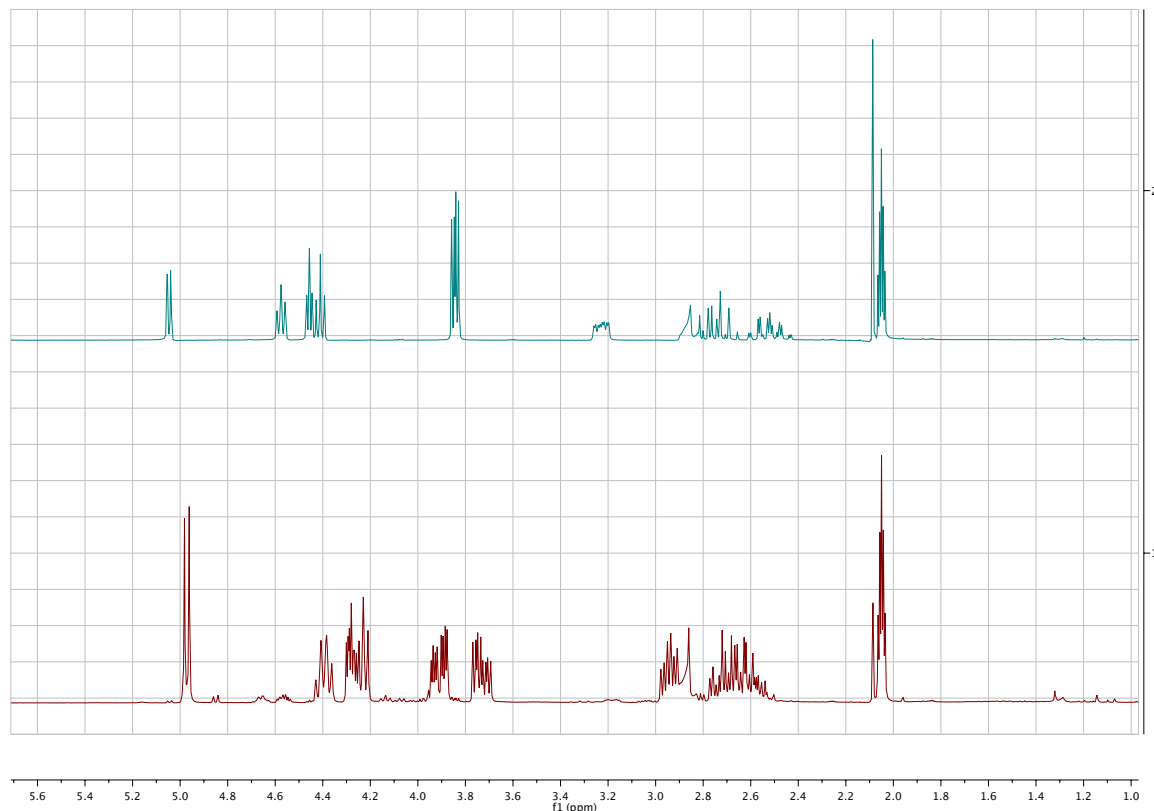
**Abb. 39:**  $^{19}\text{F}$ -NMR der Lacton-Fraktion der Dihydroxylierung. Insgesamt wurden vier fluoridierte Produkte gebildet, obwohl zwei erwartet wurden.

Während die beiden in geringerem Maße gebildeten Verbindungen mittels einfacher Säulenchromatographie weitestgehend von den Hauptprodukten abgetrennt werden konnten, fiel eine Trennung der beiden Hauptprodukte schwer. Aufgrund der nahezu identischen Retentionsfaktoren der beiden Verbindungen in jedem gängigen Laufmittelgemisch mussten entsprechende Mengen stationäre Phase und entsprechend große Laufmittelstrecken in Kauf genommen werden. Da nicht einmal mittels Dünnschichtchromatographie eine Trennung gelang, musste der Erfolg der chromatographischen Trennung für jede Fraktion mittels NMR bestimmt werden. Es zeigte sich zu Beginn, dass zwar der Anteil der unbekannteren Verbindung in den einzelnen Fraktionen sank, eine saubere Trennung wurde jedoch in der Regel insbesondere bei entsprechend großen Reaktionsansätzen nicht erreicht. Um ausreichende Mengen für weitere Reaktionen bzw. Analytik zu erhalten, mussten teilweise mehrere Tage bzw. Wochen alleine für die Reinigung in Kauf genommen werden, wobei schließlich immer noch große Mengen Gemisch zurückblieben.

Mittels HRMS-ESI konnte ermittelt werden, dass die zweite Verbindung mit 214.14 dieselbe Masse wie das in der Literatur beschriebene Arabinosyllacton **13** aufwies. Ein Vergleich

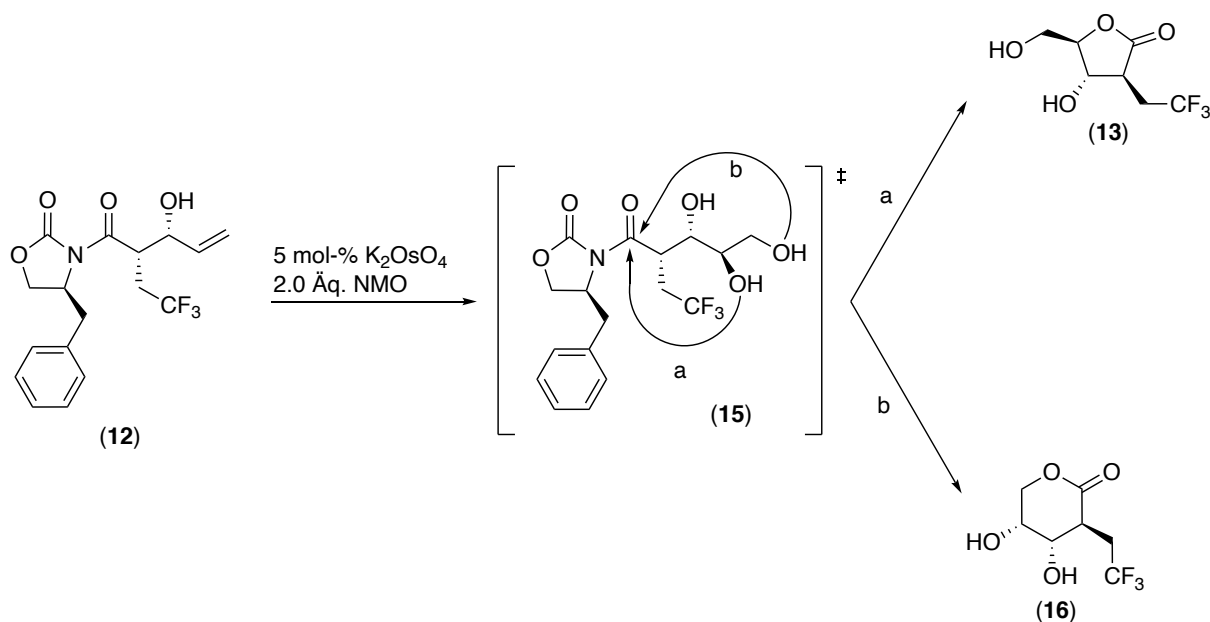
## 5. Eigene Ergebnisse

beider  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigte, dass beide Verbindungen ähnliche Signale aufwiesen, die sich nahezu nur in der chemischen Verschiebung unterschieden (**Abb. 40**).



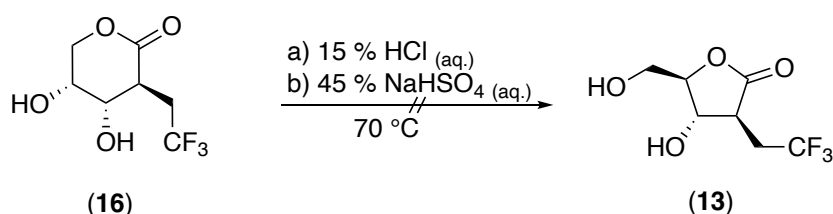
**Abb. 40:**  $^1\text{H-NMR}$  der unbekanntes Verbindung (oben) und des bekannten Lactons (unten).

Während zunächst aufgrund der Kishi-Regel bzw. der weiteren Dihydroxylierungs-Modelle Diastereomere in einem solch hohen Ausmaß ausgeschlossen wurden und sich die Spektren neben den chemischen Verschiebungen nur deutlich im Signal bei 3.4 ppm unterschieden, wurde der Fokus auf möglicherweise auftretende Regioisomere gelegt (**Abb. 40 oben**). Durch einen nucleophilen Angriff der primären Hydroxygruppe hätte neben dem Furanoselacton **13** das Pyranoselacton **16** gebildet werden können. Beide Zyklisierungen, sowohl die 5-exo-trig- (**Schema 15; Pfad a**) als auch die 6-exo-trig-Cyclisierung sind gemäß der Baldwin-Regeln erlaubt (**Schema 15; Pfad b**).<sup>286</sup>



**Schema 15:** Dihydroxylierung des Allylalkohols **12** und Zwischenstufe **15** aus der gemäß Pfad a (5-exo-trig) oder Pfad b (6-exo-trig) verschiedene Zyklisierungsprodukte resultieren.

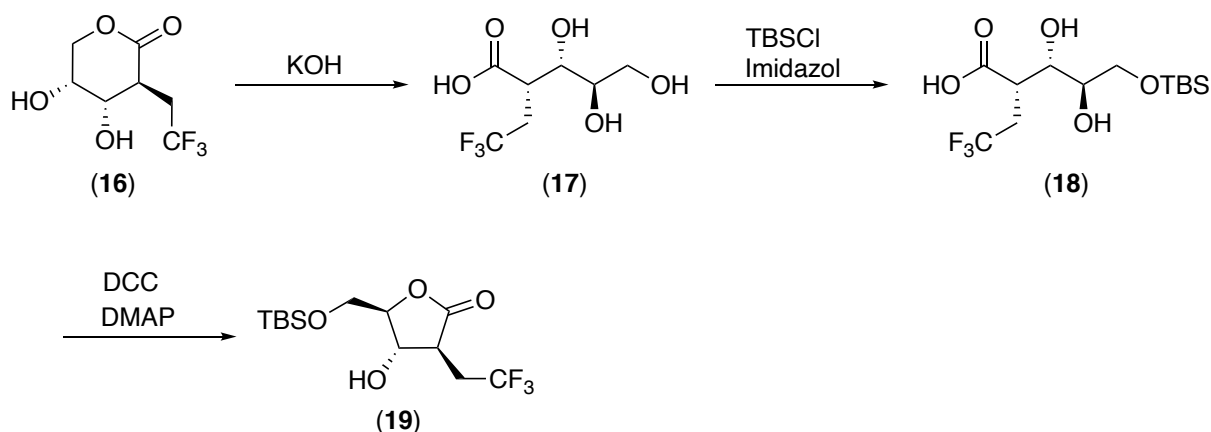
Da zunächst davon ausgegangen wurde, dass es sich bei der zweiten Verbindung um Regioisomer **16** handelte, wurden Versuche unternommen, eine Umlactonisierung zu erreichen.<sup>287</sup> Versuche dies durch einen sauren pH-Wert in wässrigem Medium zu erreichen scheiterten. Während bei tiefen Temperaturen kein Umsatz erzielt wurde, zersetzte sich das Regioisomer **16** bei 70 °C (**Schema 16**).



**Schema 16:** Versuche zur sauren Umlactonisierung des Lactons **16**.

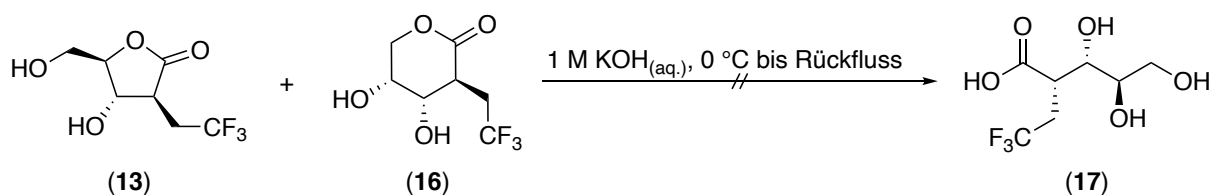
Neben der sauren Umlactonisierung wurde ebenso in Betracht gezogen, das vermeintliche Lacton **16** bzw. sogar das Lacton-Gemisch **13/16** mittels Kaliumhydroxid zu öffnen. Die entstandene Hydroxy-Carbonsäure **17** hätte nach einer TBS-Schützung der terminalen Hydroxygruppe über DCC in Kombination mit DMAP lactonisiert werden können (**Schema 17**).

## 5. Eigene Ergebnisse



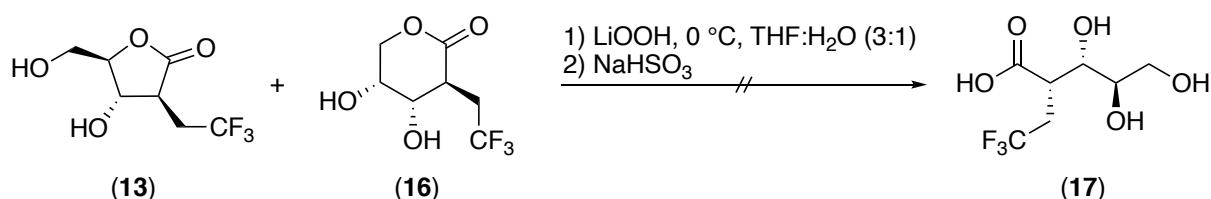
**Schema 17:** Umlactonisierung des Lactons **16** über Hydroxycarbonsäure **17** mit anschließender terminaler TBS-Schützung und Ringschluss über eine Steglich-Veresterung.

Versuche eine Ringöffnung mittels Kaliumhydroxid zu erreichen scheiterten allerdings ebenso. Während bei tiefen Temperaturen kein Umsatz erzielt wurde, zersetzten sich die Verbindung **13** sowie die vermeintliche Verbindung **16**, wenn sukzessive bis zum Rückfluss erhitzt wurde (**Schema 18**).



**Schema 18:** Ringöffnung der Lactone **13** und **16** mittels Kaliumhydroxid.

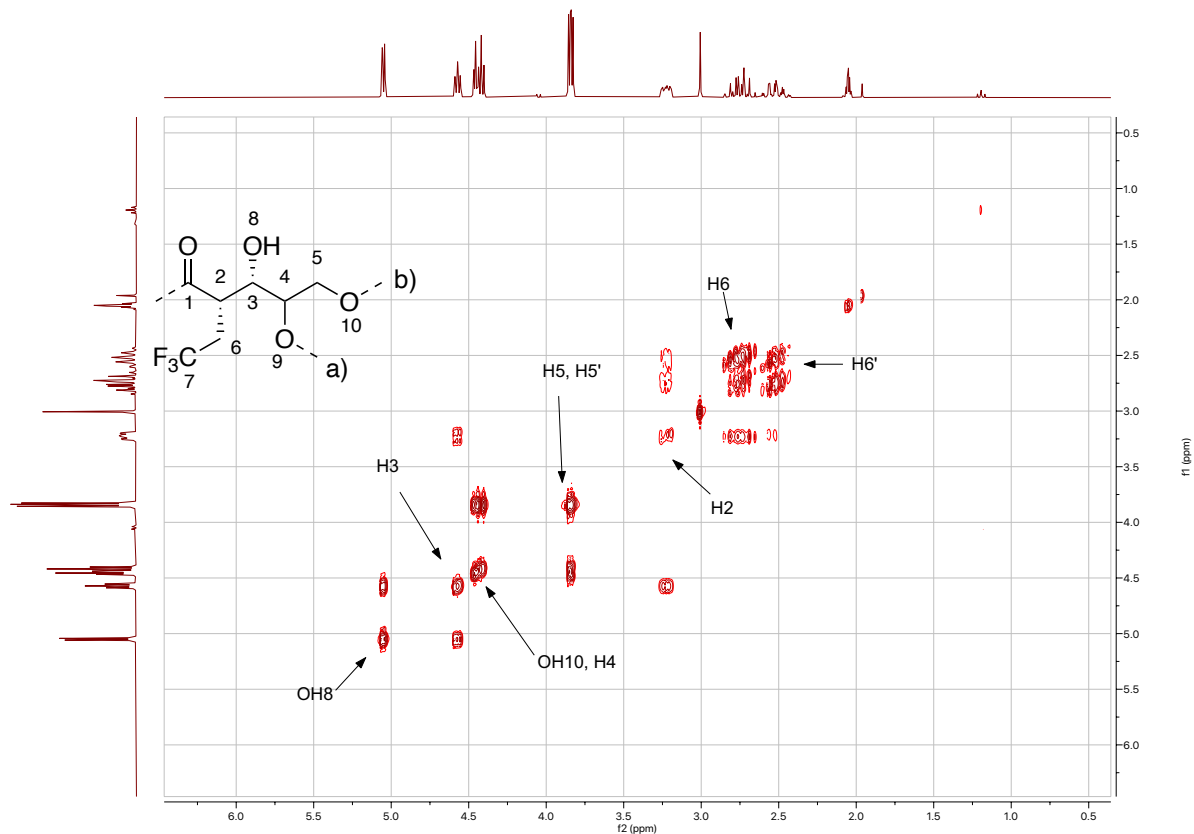
Kleinstmengen des Lacton-Gemisches **13/16** sowie eine separate Probe des postulierten Lactons **16** wurden schließlich mit einer Lithiumhydroperoxid-Lösung in einem 3:1-Gemisch aus THF und Wasser umgesetzt. Von Lithiumhydroperoxid als Nucleophil wurde erhofft, dass es als Supernucleophil mit geringerer Basizität zu einer milderen Ringöffnung mit weniger Nebenprodukten führen würde. Mittels Dünnschichtchromatogramm konnte auf einen sauberen Reaktionsverlauf geschlossen werden und es deutete sich an, dass es sich nicht um Regiosomere sondern Diastereomere handelte. Insgesamt zeigten das  $^1\text{H-NMR}$ - sowie  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum jedoch eine sehr unselektive Reaktion (**Schema 19**).



**Schema 19:** Ringöffnung der Lactone **13** und **16** mittels Lithiumhydroperoxid-Lösung.

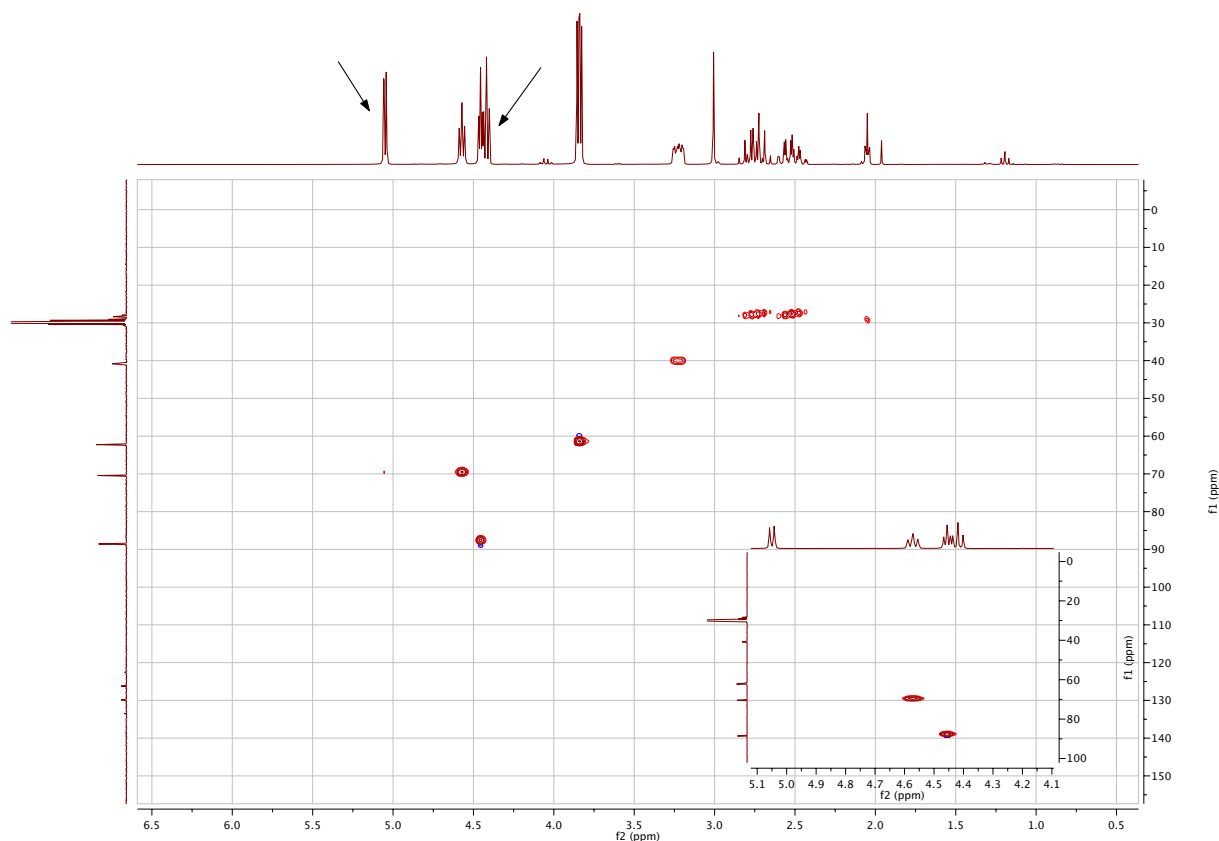
## 5. Eigene Ergebnisse

Eine genauere Untersuchung der unbekanntes Verbindung in Bezug auf Ringgröße und das gebildete Stereozentrum erfolgte schließlich mittels NMR-Methoden. Mittels COSY konnte auf Protonen entlang des Spinsystems geschlossen werden. Besonders charakteristisch waren erneut die Multipletts der 2,2,2-Trifluorethylgruppe (H6/H6'; **Abb. 41**). Über das COSY konnten nacheinander die übrigen Protonen-Signale zugeordnet werden.



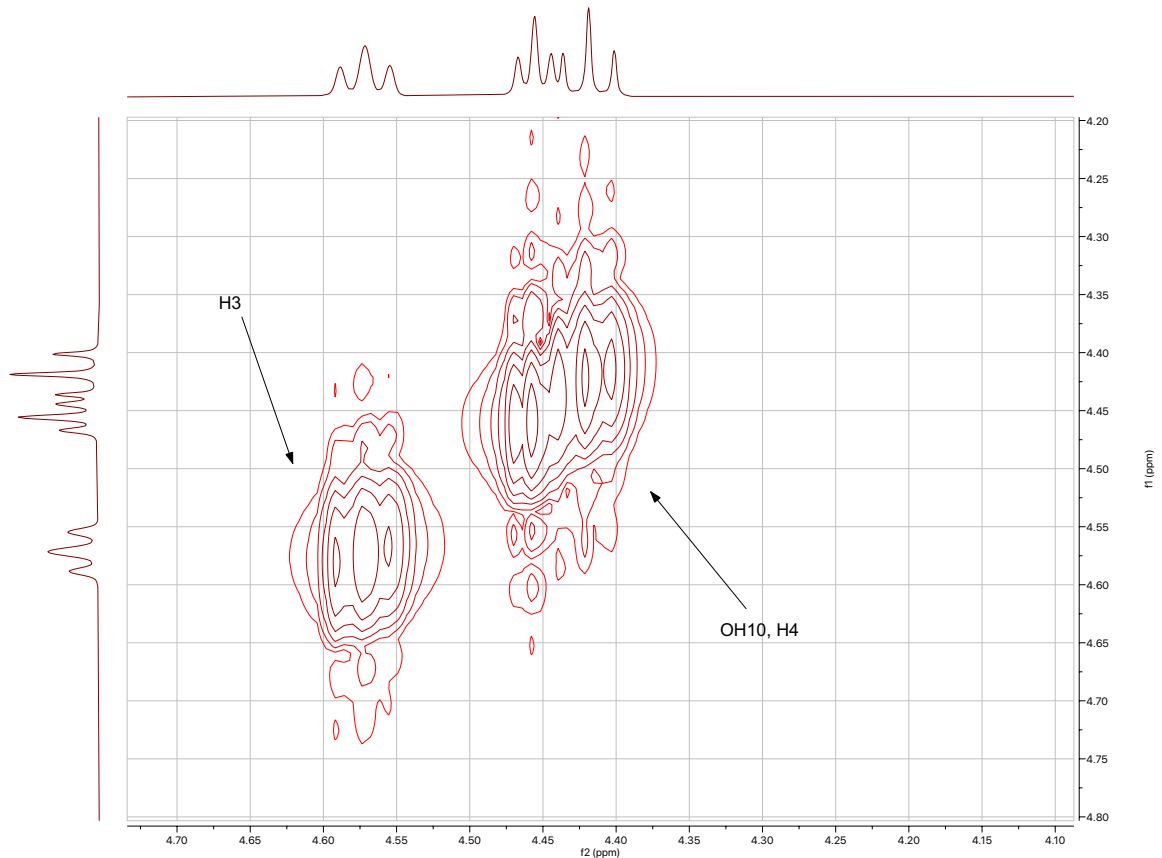
**Abb. 41:** COSY-Spektrum des unbekanntes Isomers sowie zugeordnete Signale.

Was die Zuordnung zunächst äußerst schwierig gestaltete, war die Tatsache, dass selbst im COSY nicht jedem Proton direkt ein weiteres zugeordnet werden konnte, zu dem es koppelte. Während die Zuordnung bis zu Proton H3 noch problemlos über die Korrelationen gelang, scheiterte die weitere Zuordnung zunächst daran, dass das Dublett bei 5.0 ppm keine weiteren Korrelationen zeigte. Aus diesem Grund wurden sowohl HSQC- als auch HMBC-Spektren zu Rate gezogen.



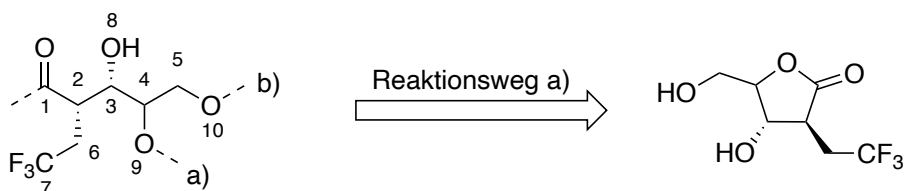
**Abb. 42:** HSQC-Spektrum der unbekanntes Verbindung.

Das HSQC-Spektrum zeigte, dass die Protonen bei 5.0 ppm sowie 4.4 ppm an kein Kohlenstoffatom gebunden waren (**Abb. 42**). Damit musste es sich um OH-Protonen handeln. Zudem fiel auf, dass das Signal bei 3.8 ppm, das zunächst wie ein Dublett vom Dublett mit dem Integral 2 erschien von zwei Protonen, die an dasselbe Kohlenstoff-Atom gebunden waren, erzeugt wurde. In Kombination mit dem schwach auftretenden Dacheffekt konnte auf eine CH<sub>2</sub>-Gruppe geschlossen werden. Die CH<sub>2</sub>-Gruppe hingegen zeigte eine Korrelation zu H4 (**Abb. 41**; H5/H5'). Bei erneuter Betrachtung des COSY fiel dann auch zumindest eine schwache Korrelation zwischen H3 und H4 auf (**Abb. 43**).



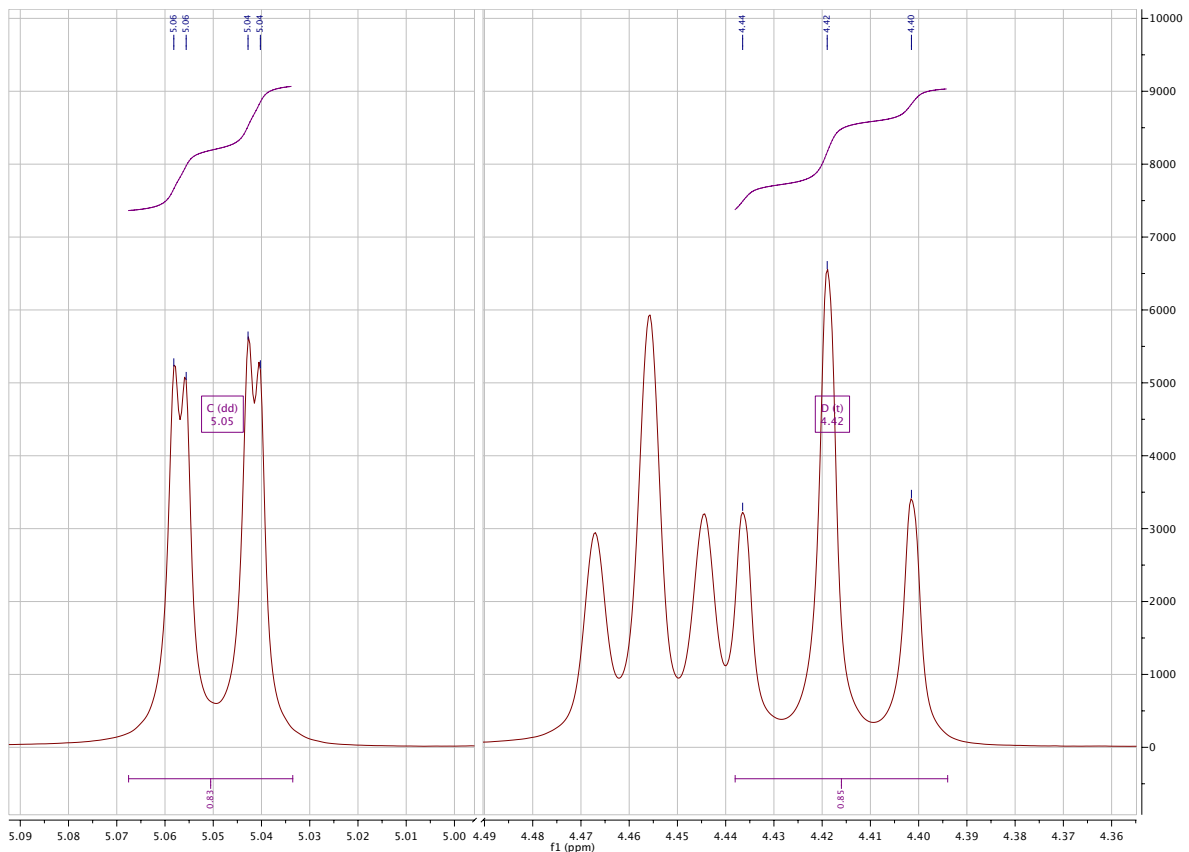
**Abb. 43:** Grafisch dargestellte Korrelation zwischen den Protonen H3 und H4 im COSY.

Nachdem die Protonensignale entlang des Spinsystems eindeutig zugeordnet werden konnten, wurde der Form und Multiplizität der OH-Signale größere Aufmerksamkeit geschenkt. Während das Signal bei 5.0 ppm als Dublett bzw. Dublett vom Dublett in Erscheinung trat, war das Signal bei 4.4 ppm als Triplet zu erkennen, was üblicherweise für eine Methylen-gebundene Hydroxygruppe spricht (**Abb. 45**). Bei der Verbindung musste es sich um ein Fünfring-Lacton handeln, wonach die sekundäre Hydroxygruppe die Zyklisierung unter Bildung eines Furanoselactons vollzog (**Abb. 44**).



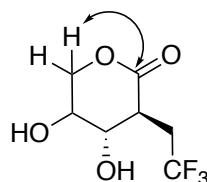
**Abb. 44:** Reaktionsweg zur Bildung des Furanoselactons mit unbekannter Stereochemie.

## 5. Eigene Ergebnisse



**Abb. 45:** Abgebildet sind die NMR-Bereiche, in denen die Signale der Hydroxygruppen erscheinen (markierte Signale).

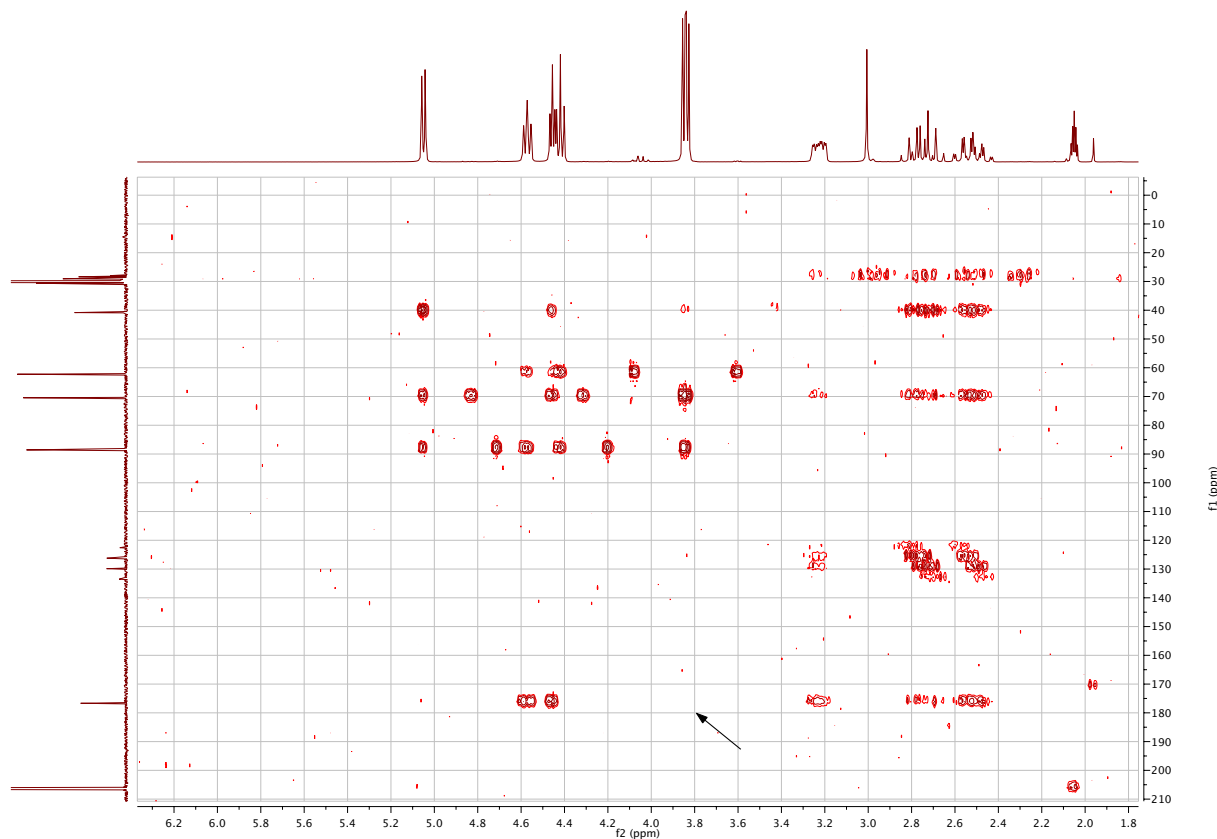
Nachdem die Protonensignale zugeordnet waren, wurden zunächst die restlichen C-Signale mittels HSQC zugeordnet. Um weitere Hinweise bezüglich der Verknüpfung der Verbindung zu erhalten, wurde ein HMBC-Spektrum zu Rate gezogen. Ausgehend von der Carbonylgruppe des Lactons, die im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 177 ppm eine typische Verschiebung aufwies, wurden sukzessive die Korrelationen zwischen den Kohlenstoff- und den Wasserstoffatomen ausgewertet. Da in HMBC-Spektren häufig auch Korrelationen zwischen verschiedenen Spin-Systemen beobachtet werden, wurde davon ausgegangen, dass eine Korrelation zu H5/H5' zu erkennen sein muss, wenn es sich bei der Verbindung um ein Pyranoselacton handelt (**Abb. 46**).



**Abb. 46:** Zu erwartende Korrelationen zwischen  $\text{CH}_2$ -Gruppe und Carbonylgruppe in einem HMBC-Spektrum eines hypothetischen Pyranoselactons.

## 5. Eigene Ergebnisse

Obwohl das Carbonyl-Kohlenstoffatom Korrelationen zu sämtlichen Wasserstoffatomen außer den Hydroxy-Wasserstoffatomen zeigte, fehlte eine Korrelation zu besagter CH<sub>2</sub>-Gruppe, was ein weiterer Hinweis für ein Furanoselacton war (**Abb. 47**).

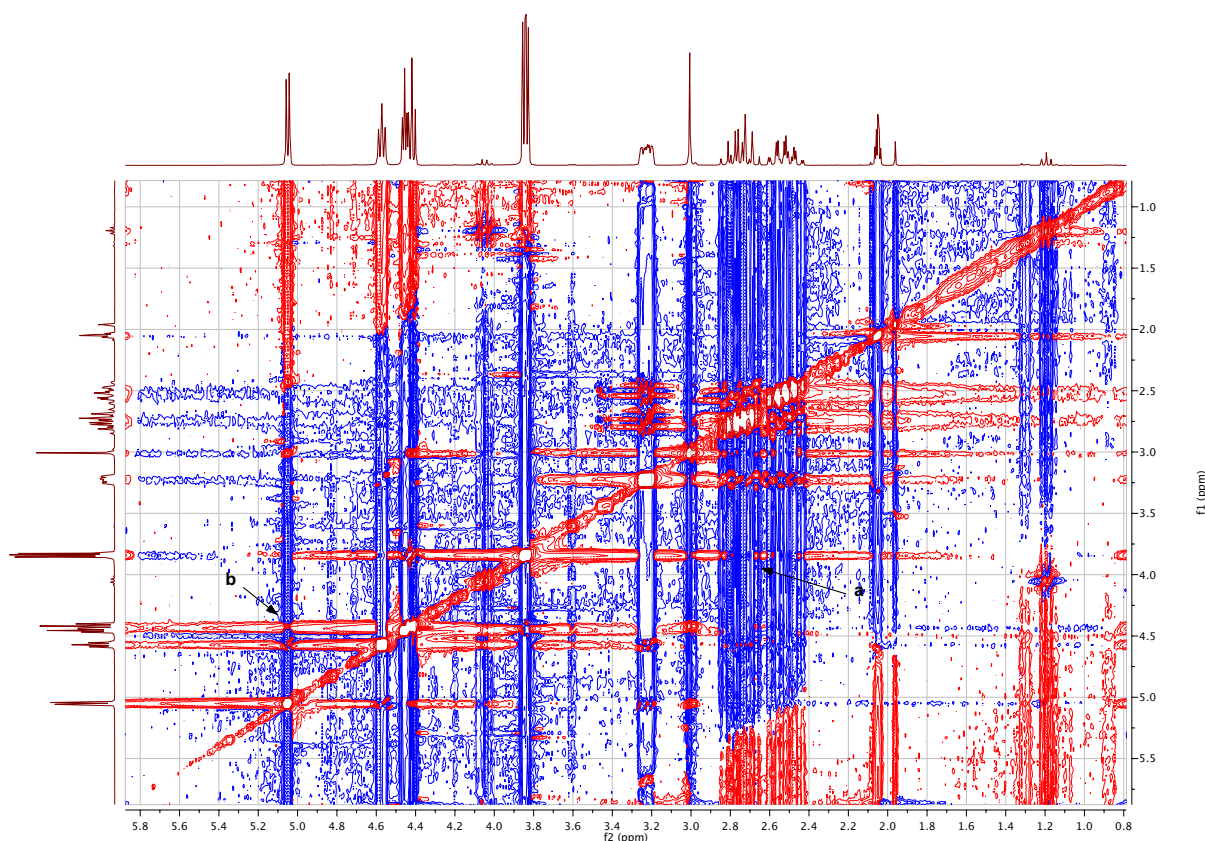


**Abb. 47:** HMBC-Spektrum der unbekanntes Verbindung. An der Stelle des schwarzen Pfeils wäre ein Signal für die  $J^{\beta}$ -Kopplung zwischen dem Carbonyl-Kohlenstoffatom und den Methylenprotonen erwartet worden.

Nachdem beim Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren beider Verbindungen bereits Unterschiede aufgefallen waren, sollten nun aus den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren weitere Informationen gewonnen werden. Besonders interessant war dabei der Vergleich der chemischen Verschiebungen der Methylen-Kohlenstoffatome beider Verbindungen, um möglicherweise Hinweise über die Ringgröße des Lactons zu erhalten. Beim Vergleich der Literaturdaten mit den <sup>13</sup>C-NMR-Signalen des unbekanntes Lactons zeigte sich, dass auch die Signale der Kohlenstoffatome sehr ähnlich waren. Insbesondere fiel jedoch auf, dass die chemischen Verschiebungen der Methylenkohlenstoffatome C5 mit 61.1 ppm in der bekannten Verbindung und 62.25 ppm im unbekanntes Lacton äußerst ähnlich waren. Insgesamt zeigten beide <sup>13</sup>C-NMR-Spektren keine deutlichen Unterschiede.

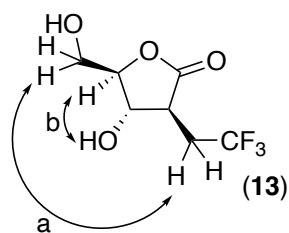
In Kombination mit den Ergebnissen aus dem HMBC-Spektrum bezüglich der Kopplung wurde darauf geschlossen, dass bei der Dihydroxylierung möglicherweise doch durch eine

unselektive Reaktion zwei Diastereomere gebildet wurden. Die beiden weiteren detektierten Fluorsignale könnten möglicherweise auch auf weitere Nebenprodukte aus Folgereaktionen hindeuten. Um Fehler in der Publikation auszuschließen sowie für weitere Informationen insbesondere in Bezug auf die Verknüpfung und räumliche Anordnung sollte ein NOE-Spektrum aufgenommen werden.<sup>271</sup> Um die relative Konfiguration der einzelnen Protonen zueinander zu bestimmen, wurden die Protonen der 2,2,2-Trifluorethylgruppe, sowie der beiden nachfolgenden Protonen im Spinsystem als Referenz genutzt, da diese Stereozentren bereits durch die Evans-Aldoladdition bestimmt waren. Die Protonen H5 und H5' zeigten einerseits die zu erwartende Korrelation zu H4 sowie zur primären Hydroxygruppe und andererseits eine schwache Korrelation zur Trifluorethylgruppe (**Abb. 48 a**). Das benachbarte Methinproton H4 zeigte wiederum eine räumliche Nähe zur sekundären Hydroxygruppe (**Abb. 48 b**). Aus diesen räumlichen Anordnungen war die relative Konfiguration des hinzugekommenen Stereozentrums geklärt. Es handelte sich bei der Verbindung um das entsprechende in der Literatur beschriebene Furanoselacton **13** statt des Pyranoselactons **16** (**Abb. 49**).



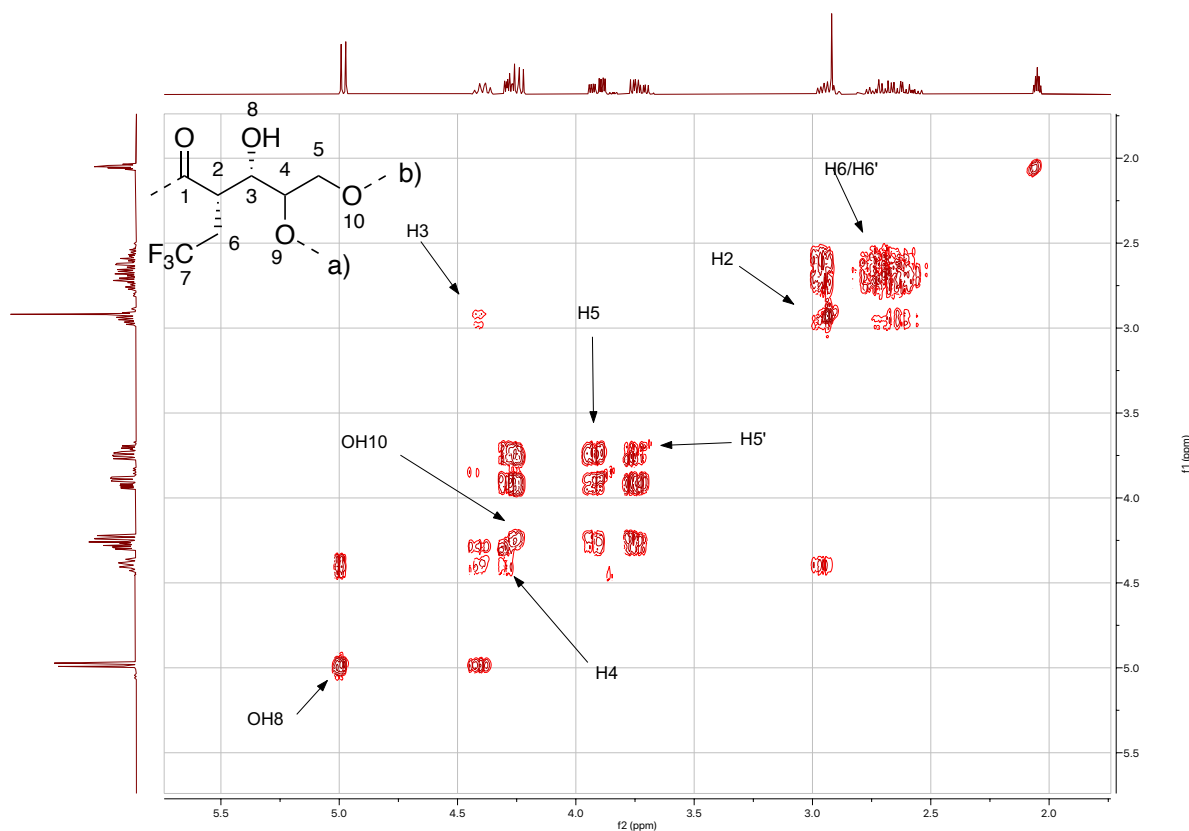
**Abb. 48:** Korrelationen im NOESY zwischen der 2,2,2-Trifluorethylgruppe und den Alkylprotonen der Hydroxymethylgruppe (a) sowie dem der Hydroxymethylgruppe benachbarten Methin-Proton und der sekundären Hydroxygruppe (b).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Abb. 49:** Bildlich dargestellte, räumliche Korrelationen des Lactons **13**.

Da die literaturbekannte Verbindung möglicherweise falsch identifiziert wurde, wurde auch sie näher mit der gängigen Analytik betrachtet. Es ist anzumerken, dass bereits <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, sowie <sup>19</sup>F-Spektren der Verbindung zur Verfügung standen. Daher wurde eine 96 %-ige Reinheit für ausreichend befunden, um über 2D-NMR-Methoden weitere Informationen über das zweite Lacton zu erlangen. Anhand des COSY-Spektrums wurde auch das Spin-System des zweiten Isomers genauer analysiert. Aufgrund der charakteristischen Aufspaltung konnten die Signale der Trifluorethylgruppen (H6/H6') direkt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erkannt werden und wurden als Referenz für die Zuordnung der weiteren Protonen verwendet (**Abb. 50**).



**Abb. 50:** COSY-Spektrum des zweiten gebildeten Isomers.

## 5. Eigene Ergebnisse

Ebenso charakteristisch war erneut das benachbarte Methinproton (H2) anhand seiner chemischen Verschiebung sowie seines Kopplungsmusters, welches eine Korrelation zu den Protonen der Trifluorethylgruppe aufwies. Dieses Proton wiederum koppelte zu dem Multiplett bei 4.4 ppm (H3), welches sich als Quartett andeutete. Von diesem Multiplett gingen Korrelationen zum Signal bei 5.0 ppm aus, bei welchem es sich bei Vergleich der Daten des ersten Isomers vermutlich um ein OH-Proton einer sekundären Hydroxygruppe handelte. Eine weitere Korrelation ging zum benachbarten Signal bei 4.3 ppm aus (H4), welches teilweise mit einem hochfeldverschobenen Signal überlagerte. Schließlich koppelte dieses Signal noch mit den beiden bei 3.9 und 3.7 ppm, die einen Dacheffekt aufwiesen, weshalb bei 3.9 und 3.7 ppm von einer CH<sub>2</sub>-Gruppe ausgegangen werden musste (H5/H5'). Es zeigte sich, dass die Reihenfolge der Signale im <sup>1</sup>H-NMR identisch mit der des anderen Isomers **13** war (**Abb. 50**).

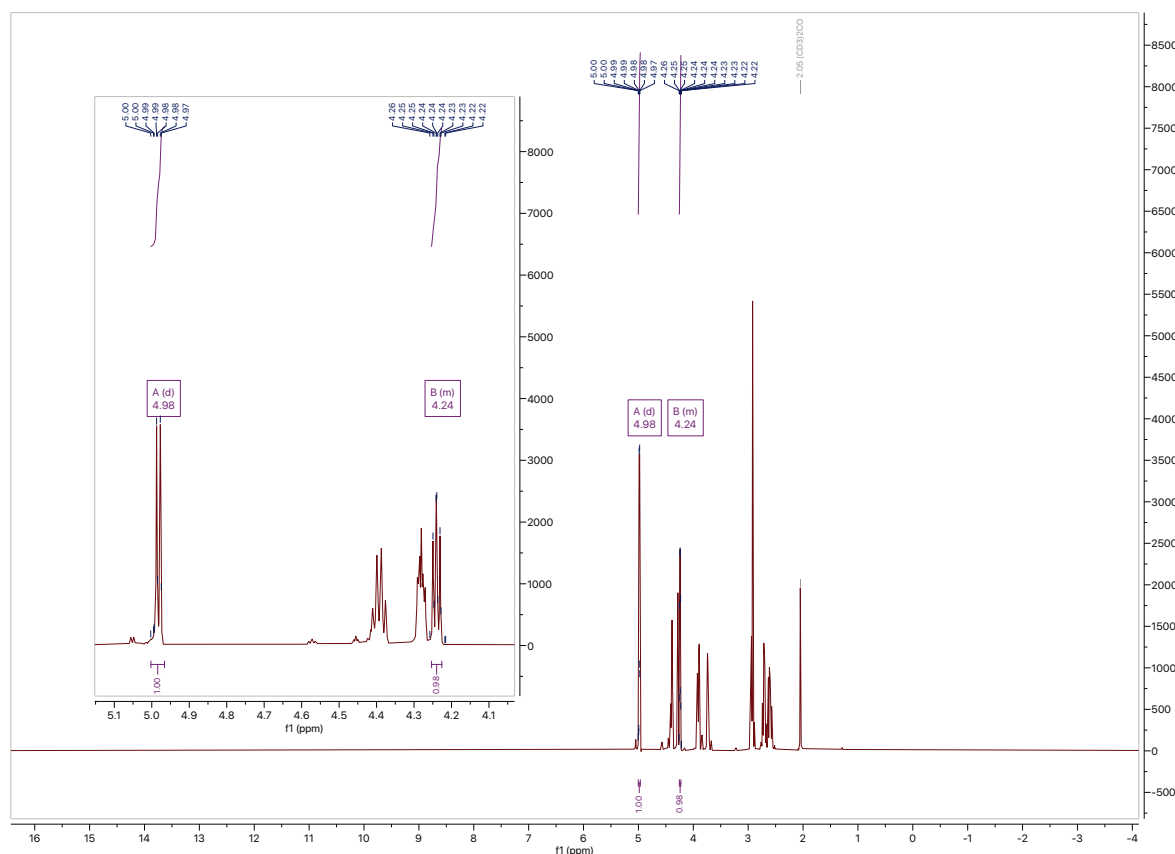
Für weitere Informationen wurde ein HSQC-Spektrum zu Rate gezogen. Anhand des HSQC-Spektrums konnten zunächst die OH-Protonen zugeordnet werden, da diese keine Korrelation zu Kohlenstoffatomen zeigten (**Abb. 51**). Ein Protonensignal war bei 5.0 ppm als scharfes Dublett zu erkennen (OH8). Das andere lag bei 4.3 ppm und erschien als Dublett vom Dublett (OH10), was überraschte, da für eine sekundäre Hydroxygruppe eines hypothetischen Pyranoselactons ein scharfes Dublett erwartet wurde.



**Abb. 51:** HSQC-Spektrum des zweiten Lactons.

## 5. Eigene Ergebnisse

Da ein Regioisomer erwartet wurde und die Signale bei 4.30 ppm dicht beieinander lagen und sogar teilweise überlagerten, wurde erneut ein  $^1\text{H-NMR}$  zu Rate gezogen, welches diesmal bei einer Frequenz von 600 MHz gemessen wurde. Das Signal bei 4.25 ppm, das einer OH-Gruppe zugeordnet wurde, erschien diesmal als Triplett (**Abb. 52**). Zudem zeigte es im COSY Korrelationen zur  $\text{CH}_2$ -Gruppe ( $\text{H}_6/\text{H}_6'$ ). Daraus wurde geschlussfolgert, dass ein weiterer Fünfring vorlag (**Abb. 50**).



**Abb. 52:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des unbekanntes zweiten Lactons (600 MHz, Aceton- $d_6$ ). Bei den markierten Signalen handelt es sich um OH-Protonen einer sekundären (4.98 ppm) und einer primären (4.24 ppm) Hydroxygruppe.

Nachdem die  $^1\text{H}$ - sowie  $^{13}\text{C}$ -Signale eindeutig zugeordnet werden konnten, wurde versucht, weitere Informationen über die Verknüpfung des Rings zu erhalten. Da HMBC-Spektren nicht nur Korrelationen innerhalb des Spin-Systems sondern auch über Spin-Systeme hinaus zeigten, war zu erwarten, dass über das endozyklische Lacton-Sauerstoff-Atom hinaus eine Kopplung zum Carbonyl-Kohlenstoffatom zu erkennen wäre. Es deutete sich im HMBC-Spektrum an, dass es sich bei der zweiten isolierten Verbindung ebenfalls um einen Fünfring handelte, denn es konnten nur Korrelationen der Carbonylgruppe bei 170 ppm zu den Kohlenstoffatomen C2, C6 und schließlich C4 ausgemacht werden (**Abb. 53**). Es wäre für ein Pyranoselacton zumindest eine schwache Korrelation zu C5 erwartet worden.

## 5. Eigene Ergebnisse

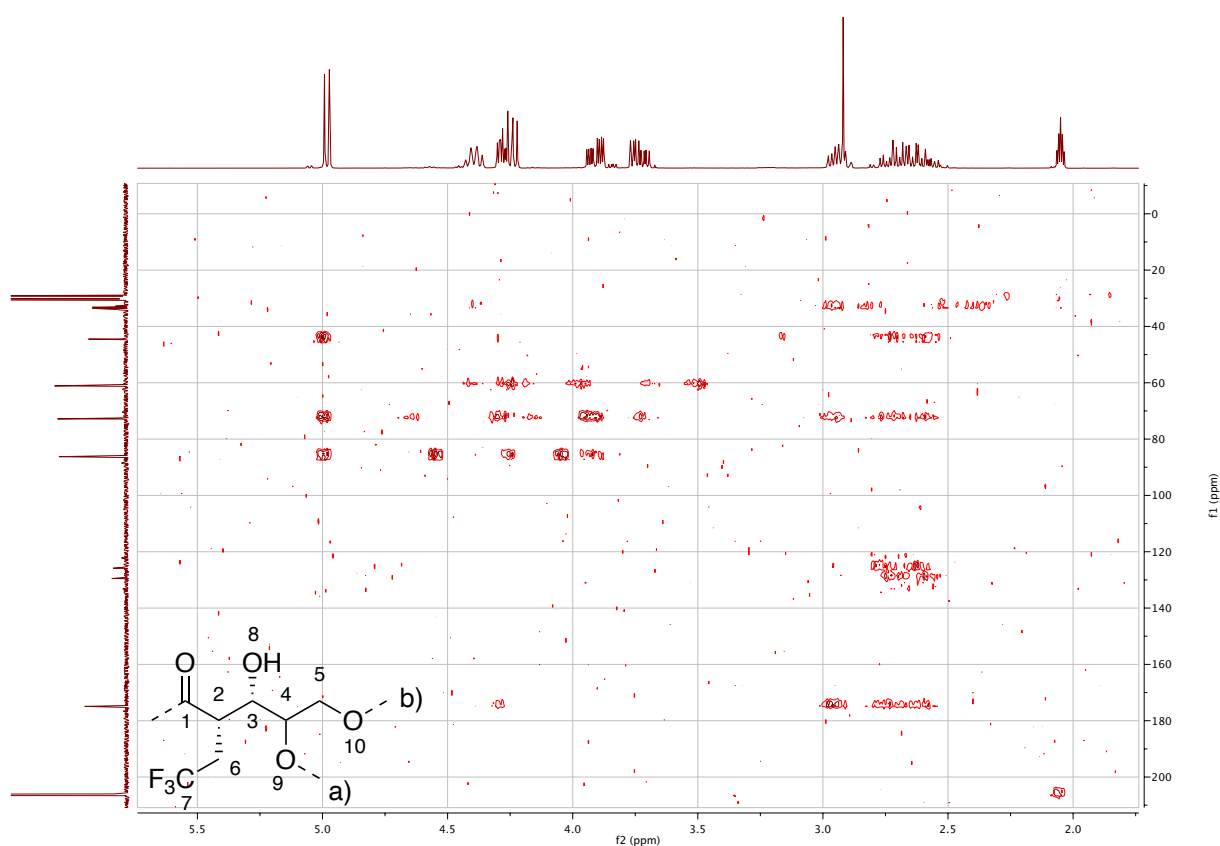
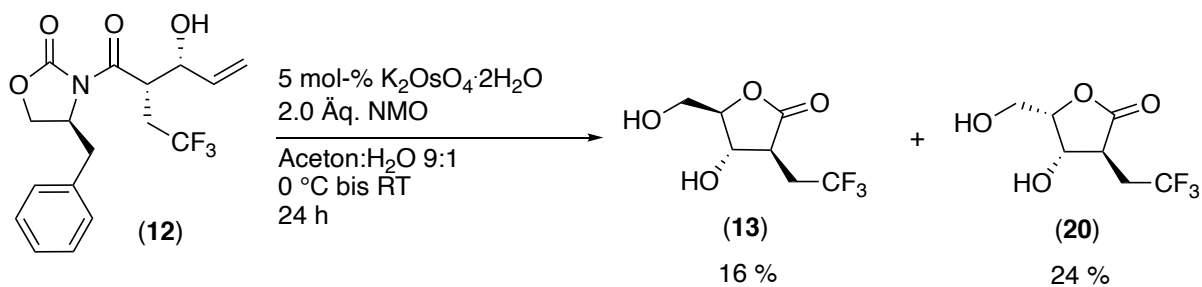


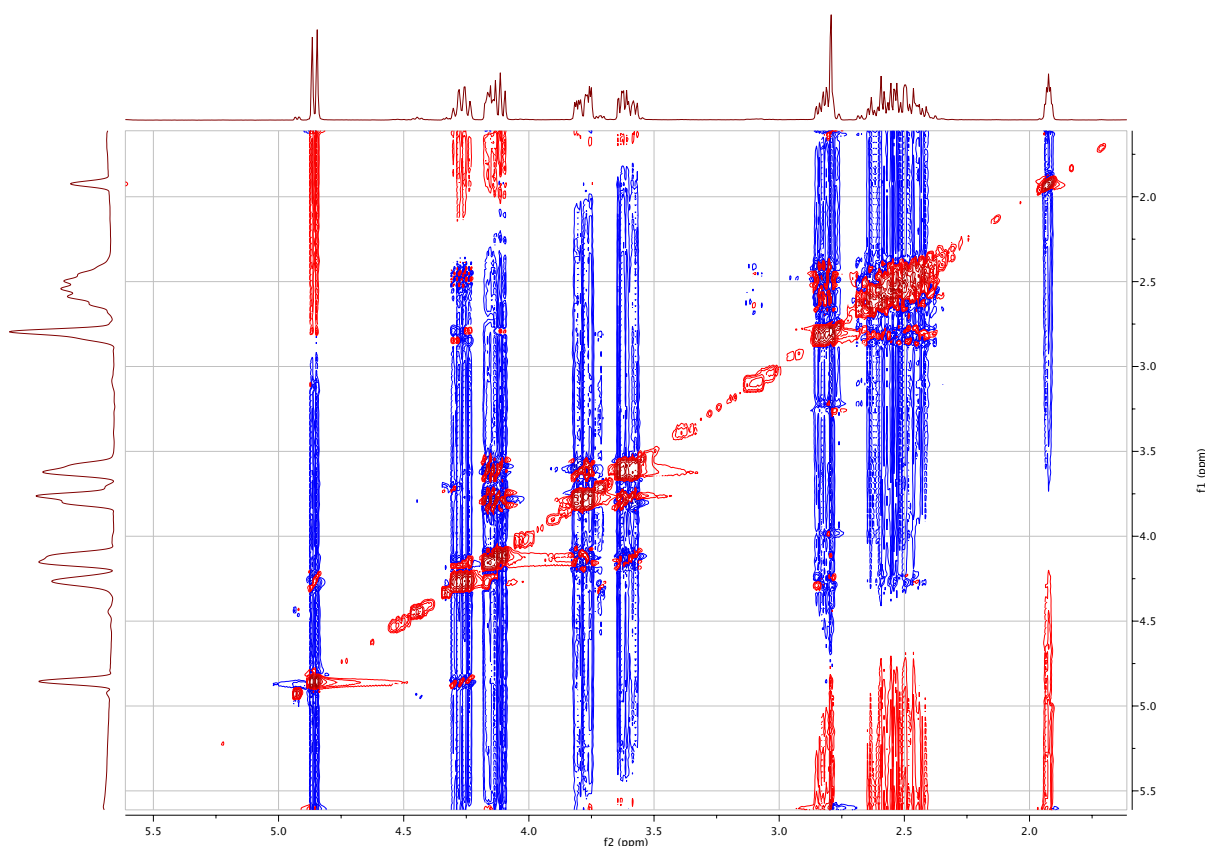
Abb. 53: HMBC-Spektrum des unbekanntes Lactons.

Anhand der vorliegenden analytischen Daten wurde deutlich, dass es sich um ein Diastereomer des Lactons **13** handeln muss. Durch eine unselektive Dihydroxylierung und einen *anti*-Kishi-Angriff wurde ein schwer zu trennendes Diastereomerenpaar gebildet. Während die Rohausbeute auf einen Anteil von 50 % deuten ließ, zeigte sich nach vollständiger Trennung sämtlicher Nebenprodukte sowie beider Hauptprodukte, dass die Ausbeute des ungewünschten Lactons **20** bei 24 % und die des gewünschten Lactons **13** lediglich bei 16 % lag (**Schema 20**).



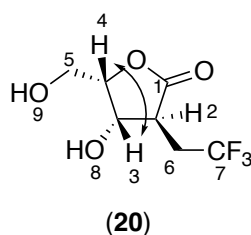
Schema 20: Dihydroxylierung des Allylalkohols **12** unter Bildung der Furanoselactone **13** und **20**.

Um einen zusätzlichen spektroskopischen Hinweis für die Stereochemie der Verbindung **20** vorliegen zu haben, wurde ein NOE-Spektrum herangezogen.



**Abb. 54:** NOE-Spektrum des Lactons **20**.

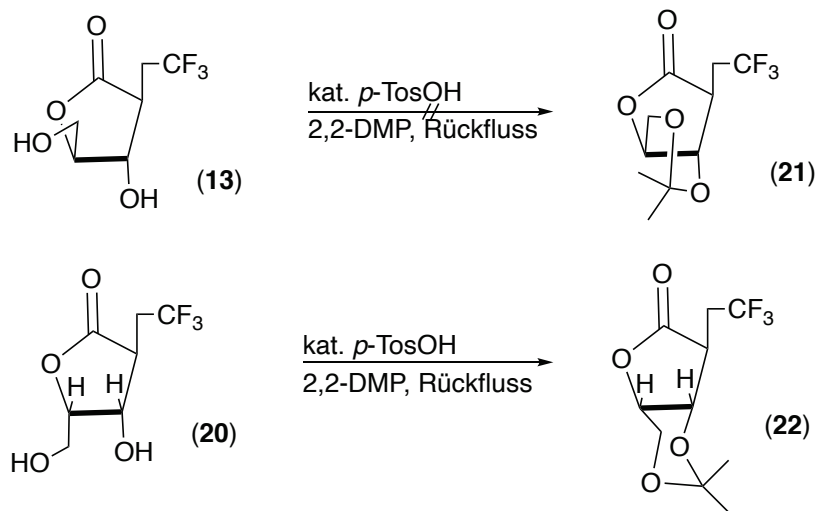
Im NOE-Spektrum waren wie zu erwarten räumliche Korrelationen im Bereich von 2.5 ppm bis 2.7 ppm zwischen  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  ( $\text{H6}/\text{H6}'$ ) und  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$  ( $\text{H2}$ ) zu erkennen, die sich als stark erwiesen. Zudem konnte ausgehend von der terminalen  $\text{CH}_2$ -Gruppe ( $\text{H5}/\text{H5}'$ ) bei 3.6 bis 3.8 ppm eine starke Korrelation zum Nachbarproton ( $\text{H4}$ ) bei 4.2 ppm erkannt werden.  $\text{H4}$  wiederum zeigte eine Kopplung zu  $\text{H3}$  bei 4.3 ppm, die sehr intensiv war. Dahingegen konnte diesmal keine Korrelation zwischen der Trifluorethylgruppe ( $\text{H6}/\text{H6}'$ ) und der terminalen  $\text{CH}_2$ -Gruppe ( $\text{H5}/\text{H5}'$ ) erkannt werden (**Abb. 54**). Aus diesen Informationen wurde schließlich auf die folgende Stereochemie geschlossen (**Abb. 55**):



(**20**)

**Abb. 55:** Lacton **20** und NOE-Korrelation, die über Stereochemie aufklärt.

Einen experimentellen Beweis lieferte schließlich die separate Reaktion beider Lactone **13** und **20** mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in 2,2-Dimethoxypropan. Während die Reaktion des Lactons **13** abgesehen von wenigen Zersetzungsprodukten kaum Umsatz zeigte, da bei der intramolekularen Acetalisierung ein gespanntes *trans*-5,6-Ringsystem **21** entstehen müsste, bildete Lacton **20** das Acetal **22** (Schema 21, Abb. 56).



Schema 21: Acetalisierung der Lactone **13** und **20**.

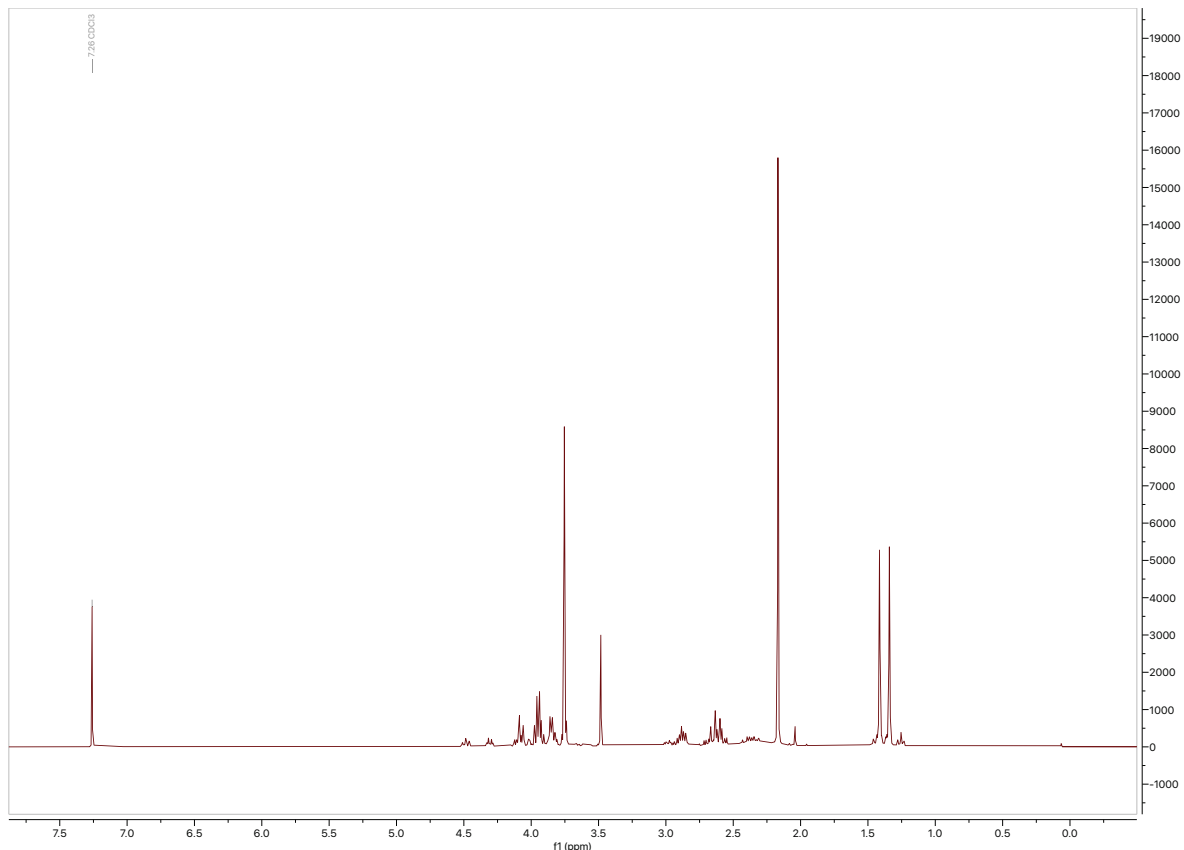
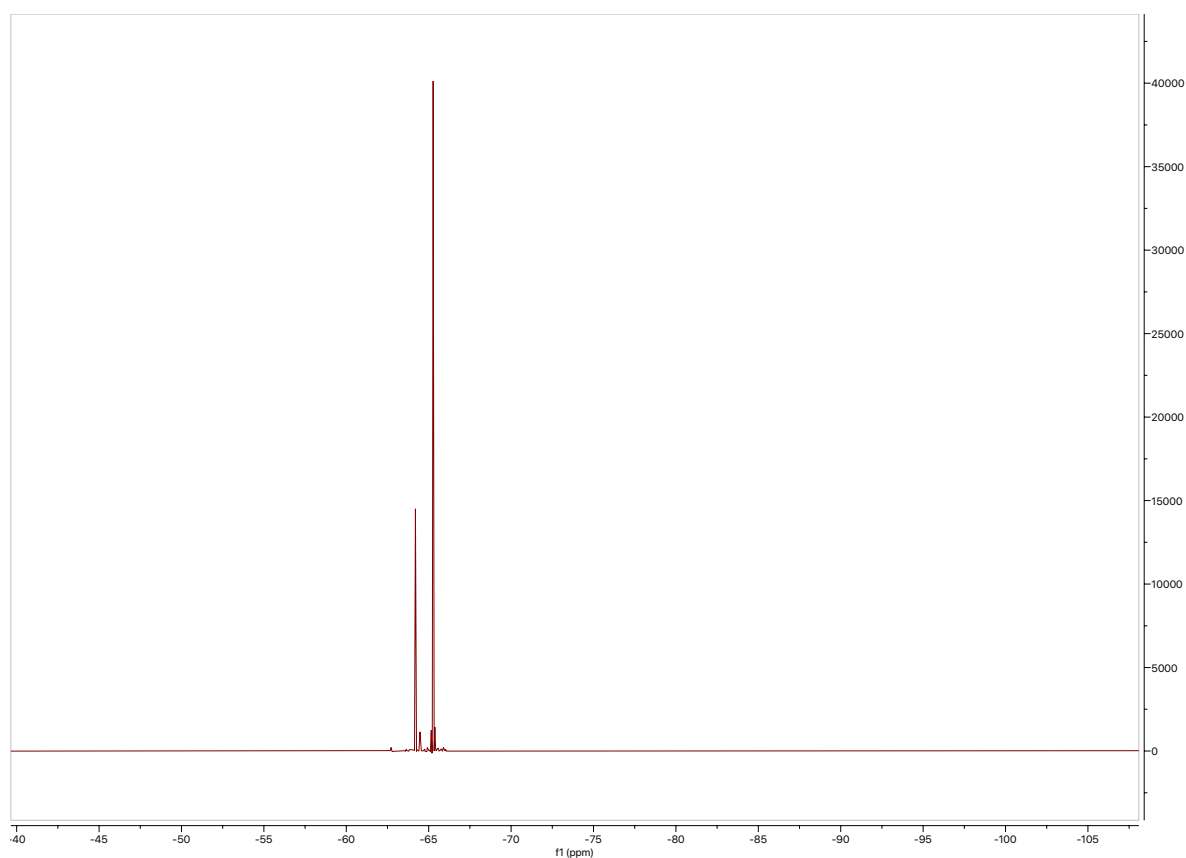


Abb. 56: Roh-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Acetals **22** in CDCl<sub>3</sub>.

Charakteristisch für Verbindung **22** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum waren die beiden Singulets bei 1.4 ppm, die den Methylgruppen des Acetals zuzuordnen waren (**Abb. 56**). Darüber hinaus zeigte das Spektrum neben den Signalen der Verbindung **22** noch weitere kleinere Signale, die nicht zuzuordnen waren. Aufgrund der komplizierten Aufreinigung, konnte das Acetal **22** nicht rein isoliert und vollständig charakterisiert werden. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum wies allerdings auf eine zweite fluorierte Verbindung hin (**Abb. 57**). Der nahezu identische Retentionsfaktor ließ entweder auf ein zweites Acetal schließen, dessen Signale mit denen des ersten Acetals im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum überlagerten, oder auf das Produkt einer Nebenreaktion.

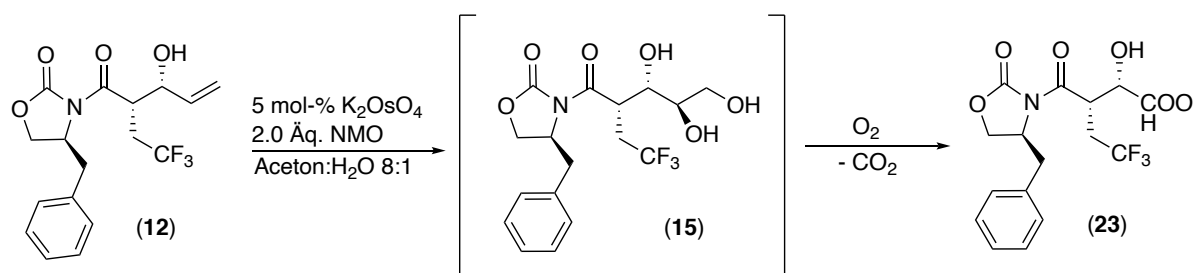


**Abb. 57:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum der Fraktion des Acetonids **22**, die eine weitere fluorierte Verbindung enthält.

Da die Ausbeute der Upjohn-Dihydroxylierung mit 16 % des gewünschten Lactons **13** und 24 % des anderen Diastereomers **20** moderat war, wurde zunächst versucht, die Gesamtausbeute an Dihydroxylierungsprodukten zu erhöhen. Da selbst nach kompletter Einengung des Reaktionsansatzes und Extraktion des Rückstandes mit Chloroform, Dichlormethan, Ethylacetat und Aceton keine weitere Verbindung als die beiden Lactone **13** und **20** isoliert werden konnte, wurde davon ausgegangen, dass der Ausbeuteverlust entweder durch Überoxidation an der Luft mittels Osmiumtetroxid, die bereits früh in der

## 5. Eigene Ergebnisse

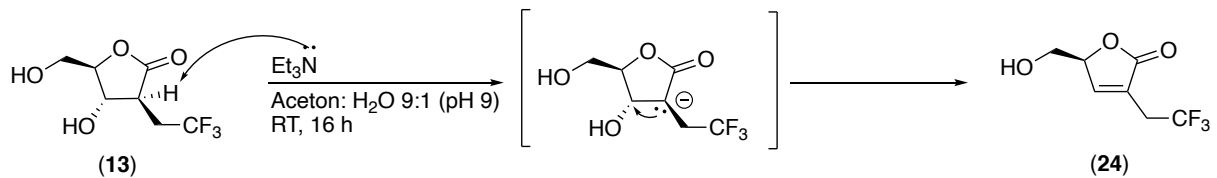
Literatur beschrieben wurde, oder durch ein flüchtiges Nebenprodukt zustande kommt. So konnte beispielhaft gezeigt werden, dass die Dihydroxylierung von Allylalkohol nicht auf der Stufe von Glycerol anhält, sondern danach noch weitere Äquivalente Sauerstoff verbraucht wurden, bis Oxalsäure als Endprodukt gebildet wurde. Denkbar wäre also auch hier eine Überoxidation zur Carbonsäure **23** unter Verlust eines C-Fragments (**Schema 22**). Die Literatur zeigte allerdings auch, dass ebenso diverse Alkohole, Zucker sowie langkettige bzw. cyclische Alkene zu Oxalsäure bzw. Kohlenstoffdioxid oxidiert wurden, was die Zahl der potenziellen Nebenprodukte erhöhte.<sup>288</sup>



**Schema 22:** Überoxidation des terminalen Diols **15** zu Carbonsäure **23**.

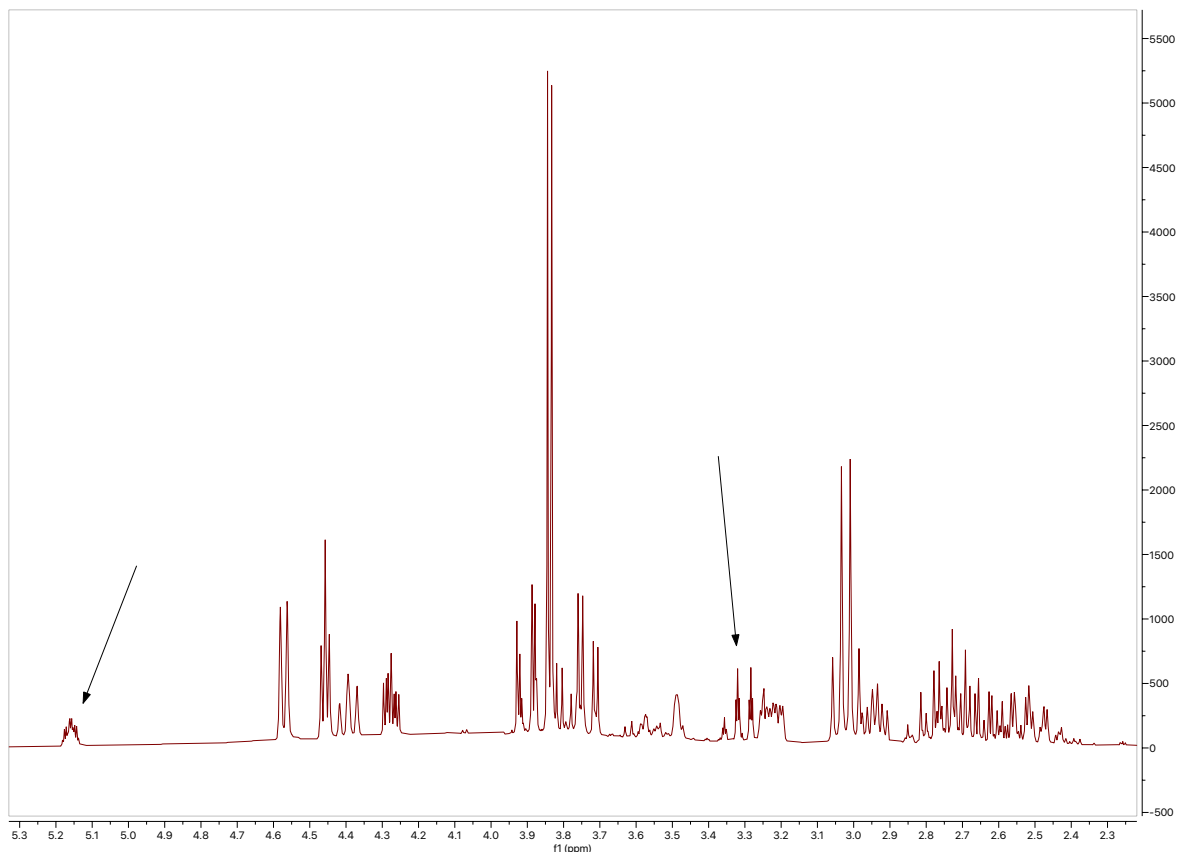
Untersuchungen unter Stickstoffatmosphäre zeigten jedoch, dass es für die Reaktion unerheblich war, ob sie unter Sauerstoffausschluss geführt wurde, da sowohl unter Stickstoffatmosphäre als auch unter atmosphärischen Bedingungen dieselben Ausbeuten und Produktverteilungen erzielt wurden. Des Weiteren wurden noch die schwarzen Rückstände, die sich nach vollständiger Reaktion gebildet hatten und bei denen es sich vermutlich um Osmatester handelte, genauer untersucht. Es wurde versucht, diese mittels 1 M Salzsäure sowie mittels 1 M Natronlauge zu hydrolysieren. Erst durch Kochen in dem jeweiligen Medium gingen die Substanzen in Lösung. Allerdings konnte anschließend kein weiteres Produkt isoliert werden, was vermutlich auch an der Labilität eines möglichen Produktes unter sauren sowie basischen Bedingungen lag. Es konnte auch kein Edukt **13** zurückgewonnen werden, weshalb davon ausgegangen wurde, dass der hauptsächlichste Verlust durch nicht identifizierte Folgereaktionen zu Stande kam. Es zeigte sich, dass nach erfolgter Upjohn-Dihydroxylierung sich ein basischer pH-Wert von 9 bis 10 einstellte. Es wurde davon ausgegangen, dass die Verbindungen **13** und **20** möglicherweise auch epimerisieren oder dass eine Eliminierungsreaktion nach einem  $E1_{cb}$ -Mechanismus eintreten könnte (**Schema 23**). Daher wurde ein Blind-Experiment durchgeführt, in dem das Lacton **13** den nach der Upjohn-Dihydroxylierung typischen pH-Bedingungen ausgesetzt wurde. Für den Versuch wurde ein Aceton-Wasser-Gemisch im Verhältnis 9:1 als Lösungsmittel verwendet und mit Triethylamin der entsprechende pH-Wert von 9 eingestellt.

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 23:** Potenzielle Eliminierungsreaktion des Lactons **13** über einen E1<sub>cb</sub>-Mechanismus.

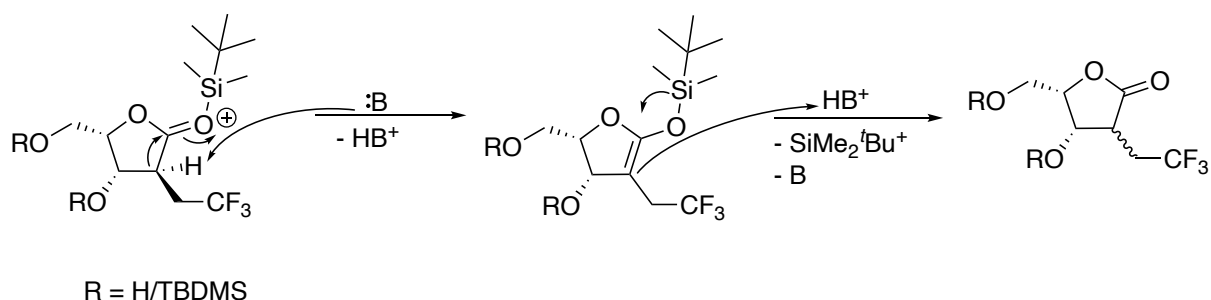
Das <sup>1</sup>H-NMR zeigte, dass mindestens eine neue Verbindung gebildet wurde, wie die Signale bei 3.3 und 5.2 ppm zeigten. Was den Verdacht einer Eliminierung bestärkte, war das Signal bei 5.2 ppm, welches ein komplexes Multipllett zu sein schien und im typischen Bereich für Alkene lag. Das Signal bei 3.3 ppm, welches aufgrund der Aufspaltung und chemischen Verschiebung mit einer Trifluorethylgruppe in Verbindung gebracht wurde, war darüber hinaus deutlich weniger komplex, was für das Fehlen eines Wasserstoffatoms, zu dem es koppeln konnte, sprach (**Abb. 58**).



**Abb. 58:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eines Gemisches des wahrscheinlichen Eliminierungsproduktes **24** und des Lactons **13**.

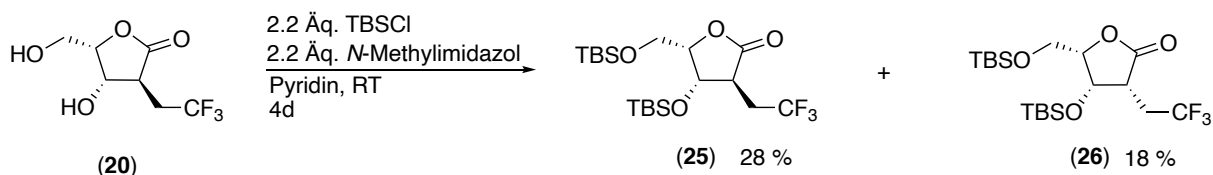
## 5.2 Weitere Umsetzungen der isolierten Lactone

Noch bevor die Identität des zweiten Diastereomers **13** der Dihydroxylierung eindeutig geklärt war, wurden weitere Experimente durchgeführt. Daher wurde zunächst das Lacton **20** umgesetzt. Das Furanoselacton **20** wurde in einer basenkatalysierten Reaktion durch *N*-Methylimidazol mit TBSCl umgesetzt. Wurde die Reaktion in trockenem Pyridin mit 2.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid durchgeführt, konnten zwei doppelt geschützte 2-Desoxyriboselactone **25/26** isoliert werden. Das Resultat war darauf zurückzuführen, dass die 2'-Position möglicherweise über ein Silylketenacetal epimerisierte (**Schema 24**).<sup>289,290</sup>



**Schema 24:** Vermuteter Mechanismus der Epimerisierung des Lactons **20**.

Die Produkte **25** und **26** wurden in Ausbeuten von 28 % und 18 % isoliert (**Schema 25**).<sup>290</sup>

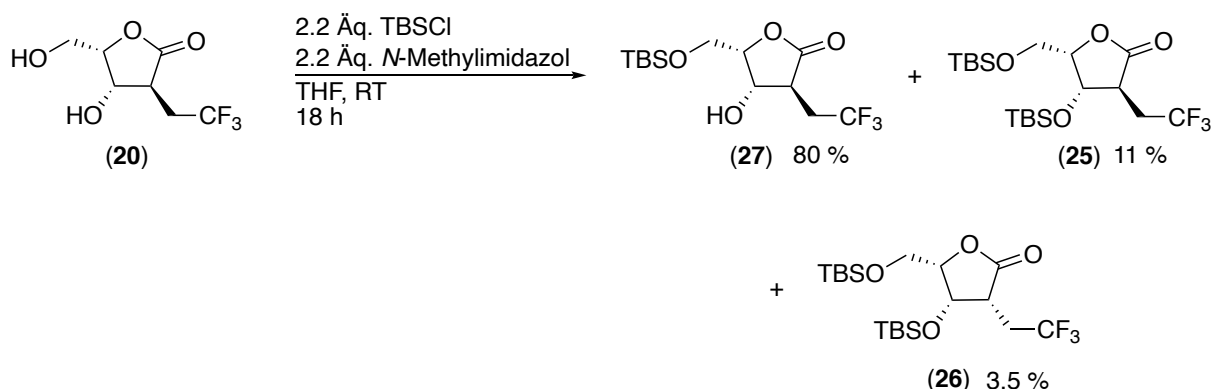


**Schema 25:** Doppelte TBS-Schätzung des Lactons **20**.

Aus praktikablen Gründen und um Lösungsmittelleffekte zu untersuchen, wurde die Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt. Als ideal, um Epimerisierungen zu vermeiden, wurde THF angesehen, da es im Gegensatz zu Pyridin keine basischen Eigenschaften hatte. Darüber hinaus war es leichter im Vakuum zu entfernen und verfälschte weniger die Ergebnisse bei dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen. Es zeigte sich, dass trotz der Verwendung von THF dennoch eine Epimerisierung eintrat. Dies war unabhängig davon, ob *N*-Methylimidazol in äquimolaren Mengen zu *tert*-Butyldimethylsilylchlorid eingesetzt wurde und damit zunächst durch Adduktbildung mit der Silylgruppe und anschließend durch Protonierung hätte verbraucht werden müssen. Möglicherweise sind trotz der vergleichsweise geringen Basenstärke mit einem  $pK_a$ -Wert von 7.4 Kleinstmengen an Base ausreichend, um über einen hinreichend langen Zeitraum eine Epimerisierung zu erzielen. Es konnten nach 12 h lediglich 11 % des disubstituierten

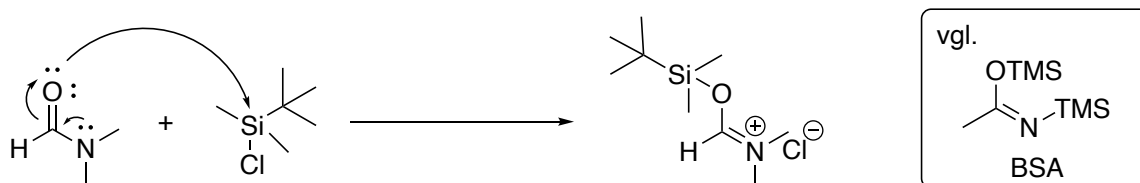
## 5. Eigene Ergebnisse

Produktes **25** isoliert werden. Zu 3.5 % wurde das Epimerisierungsprodukt **26** und überwiegend das monosilylierte Lacton **27** gebildet (**Schema 26**).



**Schema 26:** Doppelte TBS-Schätzung des Lactons **20** in THF.

Inspiriert durch eine Veröffentlichung von Zipse *et al.*, die die Reaktionskinetik von Silylierungsreaktionen thematisierte, wurde das monosilylierte Produkt **27** in einem modifizierten Reaktionsansatz in DMF mit Triethylamin als Hilfsbase mit TBSCl umgesetzt.<sup>291</sup> In der Veröffentlichung wurde erörtert, dass unter „Corey-Bedingungen“ jegliche zugesetzte Base nur dem Abfangen von Protonen dient. Der wahre Katalysator von Silylierungsreaktionen sei demnach DMF selbst. Möglicherweise wird in der Reaktion ähnlich dem Silylierungsreagenz BSA eine Art silylierte Imidat-Spezies gebildet, die ihre Silylgruppe leichter auf Hydroxygruppen überträgt (**Schema 27**).

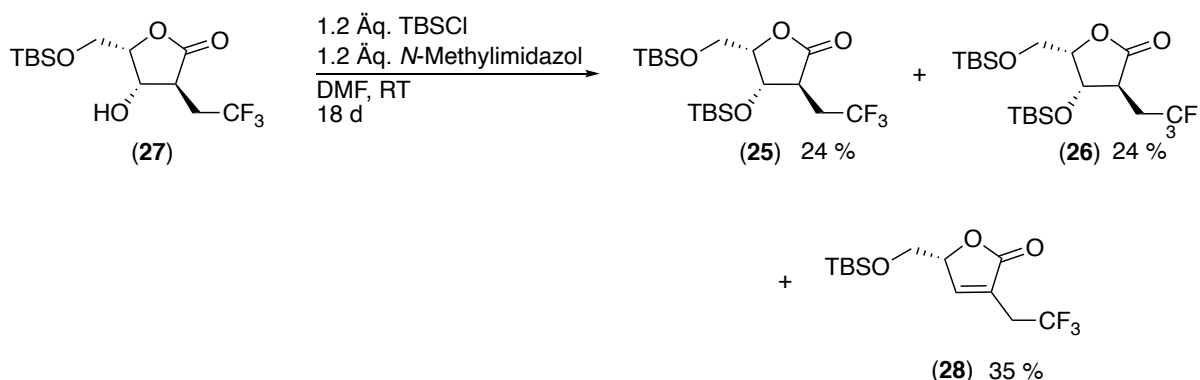


**Schema 27:** Silyliertes TBS-Intermediat des *N,N*-Dimethylformamids und BSA als Vergleich.

Wurde das monosilylierte Lacton **27** in *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 1.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid sowie 1.2 Äquivalenten Triethylamin umgesetzt, war das Hauptprodukt der Reaktion nicht die zweifach silylierte Verbindung **25**. Wie bei der Reaktionsführung in THF oder Pyridin, wurde ebenso an der 2-Position epimerisiert. Zudem war keine Beschleunigung der Reaktion zu beobachten. Statt die Reaktion frühzeitig abubrechen wurde sie diesmal über 18 Tage bei RT gerührt, bis vollständiger Umsatz erzielt worden war. Selbst bei diesen langen Rührzeiten konnten bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes immer noch Spuren des monosilylierten Produktes **27** isoliert werden. Die beiden Lactone **25** und **26** machten bei einem Verhältnis von 1:1 etwa

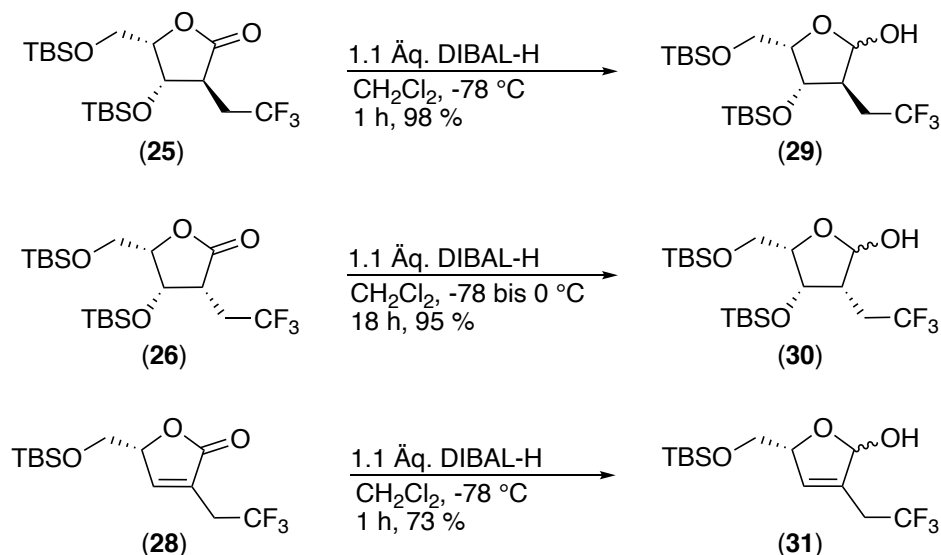
## 5. Eigene Ergebnisse

48 % der Gesamtausbeute der Reaktion aus. Zu 35 % entstand jedoch das Eliminierungsprodukt **28** (**Schema 28**).



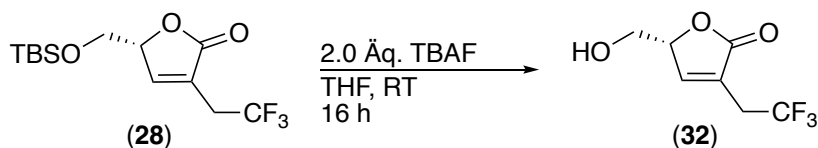
**Schema 28:** TBS-Schützung des sekundären Alkohols **27** in *N,N*-Dimethylformamid.

Jede der drei isolierten Verbindungen **25**, **26** und **28** konnte mittels DIBAL-H in Dichlormethan bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zum entsprechenden Lactol reduziert werden. Die Ausbeute bei der Reduktion der doppelt geschützten Lactone **25** und **26** war abhängig von der Aufarbeitung sowie der Reaktionsführung. Tendenziell wurden geringere Ausbeuten im Bereich von 50 % erzielt, wenn die Reaktion in *n*-Pentan durchgeführt wurde. Wurde die Reaktion durch Zugabe von Hydrogencarbonat oder Methanol abgebrochen, waren teilweise ebenso Ausbeuteverluste zu verzeichnen, was auf die ausfallenden Aluminate zurückzuführen war, die schwer vom Produkt zu trennen waren. Insgesamt lagen die Ausbeuten der entsprechenden Pentosen **29** und **30** reproduzierbar bei 98 % und 95 %.<sup>292</sup> Für die Aufarbeitung war es förderlich, wenn nach Reaktionsabbruch mit Hydrogencarbonat oder Methanol noch eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben wurde, sodass sich nach einiger Zeit zwei klare Phasen bildeten. Das für die beiden Lactone **25** und **26** entwickelte Protokoll war ebenso auf das ungesättigte Lacton **28** anwendbar und das ungesättigte Lactol **31** konnte mit einer Ausbeute von 73 % isoliert werden (**Schema 29**).



**Schema 29:** DIBAL-H-Reduktion der isolierten Lactone **25**, **26**, und **28**.

Das ungesättigte Lacton **28** wurde des Weiteren mittels TBAF entschützt, um die Zielverbindung **32** auf ihre Flüchtigkeit zu überprüfen (**Schema 30**). Da im Verlauf der Dihydroxylierung des Auxiliar-gebundenen Allylalkohols **12** mit *N*-Methylmorpholin eine Base frei wird, stieg entsprechend der pH-Wert des Mediums und eine Enolisierung konnte eintreten bzw. ein  $E_{1cb}$ -Mechanismus wurde ermöglicht, bei dem unter Eliminierung von Wasser das ungesättigte Lacton **32** entsteht (gemäß **Schema 23**). Nach dem Einengen des Reaktionsansatzes im Vakuum konnte kein Produkt isoliert werden, womit die Flüchtigkeit der Zielverbindung **32** untermauert wurde und eine Erklärung für das fehlende Rohprodukt aus den Dihydroxylierungsversuchen gefunden wurde.

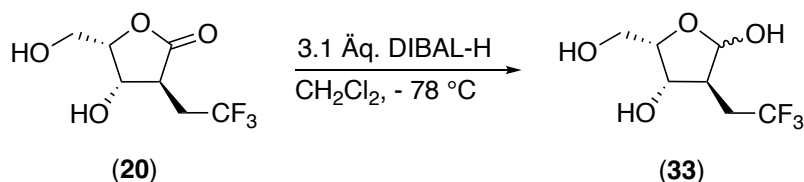


**Schema 30:** Synthese des flüchtigen, ungesättigten Lactons **32**.

Aufgrund der mühsamen Reinigung der Dihydroxylierungsprodukte **13** und **20** wurde in Betracht gezogen, das Rohprodukt der Dihydroxylierung direkt entweder in Pyridin oder THF mit Imidazol bzw. *N*-Methylimidazol und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid umzusetzen. Diese Strategie wurde allerdings unbewusst bereits bei den ersten Silylierungsversuchen durchgeführt, da aufgrund der Literaturbekanntheit der Verbindung **13** nur die notwendige Analytik herangezogen wurde, die jedoch nicht zwingend aussagekräftig genug war. So wurde die Bildung eines zweiten Lactons **20** zunächst übersehen.<sup>290</sup> Wurde jedoch auf die Reinigung und Trennung der beiden Lactone **13** und **20** verzichtet und das Gemisch direkt

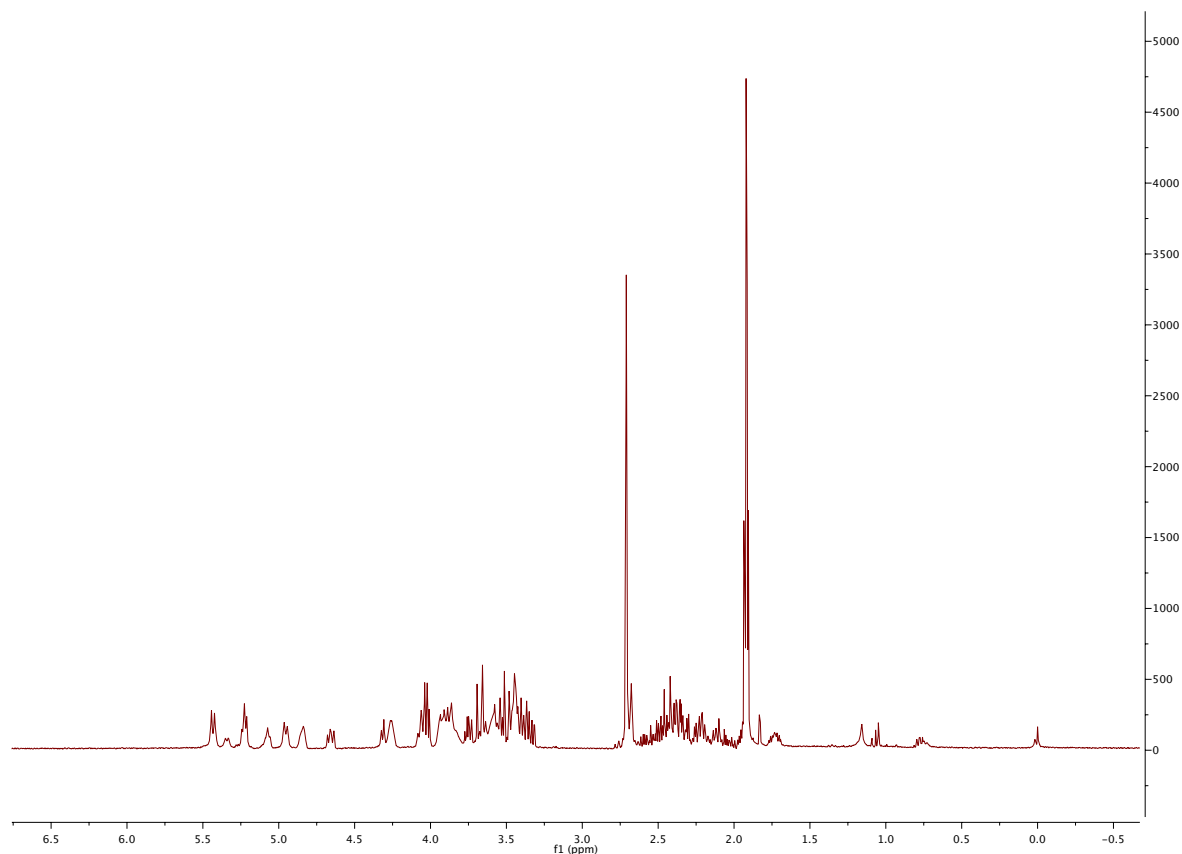
den Silylierungsbedingungen ausgesetzt, entstanden umso mehr Nebenprodukte, die eine Aufreinigung weiter erschwerten.

Um den Silylierungsschritt möglicherweise zu umgehen, wurde versucht, für die Synthese des Kohlenhydrat-Rückgrades **33** das Lacton **20** direkt mittels DIBAL-H zu reduzieren. Es wurden drei Äquivalente des Reduktionsmittels DIBAL-H veranschlagt, da vermutlich die ersten beiden Äquivalente als Base reagieren und die freien Hydroxygruppen deprotonieren würden. Die Reaktion wurde in Dichlormethan bei -78 °C durchgeführt, um einerseits durch zu hohe Temperaturen einen Zerfall der Aluminium-Carbonyl-Komplexe und eine Reaktion der Carbonylgruppe zum Alkohol zu verhindern und andererseits um den Zerfall dieser Komplexe durch Koordination eines Lösungsmittels wie beispielsweise THF zu verhindern (**Schema 31**).



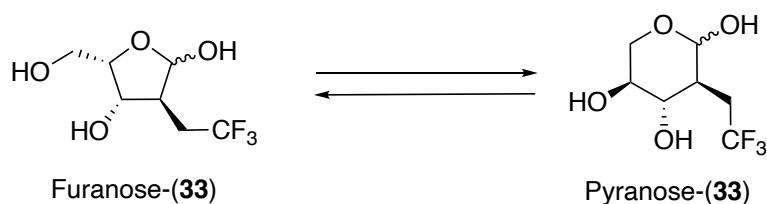
**Schema 31:** Geplante Reduktion des Lactons **20** zu Lactol **33**.

Selbst bei verhältnismäßig geringen Konzentrationen von ca. 0.15 M bildete sich in der vorher klaren Lösung eine gräuliche, viskose Masse, die später den gesamten Reaktionsansatz einnahm und aufgrund ihrer Konsistenz das Rühren behinderte. Ebenso war die Entnahme von Proben für die Dünnschichtchromatographie kaum möglich. Wurde das Reaktionsgemisch aufgetaut, verflüssigte sich der Reaktionsansatz wieder zunehmend. Dieses Verhalten wurde den hohen Aluminiummengen in der Reaktionsmischung und der Bildung von Komplexen zugeordnet. Im Gegensatz zu den üblichen DIBAL-H-Protokollen, die in der Regel einen vollständigen Umsatz nach wenigen Stunden garantierten, waren diesmal für eine vollständige Reaktion nahezu zehn Stunden notwendig. Durch den Reaktionsabbruch mittels Kaliumnatriumtartrat-Lösung gingen die Aluminate in Lösung und trotz der zu erwartenden hohen Wasserlöslichkeit der Zielverbindung **33** konnte durch Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat ein Rohprodukt gewonnen werden. Die Säulenchromatographie lieferte allerdings zwei Produktfraktionen, von denen nur eine dem gewünschten 2-Desoxyzucker **33** entsprach, wie anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Signale bei 5.3 ppm erkannt werden konnte (**Abb. 59**).

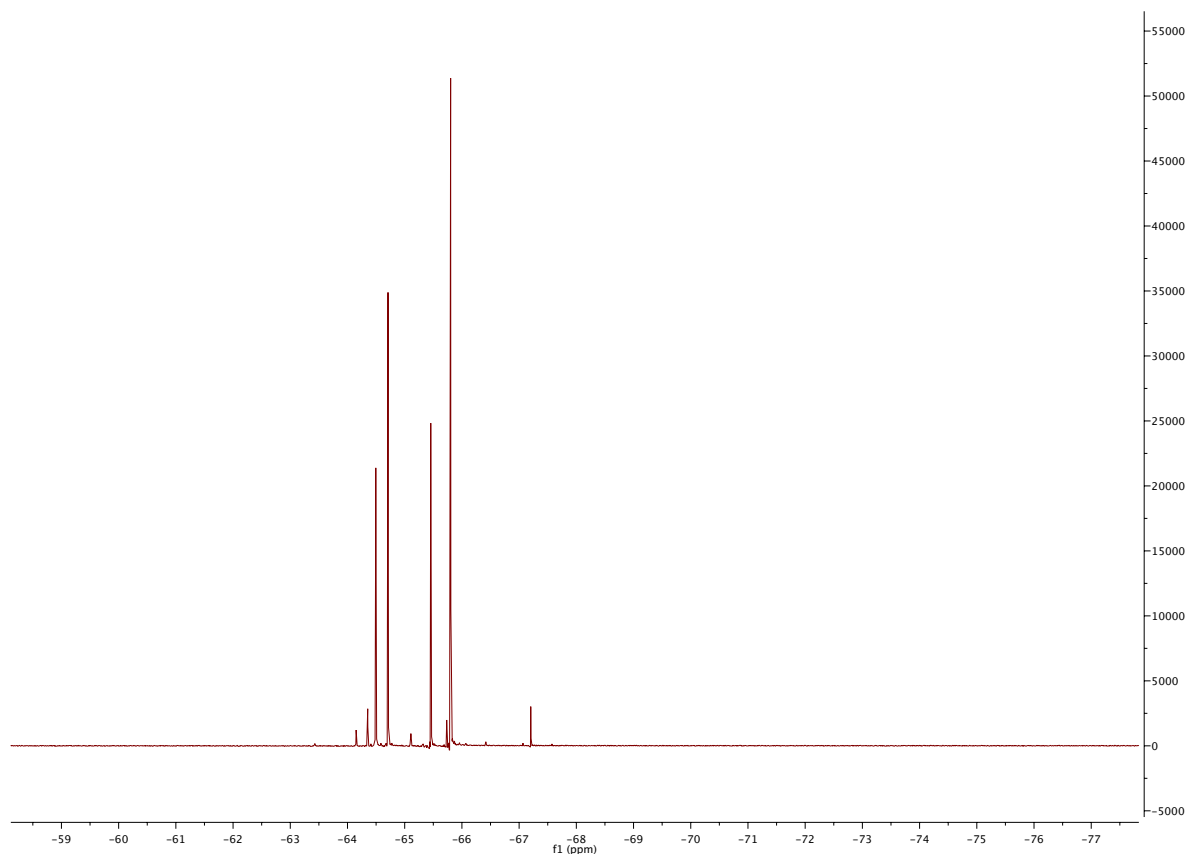


**Abb. 59:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Pentose **33** aus der DIBAL-H-Reduktion des Lactons **20**.

Zudem zeigte das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum vier Signale für den entsprechenden Zucker **33**, wie zu erwarten war. Es wurden jeweils zwei Signale für die entsprechenden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Epimere der Furanose- und der Pyranoseform erwartet (**Schema 32**, **Abb. 60**). Mit einer Ausbeute von 15 % war die Zielverbindung **33** allerdings nur ein Nebenprodukt (**Schema 33**).



**Schema 32:** Gleichgewicht zwischen Furanoseform und Pyranoseform des Zuckers **33**.



**Abb. 60:**  $^{19}\text{F}$ -NMR des Lactols **33**.

Das Hauptprodukt, das zu 65 % gebildet wurde, war der analoge Zuckeralkohol **34**. Dieser kann nur entstehen, wenn die Carbonylgruppe des Lactons **20** doppelt hydriert wird, was zunächst aufgrund diverser freier OH-Gruppen als unwahrscheinlich galt. Möglicherweise reagiert DIBAL-H als Reduktionsmittel schneller als es Hydroxygruppen deprotonieren kann. Als das Reaktionsgemisch auf 0 °C aufgewärmt wurde, um das Rührverhalten zu verbessern und Proben entnehmen zu können, zerfielen vermutlich die tetraedrischen Komplexe, die DIBAL-H mit Carbonylgruppen bildet, und es konnte erneut ein Äquivalent DIBAL-H angreifen und eine Reduktion bis zum Alkohol **34** bewirken. Dass es sich um keinen weiteren Zucker handelte, konnte leicht am Fehlen der anomeren Protonen-Signale bei 5 ppm erkannt werden. Anhand der chemischen Verschiebung der Methylenprotonen der Trifluorethylgruppe, die als charakteristisches Multiplett erschienen, wurde deutlich, dass es sich nicht mehr um das Lacton **20** handeln konnte. Zudem zeigte ein Vergleich mit dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Glycerin, dass gewisse Ähnlichkeiten in Hinblick auf Kopplungsmuster und chemischer Verschiebungen vorhanden waren, die bei Betrachtung der isolierten Verbindung **34** als substituiertes Glycerin gerechtfertigt sind (**Abb. 61**).

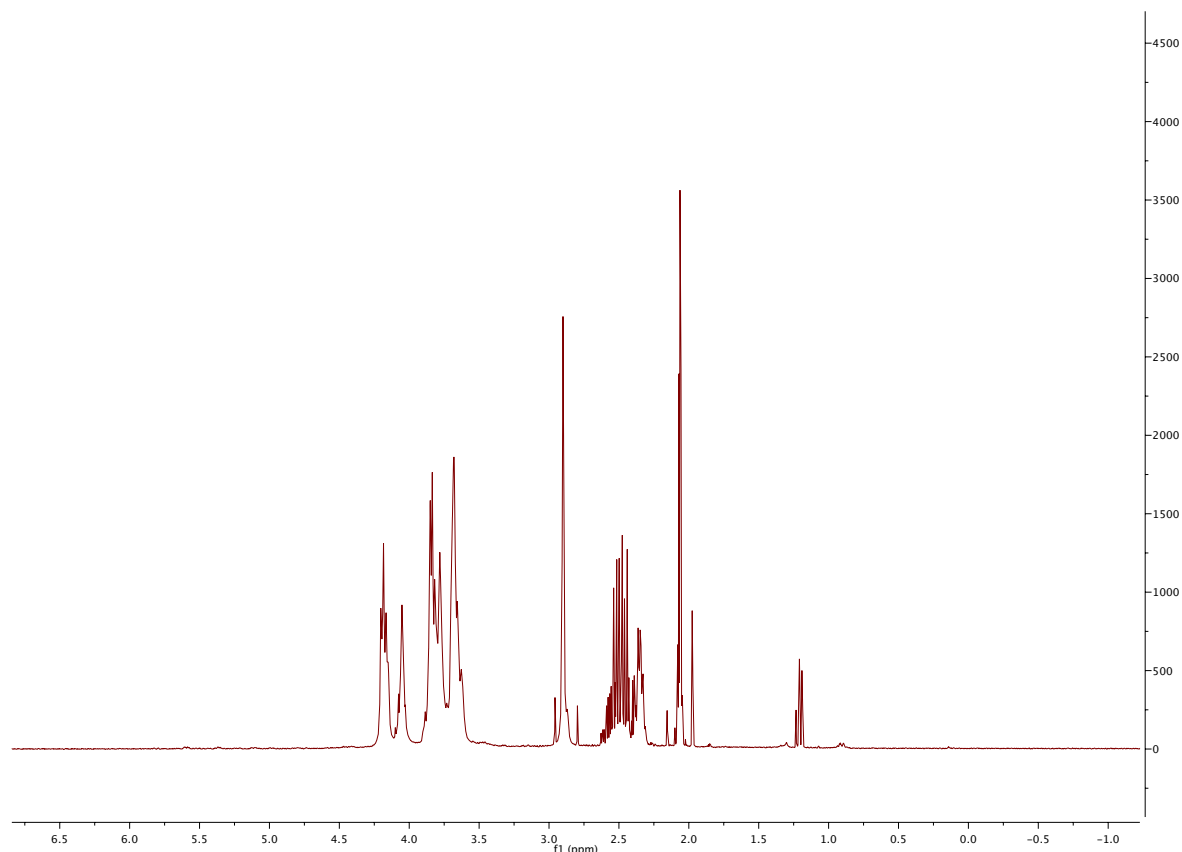
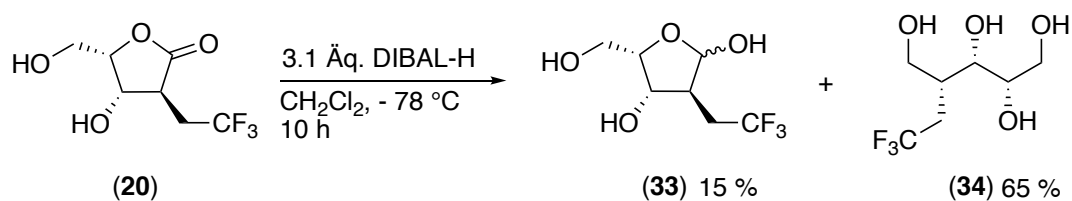
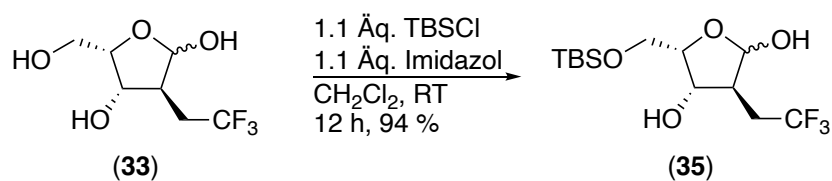


Abb. 61:  $^1\text{H}$ -NMR des Zuckeralkohols **34**.



Schema 33: DIBAL-H-Reduktion des Lactons **20**.

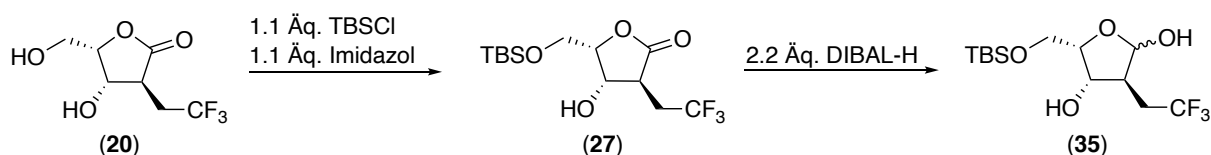
Um potenziellen Nutzen aus der Syntheseroute zu ziehen, wurde in einem weiteren Schritt der Zucker **33** mit TBSCl in Dichlormethan und Imidazol als Silylierungs-Katalysator umgesetzt, wobei selektiv und in 94 %-iger Ausbeute die prim\u00e4re Hydroxygruppe gesch\u00fctzt werden konnte (**Schema 34**).



Schema 34: TBS-Sch\u00fctzung der prim\u00e4ren Hydroxygruppe des Lactols **33**.

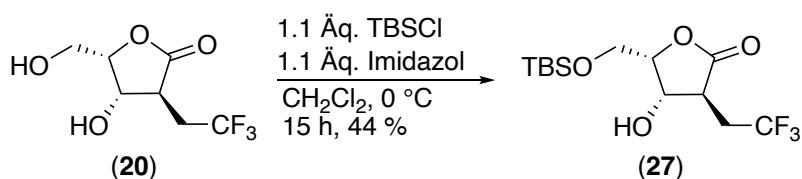
## 5. Eigene Ergebnisse

Da die Schützung der primären Hydroxygruppe des Lactols **33** mit 94 %-iger Ausbeute nahezu quantitativ verlief (**Schema 34**), zur Generierung des Lactols **35** allerdings ein sehr umständlicher Reduktionsschritt mit geringer Ausbeute in Kauf genommen werden musste (**Schema 33**), sollte überprüft werden, ob allgemein an primären Hydroxygruppen sehr einfach *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppen anzubringen waren. Dies war insbesondere interessant für eine alternative Route zur Generierung des Lactols **35**. Da bei der direkten Reduktion des Lactons **20** mit DIBAL-H über drei Äquivalente veranschlagt werden mussten und sich vermutlich aufgrund der hohen Aluminiummengen unlösliche Aggregate bildeten, sollte zunächst das Lacton **20** durch Anbringen einer einzelnen TBS-Gruppe an die primäre Hydroxygruppe in das Lacton **27** überführt werden. Dadurch, dass damit nur noch eine freie Hydroxygruppe zur Verfügung stünde, könnten für eine vollständige Reaktion nur noch zwei Äquivalente an Reduktionsmittel veranschlagt werden (**Schema 35**).



**Schema 35:** Potenzielle Route zur Darstellung des Lactols **35**.

Wurde das Lacton **20** mit 1.1 Äquivalenten TBSCl und Imidazol in trockenem Dichlormethan umgesetzt, konnten nach 15 h lediglich 44 % der monosilylierten Verbindung **27** isoliert werden (**Schema 36**).



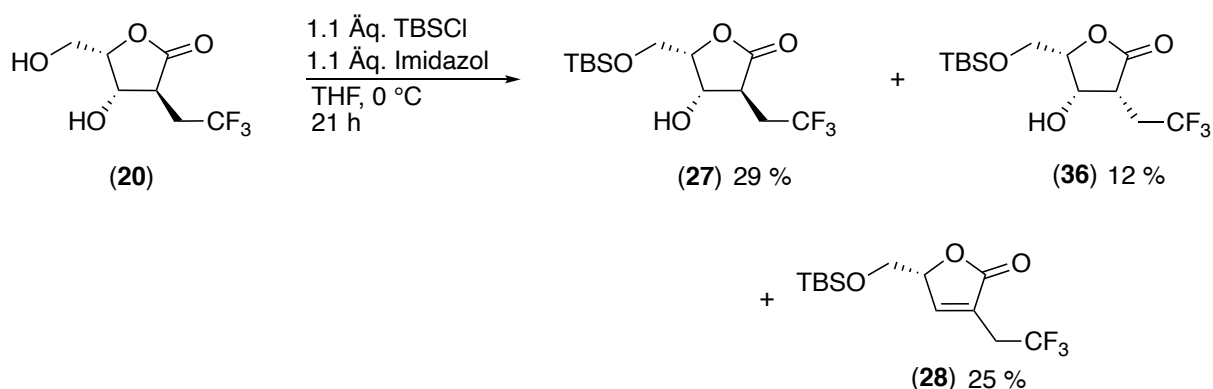
**Schema 36:** Schützung der primären Hydroxygruppe des Lactols **20**.

Die bei der Reaktion entstandenen Nebenprodukte wurden nicht weiter charakterisiert. Bei einem weiteren Versuch zur Schützung der primären Hydroxygruppe wurde die Reaktion in THF durchgeführt. Diesmal wurden die Nebenprodukte in Bezug auf die Produktverteilung näher betrachtet. Es konnten nach 21 h drei verschiedene Produkte isoliert werden, bei denen es sich neben dem monosilylierten Lacton **27** zu 29 % um das entsprechende  $\alpha$ -Epimer **36** zu 12 % sowie das Eliminierungsprodukt **28** zu 25 % handelte (**Schema 37**). Die starke Nebenproduktbildung verwunderte allerdings, da bei vorherigen Ansätzen mit den

## 5. Eigene Ergebnisse

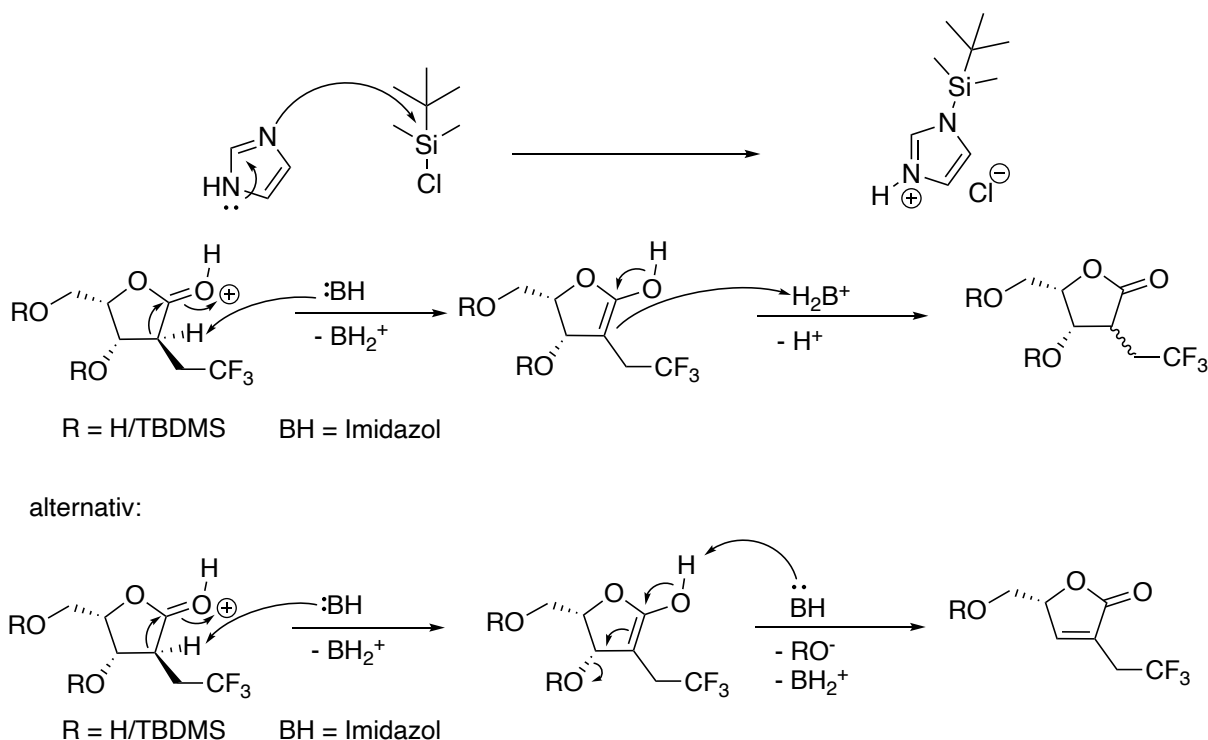
---

doppelten Mengen Silylchlorid das monosilylierte Lacton **27** mit einer Ausbeute von 80 % isoliert werden konnte.



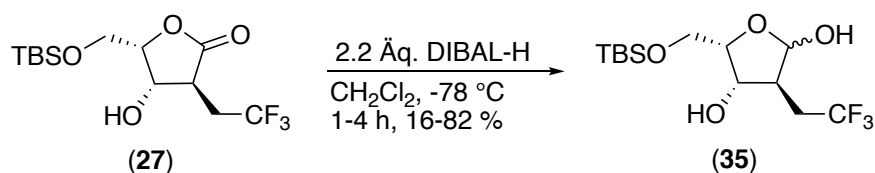
**Schema 37:** Monosilylierung des Lactons **20** und dabei gebildete Produktverteilung.

Im Allgemeinen schienen die Silylierungen an den Lactonen **13/20** langsam zu verlaufen und bei längeren Reaktionszeiten signifikante Mengen an Nebenprodukten hervorzubringen. Die höhere Nebenproduktbildung könnte möglicherweise durch die Verwendung von Imidazol statt *N*-Methylimidazol zu erklären sein. Im Gegensatz zu *N*-Methylimidazol verfügt Imidazol nach Adduktbildung mit der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe noch über ein azides Proton, welches an die Carbonylgruppe des Lactons **20** koordinieren und Nebenreaktionen auslösen könnte (**Schema 38**).



**Schema 38:** Bildung des Adduktes aus *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol sowie anschließende Protonierung der Lacton-Carbonylgruppe unter Epimerisierung sowie unter Eliminierung.

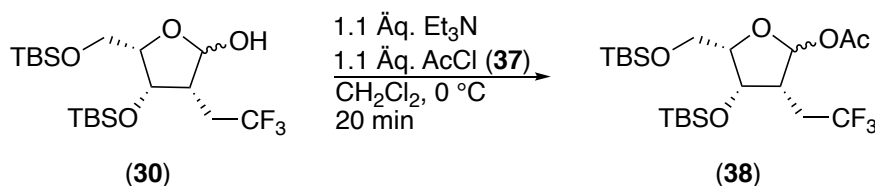
Das Lactol **35** konnte in Ausbeuten von bis zu 82 % durch Umsatz mit zwei Äquivalenten DIBAL-H bei tiefen Temperaturen von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan erhalten werden. Dieses Ergebnis erwies sich allerdings als schlecht reproduzierbar. Bei späteren Ansätzen fiel unabhängig von der Konzentration der Verbindung **27** in der Reaktionslösung immer ein weißer Feststoff oder eine viskose Masse aus, die beide erst beim Erwärmen auf Raumtemperatur in Lösung gingen. Wurde die Reaktionsmischung einfach bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  weiter rühren gelassen, war kein Umsatz festzustellen. Selbst durch weitere Verdünnung ging der Feststoff nicht in Lösung. Da das Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösung weder Edukt **27** noch eine Produktbildung andeutete, nachdem das Phänomen aufgetreten war, ist nicht auszuschließen, dass DIBAL-H mit der Verbindung **27** schwer lösliche Addukte bildet. Abgesehen vom ersten Versuch konnten bei weiteren Versuchen nur noch geringe Ausbeuten von 16-30 % erzielt werden (**Schema 39**).



**Schema 39:** DIBAL-H-Reduktion des monosilylierten Lactons **27**.

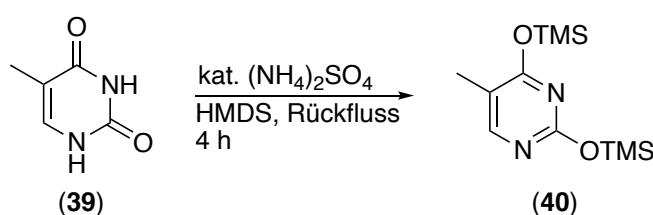
## 5. Eigene Ergebnisse

Im weiteren Verlauf wurde das doppelt geschützte Lactol **30** umgesetzt. Von der Konfiguration der Trifluorethylgruppe wurde erwartet, dass sie den Ausgang der Glykosylierung beeinflussen und aufgrund ihres sterischen Anspruchs bevorzugt  $\beta$ -Anomere gebildet werden würden. Zunächst wurde die anomere Hydroxygruppe des Lactols **30** mit Triethylamin deprotoniert und mittels Acetylchlorid (**37**) zu Glykosylacetat **38** umgesetzt (**Schema 40**). Für die weiteren Reaktionen wurde das Rohprodukt des Glykosylacetats **38** verwendet.



**Schema 40:** Aktivierung des Glykosyldonors **30** als Acetat **38**.

Für die ersten Glykosylierungsversuche wurde zunächst die natürliche Pyrimidin-Base Thymin (**39**) verwendet. Als besonders geeignet erwies sie sich, da sie nach der Silylierung der beiden Carbonylgruppen mit dem N1-Atom nur über eine nucleophile Stelle verfügte und zudem nicht vorher mit Amin-Schutzgruppen versehen werden musste, die nach dem Glykosylierungsschritt abgespalten werden mussten. Die Nucleinbase Thymin (**39**) wurde mit Hexamethyldisilylamin und katalytischen Mengen Ammoniumsulfat umgesetzt, sodass sich ein doppeltes Trimethylsilylimid **40** bildete (**Schema 41**). Nach Filtration und Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt für die weiteren Glykosylierungsversuche verwendet.<sup>293,294</sup>

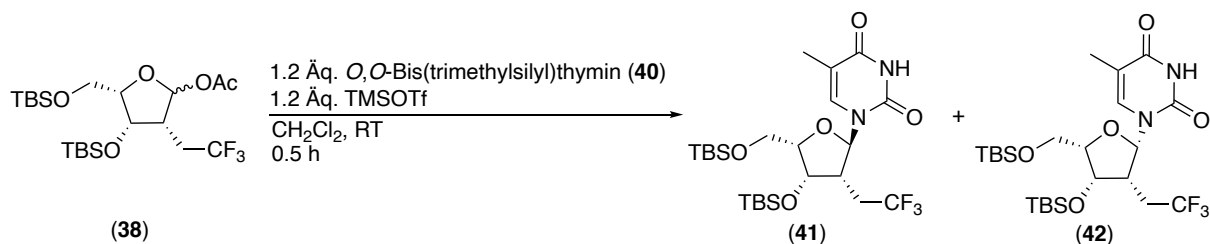


**Schema 41:** Trimethylsilyl-Schätzung der Carbonylsauerstoffatome des Thymins (**40**).

Als Lewis-Säure wurde gemäß der Vorbrüggen-Methode bei dieser Reaktion Trimethylsilyltrifluormethansulfonat verwendet (**Schema 42**).<sup>295</sup> Als Produkte konnten sowohl Reste des acetylierten Zuckers **38** als auch ein Anomerengemisch der Zielverbindung **41/42** nahezu im Verhältnis 1:1 isoliert werden, was zum einen über <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und eine Analyse mittels analytischer HPLC nachgewiesen wurde (**Abb. 62**). Entgegen der Erwartungen übte die 2,2,2-Trifluorethylgruppe, die in Sterik mit einer Isobutylgruppe

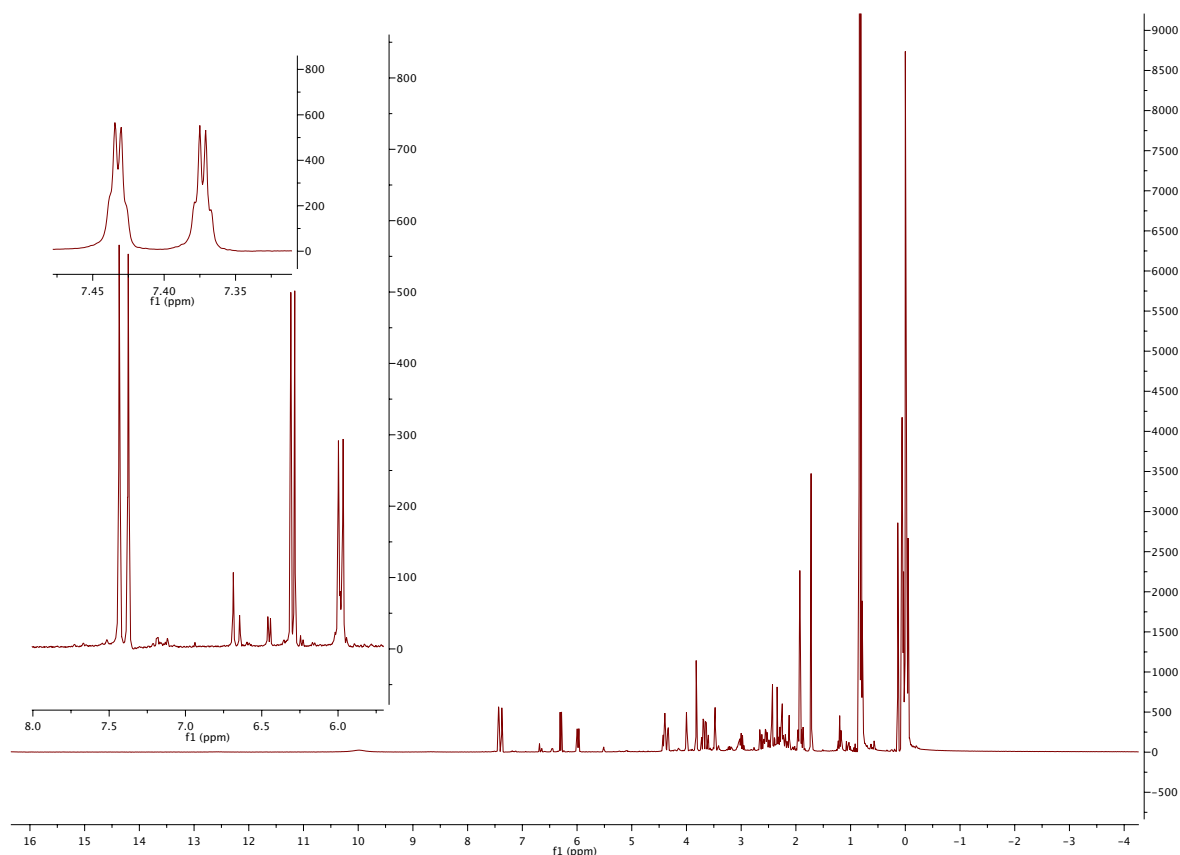
## 5. Eigene Ergebnisse

verglichen werden kann, keinen signifikanten Einfluss auf das Anomerenverhältnis bei dieser Reaktion aus.



**Schema 42:** Synthese eines Anomerenmischsches von TMS-geschütztem 2,2,2-Trifluorethyl-substituiertem Thymidin **41/42**.

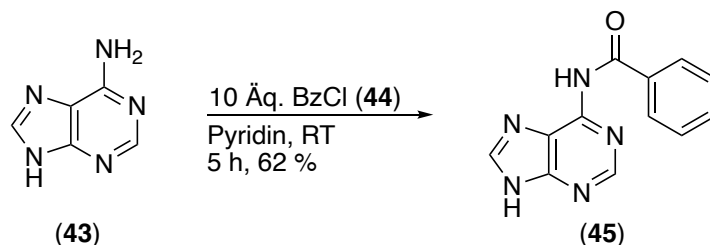
Besonders prägnant waren neben den Signalen der verknüpften Base **41/42** bei 7.35 bzw. 7.45 ppm die Dubletts der anomeren Protonen bei 6.0 ppm bzw. 6.3 ppm sowie die Methylgruppen bei 1.8 und 2.0 ppm. Die Verbindungen **41** und **42** konnten aufgrund der geringen Mengen nicht rein erhalten werden und damit fiel auch die vollständige Charakterisierung aus (**Abb. 62**).



**Abb. 62:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Anomerenmischsches des 2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosylthymidins (**41/42**).

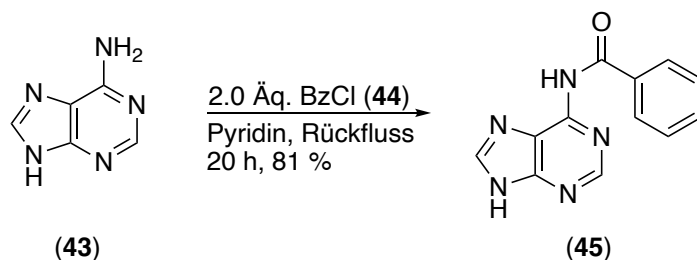
## 5. Eigene Ergebnisse

Um zukünftig die verbliebenen Nucleoside darzustellen, wurden zunächst die anderen Nucleinbasen mit den gängigen Schutzgruppen versehen, um Glykosylierungen der freien Amingruppen zu umgehen und des jeweiligen gewünschten Purin- bzw. Pyrimidin-Stickstoffs zu sichern. Adenin (**43**) wurde in Pyridin mit einem zehnfachen Überschuss Benzoylchlorid (**44**) versetzt, um das primäre Amin zu schützen. Die geschützte Base **45** konnte nach wässriger Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 62 % isoliert werden (**Schema 43**).<sup>296</sup>



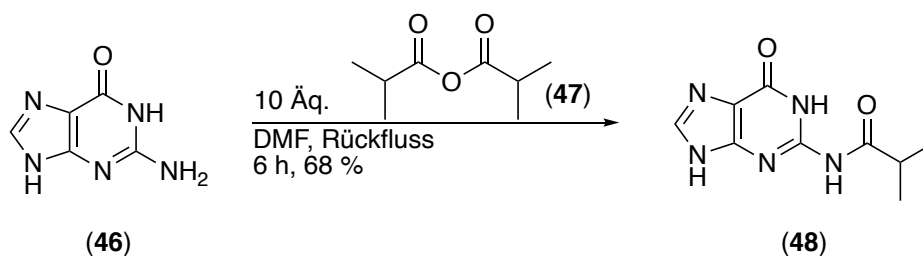
**Schema 43:** Benzoyl-Schätzung des Adenins (**43**).

In einem alternativen Ansatz, der atomökonomischer verlaufen sollte, wurde eine Suspension des Adenins (**43**) in Pyridin mit zwei Äquivalenten Benzoylchlorid (**44**) versetzt und über 20 h zum Rückfluss erhitzt. Wurde der Rückstand nach dem Einengen mit Natronauge versetzt, um die überschüssigen Äquivalente an Benzoylchlorid (**44**) zu verbrauchen, konnten nach Neutralisation und Umkristallisation 81 % des *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenins (**45**) gewonnen werden (**Schema 44**).<sup>297</sup>



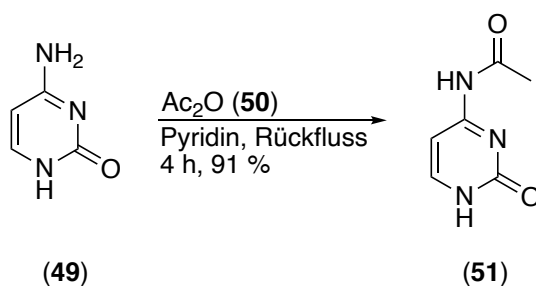
**Schema 44:** Alternative Variante der Benzoyl-Schätzung des Adenins (**43**) in Pyridin.

Guanin (**46**) wurde in DMF suspendiert, mit Isobuttersäureanhydrid (**47**) versetzt und zum Rückfluss erhitzt, wobei ebenso eine primäre Amin-Funktion geschützt wurde. Die Ausbeute an *N*<sup>3</sup>-Isobutyrylguanin (**48**) betrug 68 % (**Schema 45**).<sup>298</sup>



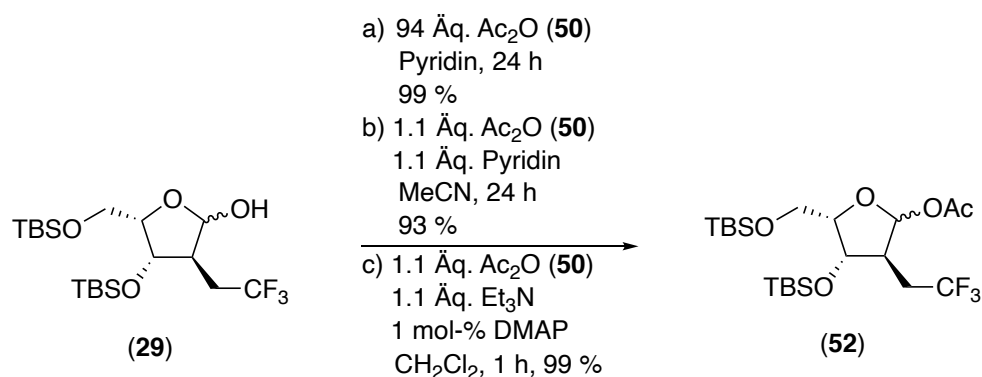
**Schema 45:** Isobutyryl-Schätzung des Guanins (**46**).

Schließlich wurde noch Cytosin (**49**) in Pyridin suspendiert und mit Acetanhydrid (**50**) zum Rückfluss erhitzt, um die primäre Aminogruppe zu schützen. Aus diesem Reaktionsansatz konnte das Produkt **51** mit 91 %-iger Ausbeute gewonnen werden (**Schema 46**).<sup>299</sup>



**Schema 46:** Acetyl-Schätzung des Cytosins (**49**).

Für die weiteren Nucleosid-Synthesen erwies es sich als günstiger, wenn zur Aktivierung des Lactols **29** statt Acetylchlorid (**37**) Acetanhydrid (**50**) verwendet und das Produkt **52** zunächst isoliert und säulenchromatographisch gereinigt wurde. Für die Reaktion wurden verschiedene Lösungsmittel-Basen-Kombinationen ausprobiert: Einerseits wurde trockenes Pyridin veranschlagt, das neben seiner Funktion als Lösungsmittel auch als Base sowie Acetylierungskatalysator wirken konnte. Es erwies sich allerdings als problematisch, das Pyridin vollständig von der Verbindung **52** zu trennen. Als geeigneter erwies sich eine Kombination aus Acetonitril als Lösungsmittel und Pyridin als Base sowie Katalysator. Durch die geringen Mengen konnte Pyridin leichter mittels Wasser rausgewaschen werden und eine einfache Extraktion war in der Regel ausreichend für die Gewinnung der reinen Verbindung **52**. Als beste Kombination in Hinblick auf die Aufarbeitung und Reaktionsgeschwindigkeit erwies sich ein Gemisch aus Dichlormethan als Lösungsmittel in Kombination mit 1 mol-% DMAP sowie je 1.1 Äquivalenten Acetanhydrid (**50**) und Triethylamin. Trotz der unterschiedlichen Vor- und Nachteile bei den einzelnen Kombinationen waren die Ausbeuten in allen Fällen nahezu quantitativ (**Schema 47**).

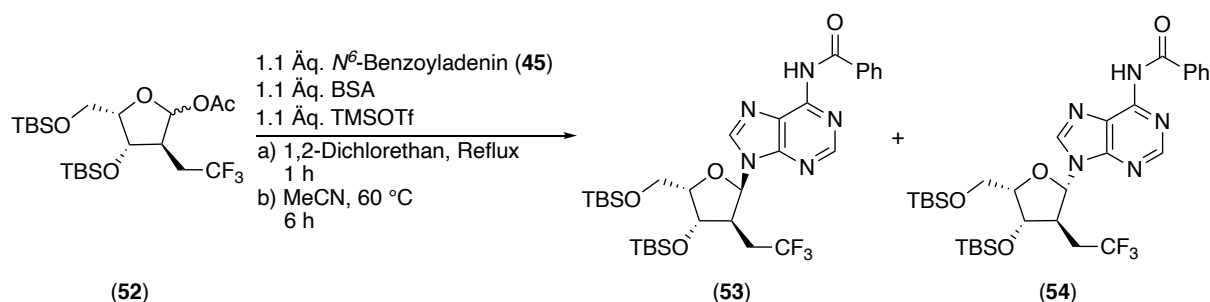


**Schema 47:** Acetylierung der anomeren Hydroxygruppe des Lactols **29**.

Der Glykosyldonor **52** wurde nach der Vorbrücken-Methode mit Thymin (**33**) und außerdem mit dem Benzoyl-geschützten Adenin **45** umgesetzt, wobei sowohl Acetonitril als auch 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel eingesetzt wurden (**Schema 48**). Für *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**) kam zur Derivatisierung BSA zum Einsatz, das als Silylgruppenüberträger diente.<sup>300,301</sup> Bei 1,2-Dichlorethan wurde auf eine hohe Reaktionsrate gehofft, da das Reaktionsgemisch aufgrund des höheren Siedepunktes unter atmosphärischem Druck stärker erwärmt werden konnte. Außerdem handelte es sich um eines der Standard-Lösungsmittel in Bezug auf Adenosin-Synthesen. Da im Gegensatz zu Glykosyldonoren mit Carbonylschutzgruppen an der 2'-Position kein Nachbargruppen-Effekt wirken konnte, wurde erhofft über das Lösungsmittel Stereoselektivität zu erzielen. Beispielsweise konnte durch Glykosylierung in Acetonitril oder Gemischen aus Dichlormethan und Acetonitril das Verhältnis zu Gunsten der  $\beta$ -verknüpften Produkte bei  $\alpha$ -Rhamnopyranosylierungen verbessert werden.<sup>302</sup> Bei der Synthese von Glucopyranosiden konnten sogar abhängig vom Lösungsmittel bevorzugt bestimmte Anomere gebildet werden. Während in etherischen Lösungsmitteln häufig eine Verknüpfung zum  $\alpha$ -Anomer erfolgte, wurde in Acetonitril häufig bevorzugt das  $\beta$ -Anomer gebildet.<sup>303,304,305,306</sup>

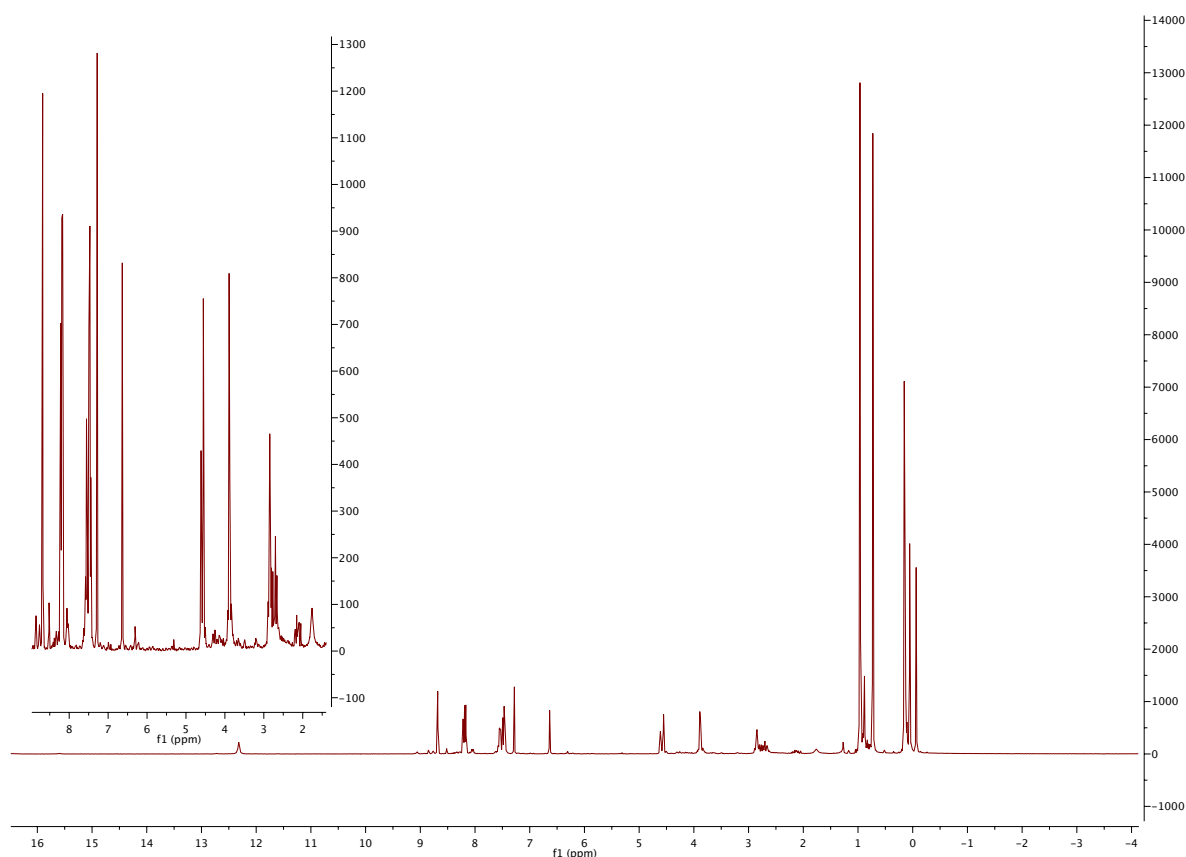
Sowohl bei der Verknüpfung des *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenins (**45**) in 1,2-Dichlorethan als auch in Acetonitril konnten lediglich nur Spuren eines Epimeren-Gemisches **53/54** isoliert werden. Es erwies sich als problematisch, die Verbindungen **53** und **54** mittels Säulenchromatographie rein zu erhalten (**Schema 48**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 48:** Verknüpfung des Benzoyl-geschützten Adenins **45** mit der aktivierten 2-Desoxyribose **52**.

Lediglich beim Ansatz der in Acetonitril durchgeführt wurde, konnte nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung eine verhältnismäßig reine Fraktion erhalten werden, die die Signale eines der beiden potentiell auftretenden Epimere **53** oder **54** zeigte. Aufgrund der geringen Mengen an Glykosyldonor **52**, die über diverse Schritte zur Verfügung standen, konnten allerdings nur Kleinstmengen umgesetzt werden und nur Spuren einer der beiden Verbindungen **53** oder **54** isoliert werden (**Abb. 63**).



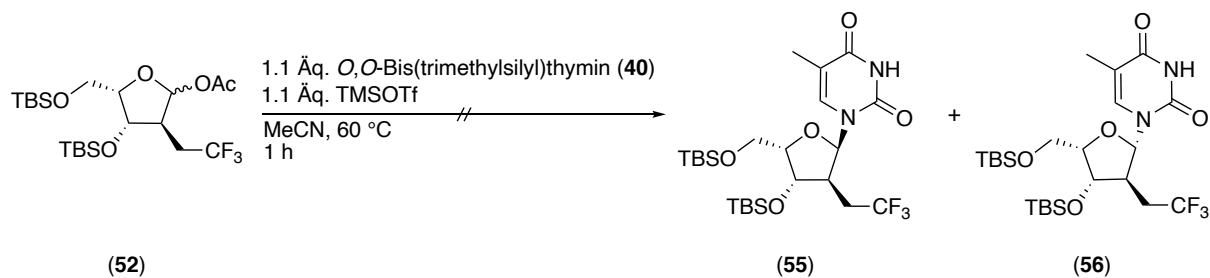
**Abb. 63:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des verhältnismäßig reinen Adenosin-Derivats **53** oder **54**.

Obwohl beim ersten Glykosylierungsversuch bereits Spuren des Anomerengemisches der Thymidin-Derivate **41** und **42** isoliert werden konnten und immer noch verhältnismäßig hohe Mengen an Glykosyldonor **38** isoliert worden waren, zeigte die Glykosylierung des

## 5. Eigene Ergebnisse

---

*O,O*-Bis(trimethylsilyl)thymins (**40**) unter Vorbrücken-Bedingungen in Acetonitril trotz erhöhter Temperaturen keinen besseren Umsatz (**Schema 49**). Zwar wurde kein Glykosyldonor **52** mehr isoliert, allerdings konnte ebenso wenig Produkt **55** oder **56** isoliert werden. Es wurde vermutet, dass sich der Glykosyldonor **52** unter höheren Temperaturen zersetzt oder die Verbindungen **55** und **56** selbst instabil waren.

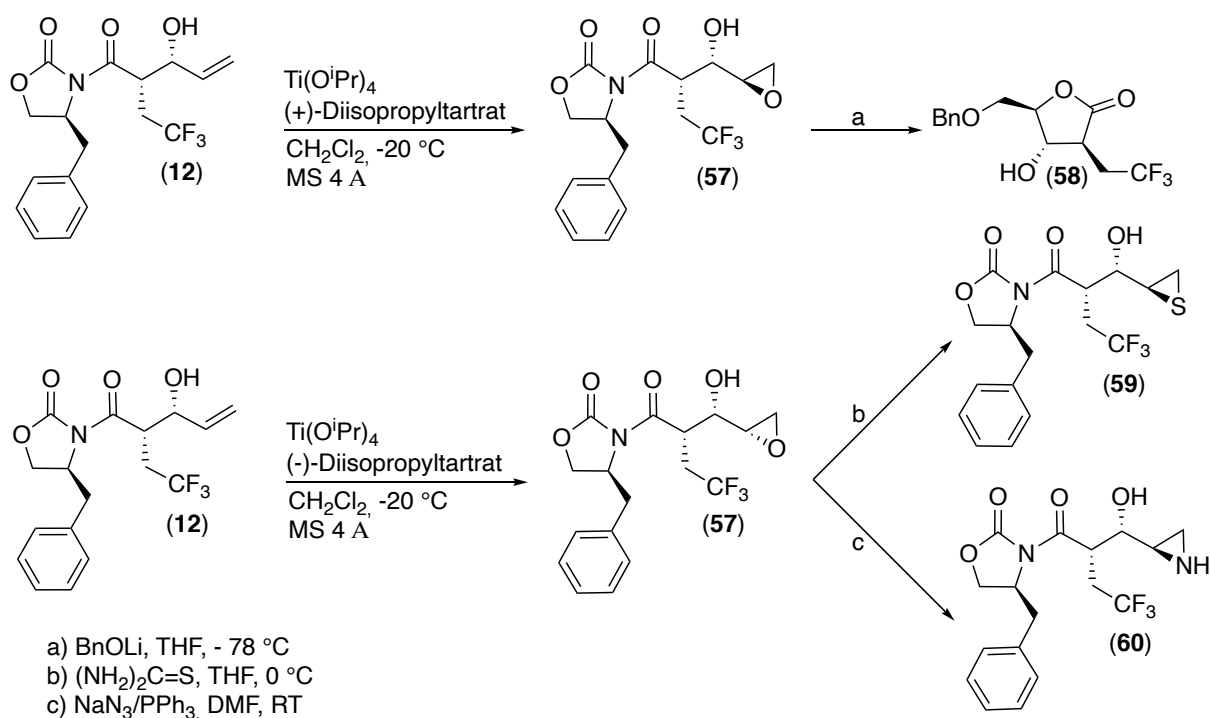


**Schema 49:** Glykosylierung des *O,O*-Bis(trimethylsilyl)thymins (**40**) unter erhöhten Temperaturen.

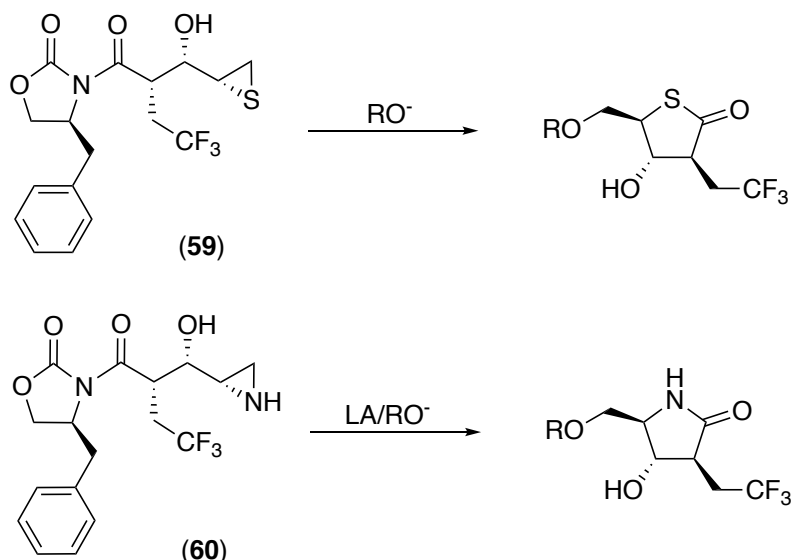
### 5.3 Alternative Wege zur Synthese eines orthogonal geschützten Glykosyldonors

#### 5.3.1 Lactonisierungen über Epoxidierungen

Aufgrund der geringen Ausbeute der Dihydroxylierung sowie der Bildung zweier Diastereomere, von denen das gewünschte Isomer **13** zu geringerem Anteil gebildet wurde, und der Eliminierung des Substituenten an der 3'-Position sowohl bei der Dihydroxylierung selbst als auch bei der doppelten TBS-Schätzung des Lactons **13** sollte eine neue Syntheseroute erarbeitet werden. Diese sollte sowohl möglichst definierte Produkte, die leicht zu reinigen sind, als auch eine orthogonale Schutzgruppenstrategie ermöglichen. Da das Hauptproblem bei der Synthese des Lactons **13** in erster Linie in der unselektiven Dihydroxylierung gesehen wurde, zielten die ersten Versuche zunächst darauf ab, eine stereoselektive Oxidation zu erreichen. Für die stereoselektive Oxidation mit anschließender Zyklisierung wurden Epoxidierungen in Betracht gezogen. Einerseits können Epoxide mittels Nucleophilen regioselektiv geöffnet werden, die bei geschickter Wahl auch direkt eine Schutzgruppe enthalten. Andererseits ermöglichen Epoxide auch Kombinatorik. So können potenziell durch die Umwandlung eines Epoxids in ein Thiiran oder ein Aziridin Thio-Lactone und Lactame erhalten werden. des Weiteren kann durch Wahl eines entsprechenden Nucleophils die 5'-Position mit verschiedenen Heteroatomen versehen werden (**Schema 50/ Schema 51**).<sup>307,308</sup>

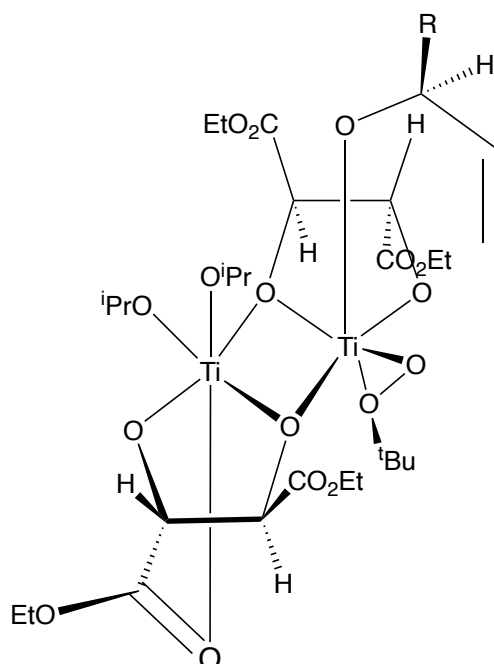


**Schema 50:** Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols **12** und nachfolgende Transformationen.



**Schema 51:** Öffnung des Thiirans **59** mittels Alkoxid sowie Lewis-Säure-unterstützte (LA) Öffnung des Aziridins **60** mittels Alkoxid.

Als geeignetste Variante für die Epoxidierung des terminalen Allylalkohols **12** erschien die Katsuki-Sharpless-Epoxidierung, da durch Wahl des entsprechenden Tartrats die Stereochemie beeinflusst werden konnte und damit in Hinblick auf Derivate noch weitere Kombinatorik bieten könnte. Bei der Reaktion wird zunächst aus zwei Äquivalenten Titan-tetraisopropoxid sowie zwei Äquivalenten D- bzw. L-Tartrat ein zweikerniger Komplex gebildet, an den ein Allylalkohol addieren kann (**Abb. 64**).<sup>309</sup>

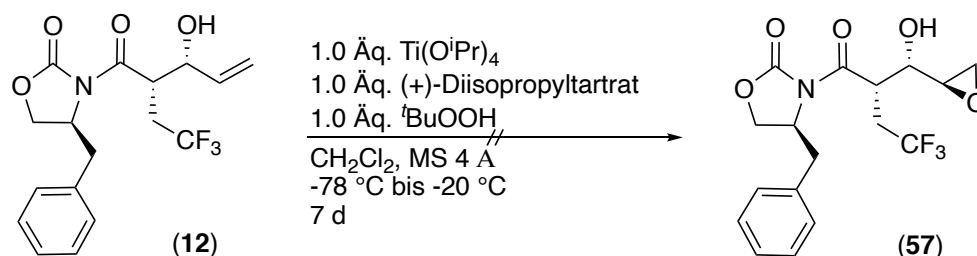


**Abb. 64:** Zweikerniger Titan-Komplex aus je zwei Äquivalenten Titan-tetraisopropoxid und L-(+)-Diethyltartrat sowie koordiniertem Allylalkohol und *tert*-Butylhydroperoxid-Anion.

## 5. Eigene Ergebnisse

Um möglichst geringe Mengen Titan-tetrachlorid und Tartrat zu verwenden und die Reaktion damit katalytisch durchzuführen, um beispielsweise kinetische Racematspaltung zu erzielen, kann der Reaktionsmischung Molsieb der Porengröße 4 Å zugesetzt werden, das störende Mengen Wasser oder Alkohol aus der Reaktionsmischung entfernt.<sup>310</sup> Zur Umgehung ungünstiger Wechselwirkungen zwischen den Carbonsäureestern und dem Substrat, zeigt im *matched*-Fall der sterisch anspruchsvolle Rest vom Titan-Komplex weg. Neben der Koordinierung und Ausrichtung des Allylalkohols dient der Titan-Komplex zudem als Lewis-Säure und erhöht die Elektrophilie des Peroxid-Restes des koordinierten *tert*-Butylperoxid-Anions. Das aktivierte Peroxid-Anion überträgt nun von einer Seite ein Sauerstoffatom auf den Allylalkohol, die durch die Wahl des Tartrats und der daraus resultierenden Geometrie beeinflusst werden kann.<sup>311</sup>

Im Hinblick darauf, dass der Allylalkohol **12** durch eine Aldoladdition dargestellt wurde, bei der eine Titan(IV)-Spezies an die Carbonylgruppen des Acroleins (**11**) sowie der Auxiliar-verbundenen 4,4,4-Trifluorbuttersäure **8** koordiniert, wurde erwartet, dass der Allylalkohol **12** möglicherweise bei einer Sharpless-Epoxidierung mit dem Tartrat um das Titan konkurrieren könnte. Möglicherweise wäre aufgrund des Chelat-Effektes eine solche Koordination im Gegensatz zur simplen Koordination über die Hydroxygruppe allein begünstigt. Dagegen stand die Tatsache, dass es sich bei den Diisopropyltartrat-Estern um dreizählige Liganden handelte, wohingegen im Übergangszustand der Aldoladdition die Verbindung **12** nur über zwei Sauerstoffatome gebunden war. Im Fall des *non*-Evans-*syn*-Produktes wurde das Titan hingegen über drei Sauerstoffatome koordiniert. Sicherheitshalber wurde ein halbes Äquivalent des zweikernigen Titan-Komplexes für die Reaktion veranschlagt. Weder bei -78 °C noch bei -20 °C konnte über mehrere Tage ein Umsatz festgestellt werden (**Schema 52**).

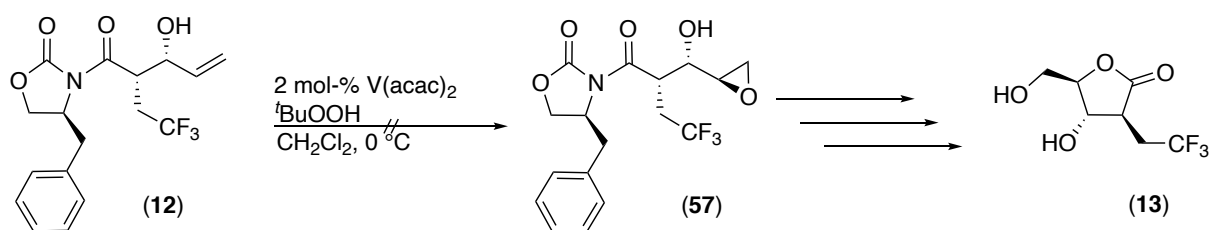


**Schema 52:** Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols **12**.

Da der Sharpless-Titan-Komplex in Abhängigkeit der Anwesenheit anderer nucleophiler Gruppen immer nur zu einem kleinen Anteil neben anderen Titan-Spezies besteht, wurde in

## 5. Eigene Ergebnisse

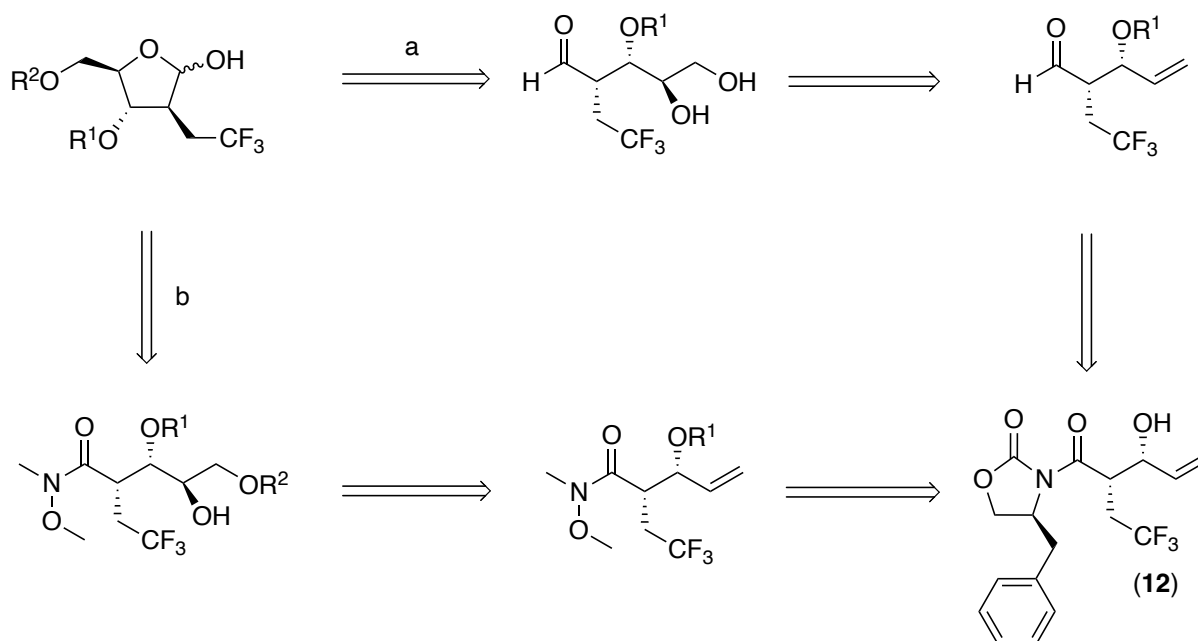
Betracht gezogen, weitere Äquivalente Titan und Tartrat zur Lösung zu geben.<sup>309</sup> Da allerdings auf einer so frühen Stufe der Aufwand, die Kosten sowie potenzielle Probleme bei der Aufarbeitung in keinem Verhältnis standen, wurde auf eine solche Maßnahme verzichtet. Stattdessen wurde eine Epoxidierung mittels Vanadylacetylacetonat mit *tert*-Butylhydroperoxid durchgeführt, um zu überprüfen, ob potenziell über mehrere Schritte wenigstens die Ausbeute an den Lactonen **13** und **20** erhöht werden könnte oder möglicherweise sogar Stereoselektivität erreicht werden könnte. Nichtsdestotrotz zeigte auch diese Reaktion keinen Umsatz und es wurde lediglich das Edukt **12** zurückgewonnen. Möglicherweise ist auch in diesem Fall die Fähigkeit des Eduktes **12**, zu koordinieren hinderlich für einen hinreichenden Umsatz (**Schema 53**).<sup>312313</sup>



**Schema 53:** Versuch zur Epoxidierung des Allylalkohols **12** mittels Vanadylacetylacetonat.

## 5.3.2 Umsetzungen über Aldehyde

Da bei den in 5'-Position geschützten Lactonen wie Verbindung **27** und Verbindung **36** immer noch die Einbringung einer zweiten Schutzgruppe erfolgen musste und damit immer noch eine Epimerisierung des jeweiligen  $\alpha$ -Stereozyentrums im Raum stand, wurde parallel an einer weiteren Syntheseroute gearbeitet. Dabei sollten Glykosyldonoren über Aldehyde, die zu Lactolen zyklisieren, statt über Lactone gewonnen werden.



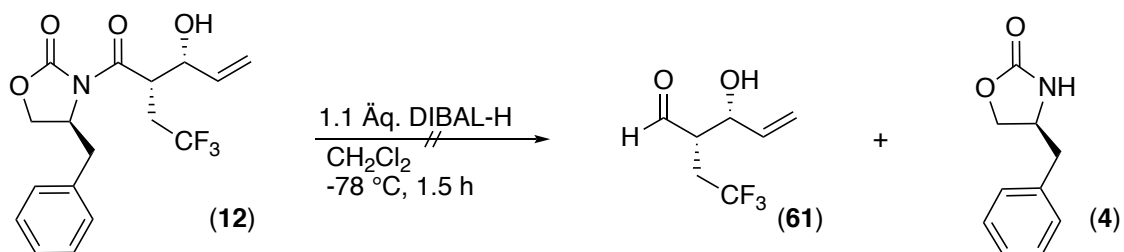
**Schema 54:** Syntheseplanung zur Gewinnung eines orthogonal geschützten Glykosyldonors ausgehend von Allylalkohol **12**.

Es wurden zwei Routen in Betracht gezogen. Einerseits wird ein ungesättigter Aldehyd dihydroxyliert, der anschließend zum Lactol zyklisiert (**Schema 53; Weg a**). Sollte dieser Weg scheitern, stünde zudem noch die Bildung eines Weinreb-Amids mit anschließender Dihydroxylierung und schließlich einer Reduktion zum Aldehyd mit Zyklisierung zu einem Lactol zur Verfügung (**Schema 54; Weg b**).

Analog zu Benzylthiazolidin-2-thion-gebundenen Aldol-Additions-Produkten wurde versucht, das Auxiliar **4** reduktiv durch DIBAL-H bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan und in THF von Verbindung **12** abzuspalten, um den Aldehyd **61** zu generieren.<sup>275,314</sup> Bereits bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie war zu erkennen, dass die in der Reaktion gebildete Verbindung ebenso UV-aktiv war wie das Edukt **12**. Ebenso zeigte die Reaktionskontrolle kein 4-(S)-Benzyloxazolidin-2-on (**4**), was einerseits daran liegen könnte, dass DIBAL-H mit der Carbonyl-Funktionalität des Auxiliars **4** ebenso reagiert oder aber dass die gewünschte Reaktion nicht stattfand (**Schema 55**). Nach Isolation und

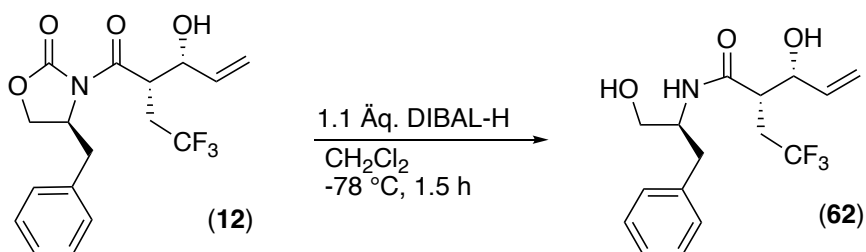
## 5. Eigene Ergebnisse

säulenchromatographischer Reinigung der Produktmischung über Kieselgel 60 zeigten sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für keine isolierte Fraktion Signale im Bereich von 9-10 ppm, dem für Aldehyde charakteristischen Bereich.

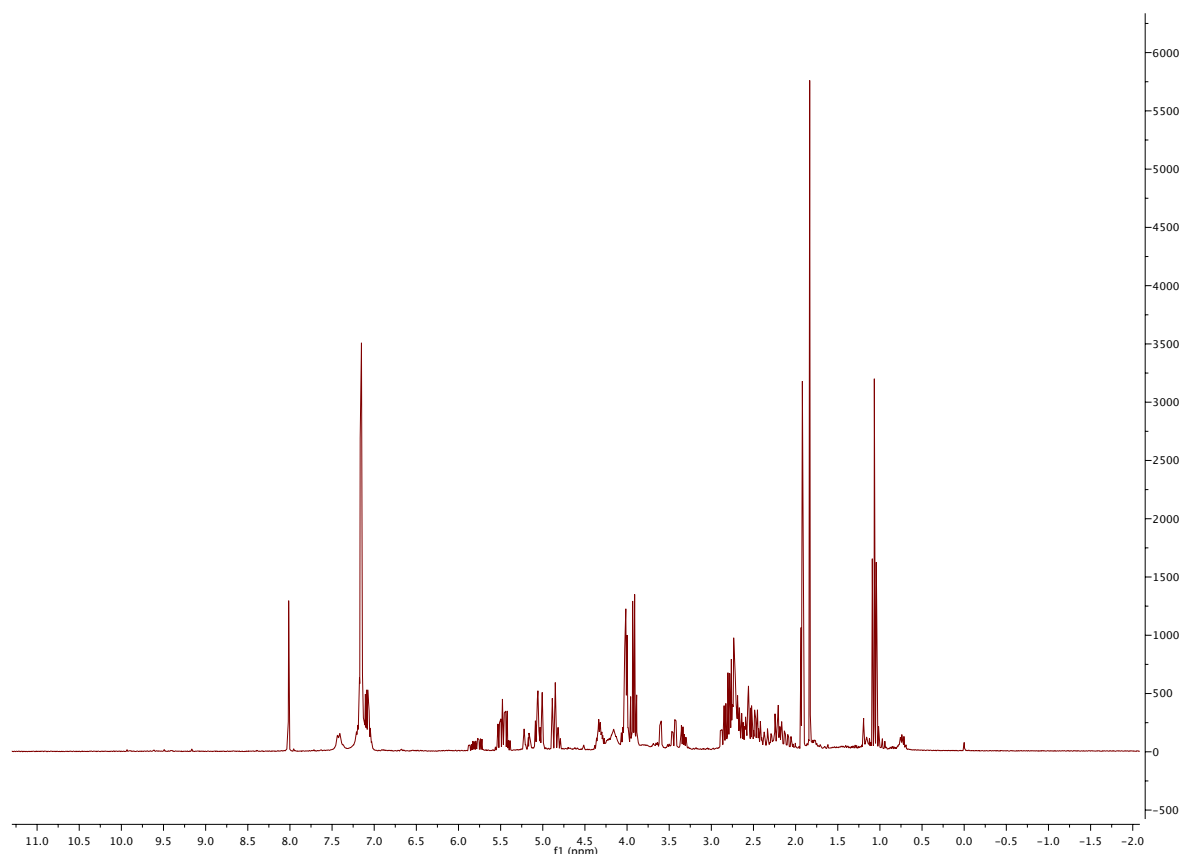


**Schema 55:** Reduktion der Amid-Bindung des Aldol-Produktes (12) mittels DIBAL-H.

Stattdessen war ein neues Signal bei 8 ppm zu erkennen, das leicht zum Dublett aufspaltete. Im diesem Bereich treten gewöhnlich NH-Protonen-Signale von Amiden auf. In Kombination mit den noch vorhandenen Signalen des Benzyl-Restes musste darauf geschlossen werden, dass möglicherweise nur endozyklisch gespalten wurde (**Schema 56, Abb. 65**). Nichtsdestotrotz konnten die Integrale der Verbindung nicht in Übereinstimmung gebracht werden, sodass zunächst keine klare Aussage möglich war. Zudem erschwerte die große Anzahl an Nebenprodukten die Aufreinigung drastisch.<sup>315</sup>



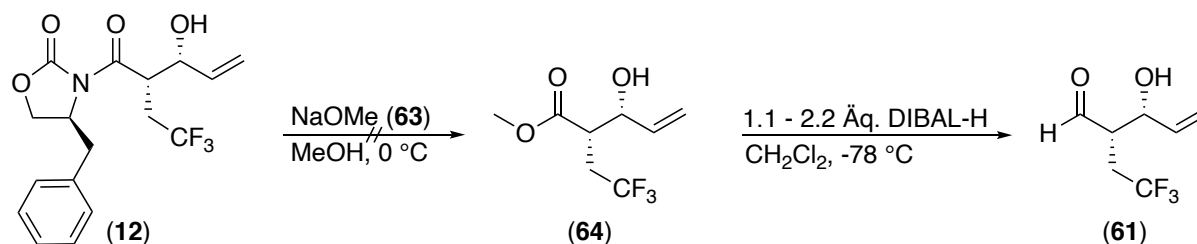
**Schema 56:** Mögliche Nebenproduktbildung durch Umsatz des Allylalkohols 12 mit DIBAL-H.



**Abb. 65:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des vermutlich endozyklisch gespaltenen Produktes **62**. Bei 8.0 ppm zeigt sich ein schwach ausgeprägtes Multiplett mit der typischen Verschiebung eines Amid-NH-Protons.

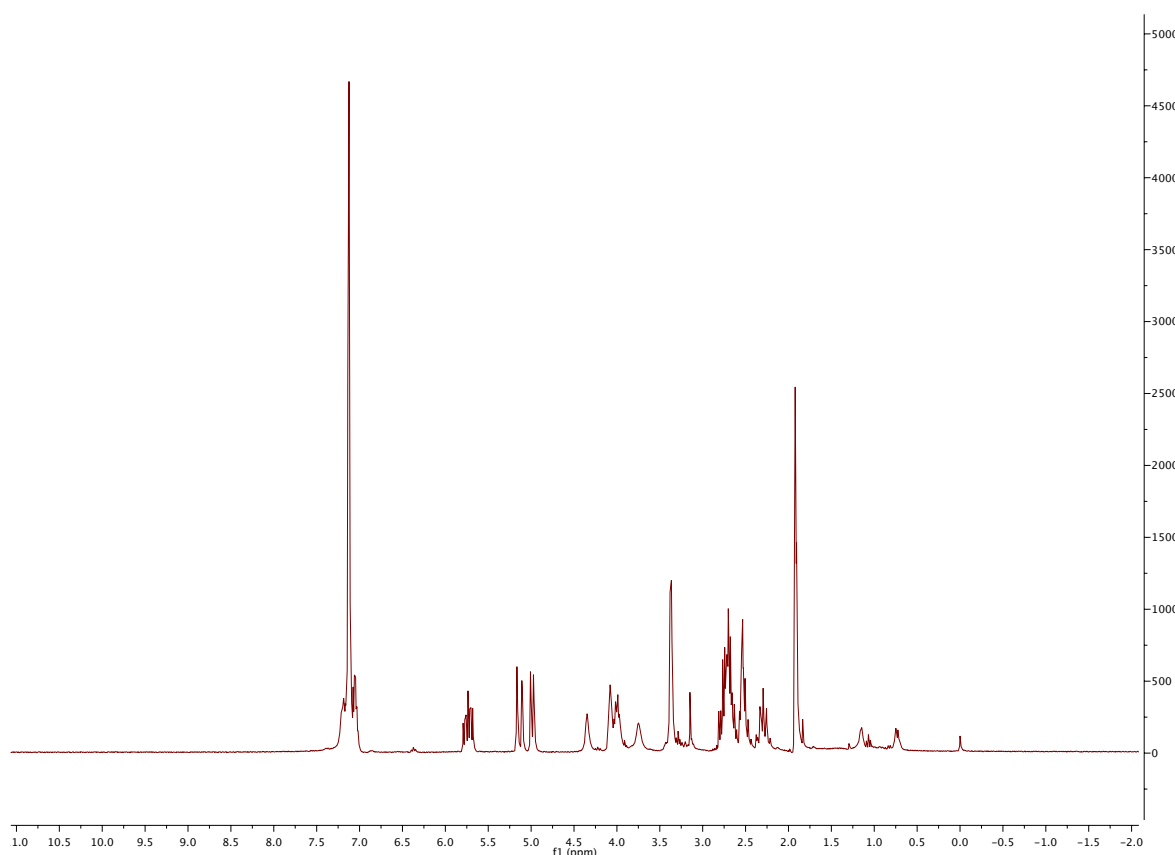
Nachdem die direkte Reduktion mittels DIBAL-H nicht das gewünschte Ergebnis erzielt hatte und zudem eine deutliche Anzahl an Nebenprodukten entstanden war, wurde angestrebt, die Bildung des Aldehyds **61** in zwei Schritten zu erreichen, die möglicherweise milder verlaufen und weniger Nebenprodukte hervorbringen würden. Mittels Methanolyse sollte zunächst das Auxiliar **4** entfernt und anschließend der gewonnene Methylester **64** gemäß Standardbedingungen bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit einem Äquivalent DIBAL-H reduziert werden bzw. mittels zwei Äquivalenten DIBAL-H für den Fall, dass eines durch Deprotonierung des Allylalkohols **64** verloren geht. Das Edukt **12** wurde bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer gesättigten Lösung von Natriummethanolat (**63**) in Methanol gegeben, bis vollständiger Umsatz erzielt wurde. Auch bei dieser Reaktion konnte dünnschichtchromatographisch kein Benzyloxazolidin-2-on (**4**) nachgewiesen werden. Es wurde vermutet, dass das Auxiliar **4** ebenso Reaktionen mit Natriummethanolat (**63**) durch Angriff an seiner Carbonylgruppe eingehen kann. Es konnte keine Verbindung **64** isoliert werden (**Schema 57**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 57:** Alternative Synthesestrategie zur Gewinnung des Aldehyds **61**.

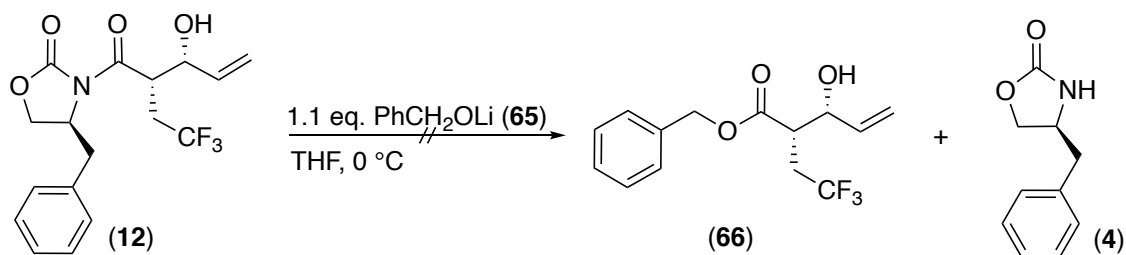
Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung zeigte schließlich, dass tatsächlich noch ein aromatischer Rest an das Molekül gebunden war (**Abb. 66**). Im Gegensatz zur DIBAL-H-Reduktion war die Methanolyse allerdings leichter aufzuarbeiten und es wurden weniger Nebenprodukte gebildet.



**Abb. 66:** <sup>1</sup>H-NMR des Hauptproduktes der Methanolyse des Aldol-Produktes **12**.

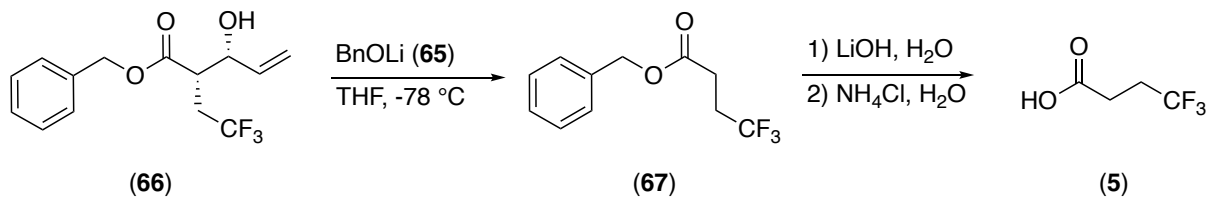
Nachdem bislang sämtliche Spaltungen fehlgeschlagen waren, wurde eine Substitution mittels Lithiumalkoxid in Form von Lithiumbenzylat (**65**) durchgeführt. Möglicherweise sind ähnlich den reduktiven Spaltungen von Imiden mit Borhydriden Lithium-Ionen nötig, um an die Carbonylgruppen des Imids **12** zu koordinieren und eine hinreichende Aktivierung der entsprechenden Amid-Bindung zu garantieren.<sup>316</sup> Das DC zeigte diesmal, dass sich unter anderem das Benzyloxazolidin-2-on **4** gebildet hatte, allerdings verlief auch diese Reaktion

nicht sauber (**Schema 58**). Nach wässriger Aufarbeitung war ein starker Geruch nach Buttersäure zu vernehmen.



**Schema 58:** Abspaltung des Auxiliars **4** mittels Lithiumbenzylat **65** unter Bildung des Benzylesters **66**.

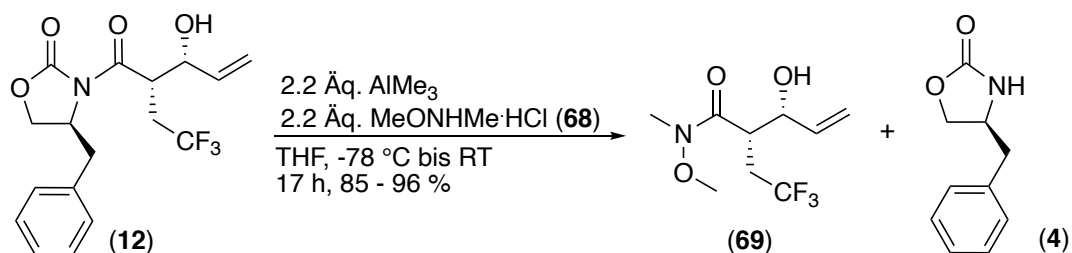
Der Buttersäure-Geruch wurde darauf zurückgeführt, dass bei der Reaktion möglicherweise der Allylalkohol **66** deprotoniert wurde, wobei eine Retro-Aldol-Reaktion eintrat, und bei der wässrigen Aufarbeitung bedingt durch einen hohen pH-Wert zumindest teilweise eine Esterspaltung eintrat (**Schema 59**).



**Schema 59:** Retro-Aldol-Reaktion und anschließende Ester-Spaltung durch Lithiumhydroxid.

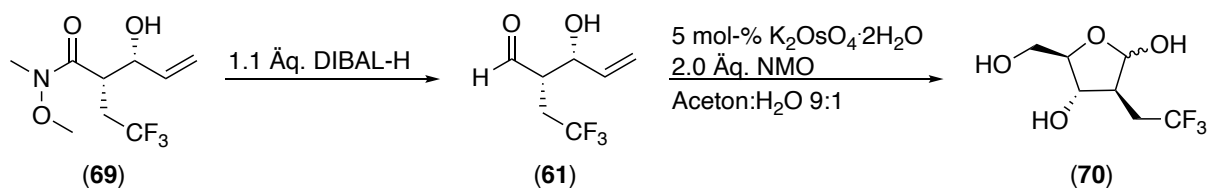
Eine weitere Möglichkeit, die in Betracht gezogen wurde, war die Synthese von Weinreb-Amiden. Weinreb-Amide zeichnen sich dadurch aus, dass sie in der Regel in hohen Ausbeuten aus Säurechloriden oder aus Auxiliar-gebundenen Aldol-Produkten gewonnen werden können.<sup>317,318</sup> Während die Abspaltung des Auxiliars **4** mit den vorher durchgeführten Methoden problematisch war, wurden bei der Bildung des Weinreb-Amides **69** aus Allylalkohol **12** mittels 2.2 Äquivalenten Trimethylaluminium als Lewis-Säure sowie 2.2 Äquivalenten *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (**68**) Ausbeuten zwischen 85 % und 92 % erreicht (**Schema 60**). Aufgrund der hohen Wärmeentwicklung und der Reaktivität der Lewis-Säure gegenüber Organohalogenverbindungen musste die Reaktion in trockenem THF bei -78 °C durchgeführt werden. Im Gegensatz zu vorher geschilderten reduktiven Varianten sowie den Varianten mit starken Nucleophilen waren mittels DC keine Nebenprodukte identifizierbar. Als störend erwiesen sich zu Beginn die hohen Aluminium-Mengen bei der Aufarbeitung. Die Aufarbeitung konnte allerdings erleichtert werden, wenn der Reaktionsabbruch nicht durch Gabe von Wasser oder Alkohol in die Reaktionsmischung erfolgte, sondern die Reaktionsmischung langsam auf Eis in gesättigter

Kaliumnatriumtartrat-Lösung gegeben wurde. Über Stunden bildeten sich zwei klare Phasen, die leicht voneinander abgetrennt werden konnten.



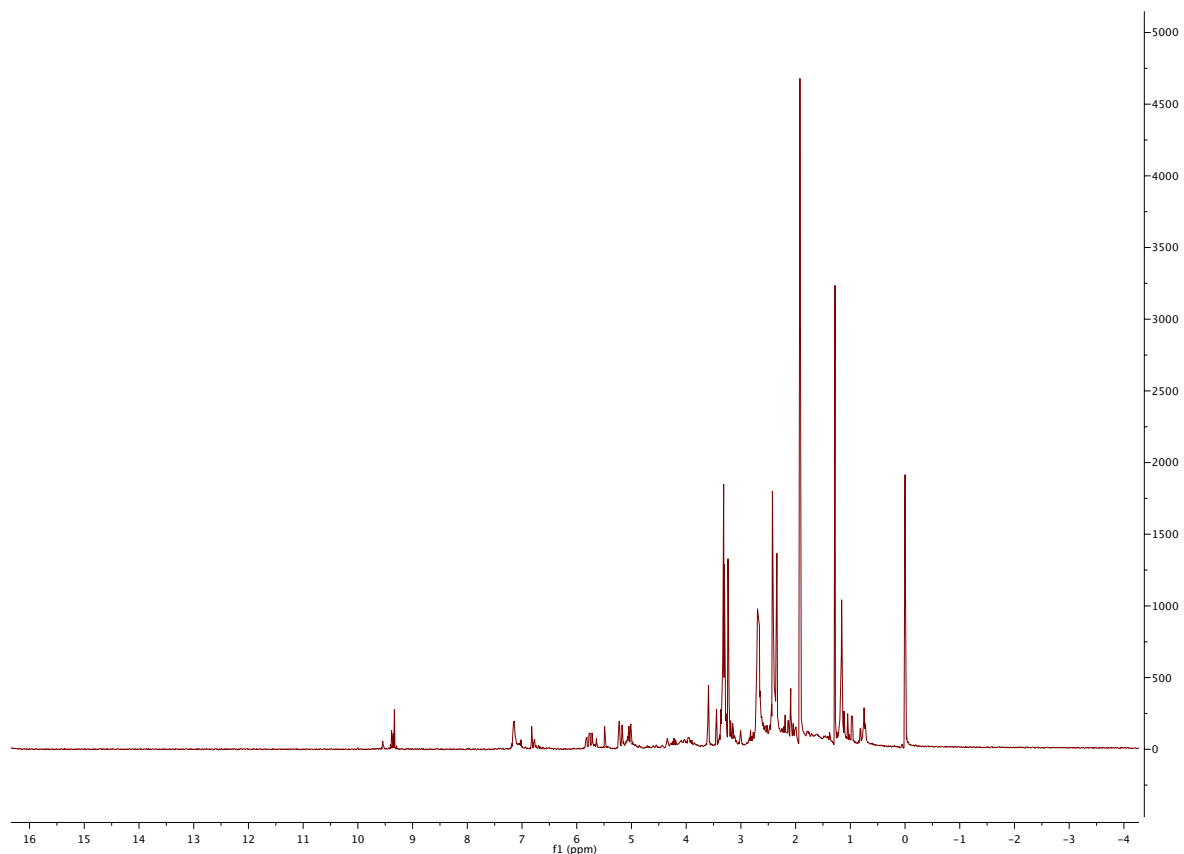
**Schema 60:** Synthese des Weinreb-Amids **69** aus Allylalkohol **12**.

Inspiziert durch eine Publikation von Jeong *et al.* bei der ein aus D-Ribose gewonnener Aldehyd, der über eine terminale Allylacetat-Funktion verfügt, mittels Osmiumtetroxid in ein L-Ribose-Gerüst umgewandelt wurde, sollte das freie Weinreb-Amid **69** zunächst mittels DIBAL-H in den Aldehyd **61** überführt werden, der mittels Osmiumtetroxid zum entsprechenden 2-Desoxy-Arabinose-Analogon **70** umgewandelt werden sollte (**Schema 61**).<sup>319,317</sup>



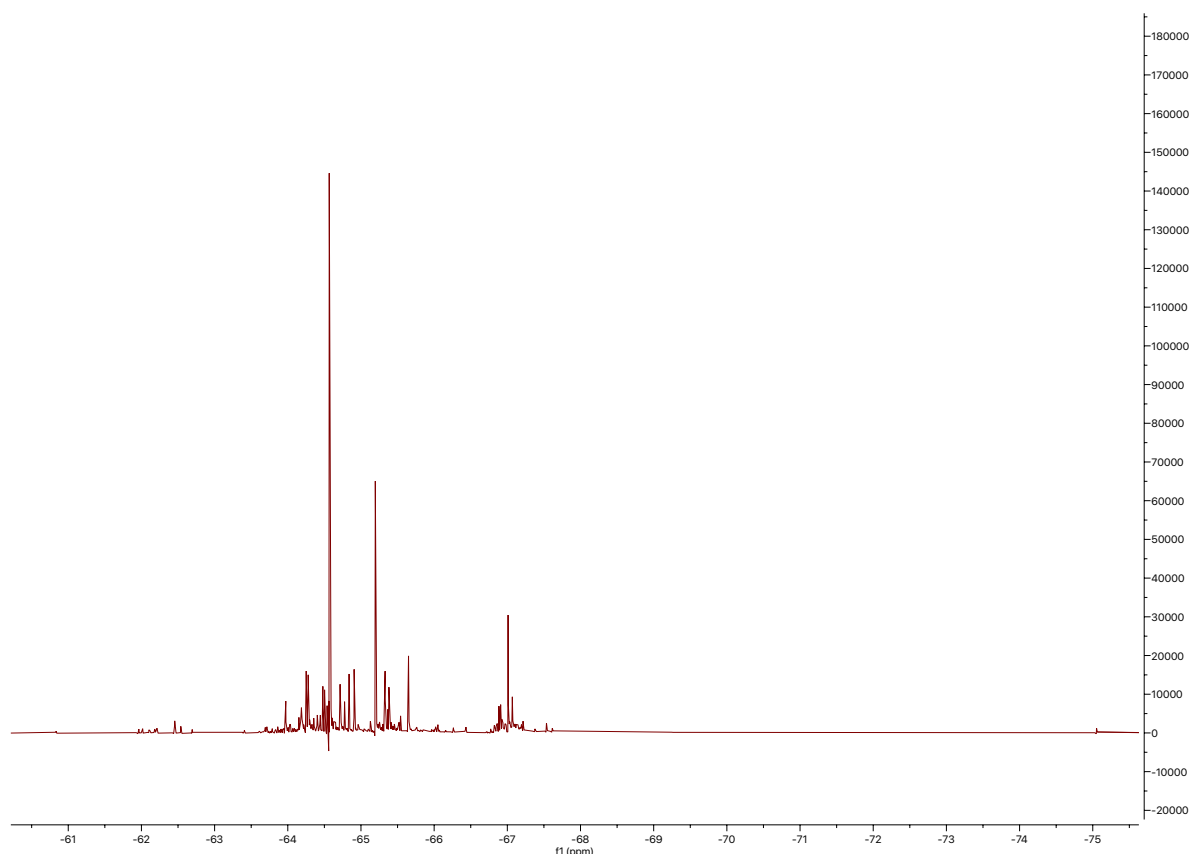
**Schema 61:** Synthese des 2-Desoxyribose-Analogons **70** über Weinreb-Amid **69**.

Erste Versuche zur DIBAL-H-Reduktion des Weinreb-Amids **69**, bei denen Dichlormethan als Lösungsmittel Verwendung fand, schlugen fehl. Es wurde davon ausgegangen, dass bei dieser Reaktion die Verwendung von nicht koordinierenden Lösungsmitteln eine Überreaktion zu einem primären Alkohol ausbleiben würde. Stattdessen konnte nicht einmal ein Umsatz erzielt werden. Als geeigneteres Lösungsmittel erwies sich tatsächlich THF. Neben dem Lösungsmittel war ebenso die Reaktionstemperatur entscheidend. Um Umsatz zu erzielen, musste die Reaktion bei 0 °C statt bei -78 °C ablaufen (**Schema 62**). Das Roh-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung zeigte allerdings, dass eine Vielzahl von Verbindungen gebildet wurde, unter denen sich auch Aldehyde befanden, wie die Signale bei 9.5 ppm zeigten (**Abb. 67**).

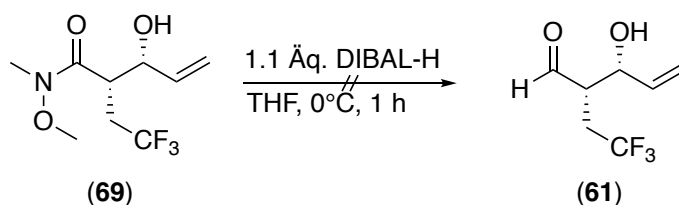


**Abb. 67:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Aldehyd-Fraktion aus der Reduktion des Weinreb-Amides **69** mit DIBAL-H.

Dass kein definiertes Produkt gebildet wurde, konnte zusätzlich durch das herangezogene  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum bestätigt werden (**Abb. 68**). Möglicherweise ist der gebildete Aldehyd **61** extrem oxidationsempfindlich. Denkbar waren nach den Erfahrungen mit den Lactonen auch Epimerisierungs- sowie Eliminierungsprodukte.



**Abb. 68:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum der Aldehyd-Fraktion aus der Reduktion des Weinreb-Amides **69**.

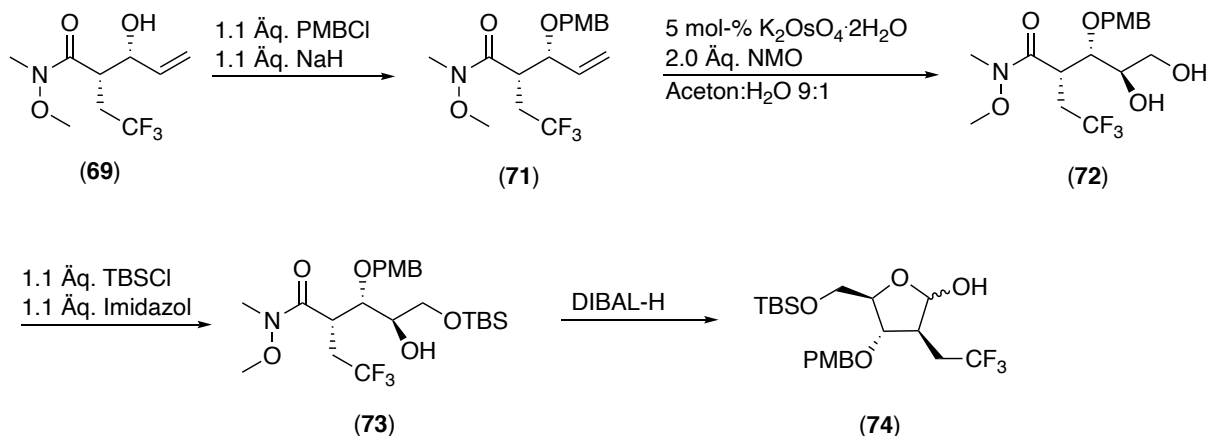


**Schema 62:** Reduktion des Weinreb-Amides **69** mittels DIBAL-H.

Nachdem der Versuch, aus dem Weinreb-Amid **69** den Aldehyd **61** zu synthetisieren, gescheitert war, wurden Dihydroxylierungsversuche in Betracht gezogen. In einer Publikation um Shimizu *et al.* wurden Weinreb-Amide aus geschützten Lactonen generiert, indem sie mittels Dimethylaluminiumchlorid sowie *N,O*-Dimethylhydroxylamin umgesetzt wurden. Abhängig von der Reaktionszeit wurden auch die entsprechenden Lactone zurückgewonnen.<sup>320</sup> Die Tatsache, dass Weinreb-Amide mit Hydroxy-Funktion stabil waren, machte das Weinreb-Amid **69** in Hinblick auf Dihydroxylierungen interessant. So könnte beispielsweise der Allylalkohol **69** mit einer Schutzgruppe versehen werden und nach erfolgter Dihydroxylierung, die im günstigsten Fall der Kishi-Regel folgt, könnte die terminale Hydroxygruppe mit einer *tert*-Butyldimethylsilylgruppe versehen werden. Da bereits bei den Lactolen **29** und **30** gezeigt werden konnte, dass diese lagerungsstabil waren und ihre  $\alpha$ -Stereozentren keine Epimerisierung mehr eingingen, wurde vermutet, dass nach

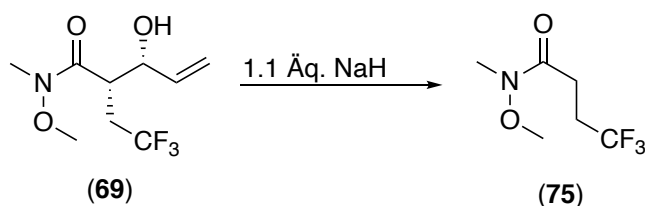
## 5. Eigene Ergebnisse

Reduktion zum Aldehyd eine direkte Zyklisierung zum Lactol **63** erfolgen würde, womit dann ein orthogonal geschützter Zucker für die restlichen Syntheseschritte zur Verfügung stehen würde (**Schema 63**).



**Schema 63:** Alternative Route zur Synthese einer orthogonal geschützten (2S)-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)ribose.

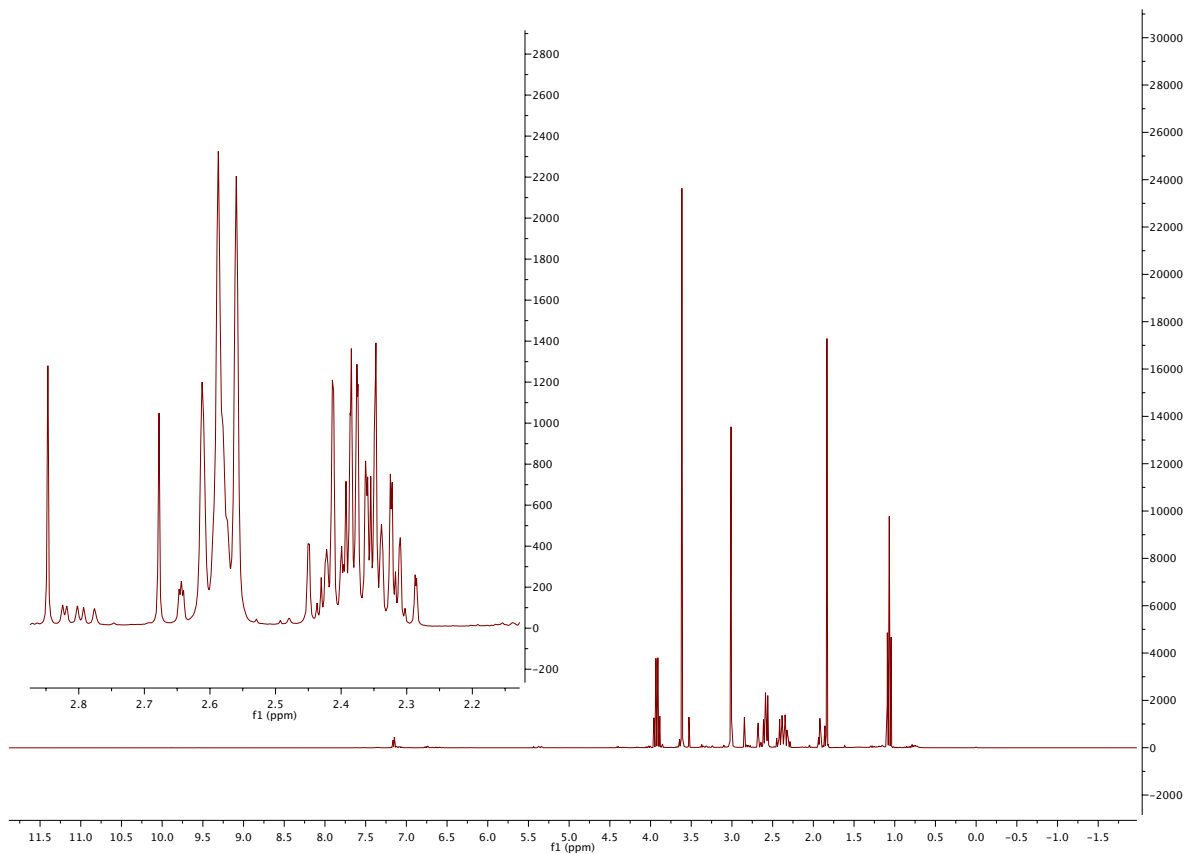
Aufgrund der Möglichkeit *para*-Methoxybenzylschutzgruppen reaktiv oder mittels Ein-Elektronentransfers unter milden Bedingungen abzuspalten, wurde versucht, aus dem Allylalkohol **69** den PMB-Ether **71** zu erzeugen.<sup>321,322</sup> Der erste Versuch zielte darauf ab, den Allylalkohol **69** mittels Natriumhydrid zu deprotonieren und mit *p*-Methoxybenzylchlorid als Elektrophil reagieren zu lassen.<sup>323</sup> Das <sup>1</sup>H-NMR zeigte allerdings, dass es sich bei der isolierten Verbindung nicht um den gewünschten Allylether **71** sondern um das Retro-Aldol-Produkt **75** handelte, was leicht an den fehlenden Alkensignalen zu erkennen war (**Schema 64**).



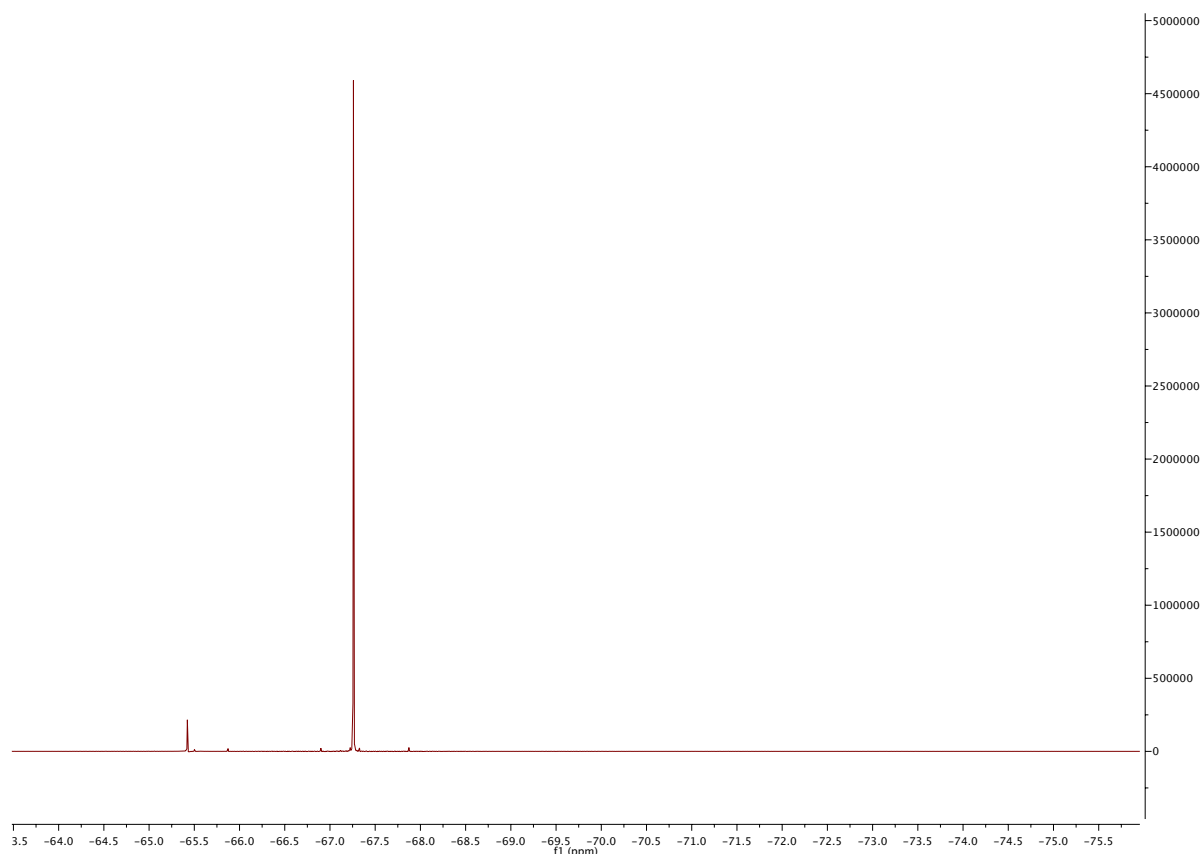
**Schema 64:** Reaktion des Allylalkohols **69** zu Weinreb-Amid **75**.

Daneben waren zwei Signale sichtbar, die im typischen Bereich der Alkylkette zu finden waren. Das Multiplett bei 2.3 bis 2.4 ppm war der CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Gruppe zuzuordnen und das Triplet bei 2.6 ppm der der Carbonylgruppe benachbarten CH<sub>2</sub>-Gruppe. Die Integrale entsprachen wie erwartet dem Verhältnis 2:2. Die beiden Methylgruppen des Amids **75** integrierten wie erwartet im Verhältnis 3:3 (**Abb. 69**).

## 5. Eigene Ergebnisse



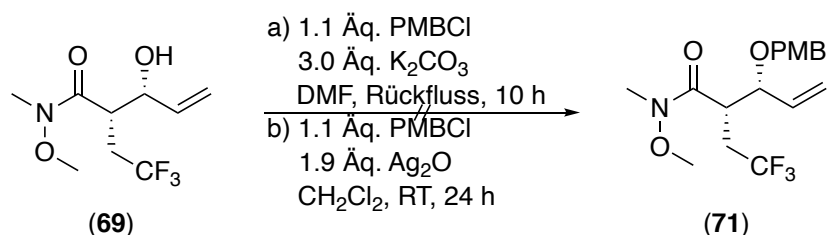
**Abb. 69:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Retro-Aldol-Produktes **75** des Weinreb-Amids **69**. Aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindung **75** konnte sie nicht von weiteren Mengen Ethylacetat befreit werden.



**Abb. 70:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Retro-Aldol-Produktes **75**.

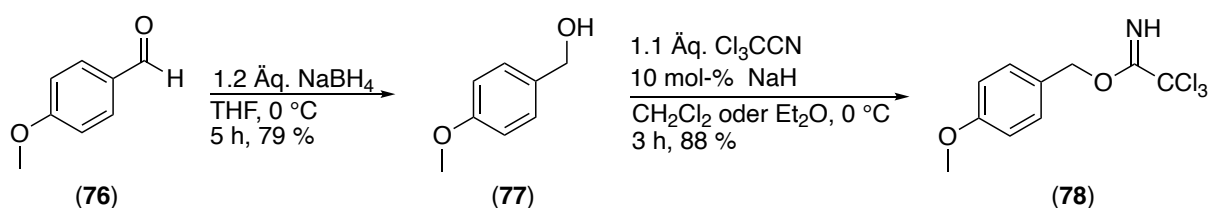
Obwohl das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum auf eine hohe Reinheit schließen ließ, wurde das Produkt nicht von weiterem Lösungsmittel und Spuren fluorierter Verunreinigungen befreit, da sich zeigte, dass die Verbindung äußerst flüchtig war. Aus diesem Grund wurde sie nicht vollständig charakterisiert (**Abb. 70**).

Nachdem der Ansatz mittels Natriumhydrid als Base fehlgeschlagen war, wurden weitere Methoden, den PMB-Ether **71** zu bilden, ausprobiert. Wurde die Reaktion in DMF mit Kaliumcarbonat als Base sowie *p*-Methoxybenzylchlorid als Elektrophil durchgeführt, war ebenso nur das Retro-Aldol-Produkt **75** zu isolieren. Erst der Einsatz von Silberoxid in Dichlormethan in Kombination mit PMBCl brachte die ersten Erfolge. Die Zielverbindung **71** konnte in Spuren isoliert werden, wobei auch in diesem Fall Retro-Aldol-Produkt **75** isoliert wurde. Vermutlich ist die Stärke von Silberoxid als Base schon ausreichend, um die ungewünschte Reaktion hervorzurufen (**Schema 65**).<sup>324</sup>



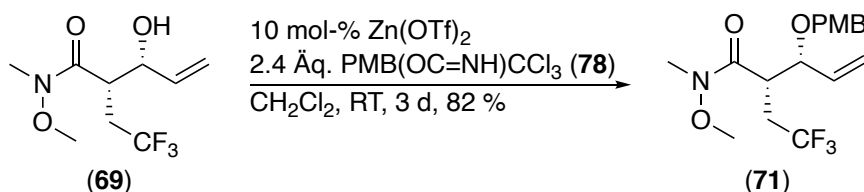
**Schema 65:** PMB-Schätzung des Allylalkohols **69**.

Nachdem sämtliche bisherigen Ansätze fehlgeschlagen waren, wurde der Fokus auf Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen gesetzt. Für eine Reaktionsführung unter Lewis-sauren Bedingungen wurde *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**78**) als Elektrophil gewählt, welches durch Umsatz des entsprechenden Benzylalkohols **77** mit Natriumhydrid als Base sowie Trichloracetimidat in einer Additionsreaktion gewonnen werden konnte. Die Ausbeute betrug bis zu 88 %. Der Benzylalkohol **77**, der als Edukt für die beschriebene Synthese verwendet wurde, konnte mittels Natriumborhydrid-Reduktion des *p*-Methoxybenzaldehyds (**76**) mit einer Ausbeute von 79 % erhalten werden (**Schema 66**).



**Schema 66:** Synthese des *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidats (**78**).

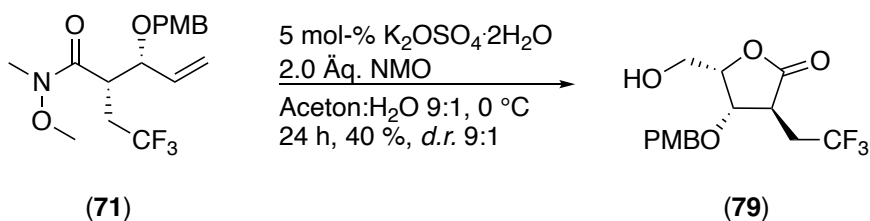
Lewis-Säure-katalysiert durch Zinktriflat wurde in einer Reaktion mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**78**) der *p*-Methoxybenzyl-Rest mit dem Allylalkohol **69** verknüpft.<sup>325</sup> Obwohl das <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum auf nahezu eine einzige Verbindung schließen ließ, waren sowohl dünnschichtchromatographisch als auch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einige Nebenprodukte zu detektieren. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte hingegen die Verbindung **71** rein mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden (**Schema 67**). Es zeigte sich, dass für optimale Ausbeuten an Allylether **71** das Benzyltrichloracetimidat **78** nicht als Rohprodukt eingesetzt werden sollte, da es mitunter zu keiner Etherbildung kam.



**Schema 67:** PMB-Schätzung des Allylalkohols **69** mittels Zinktriflat und *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**78**).

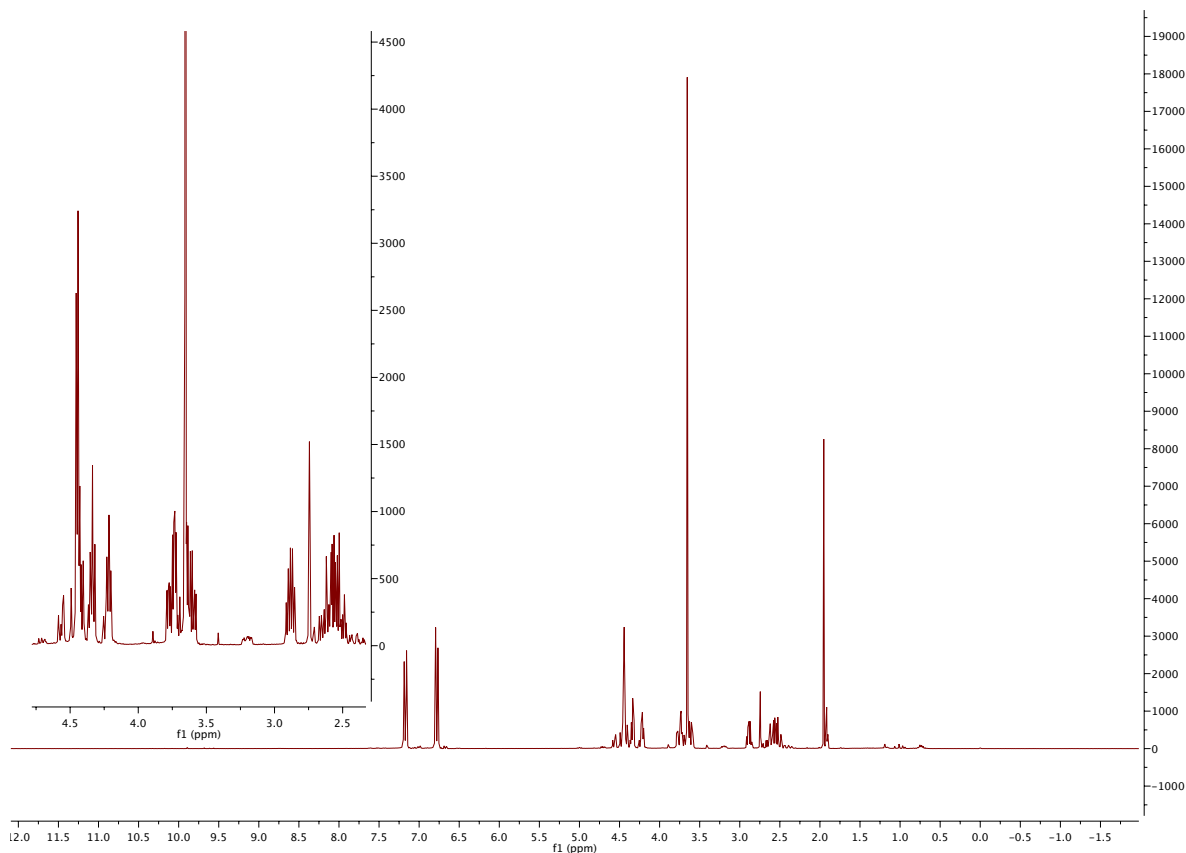
## 5. Eigene Ergebnisse

Der PMB-geschützte Allylalkohol **71** wurde mit Kaliumosmat-Dihydrat sowie NMO als Co-Oxidans in einem 8:1 Aceton/Wasser-Gemisch dihydroxyliert (**Schema 68**). Entgegen der Erwartungen wurde bei der Dihydroxylierung nicht das Weinreb-Amid **72** isoliert, welches terminal über ein Diol verfügt, sondern ein Lacton, das in 3-Position einen PMB-Ether aufwies. Die Diastereoselektivität war mit etwa 9:1 deutlich besser als bei der Dihydroxylierung des Allylalkohols **12**, wie aus dem  $^{19}\text{F}$ -NMR ersichtlich war (**Abb. 72**).



**Schema 68:** Dihydroxylierung des Allylethers **71** unter Bildung des Lactons **79**.

Allerdings bildete sich vermutlich überwiegend das ungewünschte Diastereomer **79**, was anhand des Kopplungsmusters erkannt werden konnte, welches ähnlich zu jenen des Lactons **20** war. Darüber hinaus war bei 3.3 ppm ein ähnliches Signal zu dem von Lacton **13** zu erkennen (**Abb. 71**).



**Abb. 71:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des 3'-PMB-geschützten Lactons **79**.

## 5. Eigene Ergebnisse

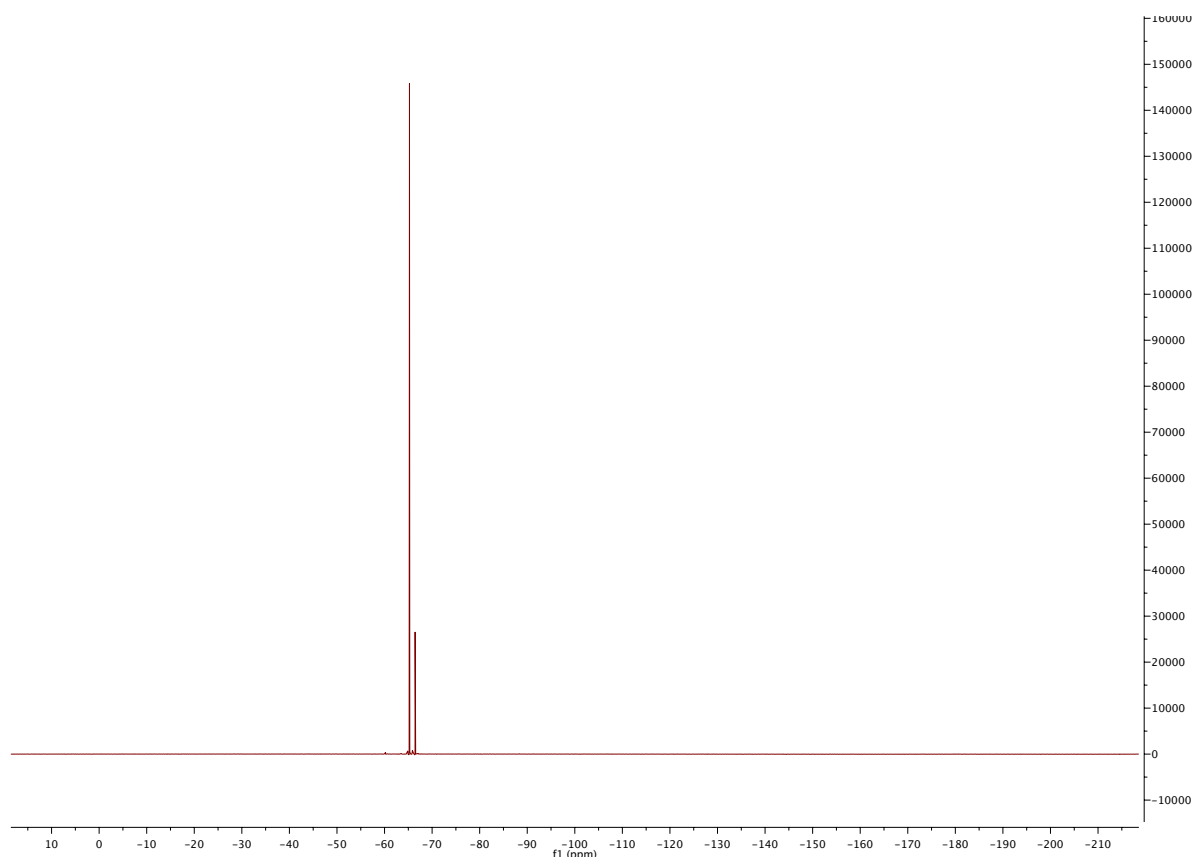
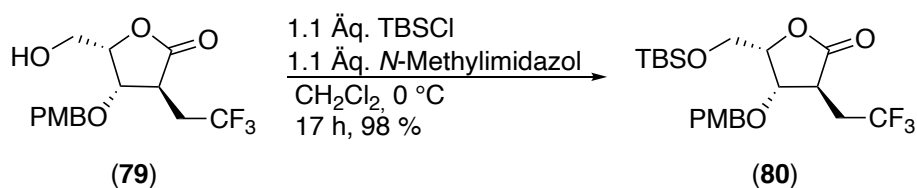


Abb. 72:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Lactons **79**.

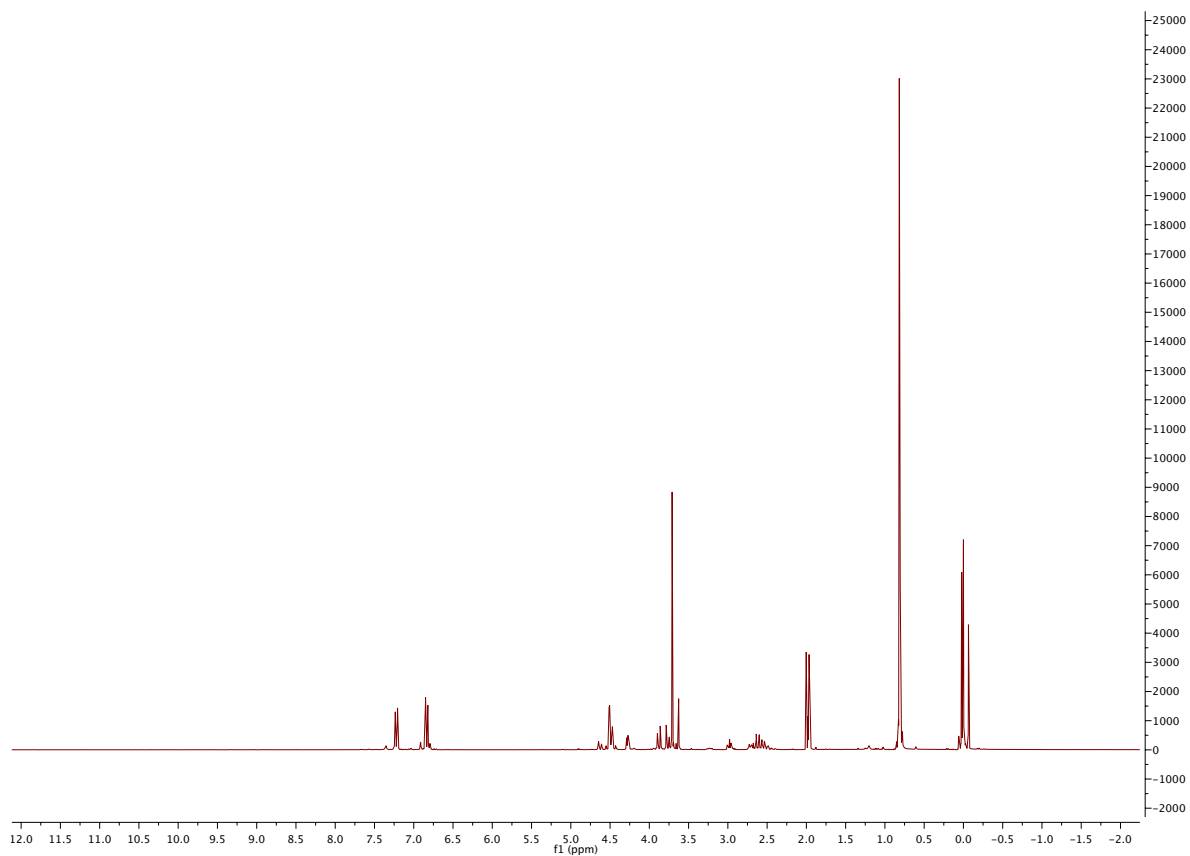
Die zweite Hydroxygruppe konnte gemäß eines Standard-Protokolls unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten TBSCl mit 1.1 Äquivalenten *N*-Methylimidazol in THF in den entsprechenden TBS-Ether **80** umgewandelt werden (**Schema 69**).



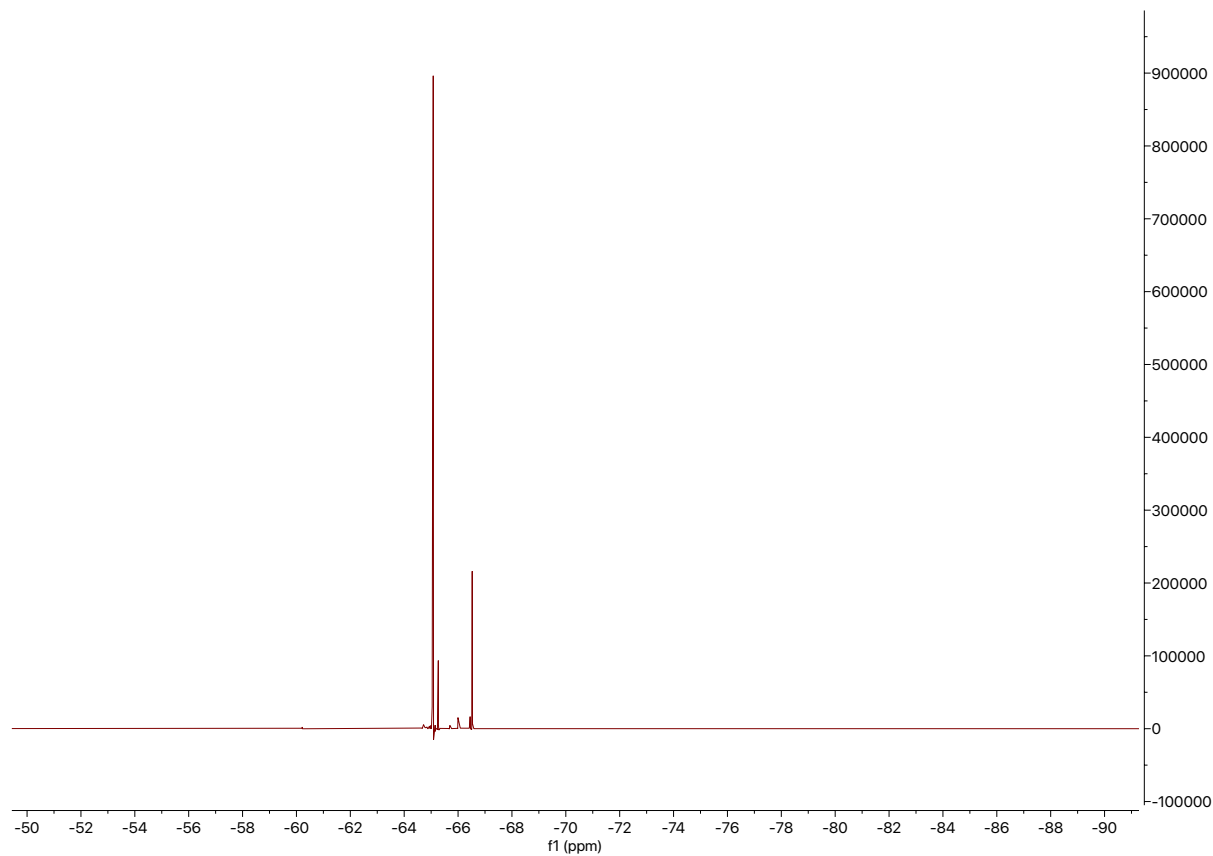
Schema 69: TBS-Schätzung der primären Hydroxygruppe des Lactons **68**.

Es zeigte sich allerdings nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes, dass dieses noch mit signifikanten Mengen Nebenprodukt verunreinigt war, wie insbesondere das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zeigte (**Abb. 74**). Der Erfolg der Reaktion konnte anhand der Signale bei 0 sowie 0.85 ppm, die im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum den Methylgruppen bzw. der *tert*-Butylgruppe des Silylethers **80** zuzuordnen war, erkannt werden (**Abb. 73**).

## 5. Eigene Ergebnisse



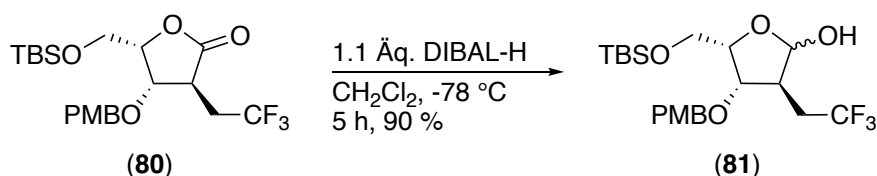
**Abb. 73:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Lactons 80.



**Abb. 74:**  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum des Lactons 80.

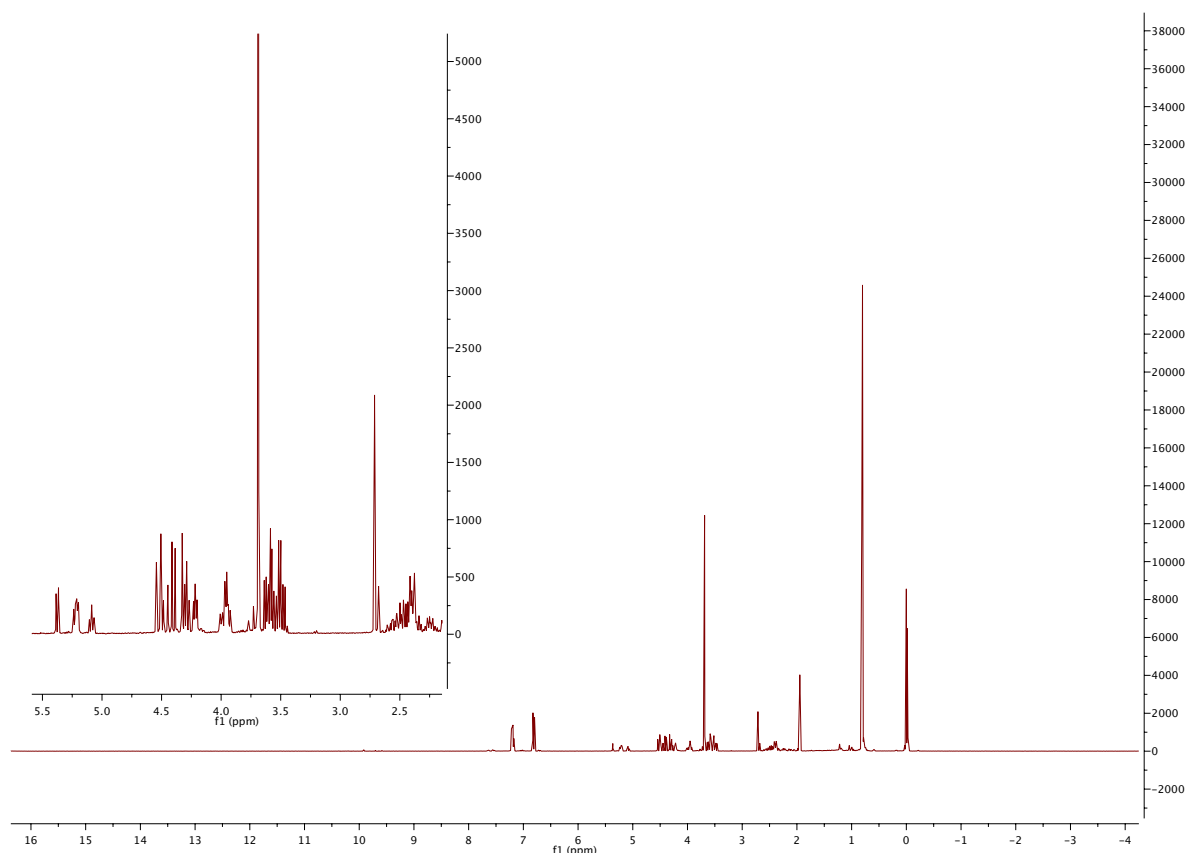
## 5. Eigene Ergebnisse

Da allerdings die Reinheit der Verbindung **80** für die weiteren Stufen hinreichend war, wurde zunächst auf eine vollständige Charakterisierung verzichtet und stattdessen direkt die Reduktion mittels DIBAL-H durchgeführt, um das Lacton **80** in Lactol **81** zu überführen. Wie bereits bei den doppelt TBS-geschützten Lactonen **25** und **26** war die Reaktion sehr arm an Nebenreaktionen und die Zielverbindung **81** konnte in exzellenter Ausbeute isoliert werden (**Schema 70**).



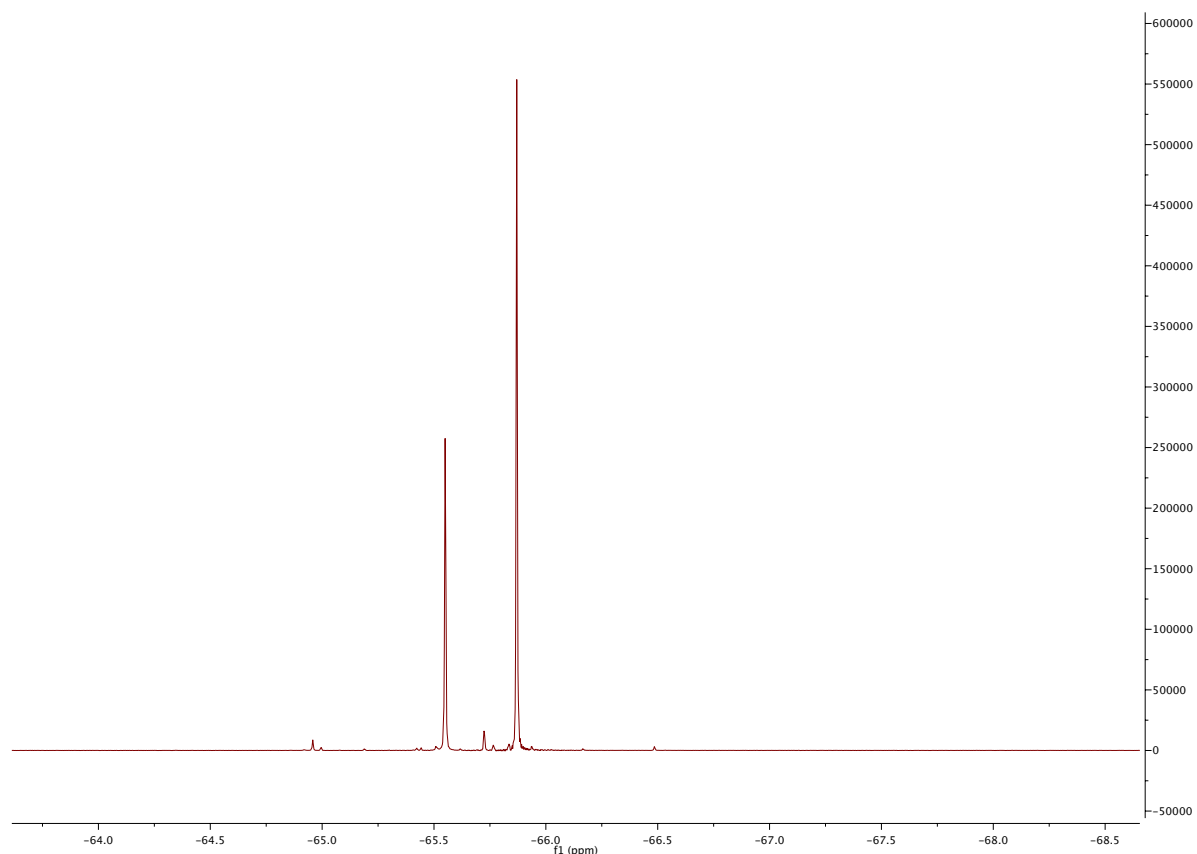
**Schema 70:** DIBAL-H-Reduktion des Lactons **80** zu Lactol **81**.

Bedeutsam für die Identifikation der Zielverbindung waren neben den eingefügten Schutzgruppen auch die Signale bei 5.3 ppm, die charakteristisch für Lactole bzw. Zucker sind und den anomeren Protonen zugeordnet werden können. Keines der Signale integriert vollständig zu 1, da aufgrund der Mutarotation zwei Epimere miteinander im Gleichgewicht stehen (**Abb. 75**).



**Abb. 75:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Lactols **81** und anomere Protonensignale bei 5.3 ppm.

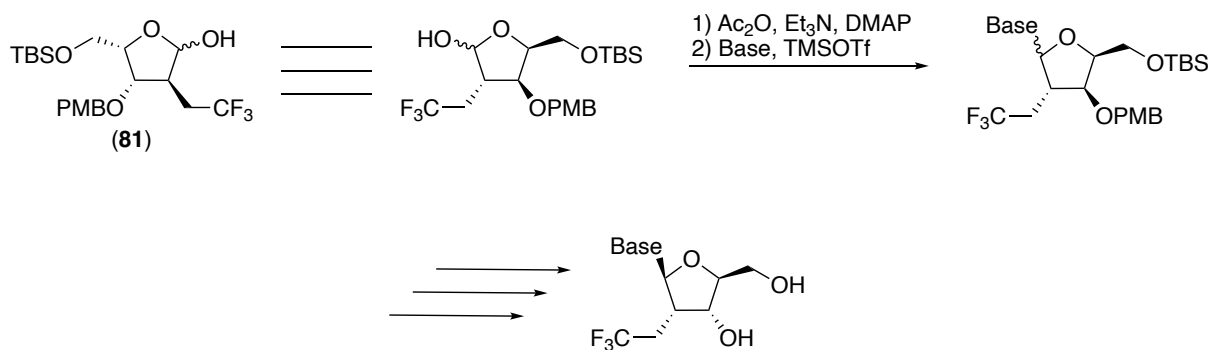
Dass zwei Verbindungen vorliegen, konnte ebenso im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum der reinen Verbindung **81** gesehen werden, da dort ebenso zwei fluorierte Verbindungen angedeutet wurden, deren Verhältnis mittels Integration mit dem Verhältnis im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Einklang gebracht werden konnte (**Abb. 76**).



**Abb. 76:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum der reinen Verbindung **81**. Es erscheint je ein Signal für das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -Anomer.

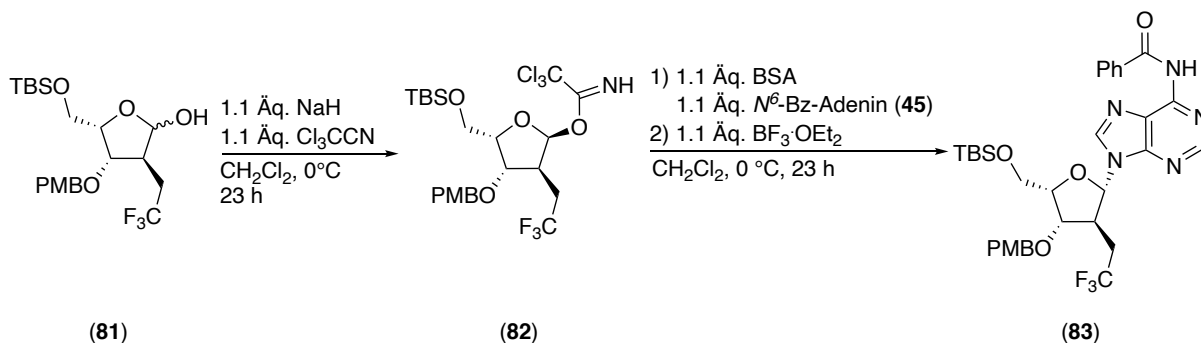
Da die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass es potenziell doch möglich war, über Lactone einen Zugang zu Glykosyldonoren zu erhalten, die allerdings in einem Stereozentrum von den natürlichen D-Kohlenhydrat-Einheiten abwichen, wurde auf eine Verwendung für die Synthese von L-Nucleosiden abgezielt. L-Nucleoside haben sich bereits teilweise als Therapeutika zur Behandlung von viralen Infekten etabliert (**Schema 71**).<sup>326</sup>

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 71:** Synthese von L-Nucleosiden aus Lactol **81**.

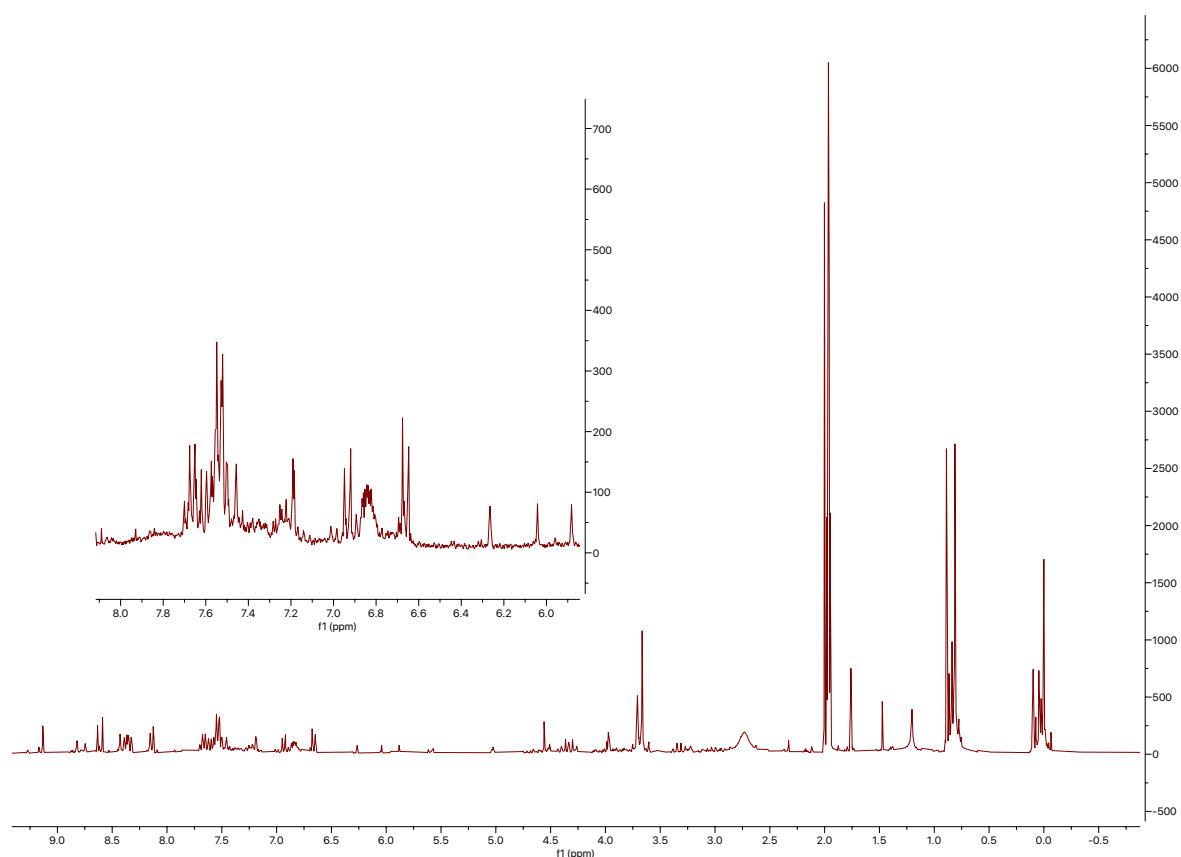
Da bereits erste Erfahrungen mit der Silyl-Hilbert-Johnson-Methode bei der Synthese der Thymidin-Derivate **41** und **42** sowie Adenosin-Derivate **53** und **54** gesammelt wurden, wurde das Lactol **81** probeweise verwendet, um möglicherweise über die Trichloracetimidat-Methode selektivere Glykosylierungen und höhere Ausbeuten zu erzielen. Die Trichloracetimidat-Methode zeichnet sich dadurch aus, dass sie in Abhängigkeit des Glykosyldonors, der verwendeten Base sowie der Rührzeiten ein dominantes Anomer hervorbringen kann, welches Lewis-Säure-aktiviert beispielsweise durch Trimethylsilyltrifluormethansulfonat oder Bortrifluorid-Diethyletherat zu den jeweiligen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -verknüpften Verbindungen führt.<sup>327,328,329,330</sup> Die anomere Hydroxygruppe des Zuckers **81** wurde zunächst mittels Natriumhydrid und Trichloracetonitril in das Acetimidat **82** überführt, welches nach einer simplen Filtration mit *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**), BSA als Silylierungsreagenz und Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt wurde (**Schema 72**).



**Schema 72:** Synthese des L-Adenosin-Analogons **83**.

Trotz der mildereren Temperaturen von 0 °C im Vergleich zu vorherigen Versuchen gemäß der Silyl-Hilbert-Johnson-Methode und kontinuierlicher dünnschichtchromatographischer Kontrolle des Verbrauchs des Acetimidates **82** konnte nicht das gewünschte Adenosin-Derivat **83** isoliert werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Roh-Spektrum zeigte zwar einzelne Signale bei 6 ppm, die der typischen chemischen Verschiebung für die anomeren Protonen von Nucleosiden entsprechen, allerdings spalteten diese nicht zum Dublett auf. Dominant war

außerdem ein Signal bei 6.8 ppm, das zu einem komplexen Multipllett aufspaltete (**Abb. 77**). Möglicherweise war das Hauptprodukt ein Eliminierungsprodukt.

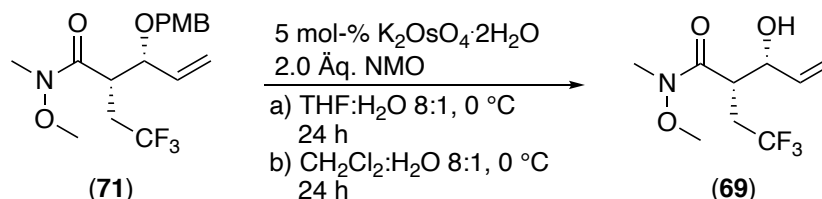


**Abb. 77:** <sup>1</sup>H-NMR-Roh-Spektrum der Glykosylierung des Zuckers **81** nach der Trichloracetimidat-Methode. Bei 6.8 ppm zeigt sich ein komplexes Multipllett, welches einem Eliminierungsprodukt zugeordnet werden könnte.

Für weitere Versuche, bei denen Parameter wie die Reaktionszeit, die Temperatur sowie die Lewis-Säure-Menge oder sogar die Methode selbst variiert werden konnte, mussten größere Mengen des Lactols **81** synthetisiert werden. Alle weiteren Versuche, die Dihydroxylierung des Allylethers **71** nach der vorherigen Methode erneut zu erreichen, schlugen fehl. Die Zielverbindung **79** konnte nur noch in Spuren isoliert werden. Abgesehen von Zersetzungsprodukten konnten daneben nur der *p*-Methoxybenzylalkohol (**77**) bzw. der abgeleitete Aldehyd **76** isoliert werden. Es wurden verschiedene Methoden untersucht, um eventuell doch noch an das vorherige Ergebnis anzuknüpfen. Als ein häufiges Problem werden bei der Upjohn-Dihydroxylierung Überoxidationen angeführt, die die Ausbeute schmälern.<sup>288</sup> Da bei der Upjohn-Dihydroxylierung mit dem PMB-geschützten Weinreb-Amid **71** statt des *p*-Methoxybenzylalkohols (**77**) mitunter der *p*-Methoxybenzaldehyd (**76**) isoliert wurde, wurde davon ausgegangen, dass neben dem E1<sub>cb</sub>-Mechanismus, der bereits von den Lactonen **13** und **20** bekannt war, auch aufgrund von Überoxidationen undefinierte Produktgemische gebildet werden könnten. Es wurden verschiedene

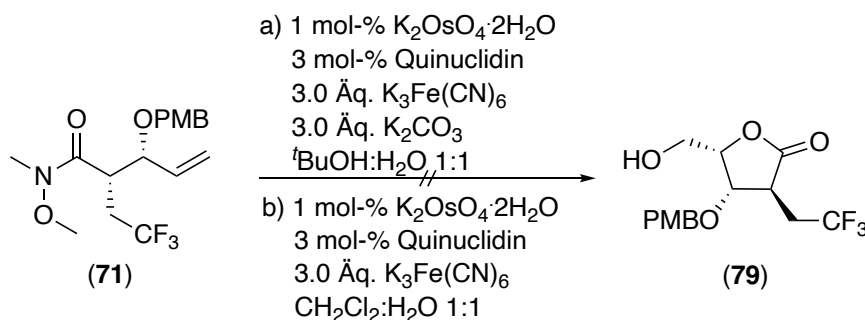
## 5. Eigene Ergebnisse

Lösungsmittel-Gemische untersucht, da das Oxidations- bzw. Reduktionspotenzial neben dem pH-Wert sowie der Temperatur auch abhängig vom Medium ist. Es zeigte sich, dass bei der Verwendung eines THF-Wasser-Gemisches im Verhältnis 8:1 lediglich die PMB-Gruppe des Weinreb-Amides **71** oxidativ gespalten wurde und nahezu nur das ungeschützte Weinreb-Amid **69** zurückgewonnen werden konnte. Auch Versuche mit anderen Lösungsmitteln wie THF/Wasser oder Dichlormethan/Wasser-Gemischen lieferten ein Produktgemisch, bei dem überwiegend die PMB-Schutzgruppe entfernt wurde (**Schema 73**).



**Schema 73:** Dihydroxylierung des Weinreb-Amides **71** unter Upjohn-Bedingungen.

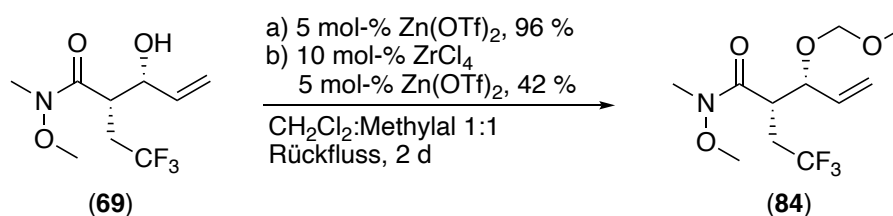
Um den Problemen mit potenziellen Überoxidationen auszuweichen, wurde gemäß einer Vorschrift nach Warren und Wyatt *et al.* ein AD-Mix erstellt, der statt den chiralen Chinin- bzw. Chinidin-Derivaten Quinuclidin enthielt (**Schema 74**). Quinuclidin sollte dabei einerseits die Umsatzgeschwindigkeit erhöhen und andererseits Überoxidationen verhindern. Aufgrund der pH-Sensibilität des entstehenden Lactons **79** wurde auf die Zugabe von Kaliumcarbonat zunächst verzichtet.<sup>331</sup> Insgesamt konnte nach 2 Wochen kein Umsatz erzielt werden. Die Zugabe von Methansulfonamid, welches teilweise zu AD-Mixen gegeben wird, um die Hydrolyse der Osmatester zu beschleunigen, war ebenso wenig zielführend.<sup>332</sup> Zudem war der Einfluss des Lösungsmittels begrenzt. Weder durch Einsatz von Gemischen aus Dichlormethan und Wasser oder von *tert*-Butanol und Wasser als Reaktionsmedium wurde eine hinreichende Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt (**Schema 74**). Wurde den Reaktionsansätzen in *tert*-Butanol Kaliumcarbonat zugesetzt, wurden zu kleinem Anteil undefinierte Produktgemische generiert. Vermutlich bildet sich zunächst ein Osmatester, dessen Hydrolyse durch Kaliumcarbonat beschleunigt wird. Allerdings wird potenziell wie bei den Lactonen **13** und **20** erneut ein E1<sub>cb</sub>-Mechanismus nach der Zyklisierung durchlaufen.



**Schema 74:** Dihydroxylierungsvarianten nach Warren und Wyatt *et al.*

Da mit Benzylether-Schutzgruppen ähnliche Probleme wie mit Silylether-Schutzgruppen auftraten und vermutlich über einen E1<sub>cb</sub>-Mechanismus das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **32** entstand (s. **Schema 38**) und abgesehen von *p*-Methoxybenzaldehyd (**76**) keine definierten Produkte isoliert werden konnten, wurden alle weiteren Dihydroxylierungsversuche mit Methoxymethylether **84** durchgeführt. Von der Verwendung von Methoxymethylethern als Schutzgruppe wurde erhofft, dass sie weniger oxidationsempfindlich seien als PMB-Ether, die sowohl reduktiv als auch oxidativ mittels Ein-Elektronentransfer gespalten werden können. Zudem sind Methoxymethylether-Schutzgruppen verhältnismäßig leicht einzuführen und sind darüber hinaus keine klassische Abgangsgruppe, womit möglicherweise Eliminierungen bei der Dihydroxylierung umgangen werden könnten.

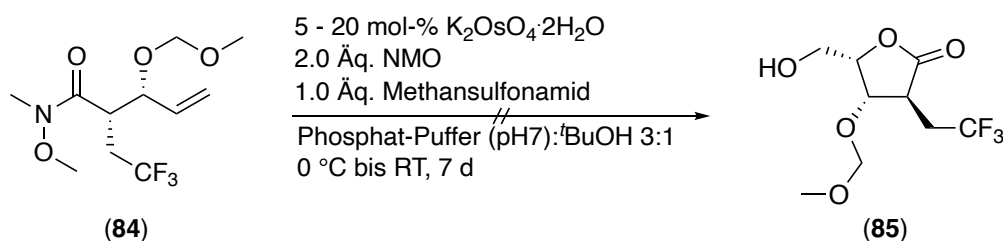
Die Methoxymethylgruppe konnte in einer abgewandelten Methode nach Sharma *et al.* unter Lewis-sauren Bedingungen mit Zirkoniumtetrachlorid oder Zinktriflat in einem 1:1-Gemisch aus Methylal und Dichlormethan an den Allylalkohol **69** angebracht werden.<sup>333</sup> Durch azeotrope Destillation des als Nebenprodukt entstehenden Methanols mit Dichlormethan wurde die Reaktion auf die Produktseite verschoben. Insgesamt konnte die Zielverbindung **84** abhängig von der verwendeten Lewis-Säure in Ausbeuten zwischen 42 % und 96 % isoliert werden (**Schema 75**). Allgemein war die Synthese des Methoxymethyl-Ethers **84** arm an Nebenreaktionen und die Restmengen an Edukt **69** konnten nahezu vollständig zurückgewonnen werden. Es zeigte sich, dass der Umsatz stark abhängig von der Qualität der Lewis-Säure war. So wurden mit 5 mol-% frischem Zinktriflat in einem Reaktionsansatz mit 96 % die höchsten Ausbeuten erzielt. Dahingegen wurden mit dem in der Literatur verwendeten Zirkoniumtetrachlorid geringere Umsätze beobachtet und selbst nach Zugabe von 5 mol-% Zinktriflat zu einer Reaktionslösung mit 10 mol-% Zirkoniumtetrachlorid höchstens 42 % Ausbeute erzielt.



**Schema 75:** Methoxymethyl-Schätzung des Allylalkohols **69**.

Das Methoxymethyl-geschützte Weinreb-Amid **84** wurde in einem 3:1-Gemisch aus Phosphat-Puffer pH7 und *tert*-Butanol zur Dihydroxylierung mit 5.0 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat versetzt. Es wurden entgaste Lösungsmittel verwendet, um möglicherweise

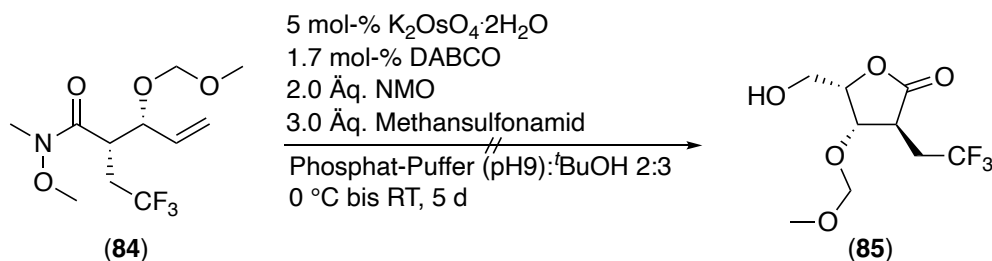
auftretende Nebenreaktionen durch Sauerstoff zu vermeiden. Als Co-Oxidans diente wie bei den klassischen Upjohn-Bedingungen NMO. Zur leichteren Hydrolyse der intermediär gebildeten Osmatester wurden dem Gemisch drei Äquivalente Methansulfonamid zugesetzt. Da die Reaktion entgegen den vorherigen Dihydroxylierungsvarianten nach einem Tag kaum Umsatz zeigte, wurde die Katalysatormenge auf 20 mol-% erhöht. Selbst nach einer Woche konnte bei verhältnismäßig hoher Katalysator-Konzentration kein Umsatz festgestellt werden (**Schema 76**). Da sich bei vorherigen Dihydroxylierungen wie dem Allylalkohol **12** am Ende der Reaktion unter Upjohn-Bedingungen immer ein basischer pH-Wert einstellte, wurde erörtert, ob möglicherweise eine bestimmte Konzentration an Hydroxidionen notwendig ist, um die intermediär gebildeten Osmat-Ester schnell zu hydrolysieren.



**Schema 76:** Dihydroxylierung des Allylethers **84** unter Upjohn-Bedingungen mit Methansulfonamid und Puffer.

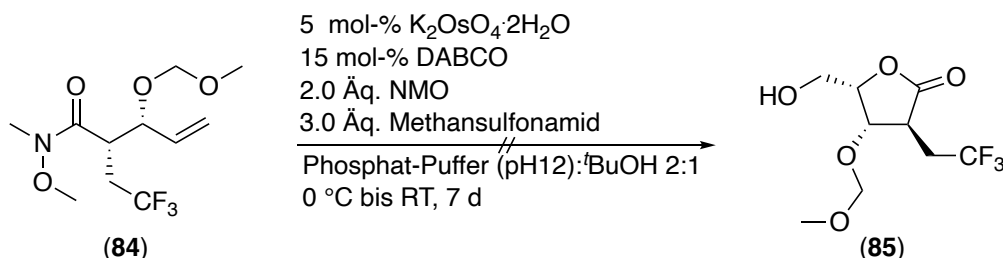
Um sämtliche potenziell auftretenden Nebenprodukte erklären zu können, wurde zunächst das Edukt **84** einem Lösungsmittelgemisch von *tert*-Butanol und Puffer pH9 im Verhältnis 3:2 ausgesetzt und seine Stabilität sichergestellt. Die Reaktion wurde schließlich mit 5 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat und zwei Äquivalenten NMO durchgeführt. Neben der Anpassung des pH-Werts der Reaktionsmischung wurden außerdem 1.7 mol-% DABCO zugeführt. Diese Veränderung der Reaktionsparameter war inspiriert durch eine Publikation von Beller *et al.* die zeigen konnten, dass der Zusatz von DABCO zu Dihydroxylierungsansätzen von Alkenen die Ausbeuten deutlich erhöht. Als Analogon wurde die Sharpless-Dihydroxylierung genannt, wobei nach der Variante von Beller *et al.* keine chirale Information durch den Ligand vermittelt wurde.<sup>334</sup> Zur Reaktionsbeschleunigung enthielt die Reaktionsmischung diesmal drei Äquivalente Methansulfonamid. Die Reaktion wurde über fünf Tage unter den genannten Bedingungen rühren gelassen. Obwohl noch kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Es konnte erneut nur das Edukt **84** zurückgewonnen werden (**Schema 77**). Nachdem kein Produkt **85** isoliert werden konnte, wurde die wässrige Phase bis zur Trockene eingengt, da davon ausgegangen wurde, dass das Produkt **85** vollständig in die wässrige Phase übergegangen war. Die Extraktion der getrockneten Rückstände mit Ethylacetat, Aceton und Dichlormethan blieb allerdings ebenso erfolglos.

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 77:** Dihydroxylierungsversuch des Allylethers **84** nach Beller *et al.* bei pH9.

Da erneut nur das Edukt **84** isoliert werden konnte, allerdings nur Spuren davon verloren gingen, was möglicherweise auf Osmat-Ester zurückzuführen war, die bei dem gegebenen pH-Wert immer noch zu stabil waren, wurde für die weiteren Versuche der pH-Wert erneut erhöht. Für die nächsten Reaktionen wurden lediglich folgende Reaktionsparameter angepasst: Sie wurden in einem Gemisch aus zwei Anteilen Puffer pH12 und einem Anteil *t*BuOH durchgeführt. In einer weiteren Publikation von Beller *et al.* konnte gezeigt werden, dass der optimale pH-Wert für Dihydroxylierungen mit Osmiumtetroxid bei Verwendung von Sauerstoff als Co-Oxidans bei 10.4-12 liegt.<sup>335</sup> Des Weiteren wurde das Verhältnis von Osmat zu DABCO umgekehrt, sodass nun auf ein Äquivalent Kaliumosmat-Dihydrat drei Äquivalente DABCO veranschlagt wurden. Diese Reaktion zeigte allerdings ebenfalls nach einer Woche keinen Umsatz (**Schema 78**).

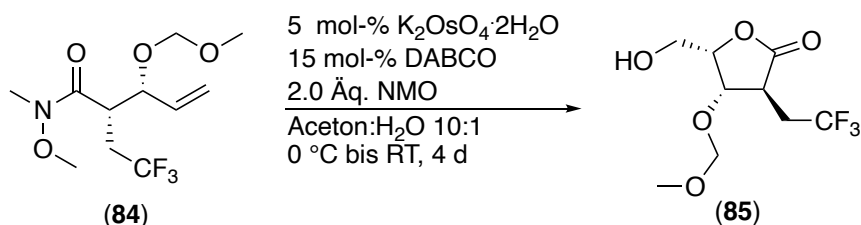


**Schema 78:** Dihydroxylierungsversuch des Allylethers **84** nach Beller *et al.* bei pH12.

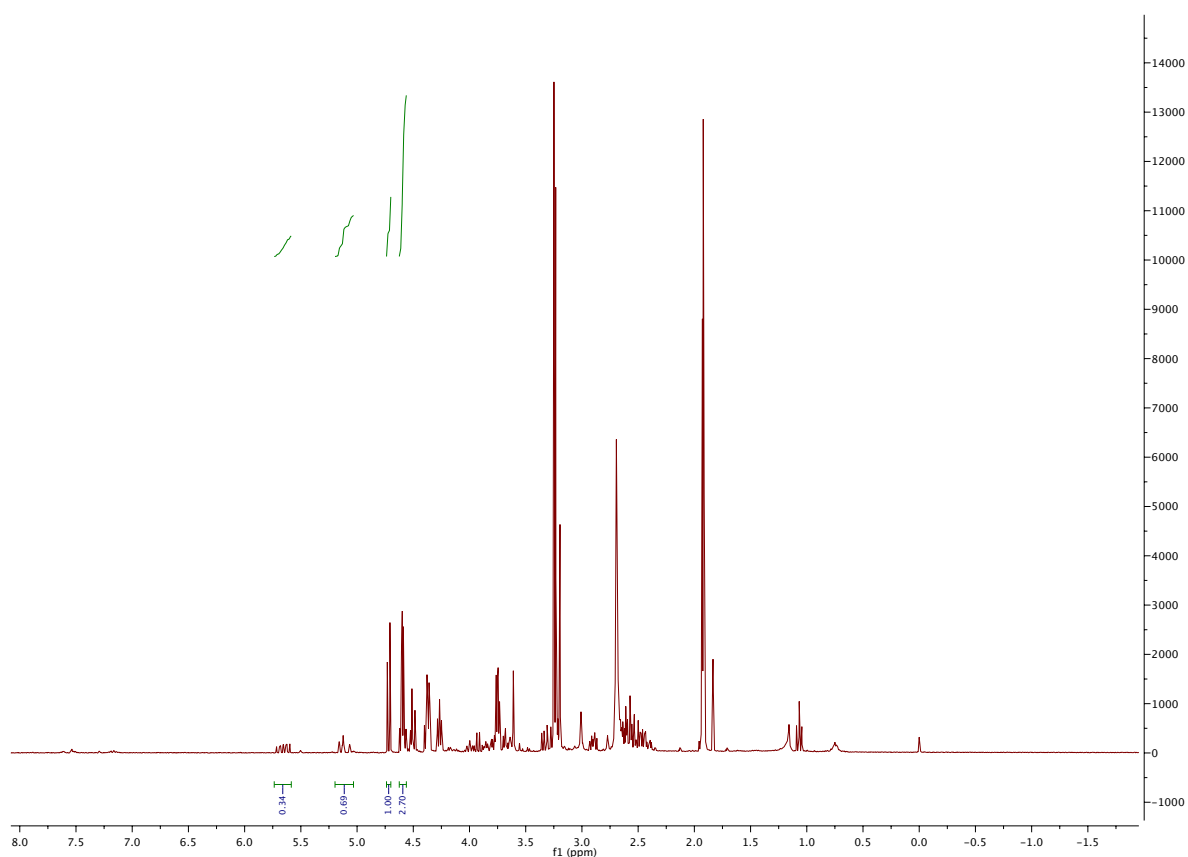
Nachdem sämtliche Versuche, die Reaktion zu fördern, indem sie bei einem bestimmten pH-Wert gehalten wurde, gescheitert waren, wurden erneut die klassischen Upjohn-Bedingungen angewandt, unter denen zumindest mit Allylalkohol **12** die Lactone **13** und **20** generiert werden konnten. Allerdings wurde erneut DABCO als Ligand für *in situ* erzeugtes Osmiumtetroxid zugesetzt. Wurde zu Beginn der Reaktion das Verhältnis DABCO zu Osmat noch bei 6:1 gehalten, wurde es nach einem Tag auf 3:1 verringert, da die Reaktionsgeschwindigkeit äußerst gering war. Im Gegensatz zu den vorherigen Reaktionsansätzen war allerdings ein Fortschreiten der Reaktion zu beobachten. Nach 4 d wurde ein Roh-NMR aufgenommen, das gemäß <sup>1</sup>H-NMR zwei Verbindungen zeigte, die über Methoxymethylgruppen verfügten (**Schema 79**). Es zeigte sich, dass das Integral der Alkene

## 5. Eigene Ergebnisse

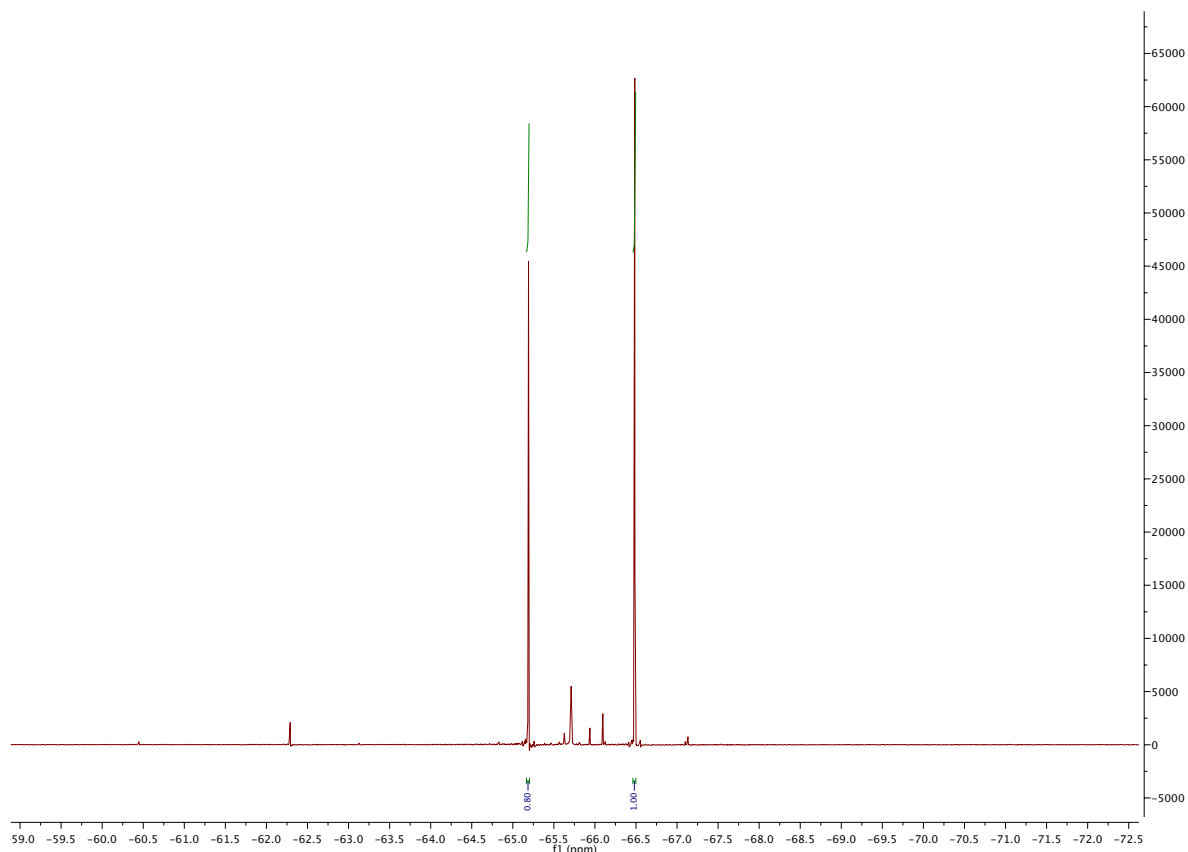
kleiner geworden war im Verhältnis zu den Methoxymethylgruppen. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR zeigte zwei Verbindungen. Das  $^1\text{H}$ -NMR deutete auf eine neue Verbindung hin, die deutlich anhand des Signals bei 2.9 ppm in Erscheinung trat und dessen Signale sonst mit denen des Eduktes zu überlagern schienen, wie aus den Integralen einzelner Signale im Verhältnis zu den Alken-Signalen bei 5.1 und 5.6 ppm geschlossen wurde (**Abb. 78**).



**Schema 79:** Dihydroxylierung des Allylethers **84** unter Upjohn-Bedingungen mit 15 mol-% DABCO.

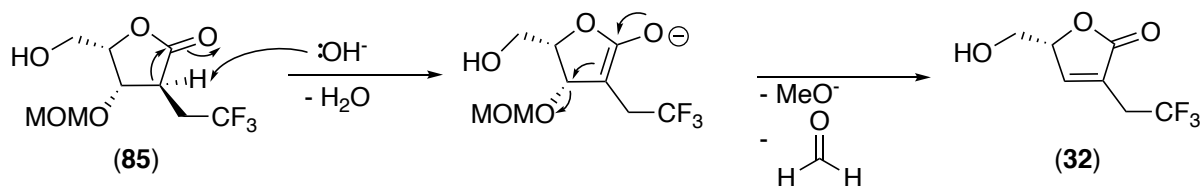


**Abb. 78:**  $^1\text{H}$ -NMR-Roh-Spektrum der Dihydroxylierung des Allylalkohols **84** unter modifizierten Upjohn-Bedingungen.



**Abb. 79:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Roh-Spektrum der Dihydroxylierung des Allylkohols **84** unter modifizierten Upjohn-Bedingungen.

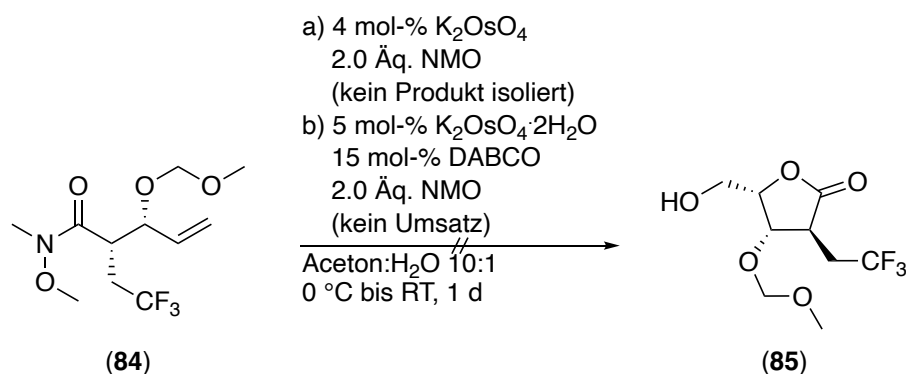
Wurde der Ansatz nach nahezu vollständigem Umsatz aufgearbeitet, konnte erneut keine Zielverbindung **85** isoliert werden. Es wurde vermutet, dass das Produkt **85** entweder empfindlich gegenüber Natriumdisulfit-Lösung war oder sich möglicherweise nach erfolgter Reaktion unter den Reaktionsbedingungen ein weiteres langsamer ablaufendes Gleichgewicht einstellte, bei welchem über einen  $\text{E1}_{\text{cb}}$ -Mechanismus die Methoxymethyl-Schutzgruppe eliminiert oder abgespalten wurde, wie es bereits beim Einsatz einer PMB-Schutzgruppe der Fall war (**Schema 80**). Auffallend war, dass die Abwesenheit von Methansulfonamid die Reaktion nicht verlangsamte sondern förderte. Vereinzelt wurde von negativen Effekten auf die Reaktionsgeschwindigkeit durch Methansulfonamid berichtet, allerdings waren diese niemals so signifikant wie bei Methoxymethylether **84** und die Reaktionen kamen niemals komplett zum Erliegen.



**Schema 80:** Eliminierung der Methoxymethylgruppe des Lactons **85**.

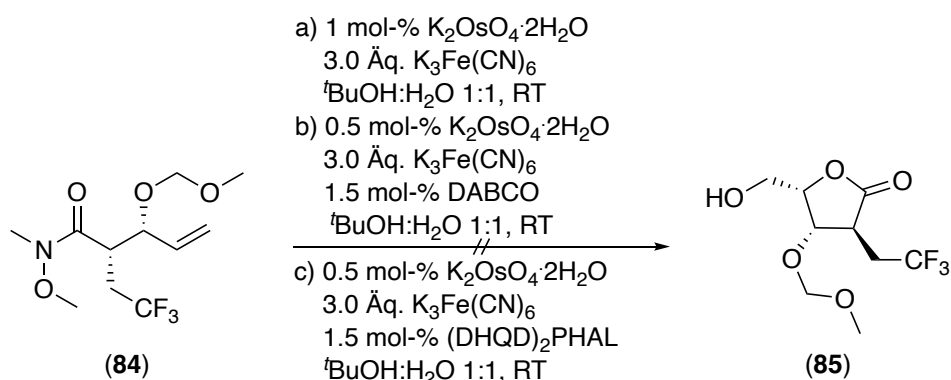
## 5. Eigene Ergebnisse

Um den Einfluss von Liganden auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu klären, wurden schließlich zwei Dihydroxylierungen des Methoxymethylethers **84** in Aceton-Wasser-Gemischen im Verhältnis 10:1 mit NMO als Co-Oxidans und Kaliumosmat-Dihydrat durchgeführt. Für die erste Reaktion wurde eine Katalysatorkonzentration von 4 mol-% veranschlagt und für den zweiten Ansatz eine von 5 mol-%, wobei 15 mol-% DABCO zugesetzt wurden. Während nach 24 h bei dem Ansatz ohne DABCO ein vollständiger Umsatz erzielt wurde, aber kein Produkt isoliert werden konnte, zeigte der Ansatz mit DABCO nahezu keinen Umsatz. Es scheint die Reaktion ebenso wie Methansulfonamid zu verlangsamen (**Schema 81**).



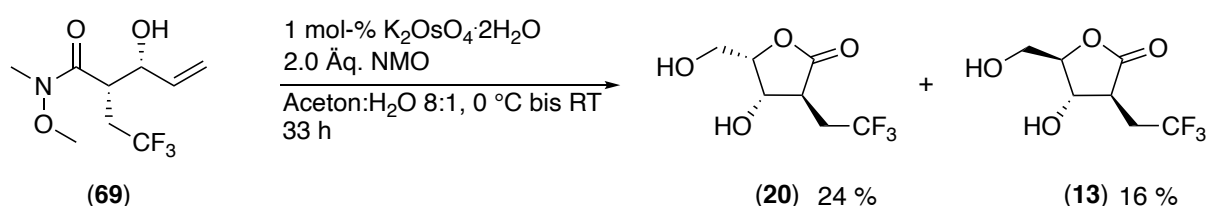
**Schema 81:** Dihydroxylierung des Allylalkohols **84** mit und ohne Ligand.

Nachdem bei verschiedenen Ansätzen und verschiedenen Reaktionsparametern kein Umsatz oder nur sehr langsam Umsatz erzielt worden war und die Verluste an Edukt immer in der Größenordnung der Osmat-Ester war, wurde erörtert, ob die Hydrolyse der Osmatester und die Regeneration des Osmiumtetroxids statt mit NMO nicht einfacher über einen *outer-sphere*-Mechanismus mit Kaliumhexacyanoferrat(III) erreicht werden könnte. Ein weiterer Vorteil des Hexacyanoferrats(III) wurde in der pH-Stabilität gesehen, da mit der Reduktion des Eisenatoms keine basischen Gruppen oder Hydroxid-Ionen frei wurden. Als Lösungsmittel kamen *tert*-Butanol-Wasser-Gemische zum Einsatz. Unabhängig von der Anwesenheit von DABCO oder (DHQD)<sub>2</sub>PHAL wurde kein Umsatz erzielt.<sup>336,337,338</sup> Selbst bei der Erwärmung der Reaktionsgemische auf 40 °C war hinterher nahezu nur das Edukt vorhanden (**Schema 82**). Die in den Versuchsreihen festgestellte teilweise geringe Reaktionsgeschwindigkeit in Anwesenheit von tertiären Aminen wurde bereits durch Erdik *et al.* beschrieben.<sup>339</sup> Allerdings verwunderte der ebenso geringe Umsatz in *tert*-Butanol, da allgemein eine Beschleunigung in diesem Lösungsmittel festgestellt worden war. Möglicherweise braucht Osmiumtetroxid einen Amin-Liganden, um Effizient an das Alken **84** zu binden.



**Schema 82:** Dihydroxylierungsvarianten des Allylethers **84** mit Kaliumhexacyanoferrat(III) als Co-Oxidans.

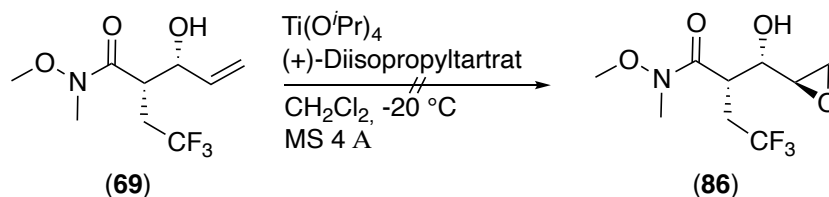
Da sämtliche Ansätze mit den geschützten Weinreb-Amiden **71** und **84** fehlschlagen, wurde überprüft, ob die Dihydroxylierung an Weinreb-Amiden dieser Klasse allgemein Probleme bereitet oder ob die undefinierten Produktgemische möglicherweise nur auf die Schutzgruppen zurückzuführen waren. Unter den Standardbedingungen nach der Upjohn-Methode wurde das Weinreb-Amid **69** in einem Aceton-Wasser-Gemisch im Verhältnis 8:1 gelöst und mit zwei Äquivalenten NMO sowie 1 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 33 h wurde die Reaktion abgebrochen und gemäß des Standardprotokolls mittels Natriumdisulfit aufgearbeitet. Es hatte sich erneut das Lacton-Gemisch aus den Verbindungen **13** und **20** gebildet, wie es bereits von der Dihydroxylierung des Auxiliar-gekoppelten Allylalkohols **12** bekannt war. Die Problematik ging somit allgemein von Schutzgruppen in 3-Position aus (**Schema 83**).



**Schema 83:** Dihydroxylierung des Weinreb-Amids **69** nach klassischen Upjohn-Bedingungen.

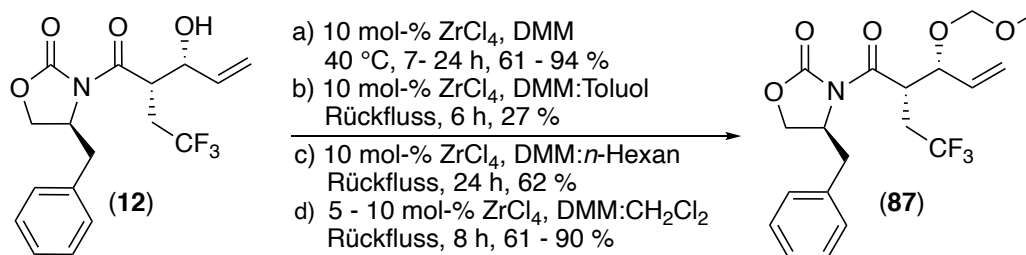
Das Weinreb-Amid **69** wurde wie bereits Allylalkohol **12** einer Sharpless-Epoxidierung unterzogen. Es wurde gehofft, dass möglicherweise Umsatz mit dem Amid **69** erzielt werden würde, welches im Gegensatz zu Allylalkohol **12** über eine Carbonylgruppe weniger verfügte. Wie bei dem Auxiliar-gebundenen Allylalkohol **12** zeigte sich allerdings auch hier, dass kein Umsatz erzielt wurde, was vermutlich auf die Fähigkeit von Weinreb-Amiden als gute Komplexbildner zurückzuführen war (**Schema 84**).<sup>317</sup>

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 84:** Sharpless-Epoxidierung des Weinreb-Amids **69**.

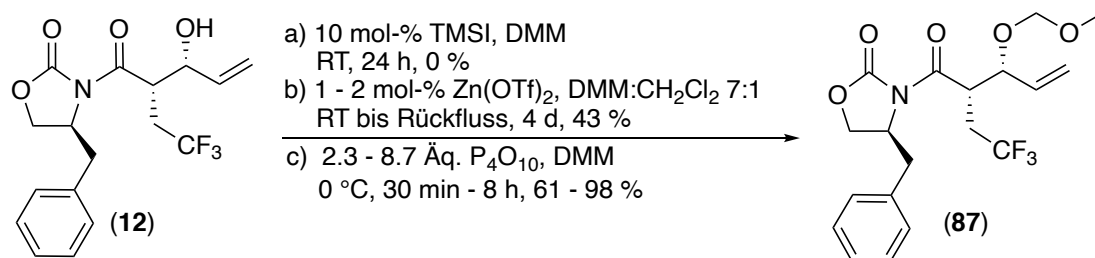
Da sich das Weinreb-Amid **69** in Bezug auf Dihydroxylierungen nicht anders als der Allylalkohol **12** verhielt, wurde für die weiteren Dihydroxylierungsversuche direkt von Allylalkohol **12** ausgegangen, der mit einer Schutzgruppe versehen wurde. Das Aldolprodukt **12** wurde Lewis-Säure-katalysiert durch Zirkoniumtetrachlorid oder Zinktriflat in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit Dimethoxymethan umgesetzt. Es zeigte sich dass in Gemischen aus Dimethoxymethan und Dichlormethan oder reinem Dimethoxymethan bei der Verwendung von frischem Zirkoniumtetrachlorid mit 90 % bzw. 94 % die besten Ausbeuten erzielt wurden (**Schema 85**).



**Schema 85:** Methoxymethyl-Schätzung des Allylalkohols **12**.

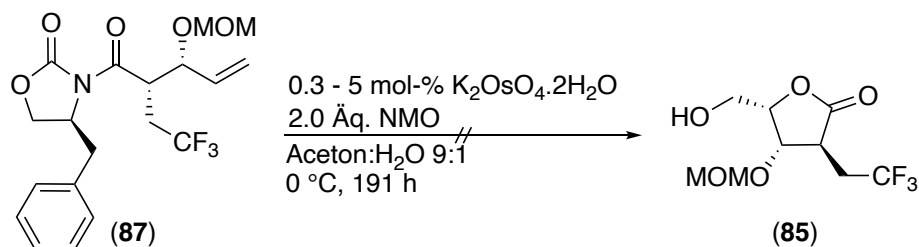
Neben den angegebenen Bedingungen wurde versucht, durch höhere Reaktionstemperaturen sowie azeotrope Destillation des Methanols mittels Toluol oder *n*-Hexan einen schnelleren Umsatz zu erzielen. Es wurde erhofft, dass Ansätze, die teilweise keinen vollständigen Umsatz zeigten durch höhere Reaktionstemperaturen zu vervollständigen. Wurde das Reaktionsgemisch in Toluol zum Rückfluss erhitzt, konnte mittels DC ab einer Reaktionszeit von 6 h kein Edukt **12** mehr nachgewiesen werden. Insgesamt konnten allerdings auch nur 27 % der Zielverbindung **87** isoliert werden. Daneben wurden schwarze Rückstände im Reaktionsgefäß festgestellt, die auf eine Zersetzung des Aldolproduktes **12** schließen ließen. Die Ausbeute bei Reaktionsansätzen mit Dimethoxymethan und *n*-Hexan lag bei 62 % (**Schema 85**). Es zeigte sich insgesamt über mehrere Versuchsreihen, dass die Ausbeute der Reaktion nicht zwingend vom Lösungsmittel-Gemisch, sondern signifikant von der Qualität des Zirkoniumtetrachlorids abhing. Möglicherweise wurde durch Reaktion mit Luftfeuchtigkeit eine inaktive Zirkoniumoxid-Spezies gebildet.

Aufgrund der Empfindlichkeit des Zirkoniumchlorids wurden ebenso andere Lewis-Säuren herangezogen. Reaktionen, die durch Zinktriflat katalysiert wurden, nahmen genauso viel Zeit in Anspruch wie Zirkoniumtetrachlorid-katalysierte Reaktionen. Die Ausbeuten waren allerdings auf 43 % limitiert. Während Trimethylsilyliodid als Katalysator überhaupt nicht taugte, konnten mit Diphosphorpentoxid im großen Überschuss von etwa zwei bis neun Äquivalenten in reinem Dimethoxymethan binnen 30 min bis 8 h Ausbeuten von 61 bis 98 % erzielt werden (**Schema 86**).



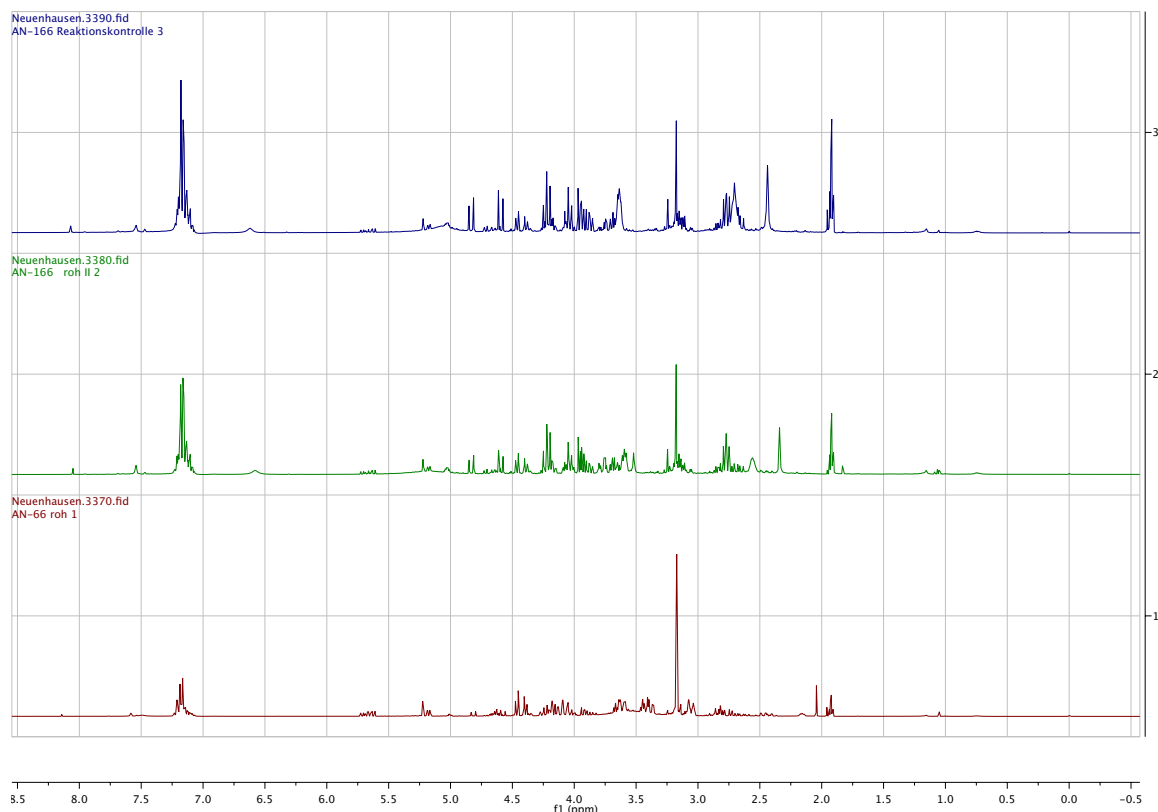
**Schema 86:** Alternativen zur Methoxymethyl-Schätzung des Allylalkohols **12**.

Wie bereits beim PMB-geschützten Weinreb-Amid **71** sowie beim MOM-geschützten Weinreb-Amid **84** konnte bei den ersten Versuchen mit dem Allylether **87** unter klassischen Upjohn-Bedingungen kein Produkt isoliert werden. Da allerdings bereits das PMB-geschützte Lacton **79** isoliert werden konnte, wurden weitere Reaktionsparameter untersucht. Die Reaktion wurden unter Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt, um potenziell durch Sauerstoff induzierte Nebenreaktionen zu unterdrücken. Sukzessive wurden beginnend mit 0.3 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat die Katalysatorladung nach jeder Reaktionskontrolle über 1 mol-% auf 5 mol-% erhöht, bis beinahe ein vollständiger Umsatz erreicht wurde (**Schema 87**). In regelmäßigen Abständen der Reaktionsfortschritt sowohl mittels NMR als auch DC untersucht. Nach 32 h, nach 76 h und schließlich nach 191 h wurde der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR überprüft (**Abb. 80**).



**Schema 87:** Dihydroxylierungsversuche zur Generierung des Lactons **85**.

## 5. Eigene Ergebnisse

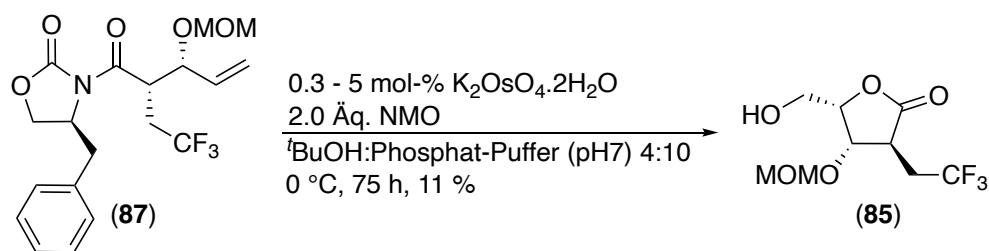


**Abb. 80:** Reaktionskontrollen im Vergleich (von oben nach unten: nach 191 h, nach 76 h, nach 32 h)

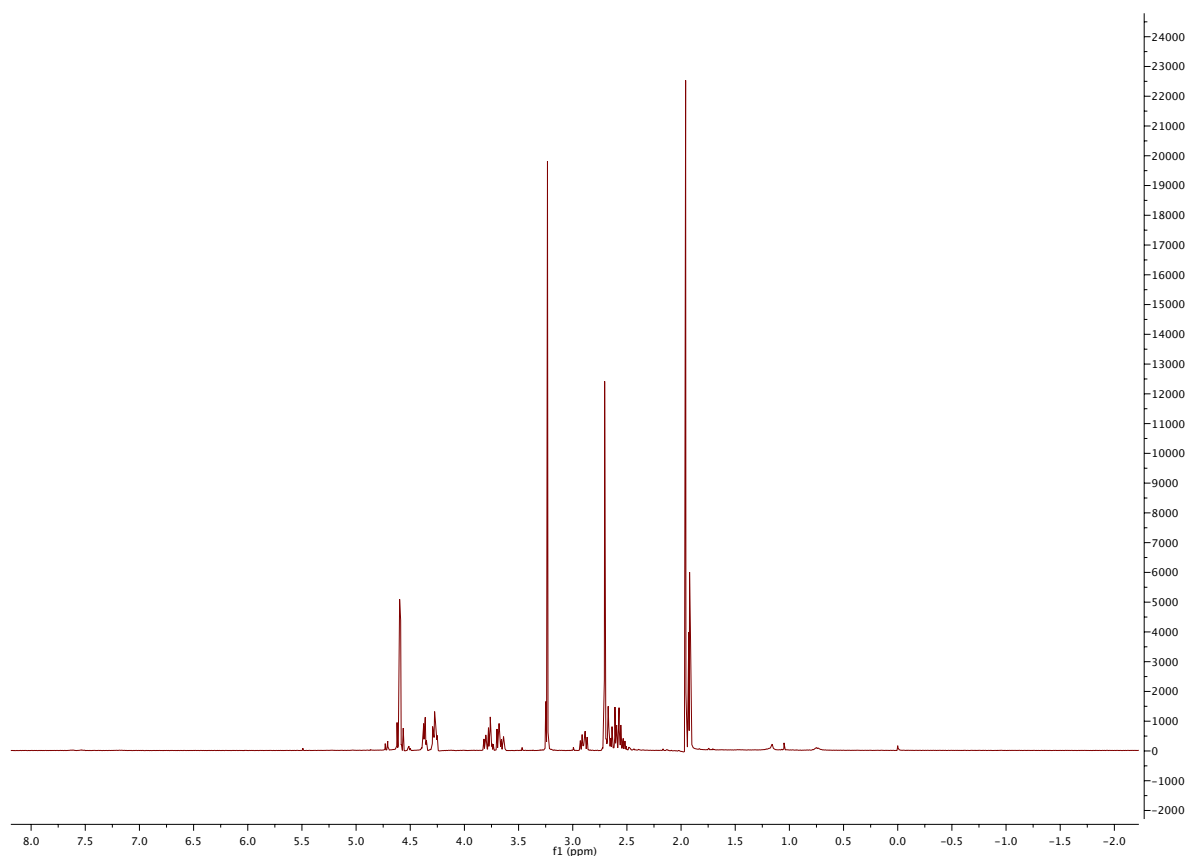
Zunächst zeigte sich, dass die Integrale der CH<sub>2</sub>-Signale bei 4.5 ppm abnahmen und dafür neue Signale bei 4.7 ppm entstanden, bei denen es sich ebenso um Dubletts mit Dacheffekt handelte. Es wurden Hoffnungen darin gesetzt, dass es sich um die Methylenprotonen der Methoxymethylgruppe des Produktes handelt. Nichtsdestotrotz konnten keine weiteren Singulets für die Methylprotonen einer zweiten Methoxymethylgruppe entdeckt werden. Die Intensität des einzigen Singulets, das einer Methylgruppe zugeordnet werden konnte sank im Gegenteil. Es wurde erneut auf einen E1<sub>cb</sub>-Mechanismus geschlossen. Dieser Mechanismus wurde mit bei der Reaktion freiwerdendem *N*-Methylmorpholin in Verbindung gebracht, da dieses den pH-Wert des Aceton-Wasser-Gemisches auf einen Wert von ca. 10 erhöhte. Außerdem zeigte sich anhand der noch vorhandenen Alken-Signale, dass die Reaktion scheinbar sogar nach mehreren Tagen nicht zum Abschluss kam. Basierend auf Erfahrungen mit Aminen wie DABCO wurde vermutet, dass auch *N*-Methylmorpholin die Reaktion verlangsamt. Unterstrichen wurde dies durch die erneute Bildungen signifikanter Mengen schwarzen Feststoffes, bei dem es sich um Osmat-Ester handeln könnte. Da sich bereits gezeigt hatte, dass diverse 2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)lactone weder unter sauren noch unter basischen Bedingungen besonders stabil waren, wurde für die nächsten Versuche die wässrige Phase durch einen Phosphat-Puffer pH7 ersetzt. Trotz des verhältnismäßig stabilen, neutralen pH-Wertes im Bereich von 7-8 konnte nach Aufarbeitung

## 5. Eigene Ergebnisse

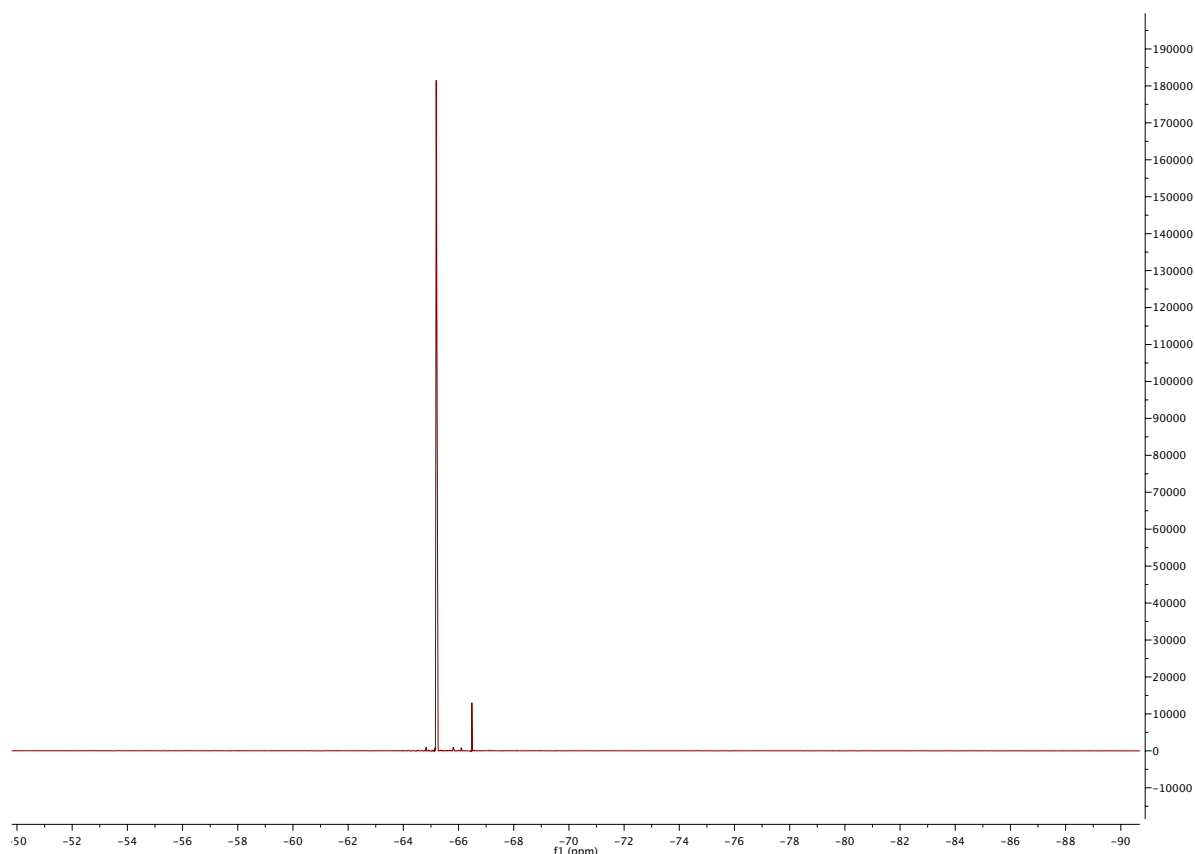
keine Zielverbindung isoliert werden. Wurde das Lösungsmittel gegen *tert*-Butanol und Phosphatpuffer pH7 im Verhältnis 4:10 ersetzt, auf eine hinreichend hohe Pufferkapazität geachtet und die Reaktion abgebrochen als der pH-Wert noch bei 7 lag, konnte die Zielverbindung **85** mit einer Ausbeute von etwa 11 % isoliert werden (**Schema 88**). Trotz diverser Versuche konnte die Verbindung **85** nicht von den Spuren an Nebenprodukt getrennt werden (**Abb. 81** und **Abb. 82**).



**Schema 88:** Dihydroxylierung des Allylethers **87** unter Bildung des 3'-Methoxymethyl-geschützten Lactons **85**.

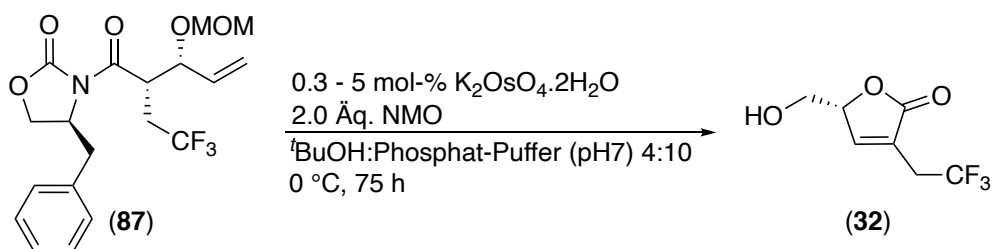


**Abb. 81:**  $^1H$ -NMR-Spektrum des 3-Methoxymethyl-geschützten Lactons **85**.



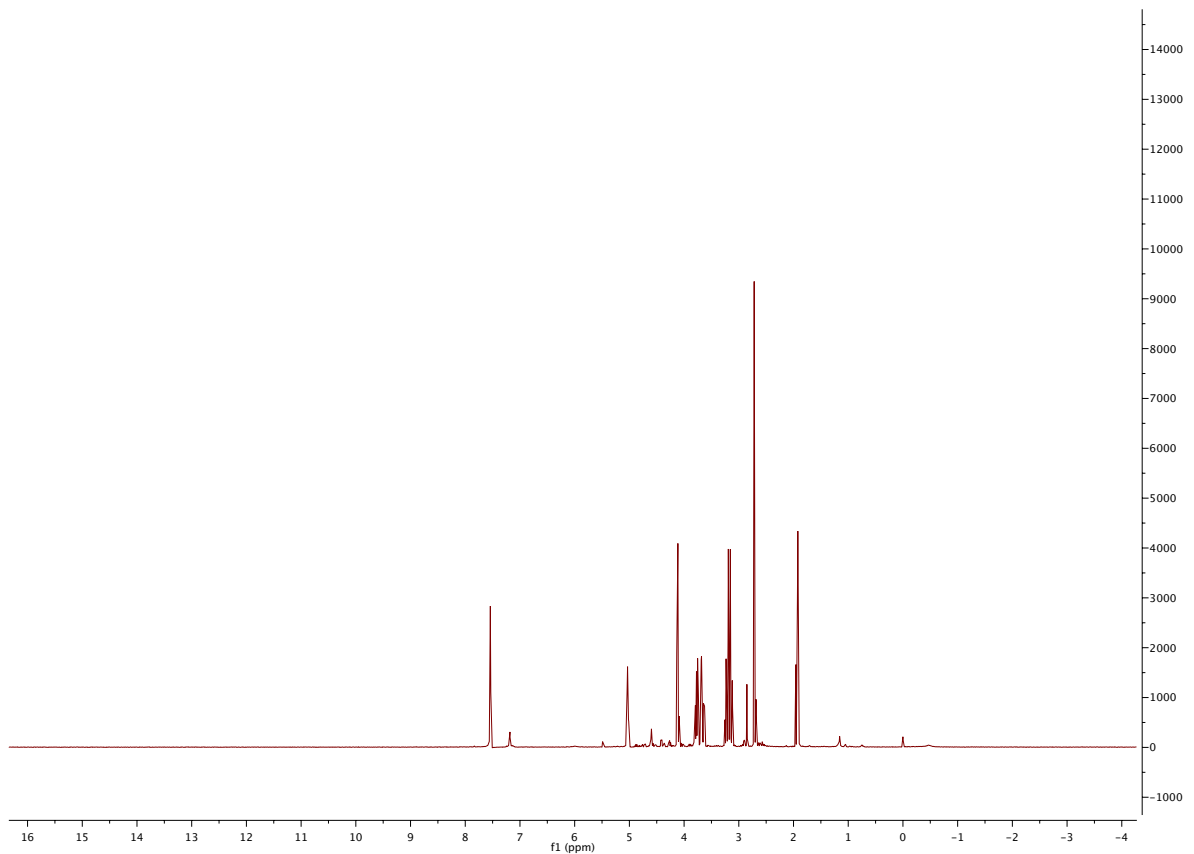
**Abb. 82:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des 3-Methoxymethyl-geschützten Lactons **85**.

Obwohl mit dem Lösungsmittel *tert*-Butanol erste positive Ergebnisse zur Synthese des Methoxymethyl-geschützten Lactons **85** bei Ansätzen in der Größenordnung von 0.25 mmol erzielt wurden, zeigte sich, dass in jedem Fall das Hauptprodukt das Eliminierungsprodukt **32** war, welches bereits von der Dihydroxylierung des Allylalkohols **12** bekannt war (**Schema 89**). Es gelangen keine Versuche mehr das Lacton **85** darzustellen oder zu isolieren. Die Verbindung **32** konnte anhand der Alkensignale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Hauptfraktion identifiziert werden.

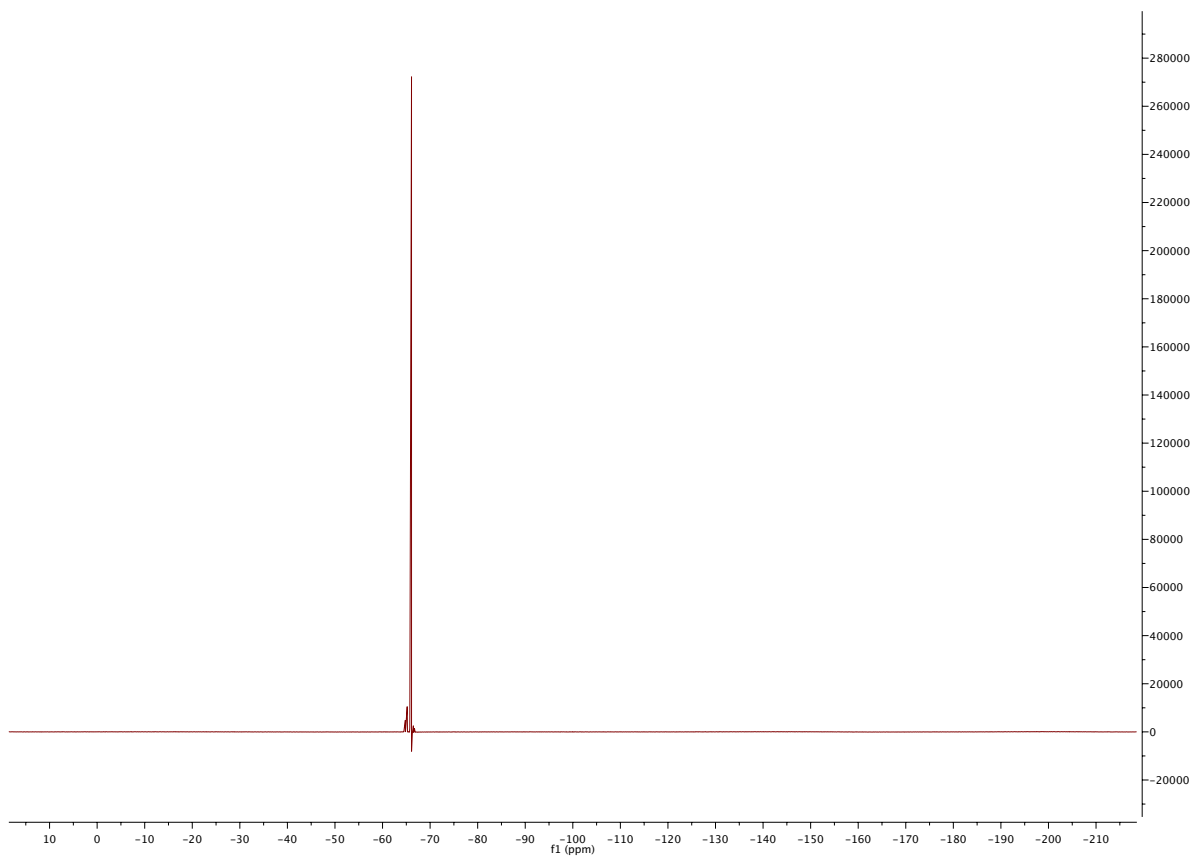


**Schema 89:** Dihydroxylierung des Allylalkohols **87** unter Bildung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **32**.

## 5. Eigene Ergebnisse



**Abb. 83:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **32**.

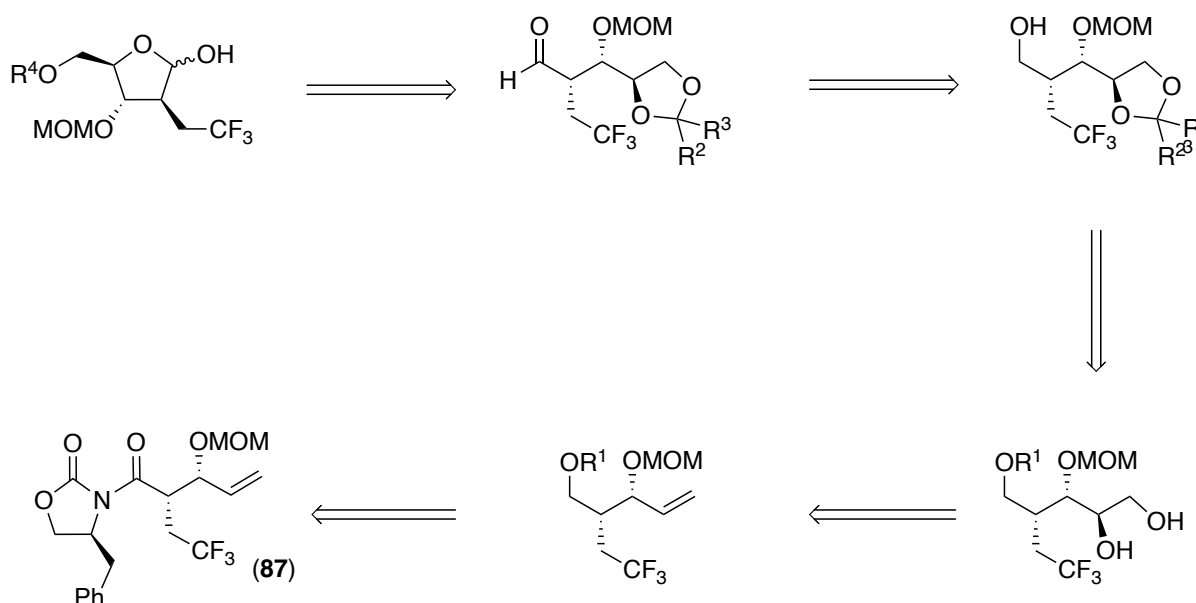


**Abb. 84:**  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **32**.

## 5.4 Ein neuer retrosynthetischer Ansatz

### 5.4.1 Synthese über gesättigte, orthogonal geschützte Zucker-Alkohole

Aufgrund der Probleme bei der bisherigen Syntheseroute wurde parallel an einer alternativen Strategie für die Bildung des Kohlenhydrat-Rückgrates gearbeitet. Bei dieser Variante sollte das Evans-Auxiliar **4** vor der Dihydroxylierung reaktiv unter Bildung eines primären Alkohols abgespalten und damit eine Zyklisierung unter Bildung von Lactonen vermieden werden. Die retrosynthetische Analyse geht dabei zunächst vom in 3'-Position Methoxymethyl-geschützten Zucker aus, der in die Acetal-geschützte, offenkettige Form überführt wird. Diese ist durch Oxidation des analogen Alkohols zugänglich. Da Acetale nicht nur Fünfringe, sondern auch Sechs- und Siebenringe bilden, ist eine Begrenzung der funktionellen Gruppen nötig, was durch Schützung der primären Hydroxygruppe erreicht wird. Das zu schützende Diol wird durch Dihydroxylierung des entsprechenden Methoxymethyl-Allylethers erhalten, welcher wiederum in einer Sequenz aus reduktiver Spaltung und Schützung der primären Hydroxygruppe gewonnen werden kann (**Schema 90**).



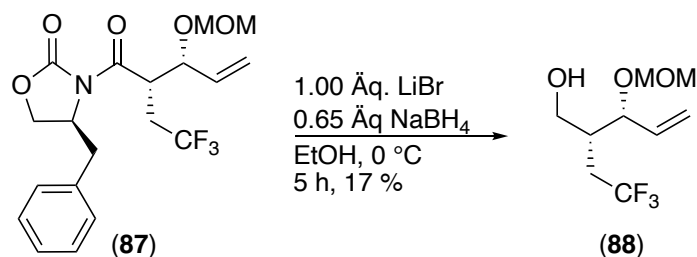
**Schema 90:** Retrosynthetische Analyse des 3'-MOM-geschützten Zuckers.

Ausgehend vom Auxiliar-verknüpften Methoxymethylether **87** wurde versucht durch reduktive Spaltung den primären Alkohol **88** zu generieren. Bei ersten Versuchen wurde der Allylether **87** zu einer Lösung von 0.65 Äquivalenten Natriumborhydrid in Ethanol gegeben. Da Natriumborhydrid im Allgemeinen keine Imidbindungen reduzieren kann, wurden dem

## 5. Eigene Ergebnisse

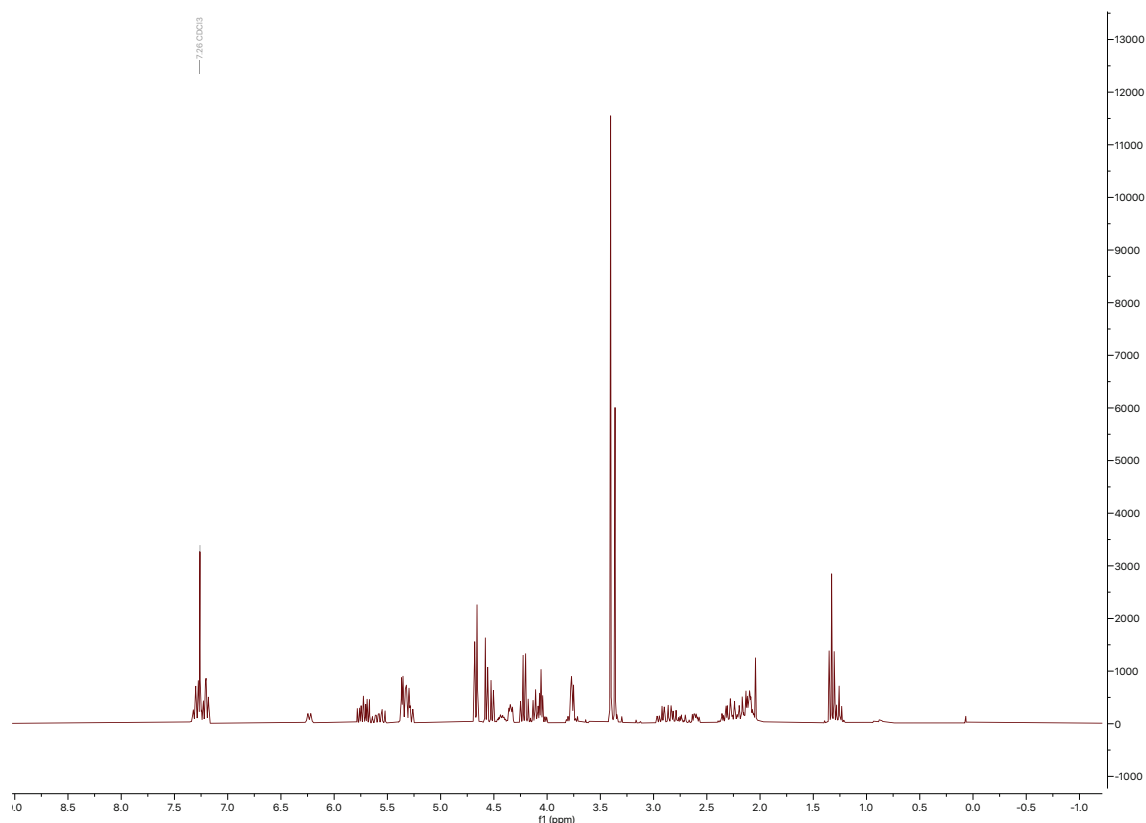
---

Gemisch noch 1.0 Äquivalente Lithiumbromid zur Koordination zugesetzt. Von der Koordination mittels Lithiumsalzen wurde erhofft, dass wie bei der Verwendung von Lithiumborhydrid die Imidbindung gespalten werden kann. Bei der *in situ* Darstellung wurde auf die geringe Hydrolyseempfindlichkeit des Natriumborhydrids im Vergleich zu Lithiumborhydrid gesetzt. Innerhalb von 5 h konnte ein Umsatz festgestellt werden. Durch Einengen und säulenchromatographische Reinigung des Reaktionsansatzes konnte die Zielverbindung **88** zu 17 % isoliert werden (**Schema 91**).



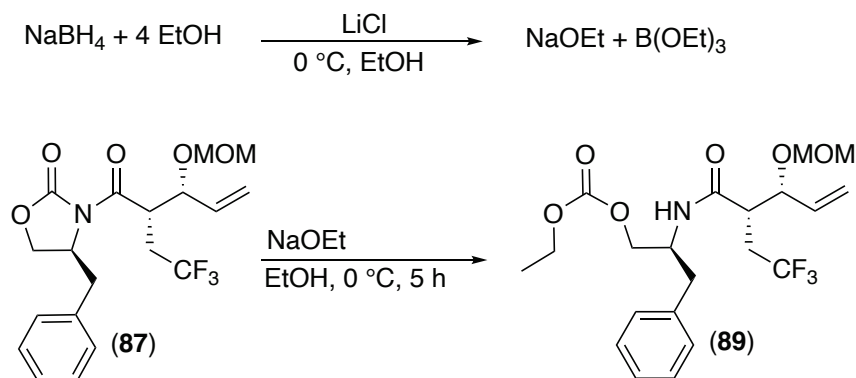
**Schema 91:** Reduktion des Allylethers **87** durch *in situ* erzeugtes Lithiumborhydrid in Ethanol.

Allerdings wurde überwiegend ein Gemisch isoliert, welches aus zwei Verbindungen bestand, von denen das endozyklisch gesplattene Produkt **89** dominant war. Darauf wurde erneut anhand des schwachen Dubletts bei 6.2 ppm geschlossen, welches charakteristisch für Amide ist. Außerdem konnten sowohl ein Quartett bei 4.2 ppm als auch ein Triplet bei 1.3 ppm erkannt werden, die auf eine Ethylkette zurückzuführen waren und nicht von Ethylacetat stammten (**Abb. 85**).



**Abb. 85:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des endozyklisch gespaltenen Produktes **89**.

Es wurde vermutet, dass potenziell durch die Gabe von Lithiumsalzen zu ethanolischen Lösungen von Natriumborhydrid dessen Hydrolyse beschleunigt wird und sich Ethanolat-Ionen bilden, die das Edukt **87** angreifen können (**Schema 92**).

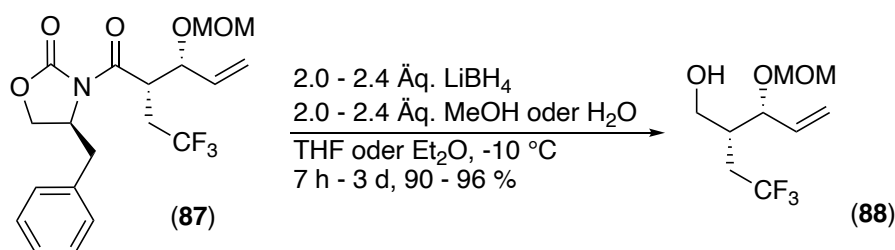


**Schema 92:** Endozyklische Spaltung des Auxiliar-gebundenen Methoxymethylethers **87**.

Aufgrund der Erfahrungen mit Ethanol wurde das Lösungsmittel mit THF gegen ein polares, aprotisches ausgetauscht. Zudem wurde eine 2 M Stammlösung Lithiumborhydrid zur Reaktionsmischung gegeben und das Reduktionsmittel nicht mehr *in situ* hergestellt. Für die

## 5. Eigene Ergebnisse

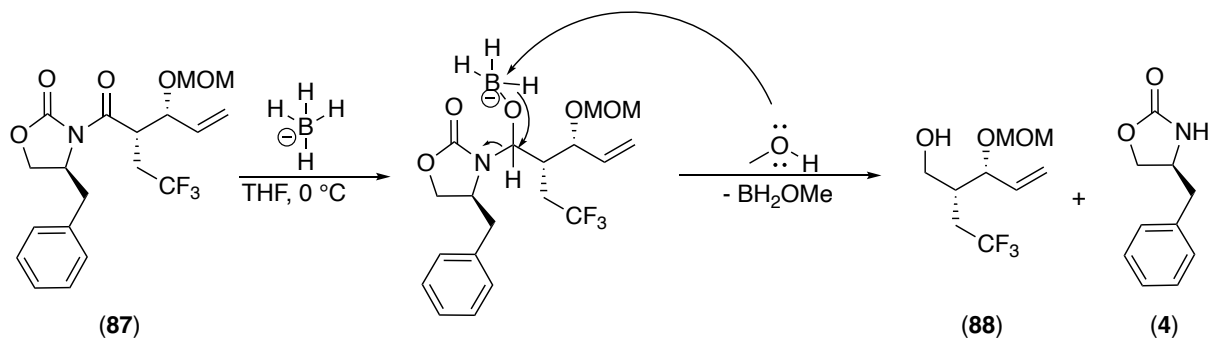
Reduktion wurden zunächst 2.0 Äquivalente Lithiumborhydrid veranschlagt. Nach erfolgter Zugabe wurden dem Ansatz noch 2.0 Äquivalente Methanol zugesetzt. Gemäß Penning *et al.* soll durch die Gabe von einem Äquivalent Alkohol oder Wasser je Äquivalent Lithiumborhydrid das erste Hydrid-Äquivalent verbraucht werden. Dabei soll potenziell ein aktivierter Alkoxy- bzw. Hydroxy-Borhydrid-Komplex entstehen, welcher leichter Hydrid-Ionen an die Carbonylgruppe überträgt und selektiver für eine exozyklische Spaltung ist.<sup>340,341</sup> Der Umsatz war schließlich nach sieben Stunden bis drei Tagen vollständig und insgesamt konnte die Zielverbindung in einer Ausbeute von 90 % bis 96 % isoliert werden. Es wurden geringe Mengen verschiedener Nebenprodukte gebildet, die nicht rein isoliert und damit auch nicht charakterisiert werden konnten (**Schema 93**).



**Schema 93:** Reduktive Spaltung des Amids **87** unter Bildung des primären Alkohols **88**.

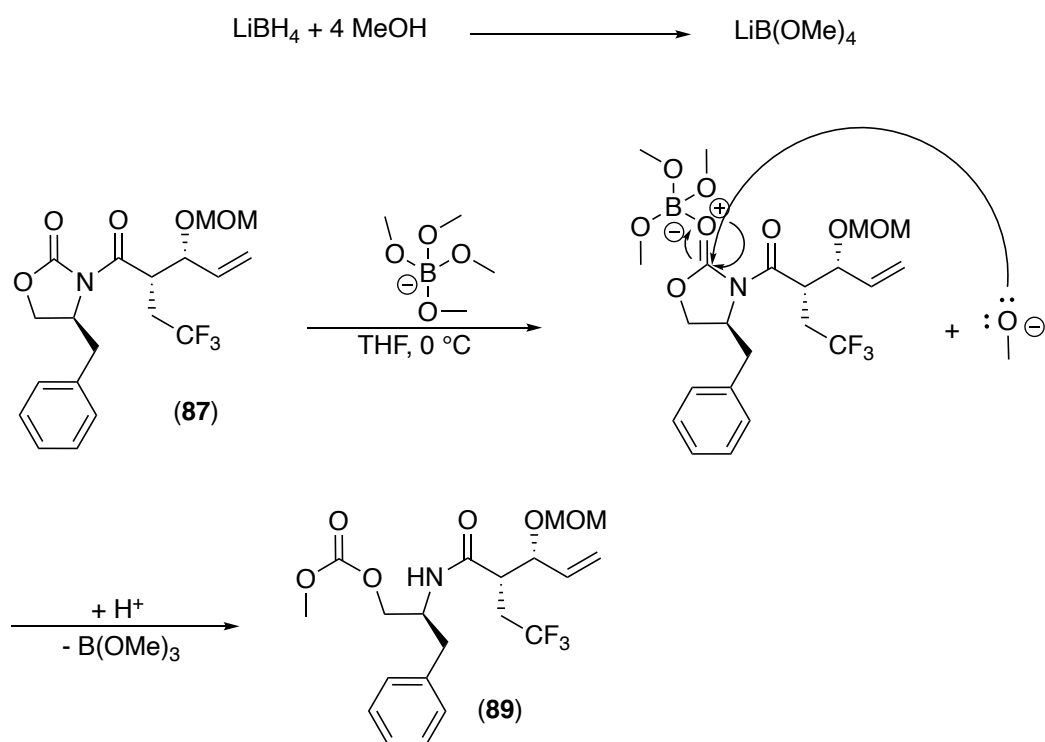
Bei weiteren Versuchen zeigte sich, dass die Reihenfolge, in der die Reagenzien zum Reaktionsansatz gegeben wurden, entscheidend war. In weiteren Ansätzen, bei denen Methanol zur Edukt-Lösung noch vor dem Lithiumborhydrid gegeben wurde, wurden nur Ausbeuten von 60 % erzielt, wobei signifikante Mengen eines endozyklisch gespaltenen Produktes nachgewiesen werden konnten. Ebenso wurden nur maximal 60 % Ausbeute erzielt, wenn eine Lösung des Eduktes **87** zu einer Lösung von einem Äquivalent Lithiumborhydrid und einem Äquivalent Methanol oder Wasser in THF gegeben wurde. Es war fraglich, ob wie in der Publikation von Penning *et al.* postuliert eine Mischung verschiedener Lithiumalkoxyhydride bzw. Lithiumhydroxyhydride der Form  $\text{Li}[\text{BH}_{3-x}(\text{OR})_x]$  wirklich verantwortlich für die höheren Ausbeuten im Vergleich zu wasserfreien Reaktionsansätzen war. Wurden diese Verbindungen vor der Zugabe des Eduktes **87** durch Vermischung von Methanol und einer Lithiumborhydrid-Lösung gezielt geformt, war die Ausbeute bei der Reduktion mit 60 % deutlich niedriger, als wenn das Edukt **87** zu einer Lösung von Lithiumborhydrid oder Lithiumborhydrid zu einer Edukt-Lösung gegeben wurde und anschließend Wasser bzw. Methanol folgte. Möglicherweise ist eine Vorkoordinierung des Amids **87** an das Lithiumborhydrid vor dem eigentlichen Reaktionsgeschehen notwendig und Wasser oder Methanol beschleunigt nur durch Koordination an den Borhydrid-Edukt-Komplex den Transfer eines weiteren Hydrid-Ions (**Schema 94**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 94:** Postulierter Mechanismus für die Reduktion des Allylethers **87**.

Verstärkt wurde der Verdacht basierend auf den Erfahrungen mit Lösungen von Natriumborhydrid und Lithiumbromid in Ethanol. Bei der Gabe von Alkoholen zu einer Lösung von Lithiumborhydrid werden neben verschiedenen Lithiumborhydrid-Alkoxid-Komplexen vermutlich auch Lithiumtetraalkoxyborate gebildet. Diese setzen spätestens bei der Koordination des Eduktes **87** Lithiumalkoholate frei, die die endozyklische Carbonylgruppe angreifen (**Schema 95**).

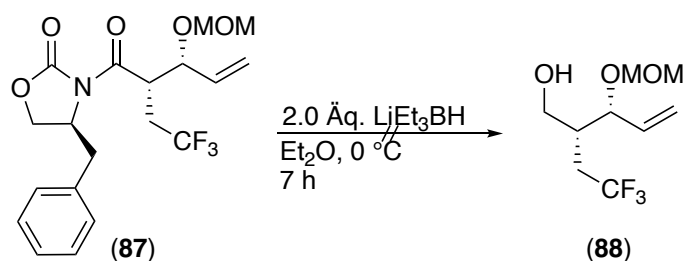


**Schema 95:** Postulierter Mechanismus für den endozyklischen Angriff des Methanolat-Ions am Benzyloxazolidin-2-on-Rest des Allylethers **87**.

Neben Lithiumborhydrid wurden auch Superhydrid und Lithiumaluminiumhydrid als Alternativen in Hinblick auf eine quantitative Ausbeute ausprobiert. Trotz langsamer Zugabe

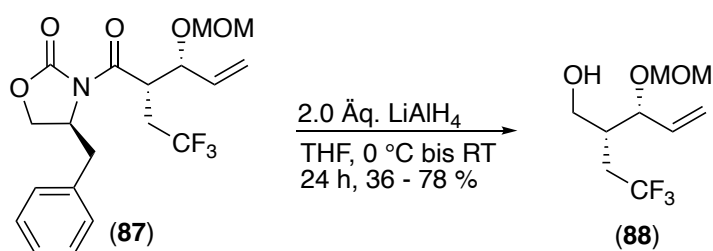
## 5. Eigene Ergebnisse

einer 1 M Stammlösung des Superhydrids zu einer eisgekühlten Lösung des Eduktes **87** in trockenem Ether wurden keine definierten Produkte hervorgebracht. Es konnten höchstens Spuren der Verbindung **88** isoliert werden, die allerdings mit diversen anderen Nebenprodukten verunreinigt waren (**Schema 96**).



**Schema 96:** Superhydrid-Reduktion des Allylethers **87**.

Lithiumaluminiumhydrid vermochte es ebenso, die Amid-Bindung zwischen dem Benzylloxazolidin-2-on und der Carbonylgruppe im Allylether **87** selektiv zu spalten. Die Ausbeuten bei dieser Reaktion lagen jedoch lediglich bei 36 % bis 78 %, was diese Reaktion unzuverlässiger und ebenso weniger effizient im Vergleich zur Lithiumborhydrid-Reduktion machte (**Schema 97**).

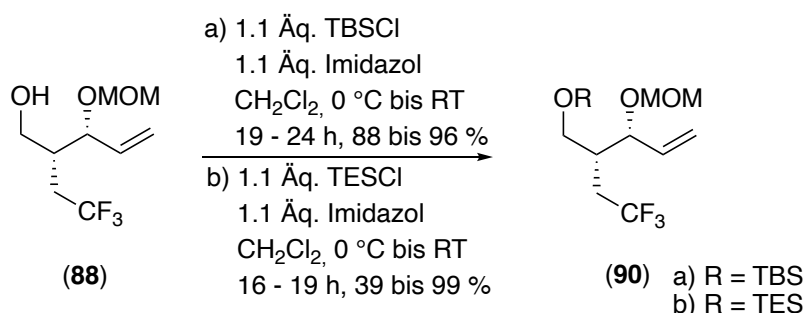


**Schema 97:** Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Allylethers **87**.

Das Produkt **88** wurde im nächsten Schritt mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Dichlormethan mit Imidazol umgesetzt, wobei die Verbindung **90 a** zu 88 bis 96 % gebildet wurde. Eventuell aus dem letzten Schritt anwesendes Nebenprodukt konnte leicht vom TBS-Ether **90 a** abgetrennt werden, da es sich deutlich im Retentionsfaktor unterschied. Neben der TBS-Schätzung des primären Alkohols **88** wurde auch eine TES-Schätzung durchgeführt, da potenziell durch saure Oxidationsmittel wie IBX oder durch die bei der Swern-Oxidation generierten Sulfonium-Ionen *in situ* eine Entschätzung von TMS- sowie TES-Ethern und eine daran anschließende Oxidation erfolgt.<sup>342,343</sup> Bei den TES-Schätzungen konnten Ausbeuten im Bereich von 39 bis 99 % erzielt werden. Im Gegensatz zu primären TBS-Ethern sind primäre TES-Ether wesentlich empfindlicher in Bezug auf Protonenquellen. Wurde das

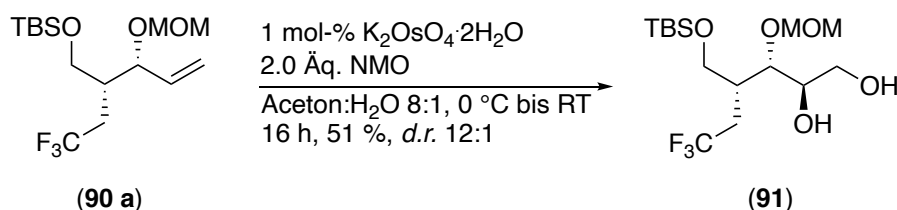
## 5. Eigene Ergebnisse

Kieselgel durch Triethylamin deaktiviert, wurden vergleichbare Ausbeuten in Bezug auf den TBS-Ether **90 a** erzielt (**Schema 98**).



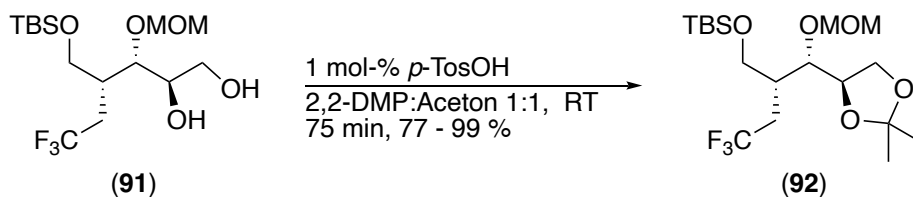
**Schema 98:** TBS-Schätzung des primären Alkohols **88**.

Die Dihydroxylierung des terminalen Alkens **90 a** unter Upjohn-Bedingungen lieferte nach 16 h das gewünschte Diol **91** in 51 %-iger Ausbeute bei einem Diastereomerenverhältnis von 12:1, wie aus den Integralen im <sup>19</sup>F-NMR ermittelt werden konnte. Es konnte abgesehen vom ungewünschten Diastereomer kein Nebenprodukt oder Edukt isoliert werden (**Schema 99**).



**Schema 99:** Dihydroxylierung des Allylethers **90a** unter Upjohn-Bedingungen.

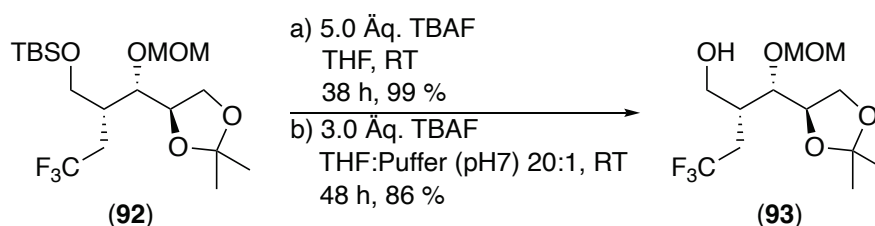
Das gewonnene Diol **91** wurde säurekatalysiert durch *p*-Toluolsulfonsäure mittels 2,2-Dimethoxypropan in das Acetonid **92** überführt. Die Reaktion lief bereits bei Raumtemperatur ab und es war nach einer halben Stunde vollständiger Umsatz zu verzeichnen. Insgesamt konnte mit 77 % bis 99 % isolierter Zielverbindung **92** eine gute Ausbeute erzielt werden. Bei der Säulenchromatographie zeigte sich teilweise, dass trotz Deaktivierung des Kieselgels mit Triethylamin ein Teil des Acetals **92** zersetzt wurde und die Ausgangsverbindung **91** wieder generiert worden war (**Schema 100**).



**Schema 100:** Acetonid-Schätzung des Diols **91**.

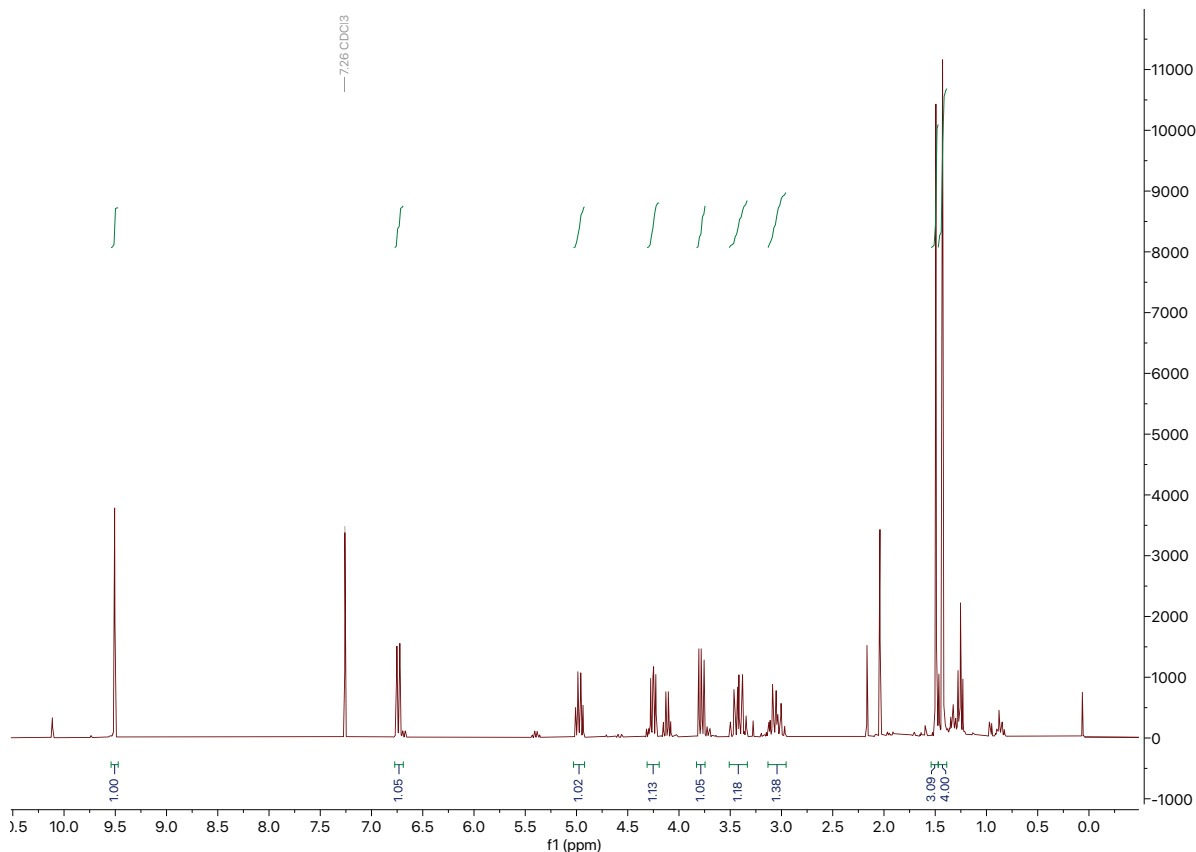
## 5. Eigene Ergebnisse

Im nächsten Schritt wurde die TBS-Schutzgruppe mittels TBAF entfernt. Nachdem die Reaktion nach 14 h mit 2.0 Äquivalenten TBAF keinen vollständigen Umsatz gezeigt hatte, wurde ein weiteres Äquivalent zugesetzt. Nach vollständiger Reaktion und Aufarbeitung konnte der primäre Alkohol **93** mit einer Ausbeute von 99 % isoliert werden. In einem alternativen Ansatz wurde der TBS-Ether **92** in einem 20:1-Gemisch aus THF und Phosphat-Puffer pH7 gelöst und mit drei Äquivalenten TBAF versetzt, der Zielverbindung **93** zu 86 % hervorbrachte (**Schema 101**).



**Schema 101:** Spaltung des primären TBS-Ethers **92** mittels TBAF.

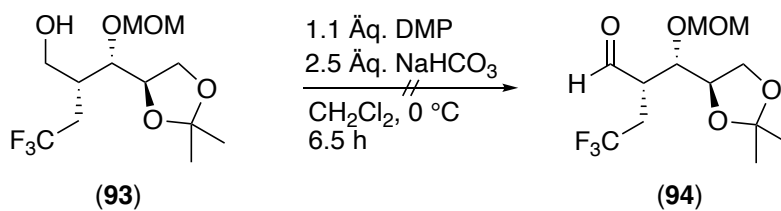
Bei der anschließenden Oxidation des primären Alkohols **93** mittels Dess-Martin-Periodinan wurde nicht das gewünschte Produkt **94** gebildet (**Schema 102**). Die isolierte Verbindung wies keine Methoxymethylgruppe auf, wie anhand der fehlenden Signale für die Methylgruppe und die Methylenprotonen erkannt werden konnte. Daneben fehlte noch ein Proton des Kohlenstoffgerüsts des gewünschten Zucker-Aldehyds **94** (**Abb. 86**).



**Abb. 86:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Eliminierungsproduktes **95**.

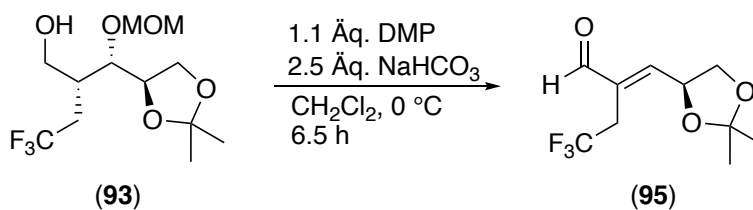
## 5. Eigene Ergebnisse

---



**Schema 102:** Dess-Martin-Periodinan-Oxidation des primären Alkohols **93**.

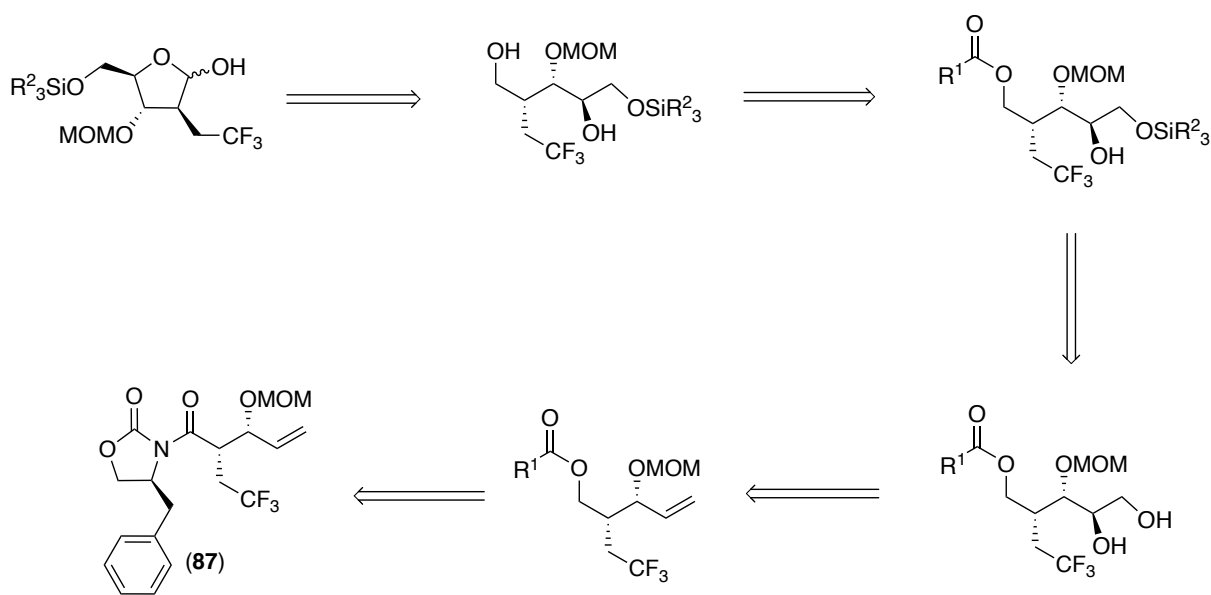
Wahrscheinlich bildet sich erneut ein Eliminierungsprodukt in einem  $E1_{cb}$ -Mechanismus. Basen wie das in der Reaktion frei werdende Acetat-Anion sind vermutlich schon ausreichend, um diese Reaktion einzugehen (**Schema 103**).



**Schema 103:** Eliminierung der Methoxymethylgruppe während der Dess-Martin-Oxidation aus Alkohol **93**.

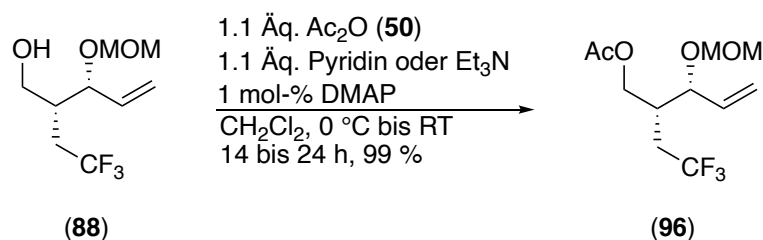
## 5.4.2 Synthese über orthogonal geschützte 1,4-Diole

Aufgrund dieses Befundes wurde die retrosynthetische Analyse in Bezug auf die Schutzgruppen korrigiert. Da mit Verbindung **38** bereits eine 2-Desoxy-(2,2,2-trifluorethyl)-ribose isoliert werden konnte und sich diese als lagerungsstabil erwies, wurde die Synthesestrategie so angepasst, dass mit der Oxidation direkt ein Aldehyd erhalten wird, der spontan ein Halbacetal bilden kann. Vermutlich beruht die Stabilität der 2-Desoxy-(2,2,2-trifluorethyl)-ribose **38** sowie der bereits dargestellten geschützten Derivate gegenüber Basen auf der Acetalbildung, die die Azidität des  $\alpha$ -H-Atoms senkt und damit die Eliminierung der Hydroxygruppe bzw. der Ether-Schutzgruppen verhindert. Die nach der reduktiven Spaltung vom Auxiliar entstandene primäre Hydroxygruppe würde in einen Ester überführt und der primäre Alkohol nach der Dihydroxylierung silylgeschützt werden. Nach Spaltung des Esters und Oxidation des primären Alkohols steht dadurch eine in 3'- und 5'-orthogonal geschützte 2-Desoxyribose zur Verfügung (**Schema 104**).



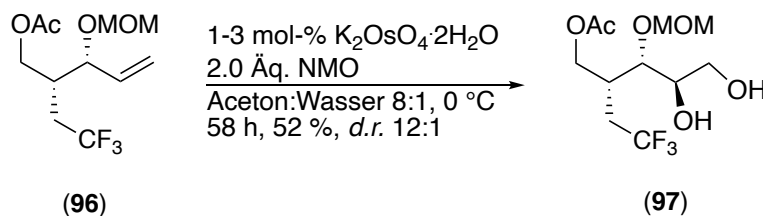
**Schema 104:** Retrosynthetische Analyse zu einer 2-Desoxyribose ausgehend vom Auxiliar-gekoppelten Allylether **87**.

Die Acetylierung des Alkohols **88** wurde mit Pyridin oder Triethylamin als Base und Acetanhydrid (**50**) als Acetylierungsreagenz durchgeführt. Da die Reaktion in beiden Fällen sehr langsam verlief, wurden den Reaktionslösungen katalytische Mengen DMAP zugesetzt, wodurch bereits nach einer halben Stunde Umsatz zu verzeichnen war. Sowohl mit Triethylamin als auch mit Pyridin wurden jeweils 99 % Ausbeute erzielt (**Schema 105**).



**Schema 105:** Acetylierung des Alkohols **88**.

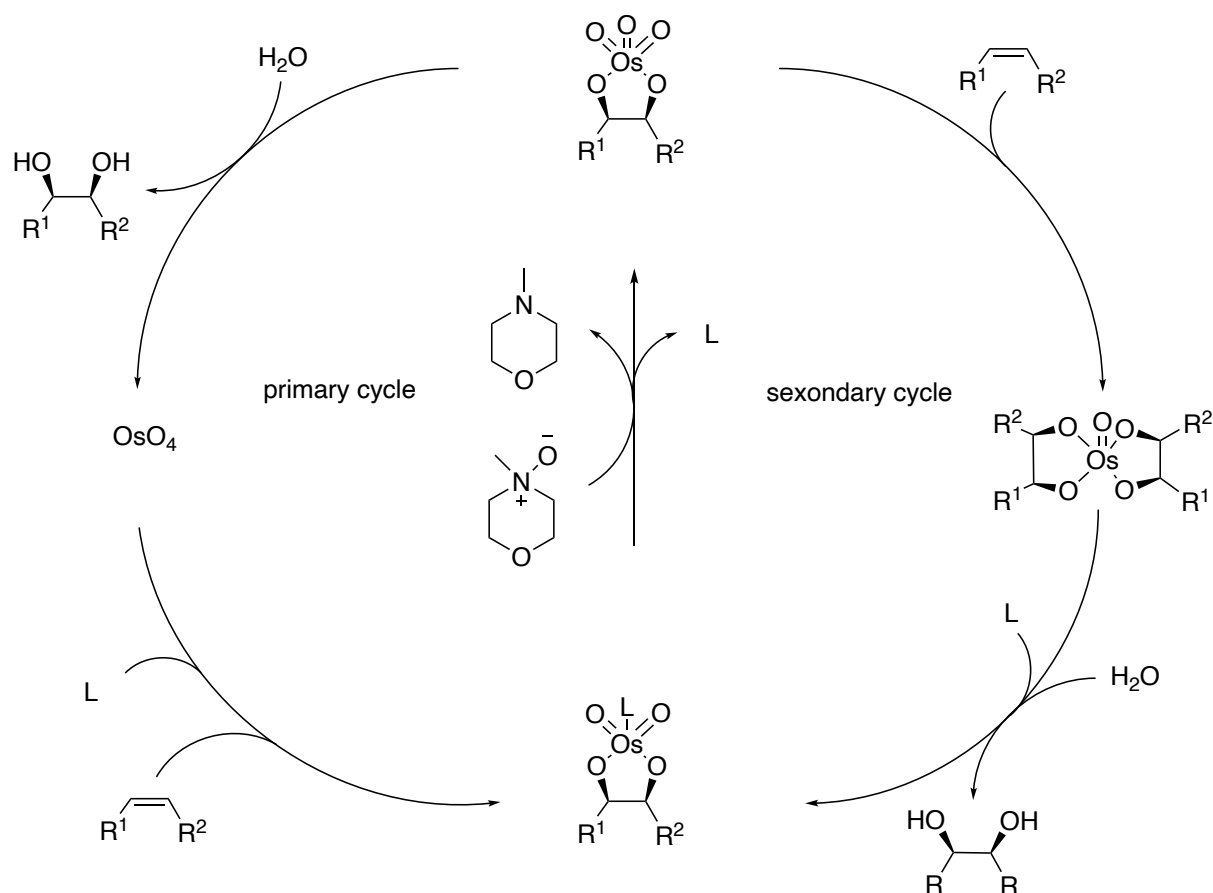
Das geschützte Alken **96** wurde einer Dihydroxylierung unter klassischen Upjohn-Bedingungen unterzogen. Um etwaigen Nebenreaktionen, die möglicherweise nach dem vollständigen Verbrauch des Alkens **96** auftreten, vorzubeugen, wurde die Reaktion kontinuierlich über 36 h dünnschichtchromatographisch verfolgt. Zu Beginn der Reaktion wurden nur 1 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat veranschlagt. Da sich nach 24 h jedoch nur ein geringer Umsatz gezeigt hatte, wurde die Katalysatormenge auf 3 mol-% erhöht. Nach weiteren 34 h wurde schließlich gemäß DC vollständiger Umsatz erzielt. Nach der Aufarbeitung konnten jedoch wie bereits bei anderen Edukten lediglich 52 % der Zielverbindung **97** isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis lag bei 12:1. (**Schema 106**).



**Schema 106:** Dihydroxylierung des Alkens **96**.

Auf Basis der vorherigen Ergebnisse mit Dihydroxylierungen und der unvollständigen Umsätze unter basischen Bedingungen (siehe **Kapitel 5.4.2**) wurden potenzielle Anpassungen der Reaktionsparameter in Betracht gezogen. Nachdem bereits Zusätze wie DABCO und Methansulfonamid sowie Oxidationsmittel wie Kaliumferricyanid die Reaktion zum Erliegen brachten oder gar nicht erst in Gang brachten und auch Lösungsmittelleffekte nicht beobachtet werden konnten, wurde als letzter Einflussfaktor der pH-Wert angesehen. Es ist bekannt, dass Osmatester neben einer basischen Hydrolyse auch eine saure Hydrolyse durchlaufen können. Bei der sauren Hydrolyse wird ebenso wie bei der basischen die Sauerstoff-Osmium-Bindung gebrochen. Im Gegensatz zu basischen Bedingungen, unter denen überwiegend Osmium(VI) gebildet wird, durchläuft die bei der Hydrolyse gebildete

Osmium(VI)-Spezies unter sauren Bedingungen eine Disproportionierung, bei der aus drei Molekülen Osmium(VI) erneut Osmiumtetroxid und zwei Moleküle Osmium(V)-oxid entstehen. Die Osmium(V)-Spezies wird schließlich durch Wasser zu Osmiumdioxid reduziert, welches durch Oxidationsmittel erneut zu Osmiumtetroxid reoxidiert werden kann.<sup>344</sup> Es war schon früh bekannt, dass tertiäre Amine oder Pyridin-Derivate Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierungen beschleunigen, indem sie nach Addition an das Osmiumatom die Addition an das Alken begünstigen. Zudem war bekannt, dass im Gegensatz zu den simplen Osmateestern jene, die über einen Pyridin-Liganden verfügten haltbarer waren und sogar umkristallisiert werden konnten.<sup>345,279,280</sup> Daher wurde erwartet, dass im Gegensatz zu den Reaktionen, bei denen Amine als Ligand zur Verfügung stehen, die Reaktionen unter sauren Bedingungen langsamer verläuft. Allerdings wurde ebenso erwartet, dass die Hydrolyse der Osmatester wesentlich einfacher verlaufen sollte, wenn keine Amin-Unterstützung vorliegt. Daraus wurde eine verbesserte Stereoselektivität abgeleitet, da durch die erschwerte Addition des Osmium(VIII)-oxids und möglicherweise eine schnellere Hydrolyse potenziell auch der sogenannte *secondary cycle* seltener durchlaufen werden würde. Im *secondary cycle* wird bei Dihydroxylierungen ein zweites Alken-Molekül an Osmiumtetroxid addiert, wobei bei chiralen oder prochiralen Verbindungen häufig schlechtere Selektivitäten beobachtet werden (**Schema 107**).<sup>346</sup>



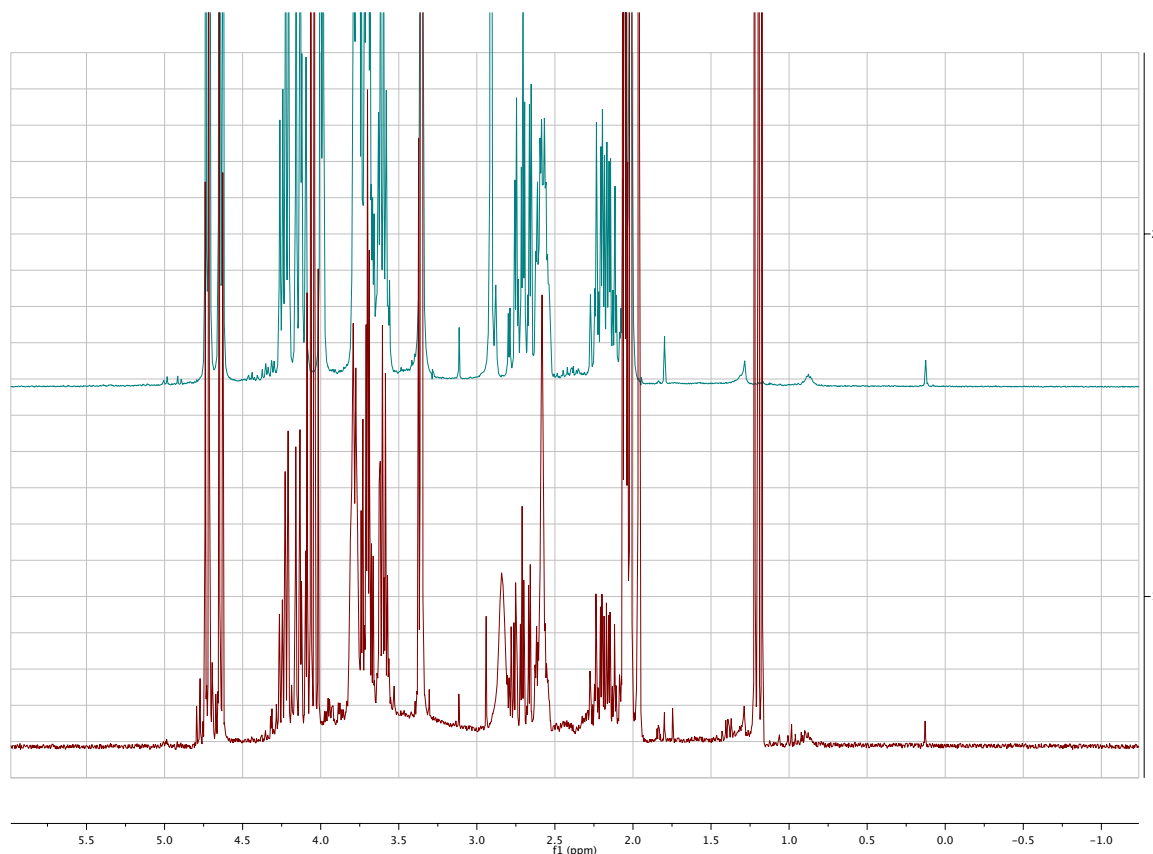
**Schema 107:** Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung mit primary und secondary cycle.

Erste Versuche zur Dihydroxylierung simpler Alkene unter sauren Bedingungen wurden bereits von Sharpless *et al.* durchgeführt. In diesen Versuchsreihen konnte gezeigt werden, dass insbesondere elektronenarme Alkene effizienter dihydroxyliert werden, wenn sie in einem *tert*-Butanol-Wasser-Gemisch unter sauren Bedingungen umgesetzt werden. Als bestes Additiv erwies sich laut Literatur Zitronensäure, da es die Disproportionierung von Osmium(VI) durch Chelatbildung unterband und damit einer Deaktivierung des Katalysators vorbeugte. Ähnlich gute Ergebnisse wurden allerdings auch erzielt, wenn der pH-Wert einfach zwischen 4 und 6 gehalten wurde.<sup>347</sup>

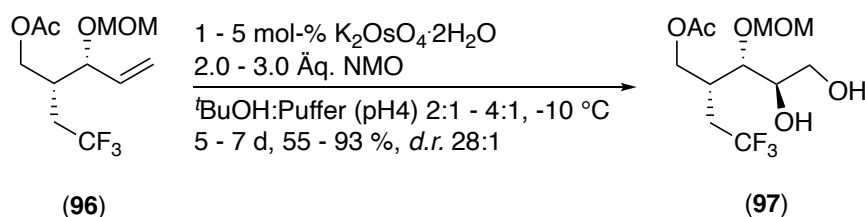
Basierend auf den eigenen Ergebnissen zur Dihydroxylierung mit verschiedenen Amin-Additiven, die die Reaktion zum Erliegen brachten, wurde der Allylether **96** schließlich in einem Gemisch aus zwei bis vier Volumenanteilen *tert*-Butanol und einem Volumenanteil Acetat-Puffer pH4 gelöst. Im Gegensatz zur Publikation von Sharpless *et al.* wurde keine Zitronensäure bzw. kein Citrat verwendet, da in den Versuchsreihen keine Diol enantioselektiv oder diastereoselektiv dargestellt wurden. Es konnte im Gegenteil sogar gezeigt werden, dass die Zugabe von Natriumcitrat zu einer Reaktionslösung, die Styrol und einen chiralen Amin-Liganden enthielt, die Stereoselektivität komplett aufhob. Dieses Resultat wurde auf die Koordination des Citrats zurückgeführt, die dazu führen soll, dass die Dihydroxylierung über einen Reaktionspfad ähnlich dem *secondary cycle* durchlaufen wird.<sup>347</sup> Da der Einfluss in Bezug auf chirale Allylalkohole unbekannt war und der überwiegende Einflussfaktor für hohe Ausbeuten der pH-Wert war, wurde mit Acetat-Puffer fortgefahren. Die Reaktion wurde bei -10 °C und mit 1-5 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat sowie NMO als Co-Oxidans durchgeführt und führte über 5 bis 7 Tage zu einer Ausbeute von 55 bis 93 % des gewünschten Diols **97** mit einem Diastereomerenverhältnis von mindestens 28:1, welches mittels <sup>19</sup>F-NMR ermittelt wurde. Es konnte jedoch auch bei hinreichend großen Ansätzen im Bereich von 40 mmol kein zweites Diastereomer isoliert und charakterisiert werden. Ausbeuteverluste waren unter optimalen Reaktionsbedingungen auf unvollständige Umsätze zurückzuführen. In Bezug auf die Pufferkapazität war darauf zu achten, dass diese nicht wesentlich 1 M überstieg und die Konzentration des Eduktes **96** bei 0.1 bis 0.3 M gehalten wurde, da sonst Nebenreaktionen zu beobachten waren, die allerdings nicht genau zugeordnet werden konnten. Fraglich war zunächst, ob die Stereoselektivität der Dihydroxylierung alleine Substrat-induziert war oder ob Parameter wie der pH-Wert einen Einfluss ausübten. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des unter sauren Bedingungen dargestellten Diols **96** und dem <sup>1</sup>H-NMR-Roh-Spektrum der Dihydroxylierung des Allylethers **95** unter Standard-Upjohn-Bedingungen zeigte, dass bis auf ein OH-Protonensignal bei 4.0 ppm die chemischen Verschiebungen der Produkte identisch waren. Zudem konnten bei

## 5. Eigene Ergebnisse

näherer Betrachtung des  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrums des Ansatzes, der unter klassischen Upjohn-Bedingungen durchgeführt wurde, auch Signale der terminalen  $\text{CH}_2$ -Gruppe eines zweiten Diastereomers bei 3.9 ppm gesehen wurden. Somit konnte eine pH-abhängige Umkehr der Diastereoselektivität ausgeschlossen werden (**Abb. 87, Schema 108**).



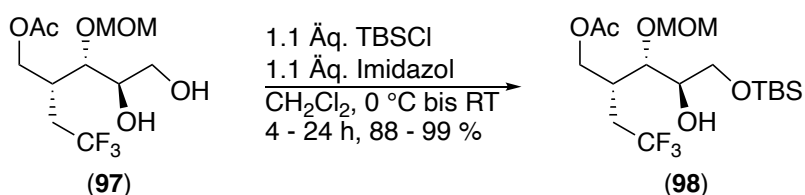
**Abb. 87:** Vergleich des  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrums der Upjohn-Dihydroxylierung (unten) mit dem unter sauren Bedingungen gewonnenen Produkt **96** (oben).



**Schema 108:** Dihydroxylierung des Alkens **96** unter sauren Upjohn-Bedingungen.

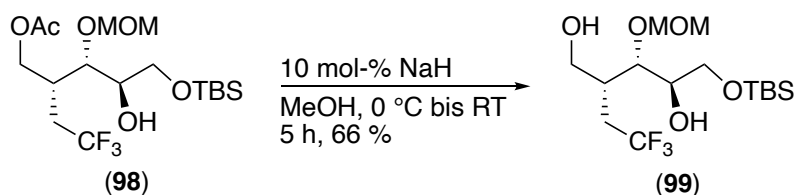
Die primäre Hydroxygruppe des Diols **97** konnte katalysiert durch Imidazol in Dichlormethan mit einer TBS-Schutzgruppe versehen werden. Die Ausbeute lag bei 88-99 %. Die Bildung von Nebenprodukten war insbesondere von der zugesetzten Menge des *tert*-Butyldimethylsilylchlorids sowie des Imidazols aber auch von der Reaktionstemperatur abhängig. Je geringer der Reaktandenüberschuss und je geringer die Temperatur, desto

selektiver verlief die Reaktion. Insgesamt wurden für hohe Ausbeuten des Silylethers **98** etwa vier bis 24 h veranschlagt (**Schema 109**).



**Schema 109:** TBS-Schätzung der primären Hydroxygruppe des Diols **97**.

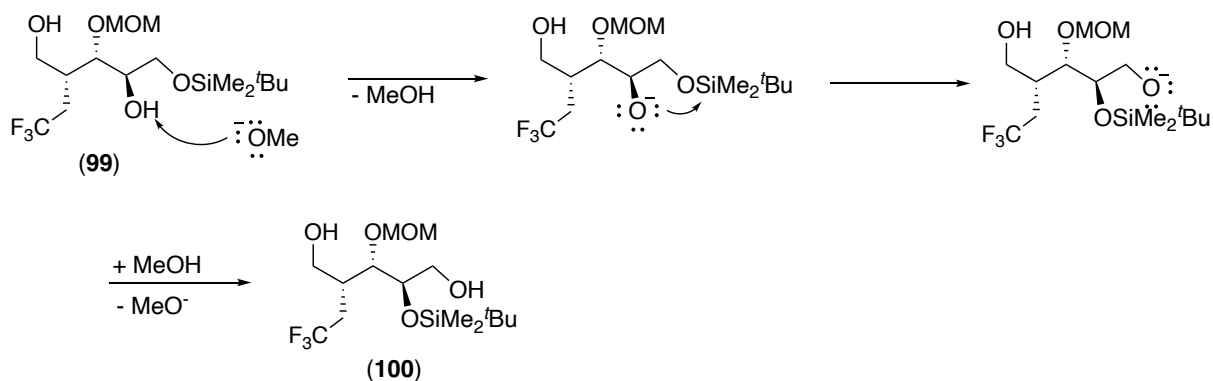
Für den weiteren Reaktionsverlauf musste die Acetylgruppe des Esters **98** abgespalten werden, um die primäre Hydroxygruppe anschließend in einen Aldehyd zu transformieren. Als geeignete Reagenzien, den Acetylesther zu spalten, wurden klassische Methoden mit Sauerstoffnucleophilen wie Natriummethanolat angesehen. Durch Zugabe von 10 mol-% Natriumhydrid in Methanol wurde *in situ* Natriummethanolat erzeugt. Entgegen der Erwartungen waren diverse Nebenprodukte mittels DC zu ermitteln. Die Abspaltung der Acetylgruppe des Esters **98** mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol gelang höchstens mit Ausbeuten von 66 % (**Schema 110**).



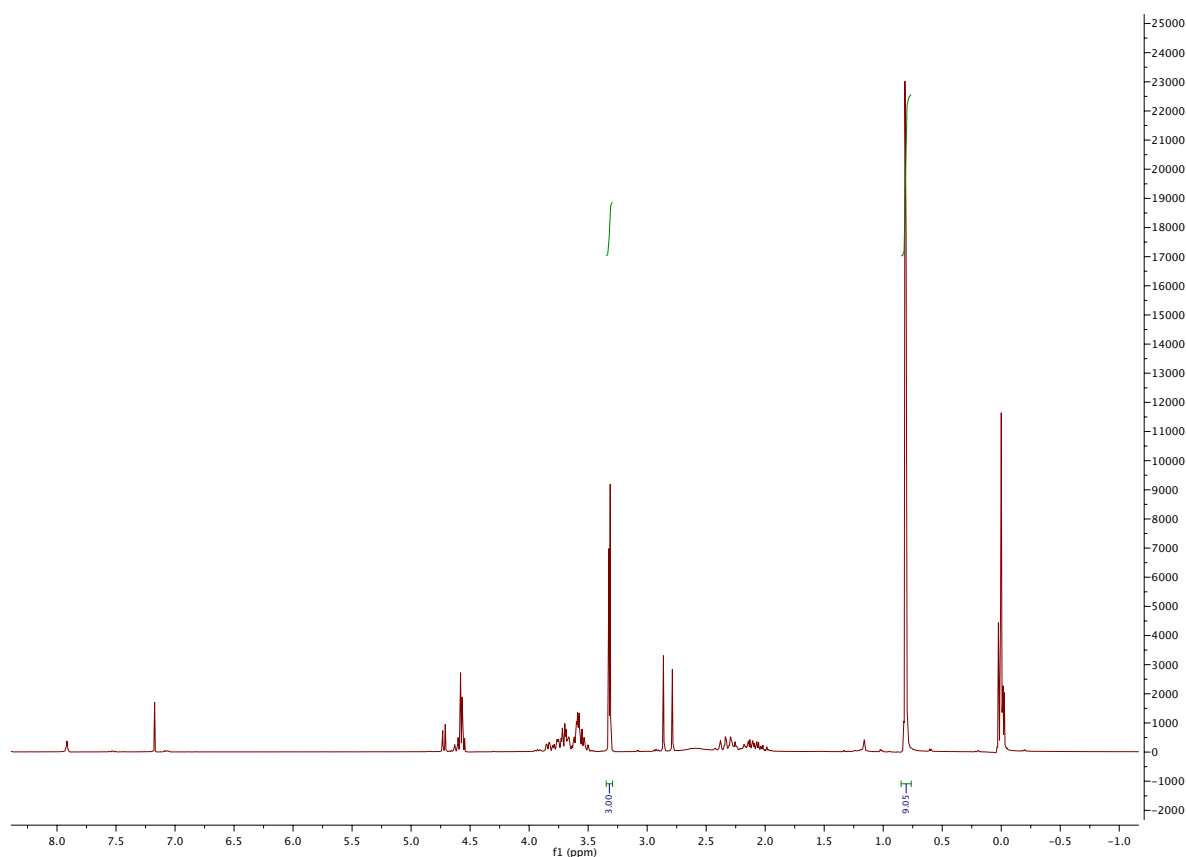
**Schema 110:** Spaltung des Acetesters **98** mittels Natriummethanolat.

Es waren bereits während der Reaktion dünnschichtchromatographisch einige Nebenprodukte zu identifizieren, die zunächst auf mögliche Umesterungsprodukte zurückgeführt wurden. Die Anzahl der Nebenprodukte nahm gemäß DC im Laufe der Reaktionszeit ab, stagnierte danach allerdings. In keinem Fall zeigte ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein Singulett bei 2.0 ppm mehr, welches auf eine Acetylgruppe hätte hindeuten können. Es wurde stattdessen die teilweise Entschätzung der silylgeschützten primären Hydroxygruppe des TBS-Ethers **99** in Betracht gezogen. Da die kombinierten Integrale der Methoxymethylgruppen jedoch noch in Übereinstimmung mit den Integralen der *tert*-Butylgruppen des Silylethers waren, wurde lediglich auf eine Wanderung der Silylschutzgruppe geschlossen (**Schema 111, Abb. 88**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 111:** Beispielhafte Silylgruppenwanderung unter basischen Bedingungen anhand von Silylether **99**.

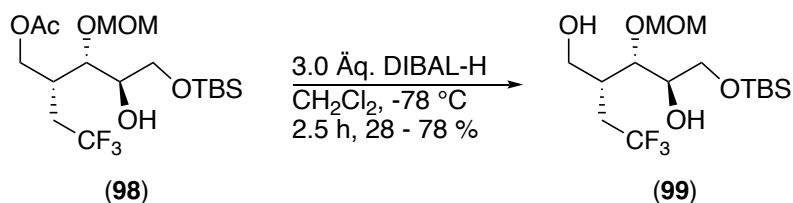


**Abb. 88:**  $^1H$ -NMR-Spektrum der Nebenproduktfraktionen der Methanolysen des Acetylesters **98**.

Nachdem bei den Lactonen **20** und **27** bereits die Erfahrung gemacht wurde, dass DIBAL-H möglicherweise schneller als Reduktionsmittel reagiert als es eine Hydroxygruppe deprotonieren kann, wurde ebenso eine reduktive Spaltung des Acetesters **98** in Betracht gezogen. Als Lösungsmittel wurde THF gewählt und die Reaktion mit drei Äquivalenten DIBAL-H durchgeführt. Im ersten Anlauf konnten bei dieser Reaktion mit 78 % höhere Ausbeuten erzielt werden als mit Natriummethanolat in Methanol. Ebenso war die Reaktionsdauer mit 2.5 h kürzer als bei der Methanolat-Variante. Die Ausbeute dieser Reaktion erwies sich jedoch insbesondere bei größeren Ansätzen als nicht reproduzierbar.

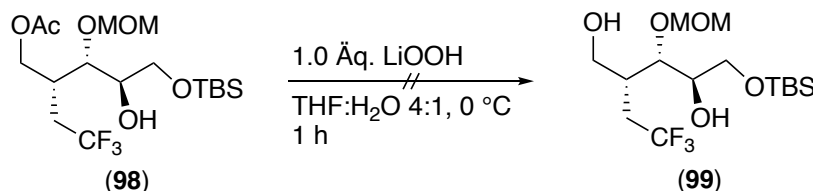
## 5. Eigene Ergebnisse

Konnten im unteren Millimol-Maßstab noch 78 % Ausbeute erzielt werden, sank die Ausbeute auf 28 % bei einer Ansatzgröße von 14 mmol (**Schema 112**).



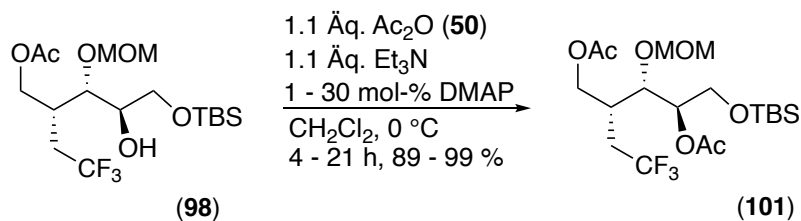
**Schema 112:** Spaltung des Acetylestere **98** mittels DIBAL-H.

Es konnte wie bei der Spaltung mittels Methanolat-Ionen eine zweite Fraktion isoliert werden, bei der es sich erneut um ein Gemisch an Nebenprodukten handelte, bei denen insgesamt die Integrale der *tert*-Butylgruppe und der Methylprotonen der Methoxymethylgruppe dem gewünschten Verhältnis entsprachen. Da die Nebenproduktbildung auf die Wanderung der Silylschutzgruppe, die durch stark basische Bedingungen und Deprotonierung von benachbarten Hydroxygruppen ermöglicht wird, zurückgeführt wurde, wurde statt Natriummethanolat auch Lithiumhydroperoxid als Reagenz zur Entschützung der primären Hydroxy-Funktion ausprobiert. Selbst die Verwendung des weniger basischen Hydroperoxid-Anions führte im selben Maße zur Nebenprodukt-Bildung. Prinzipiell sind sowohl Silylether als auch Acetylgruppen wanderungsfähig (**Schema 113**).<sup>348</sup>



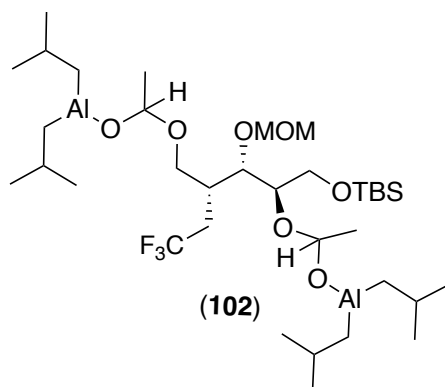
**Schema 113:** Spaltung des Acetylestere **98** mittels Lithiumhydroperoxid.

Um den Einfluss von Silylgruppenwanderungen auf die Nebenproduktbildung weiter zu untersuchen, wurde auch die zweite freie Hydroxygruppe des Alkohols **98** mit einer Acetylgruppe verestert. Mittels Reaktion in Dichlormethan mit DMAP als Katalysator und stöchiometrischen Mengen Triethylamin als Hilfsbase sowie Acetanhydrid (**50**) konnte der Diacetester **101** in Ausbeuten zwischen 89 und 99 % hergestellt werden. Eine Wanderung der TBS-Gruppe fand offensichtlich nicht statt (**Schema 114**).



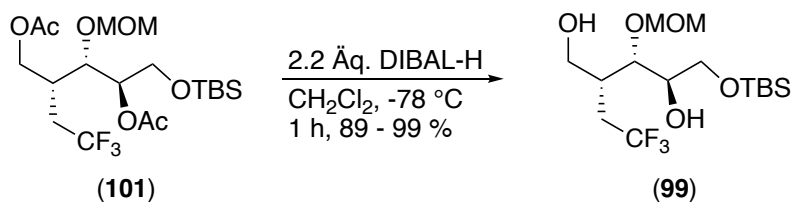
**Schema 114:** Acetyl-Schätzung der sekundären Alkohols **98**.

Da DIBAL-H in nicht-kordinierenden Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen zunächst an Ester addiert, diese tetraedrischen Addukte jedoch erst bei wässriger Aufarbeitung oder erhöhten Temperaturen bzw. in koordinierenden Lösungsmitteln zerfallen, wurde es als ideales Reagenz angesehen, um die Hydroxygruppen zu entschützen, eine Silylwanderung jedoch zu unterbinden (**Abb. 89**).



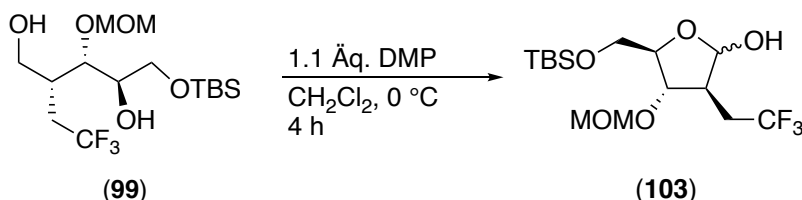
**Abb. 89:** Addukt aus zwei Äquivalenten DIBAL-H und Diacetester **101**.

Als ideale Bedingungen wurde eine Reaktion bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  in Dichlormethan angesehen. Um bei der wässrigen Aufarbeitung keine Hydroxid-Ionen zu erzeugen und damit möglicherweise eine Silylgruppenwanderung hervorzurufen, wurde nachdem das DC vollständigen Umsatz gezeigt hatte, das Reaktionsgemisch in verdünnte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung geschüttet. Um die Extraktion zu erleichtern wurden die ausgefallenen Aluminate mittels Kaliumnatriumtartrat komplexiert. Für hohe Ausbeuten war es entscheidend, dass die Reaktion zeitnah nach vollständigem Umsatz abgebrochen wurde. Es zeigte sich, dass bei zu langen Laufzeiten und zu hoher Temperatur erneut ein zweites Produkt entstand. Wurden diese Hinweise jedoch beachtet, konnte mittels Extraktion und Säulenchromatographie diesmal nur ein Produkt in Ausbeuten von bis zu 99 % isoliert werden (**Schema 115**).



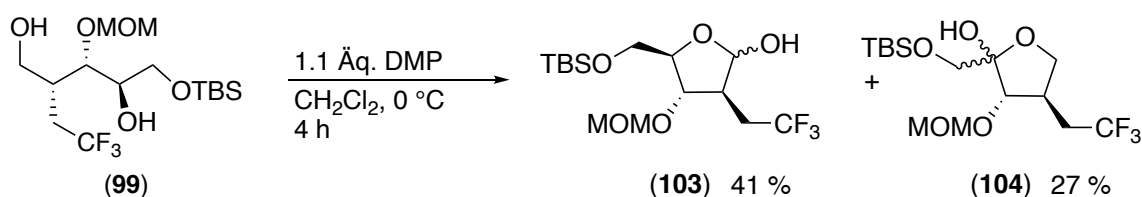
**Schema 115:** DIBAL-H-Reduktion der Acetylgruppen des Diesters **101**.

Schließlich wurde versucht mittels Dess-Martin-Periodinan den gewünschten Zucker **103** darzustellen. Es wurde vermutet, dass aufgrund der geringeren sterischen Hinderung am primären Alkohol eine bevorzugte Oxidation unter Bildung einer Aldose stattfinden würde (**Schema 116**).



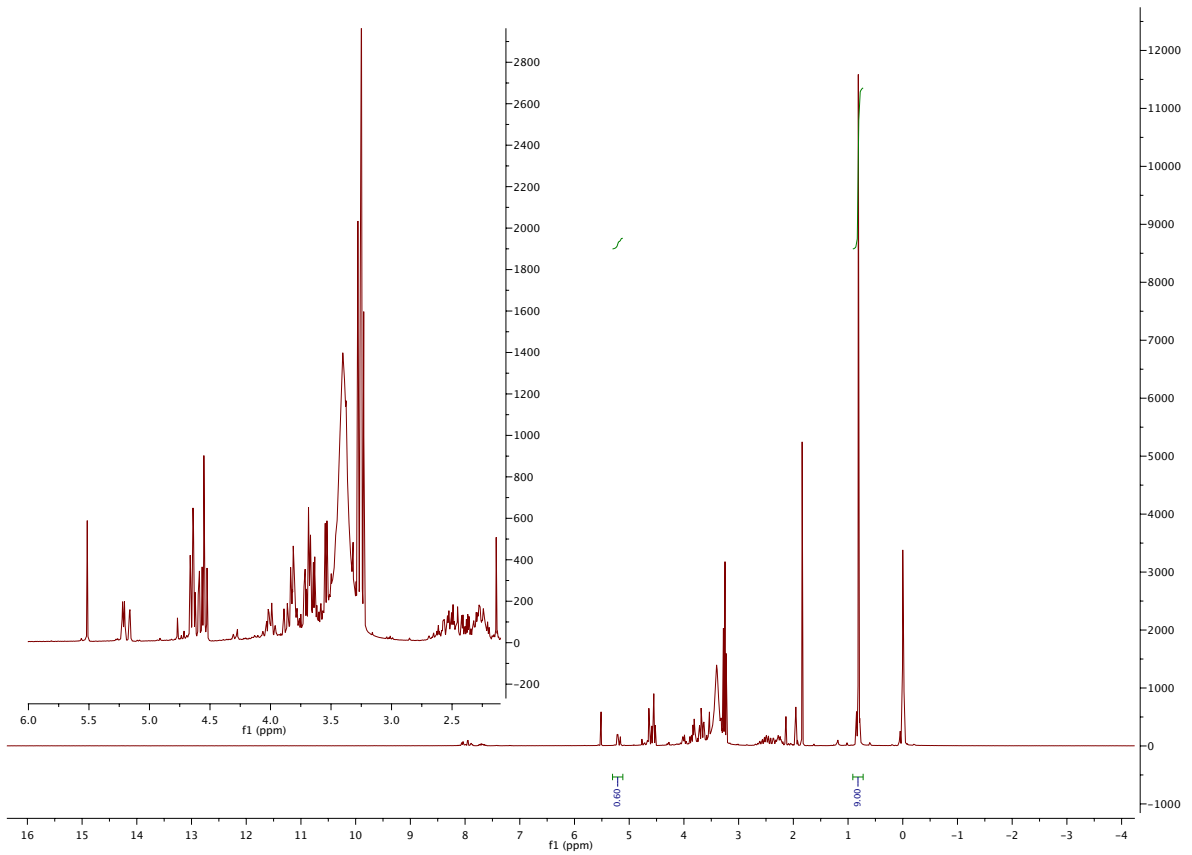
**Schema 116:** Geplante Dess-Martin-Oxidation des 1,4-Diols **99**.

Es wurde jedoch ein Produktgemisch gebildet, welches vermutlich zum einen auf die Oxidation des sekundären Alkohols **99** sowie die Oxidation der anomeren Hydroxygruppe nach der Lactolisierung zurückzuführen war. Die Rohausbeute betrug 68 %. Insgesamt wurden vier Hauptverbindungen gebildet, unter denen sich auch eine Aldose befindet, wie die Signale der anomeren Protonen bei 5.3 ppm bestätigten. Die Integrale beider Aldosen machten im Verhältnis zur *tert*-Butylgruppe der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe nur etwa 60 % aus (**Abb. 90**, **Abb. 91**). Des Weiteren wurden weder Edukt noch Lacton detektiert, was den Schluss zuließ, dass wirklich eine Ketose gebildet wurde und die Reaktionsraten nicht drastisch unterschiedlich sind (**Schema 117**). Weder mittels präparativer DC noch durch Säulenchromatographie konnten jedoch die beiden Produkte **103** und **104** rein isoliert werden.

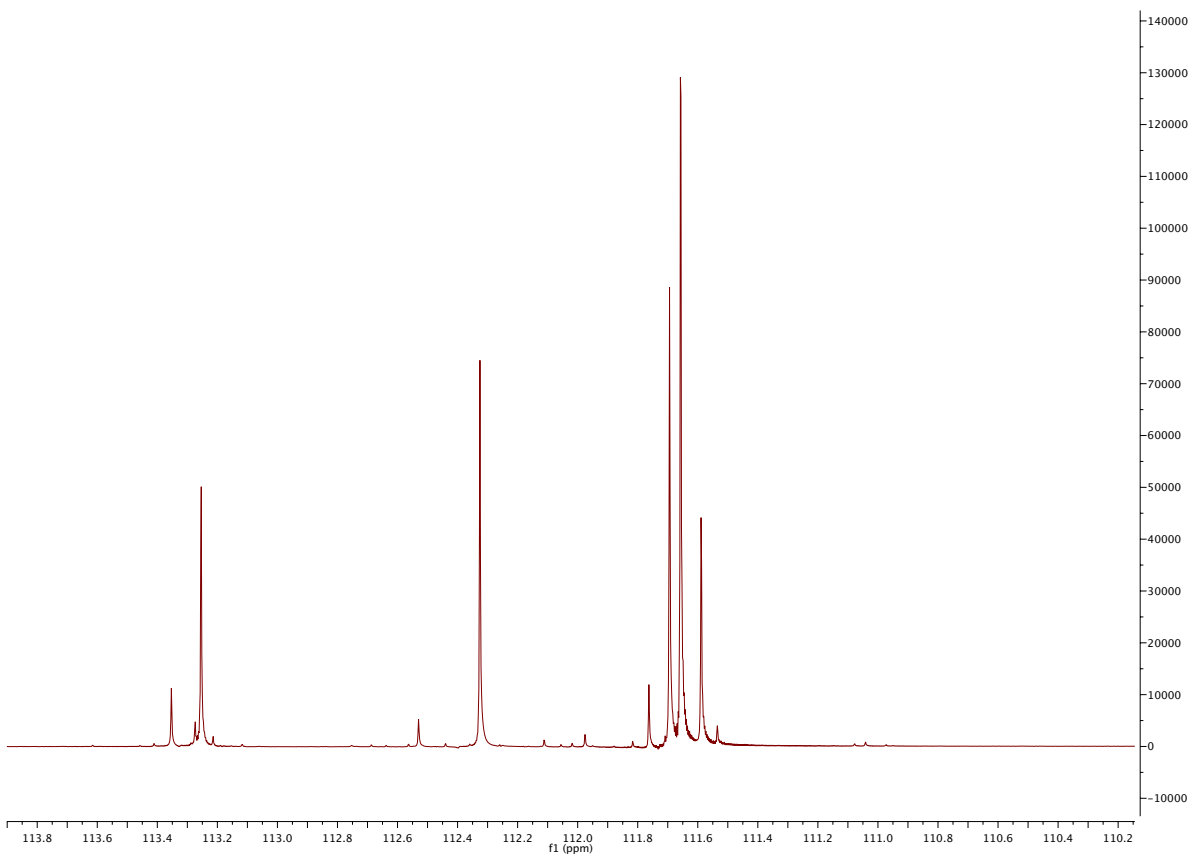


**Schema 117:** Oxidation des 1,4-Diols **99** unter Bildung der Aldose **103** und der Ketose **104**.

## 5. Eigene Ergebnisse

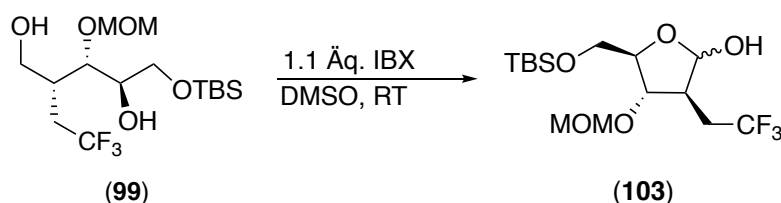


**Abb. 90:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Mischfraktion des Monosaccharids **103** und der vermuteten Ketose **104**.



**Abb. 91:**  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum der Mischfraktion der Monosaccharide **103** und der vermuteten Ketose **104**.

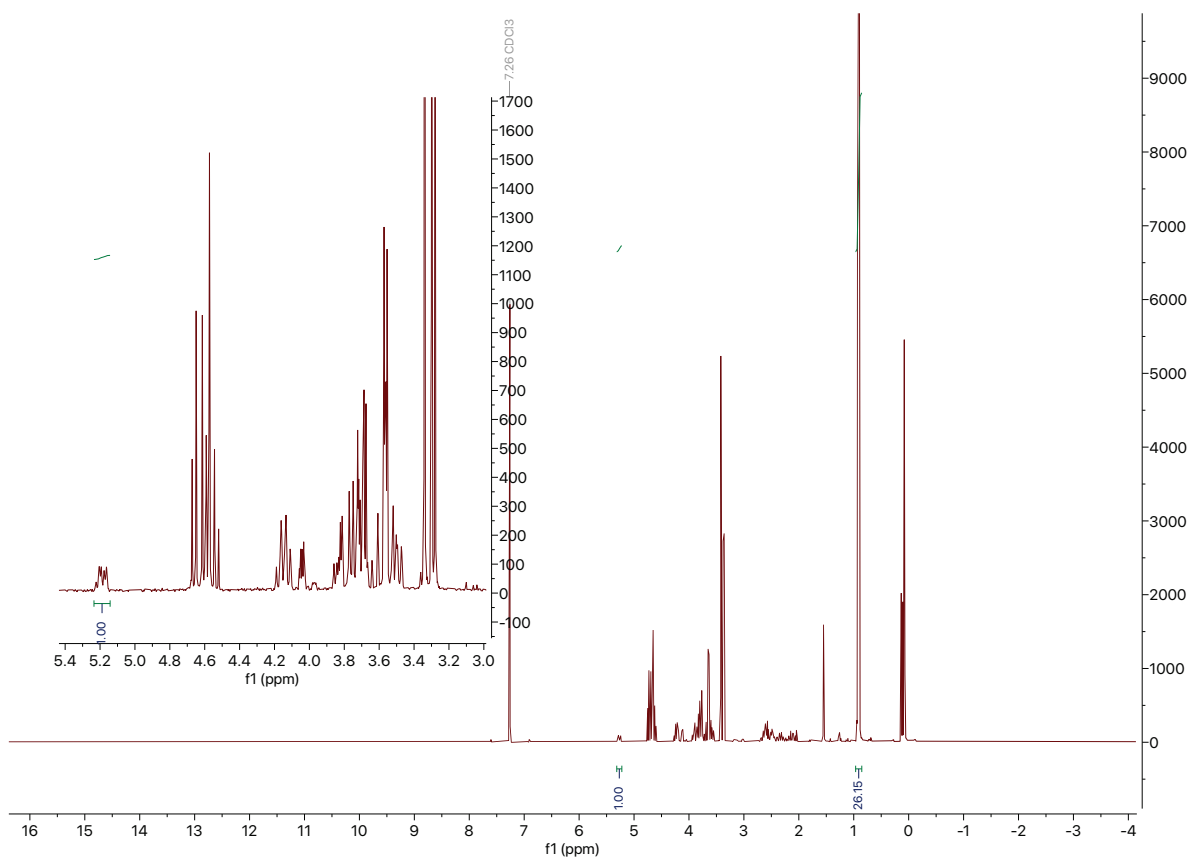
Eine Publikation von Corey *et al.* beschrieb die selektive Oxidation von 1,4-Diolen zu Lactolen durch IBX in DMSO. Dabei konnte mitunter gezeigt werden, dass selektiv primäre Alkohole in Gegenwart sekundärer oxidiert werden können. Ebenso wurde eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit dieser Reaktion beschrieben, wie sie zuvor auch bereits von Dess-Martin-Periodinan unter Verwendung eines zusätzlichen Äquivalents Alkohol oder Wasser beschrieben wurde.<sup>349,350,351</sup> Es wurde darauf gesetzt, dass bei der Oxidation des Diols **99** durch IBX Selektivität zu Gunsten der primären Hydroxygruppe gewonnen werden könnte, wie es bereits auch bei komplexeren Molekülen gelungen war (**Schema 118**).<sup>352</sup>



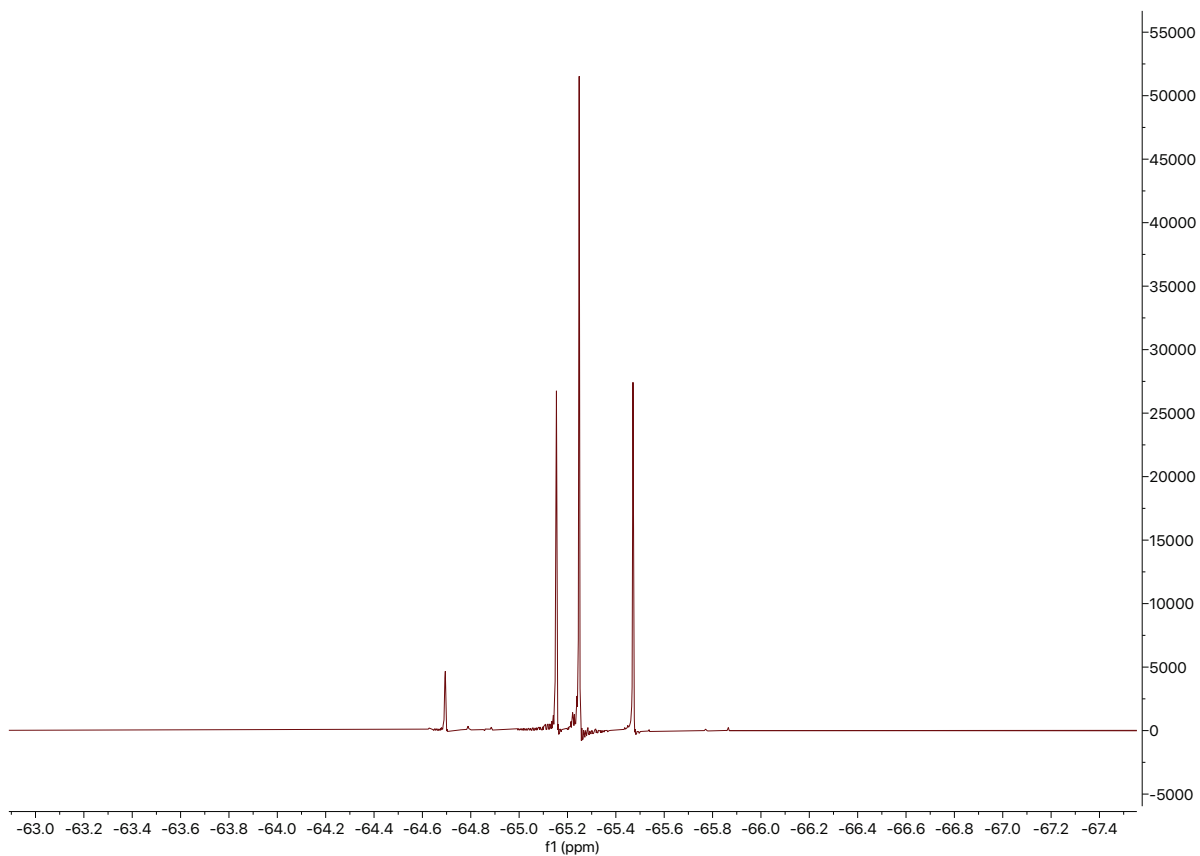
**Schema 118:** Geplante IBX-Oxidation des 1,4-Diols **99**.

Die Rohausbeute war mit 46 % zunächst mäßig. Da IBX mit einem  $pK_a$ -Wert von 6.65 in DMSO leicht sauer ist, wurde darauf geschlossen, dass die Ausbeute möglicherweise durch Nebenreaktionen vermindert wurde, die durch eine Spaltung des Silylethers oder der Methoxymethylgruppe des 1,4-Diols **99** ausgelöst wurden, auf die möglicherweise weitere unerwünschte Reaktionen folgten. Um dem Säure-Charakter von IBX entgegenzuwirken, wurde das Reaktionsgemisch mittels Natriumhydrogencarbonat in Substanz gepuffert. Zwar war die Rohausbeute mit 57 % höher als ohne Puffer, allerdings war die Reaktion nach 24 h immer noch unvollständig. Wurde dem Reaktionsgemisch Pyridin als Base zugesetzt, wurde kein Umsatz erzielt. Bei einem weiteren Ansatz wurde auf Hydrogencarbonat verzichtet und nach Reaktionsabbruch mittels Wasser das Reaktionsgemisch über 1 h rühren gelassen. Statt die Feststoffe abzufiltrieren wurde diesmal direkt mittels Dichlormethan extrahiert, was die Rohausbeuten auf bis zu 82 % erhöhte. Da die Ansätze insgesamt alle sehr klein waren, kann davon ausgegangen werden, dass die mitunter hohen Verluste nicht auf Nebenreaktionen, sondern auf Filtrationsverluste zurückzuführen waren. Erneut zeigte das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum Signale einer Aldose bei 5.2 ppm, wohingegen das  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum auf mehr als die beiden Epimere einer Aldose schließen ließ. Anhand des Verhältnisses des Integrals der anomeren Protonen zu dem Integral der *tert*-Butylgruppe des TBS-Ethers konnte darauf geschlossen werden, dass sich das Gemisch nur etwa zu einem Drittel aus der Aldose **103** zusammensetzte. (**Abb. 92, Abb. 93**). Da nicht nur ein doppelter Signalsatz zu erkennen war, der durch zwei Anomere zu erklären gewesen wäre, sondern sogar ein vierfacher Signalsatz, wurden weitere Versuche mit dem Produktgemisch durchgeführt.

## 5. Eigene Ergebnisse

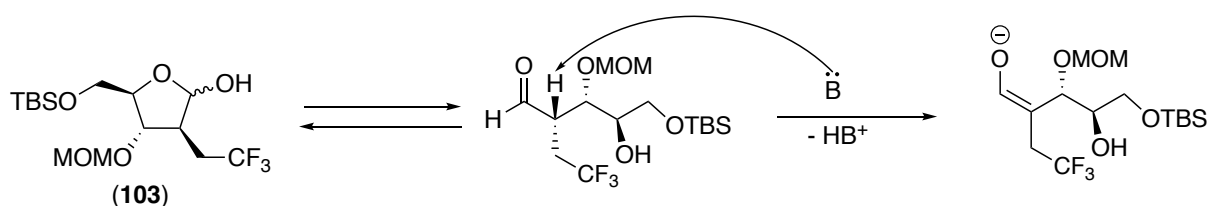


**Abb. 92:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Rohproduktes der IBX-Oxidation des 1,4-Diols **99**.



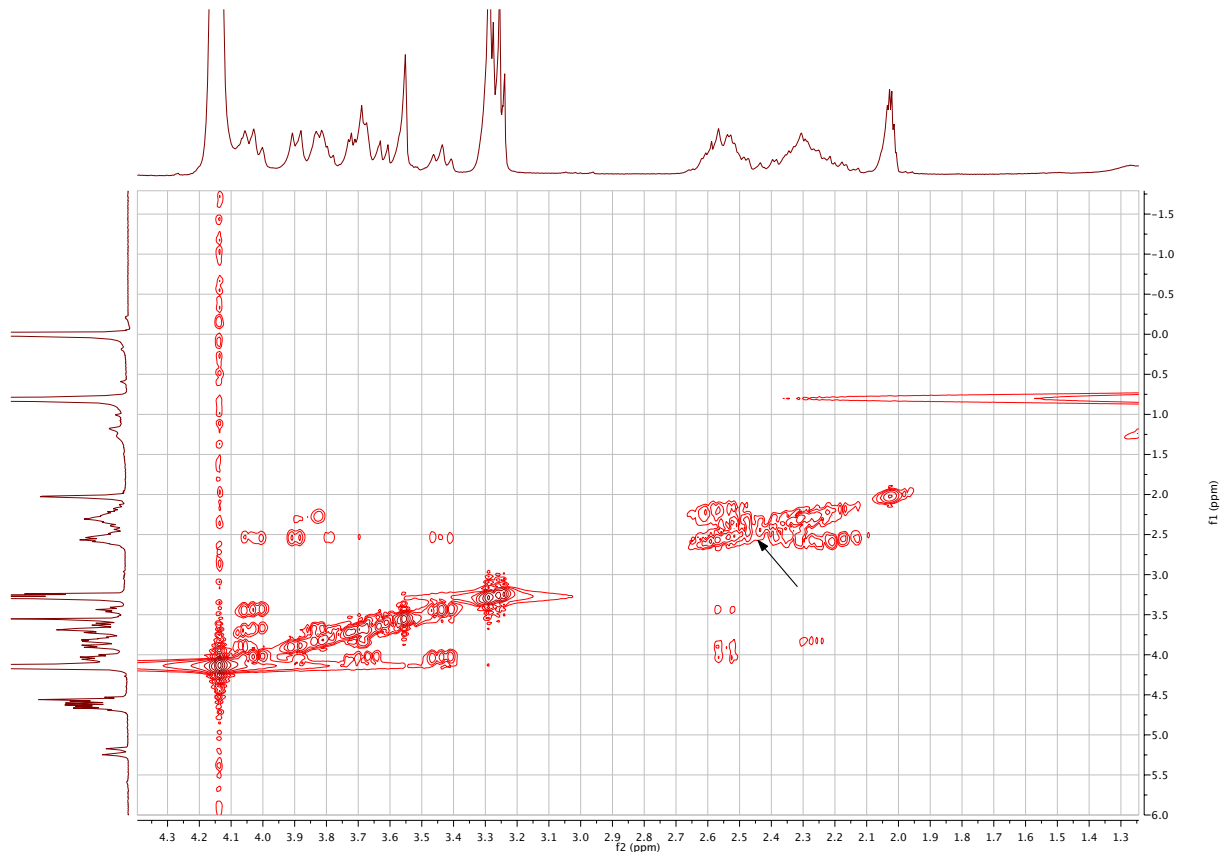
**Abb. 93:**  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum der Rohproduktes der IBX-Oxidation des 1,4-Diols **99**.

Da die Oxidation mittels IBX als selektiv für primäre Alkohole galt und die Reaktionsprodukte weder voneinander getrennt noch vollständig charakterisiert werden konnten, wurde mit dem Produktgemisch weitere Analytik durchgeführt, um andere Nebenreaktionen als die Bildung einer Ketose auszuschließen. Unter anderem wurde basierend auf den bisherigen Erfahrungen eine Epimerisierung der  $\alpha$ -Position untersucht, die möglicherweise zumindest in der offenkettigen Aldehyd-Form des Zuckers **103** ein Problem darstellt und über einen bestimmten Zeitraum Nebenreaktionen verursachen könnte (**Schema 119**).



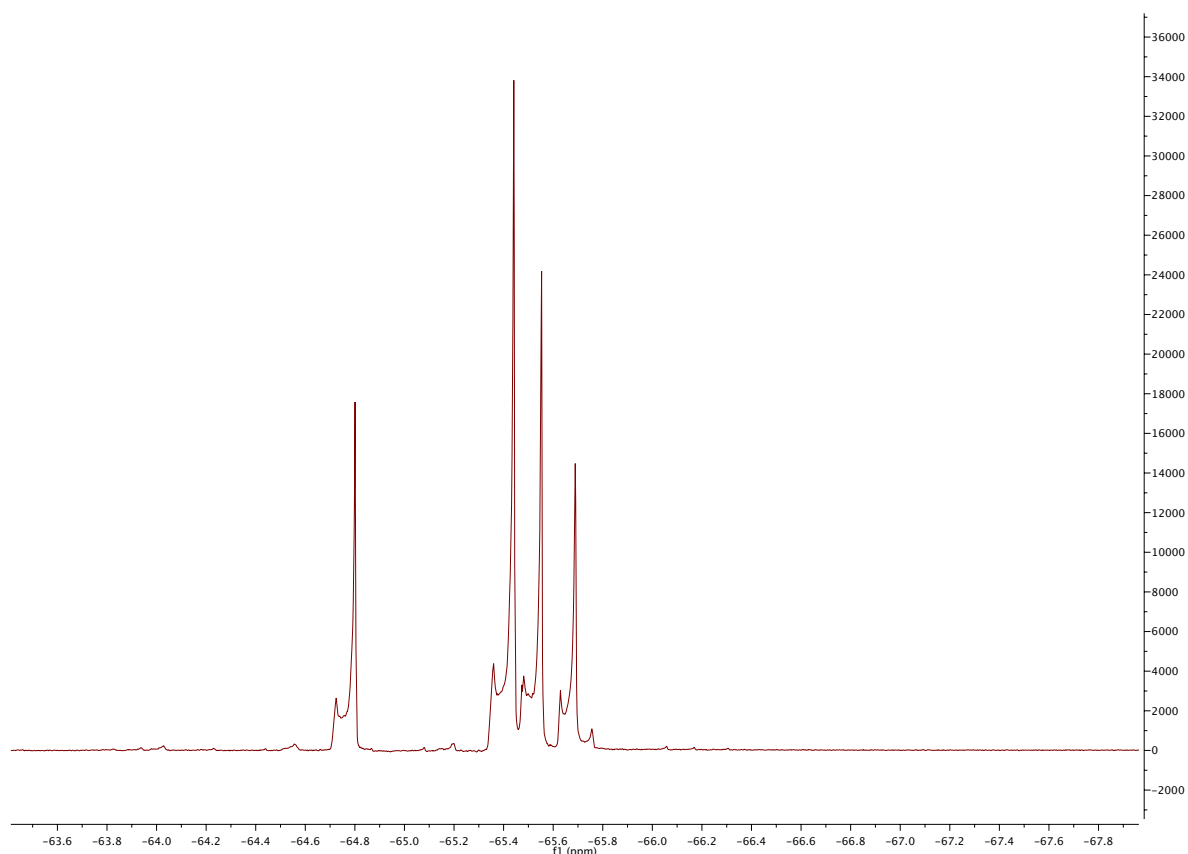
**Schema 119:** Gleichgewicht zwischen offenkettiger Form und Lactol-Form der Verbindung **103** sowie potenzielle Deprotonierung in der  $\alpha$ -Position.

Mittels COSY sollte ermittelt werden, ob nach einer gewissen Standzeit keine Korrelation zu dem  $\alpha$ -Proton mehr detektierbar war oder die Signale des anomeren Protons verschwanden. Es wurden zwei Ansätze durchgeführt: Die erste Probe wurde nach einer gewissen Standzeit in deuteriertem Aceton, dem Deuteriumoxid zugesetzt wurde, gemessen. Der zweiten Probe wurden neben Deuteriumoxid noch saures Kieselgel zugesetzt, um die bei der IBX-Oxidation herrschenden Bedingungen nachzuahmen, und wurde ebenso nach längerer Standzeit gemessen. Die Signale beider COSY-Spektren unterschieden sich nicht. Da sich in der untersuchten Probe zwei Verbindungen mit ähnlichen chemischen Verschiebungen für manche Gruppen befanden, waren einige Signale tendenziell breit, und eine eindeutige Zuordnung der Korrelationen fiel schwer. Da jedoch nach wie vor eine Korrelation zwischen der Trifluorethylgruppe und der  $\alpha$ -Position als erwiesen erschien, wurde ein Protonenaustausch und damit eine Epimerisierung ausgeschlossen (**Abb. 94**). Zusätzliche Sicherheit gab das <sup>19</sup>F-NMR, welches die Signale der Verbindungen mit unveränderten Integralen zeigte.



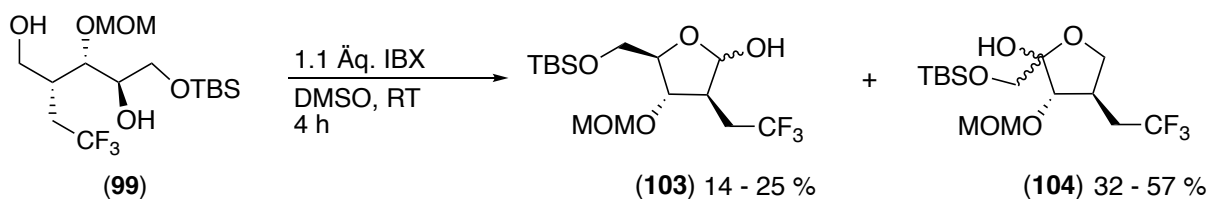
**Abb. 94:** COSY-Spektrum des Produktgemisches aus Aldose **103** und vermuteter Ketose **104**. Das  $\alpha$ -Proton (Pfeil) ist selbst nach längerer Stehzeit in Gemischen aus Aceton- $\text{d}_6$  und Deuteriumoxid zu erkennen.

Schließlich wurden noch Konformere des Pentoserings in Betracht gezogen, die jedoch mittels eines Koaleszenzversuchs ausgeschlossen werden konnten. Selbst bei erhöhter Temperatur waren nach wie vor vier Signale mit denselben Integralen wie bei Raumtemperatur im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zu erkennen. Allerdings war eine Verbreiterung der Signale zu erkennen (**Abb. 95**):



**Abb. 95:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Koaleszenzspektrum des Produktgemisches aus Aldose **103** und vermuteter Ketose **104**.

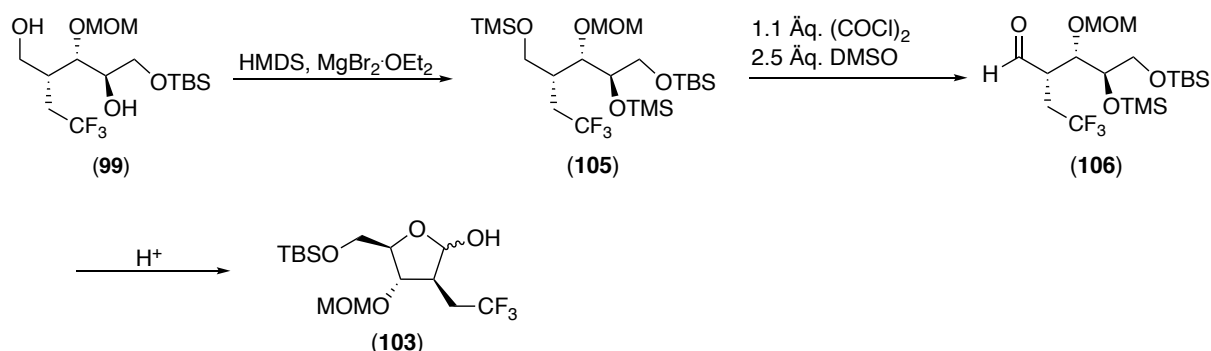
Die Ergebnisse der aufgenommenen Spektren in Bezug auf Korrelation bzw. Kopplung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, die Integrale der anomeren Protonen, die Anzahl der Fluorsignale, deren unveränderte Anzahl bei höheren Temperaturen sowie das identische Laufverhalten bei der Dünnschicht- bzw. Säulenchromatographie und schließlich das Vorhandensein einer sekundären Hydroxygruppe ließen nur den Schluss zu, dass durch Oxidation der sekundären Hydroxygruppe neben der Aldose **103** auch die Ketose **104** entstand (**Schema 120**). Die Ketose **104** hätte im Gegensatz zur Aldose **103** keine anomeren Protonen und wäre dadurch schwer mittels  $^1\text{H}$ -NMR insbesondere in einem Produktgemisch zu detektieren. Da die beiden Verbindungen nicht mittels Säulenchromatographie trennbar waren, musste ein neuer Ansatz gefunden werden, um die Regioselektivität der Reaktion zu Gunsten der Aldose zu beeinflussen.



**Schema 120:** IBX-Oxidation des 1,4-Diols **99**.

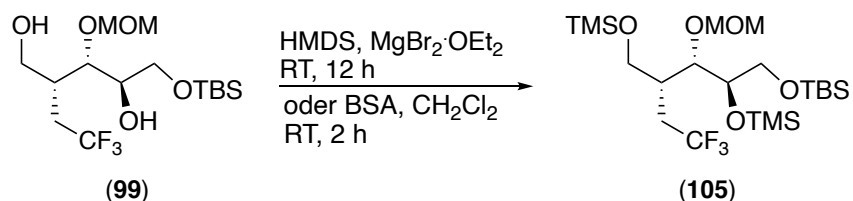
## 5. Eigene Ergebnisse

Um das Problem der Regioselektivität zu umgehen, sollten zunächst beide Hydroxygruppen des 1,4-Diols **99** mit TMS-Gruppen versehen werden. Unter Swern-Bedingungen können primäre TMS-Ether zu Aldehyden oxidiert werden ohne dass sekundäre Trimethylsilylether reagieren.<sup>343,353</sup> Eine Epimerisierung des gewonnenen Aldehyds sowie die als Nebenreaktion potenziell auftretende Eliminierung der Methoxymethyl-Schutzgruppe sollte unter Verwendung einer sterisch anspruchsvollen Base wie Diisopropylethylamin bei tiefen Temperaturen unterbunden werden. Vor diesem Hintergrund erschien die Schützung des sekundären Alkohols mit einer Trimethylsilylgruppe als ebenso sinnvoll, da TMS-Ether bereits unter sehr milden Bedingungen zerfallen und erwartet wurde, dass das Lactol **103** im Gegensatz zu Aldehyd **106** stabil war (**Schema 121**).



**Schema 121:** Synthesestrategie zur Gewinnung des Lactols **103**.

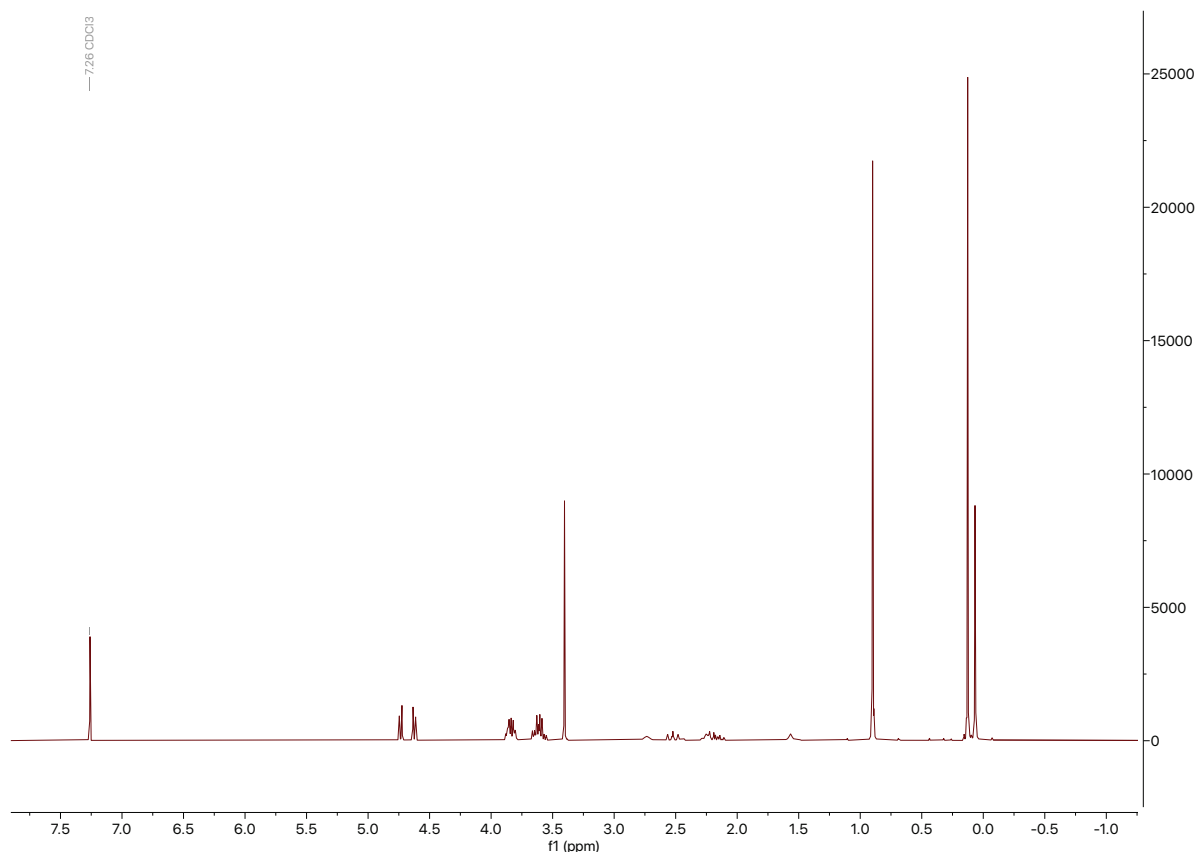
Neben der Methode mittels Magnesiumbromid-Diethyletherat und HMDS als Lösungsmittel eine Silylierung zu erreichen wurde auch *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid als klassisches Derivatisierungsmittel der Massenspektrometrie eingesetzt. Im Gegensatz zur Reaktion mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid, in der als schwer abzutrennendes Nebenprodukt Acetamid gebildet wurde, entstanden bei der Verwendung von HMDS neben dem Bis(trimethylsilyl)ether **105** nur flüchtige Nebenprodukte, wobei Magnesiumbromid-Diethyletherat abfiltriert werden konnte. Eine möglichst hohe Reinheit war entscheidend, da das Roh-Produkt **105** für die nächste Reaktion eingesetzt wurde (**Schema 122**).



**Schema 122:** TMS-Schützung beider Hydroxy-Funktionen des Diols **99**.

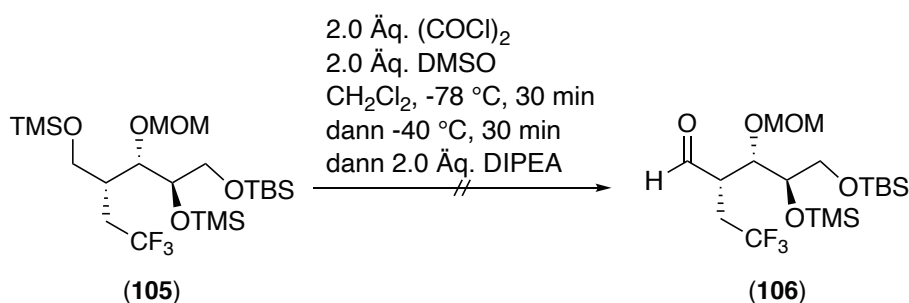
## 5. Eigene Ergebnisse

Die Rohausbeute der Reaktion lag bei 99 % und das Produkt **105** konnte in hoher Reinheit isoliert werden, wie die Betrachtung des  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrums zeigte (**Abb. 96**). Es ist deutlich zu erkennen, dass neben den zu erwartenden Signalen der TBS-Gruppe sowie des Polyalkohol-Gerüsts mit der Trifluorethylgruppe keine weiteren Signale zu erkennen sind.



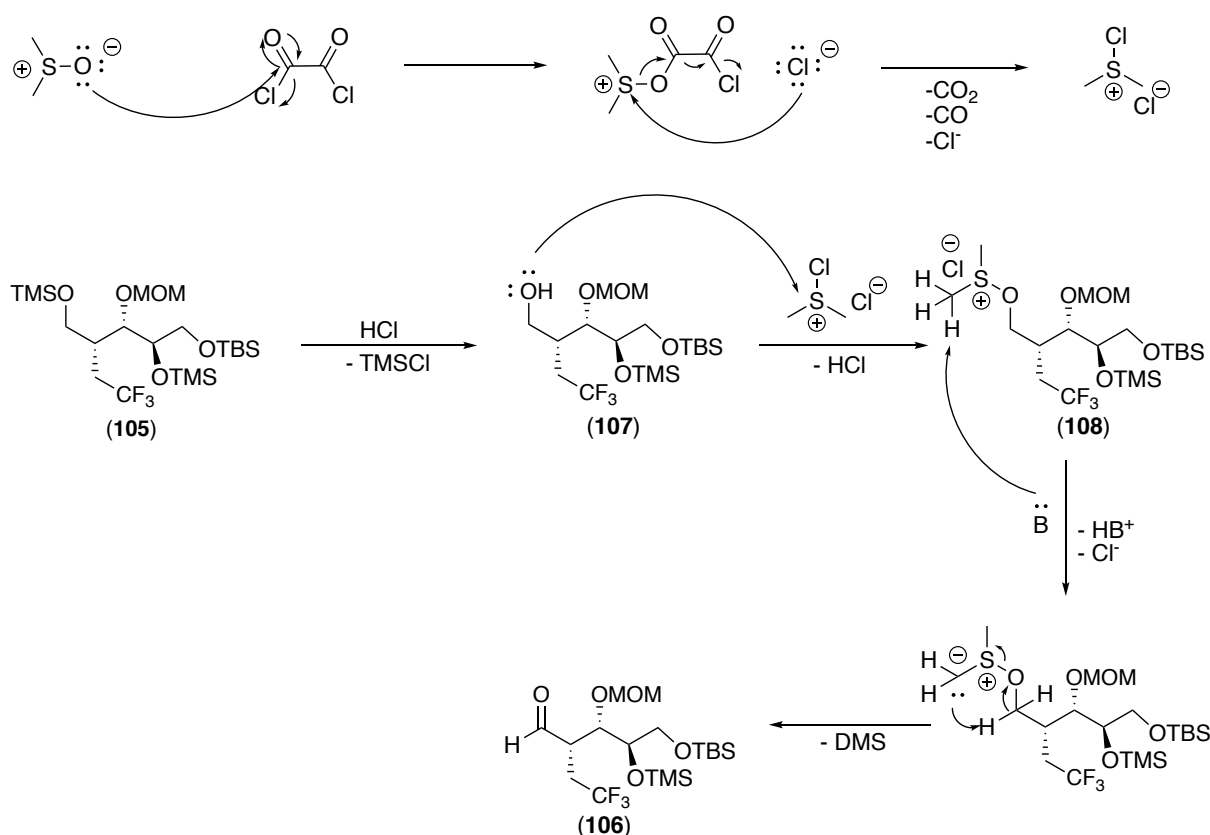
**Abb. 96:**  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum des Trisilyl ethers **105**.

Erste Versuche der Swern-Oxidation des primären Trimethylsilyl ethers **105** scheiterten gänzlich. Obwohl sogar zwei Äquivalente veranschlagt wurden, war das Sulfonium-Ion anscheinend trotz einer Aktivierungszeit von mindestens einer halben Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , der eine weitere bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  über eine halbe Stunde folgte, nicht in der Lage, den primären TMS-Ether **105** zu spalten und auch nicht zu Aldehyd **106** zu oxidieren (**Schema 123**).



**Schema 123:** Swern-Oxidation des primären TMS-Ethers **105**.

In keinem Fall wurde Produkt **106** isoliert bzw. nur Anteile des eingesetzten Eduktes **105**. Es wurde spekuliert, ob möglicherweise Spuren von Chlorwasserstoff mit dem Edukt **105** Nebenreaktionen eingehen. Da das DC allerdings andeutete, dass keine Reaktion erfolgte, wurde dieser Erklärungsansatz verworfen. Es wurde in Betracht gezogen, dass eventuell das Sulfonium-Ion von sich aus nicht in der Lage ist, einen Trimethylsilylether bei tiefen Temperaturen zu spalten. Möglicherweise geht der Aktivierung des primären Alkohols eine Entschützung des Trimethylsilylethers durch Säurespuren in Oxylalchlorid voraus, sodass nach einer gewissen Zeit freie Hydroxygruppen vorliegen, die aktiviert werden können (**Schema 124**).

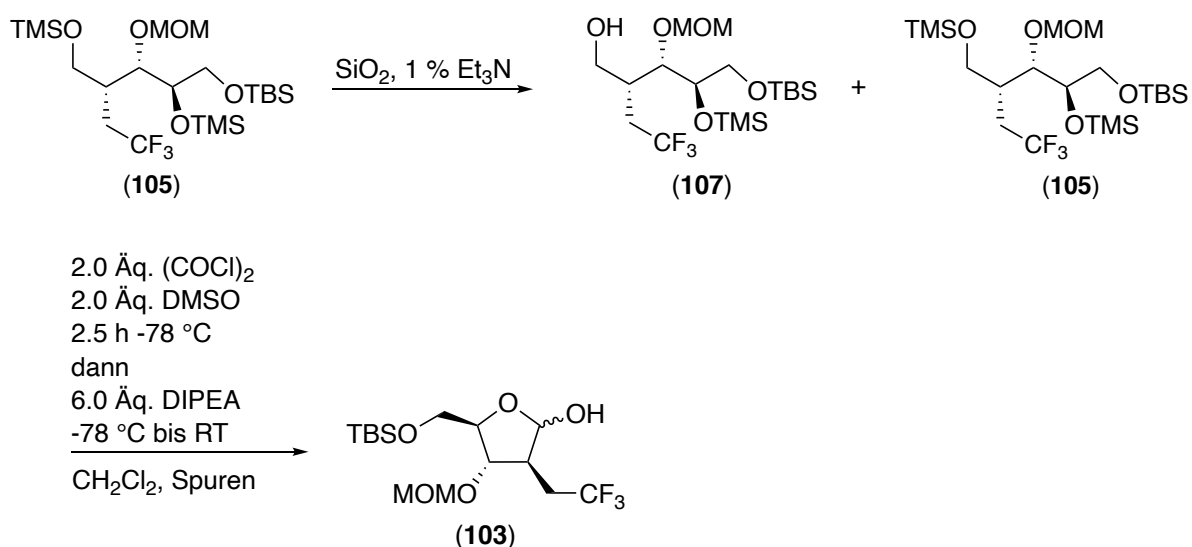


**Schema 124:** Postulierter Mechanismus für die Aktivierung des primären TMS-Ethers **105** und anschließende Oxidation.

Da das bei der Entschützung des primären TMS-Ethers **105** verbrauchte Proton nach der elektrophilen Addition des Sulfonium-Ions an den Alkohol wieder frei wird, kann sich dieses Phänomen bei ausreichend langer „Aktivierungszeit“ auf sämtliche Edukt-Moleküle übertragen, sodass schließlich bei Gabe einer Base vollständiger Umsatz erreicht wird. Da allerdings auf eine hohe Reinheit der Ausgangsverbindungen geachtet wurde und

## 5. Eigene Ergebnisse

Oxalylchlorid nur schwer reproduzierbar mit Spuren von Salzsäure versetzt werden konnte, wurde stattdessen eine Entschützung des primären Silylethers **105** über saures Kieselgel versucht. Wurde das Roh-Produkt **105** der Di-TMS-Schützung direkt auf das Kieselgel aufgetragen, konnte nur das 1,4-Diol **99** isoliert werden. Wurde die Säule jedoch mittels Triethylamin deaktiviert sowie dem Laufmittel 1 % Triethylamin zugesetzt, konnte mitunter ein 2:1-Gemisch des Di-TMS-Ethers **105** sowie des primären Alkohols **107** isoliert werden. Wurde dieses Gemisch einer Swern-Oxidation unterzogen, wurden nur geringe Mengen des gewünschten Zuckers **103** gebildet (**Schema 125**).



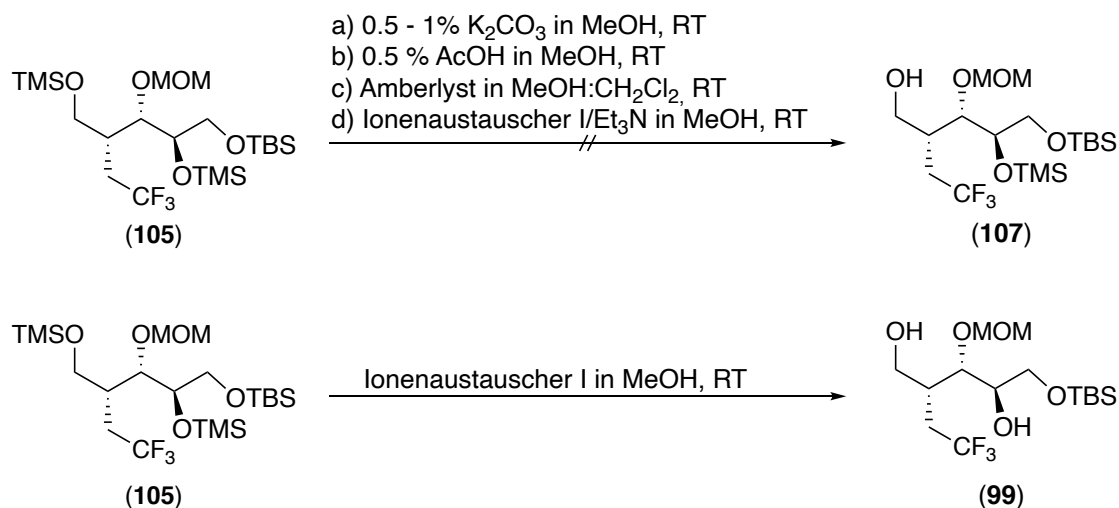
**Schema 125:** Entschützung des primären TMS-Ethers **105** mittels deaktiviertem Kieselgel und Oxidation des Produktgemisches aus primärem Alkohol **107** und Di-TMS-Ether **105**.

Es waren insbesondere im <sup>19</sup>F-NMR einige Nebenprodukte zu detektieren, was vermutlich auf die Säureempfindlichkeit der Silyl-Schutzgruppen zurückzuführen war. Wurde der Reaktionsmischung unmittelbar nach der Zugabe des Rohproduktes Diisopropylethylamin zugesetzt, nahm die Bildung von Nebenprodukten drastisch ab. Die Zielverbindung konnte jedoch auch diesmal nur in Spuren isoliert werden. Dafür wurden nach säulenchromatographischer Trennung zu ca. 30 % der primäre Alkohol **107** und zu ca. 60 % das Edukt **105** isoliert. Gemäß Barros *et al.* sind weitere Untersuchungen nötig, um den Mechanismus der oxidativen Spaltung von TMS-Ethern zu klären. Forschungsergebnisse an primären sowie sekundären Octanol-Derivaten deuten jedoch daraufhin, dass sekundäre Trimethylsilylether schneller oxidiert werden als primäre und dass die selektive Oxidation nach Spur *et al.*<sup>343</sup> der größeren Säurelabilität von primären TMS-Ethern und der höheren Reaktivität von Alkoholen in Swern-Oxidationen gegenüber Silylethern zu Grunde liegt.<sup>354</sup> Diese Befunde deckten sich teilweise mit den eigenen Ergebnissen der Swern-Oxidation, da

## 5. Eigene Ergebnisse

bei direkter Zugabe von Base zu Reaktionsansätzen, die signifikante Mengen an Di-TMS-Ether **105** enthielten, kaum Umsatz erzielt wurde.

Um die Swern-Oxidation selektiver und zudem zuverlässiger ablaufen zu lassen wurde nach Methoden gesucht, um selektiv primäre Trimethylsilylether zu entschützen. Versuche mit Kaliumcarbonat oder Essigsäure in trockenem Methanol lieferten undefinierte Produktgemische. Ebenso konnten keine definierten Produkte isoliert werden, wenn Ionenaustauscher-Harze wie Amberlyst in Methanol verwendet wurden. Während bei Amberlyst undefinierte Produktverteilungen wie bei Essigsäure oder Kaliumcarbonat in Methanol erzielt wurden, folgte bei der Verwendung von Ionenaustauscher I eine vollständige Entschützung zu Diol **99**.<sup>355</sup> Wurde Ionenaustauscher I mit Triethylamin gepuffert, kam die Reaktion vollständig zum Erliegen (**Schema 126**).

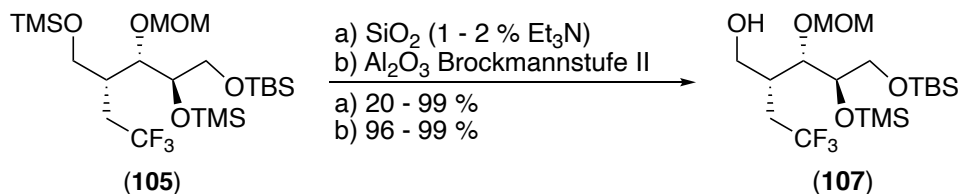


**Schema 126:** Entschützungsversuche zur Darstellung des primären Alkohols **107**.

Die besten Resultate bei der selektiven Entschützen des primären Trimethylsilylethers brachte zunächst die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel 60 mit 1-2 % Triethylamin im Laufmittel. Neben dem Edukt **105** konnten dabei bis zu 20 % des primären Alkohols **107** isoliert werden, wobei diese Resultate nicht immer reproduzierbar waren. Wurde der Triethylamin-Anteil am Laufmittel jedoch weiter gesenkt, wurden neben der Zielverbindung **107** und dem Edukt **105** auch größere Anteile des Diols **99** isoliert. In einem Einzelfall konnte durch Deaktivierung mittels Triethylamin der primäre Alkohol **107** durch Säulen über Kieselgel 60 zu 99 % isoliert werden. Schließlich konnte die Verbindung **107** reproduzierbar in Ausbeuten von 96-99 % in Bezug auf das Diol **99** isoliert werden, wenn statt Kieselgel neutrales Aluminiumoxid der Brockmann-Stufe II verwendet wurde und die Verbindung **105** in einem unpolaren Laufmittel wie *n*-Hexan aufgetragen wurde. Der Trisilylether **105** wurde für eine bis zwei Stunden auf der stationären Phase belassen und

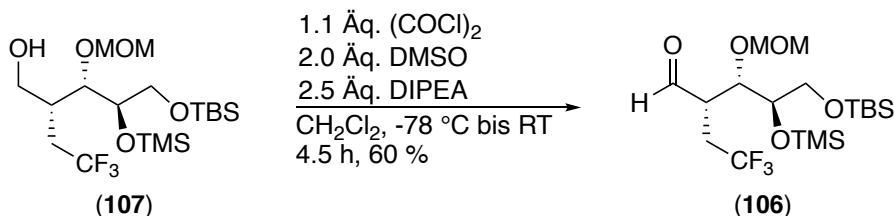
## 5. Eigene Ergebnisse

schließlich über einen Gradienten mit steigendem Ethylacetat-Anteil von der Säule gespült. Für den Erfolg der Reaktion war es entscheidend, dass die stationäre Phase entgegen der Literatur nicht zusammen mit dem Trisilylether **105** in *n*-Hexan gerührt, sondern säulenchromatographisch mit dem Aluminiumoxid umgesetzt wurde.<sup>356</sup> Es zeigte sich, dass insbesondere bei zu geringem Durchmesser der Säule oder zu geringen Mengen an stationärer Phase mitunter das Produkt **107** noch mit Spuren des Di-TMS-Ethers **105** verunreinigt war (**Schema 127**).



**Schema 127:** Entschützung des primären TMS-Ethers **105**.

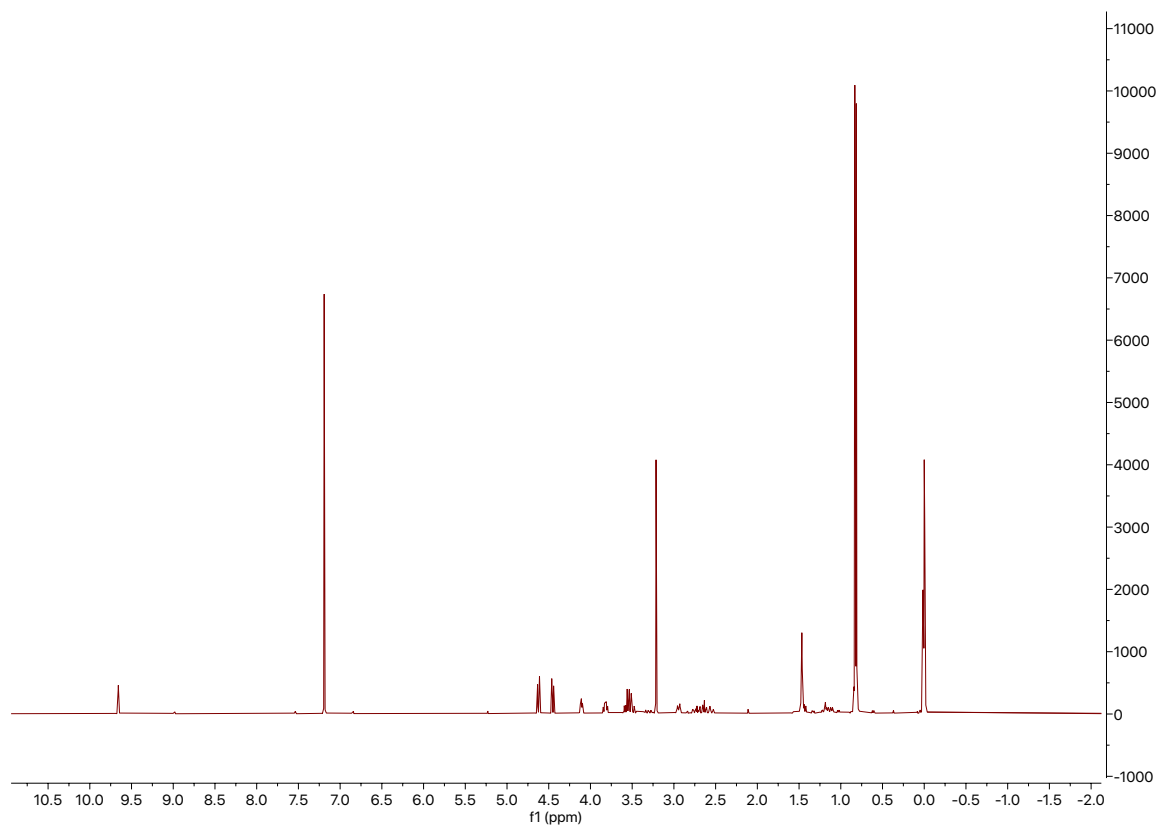
Durch die nachfolgende Swern-Oxidation des primären Alkohols **107** konnte zunächst nur der Aldehyd **106** gewonnen werden, wie das Singulett bei 8.1 ppm zeigte (**Schema 128**, **Abb. 97**, **Abb. 98**).



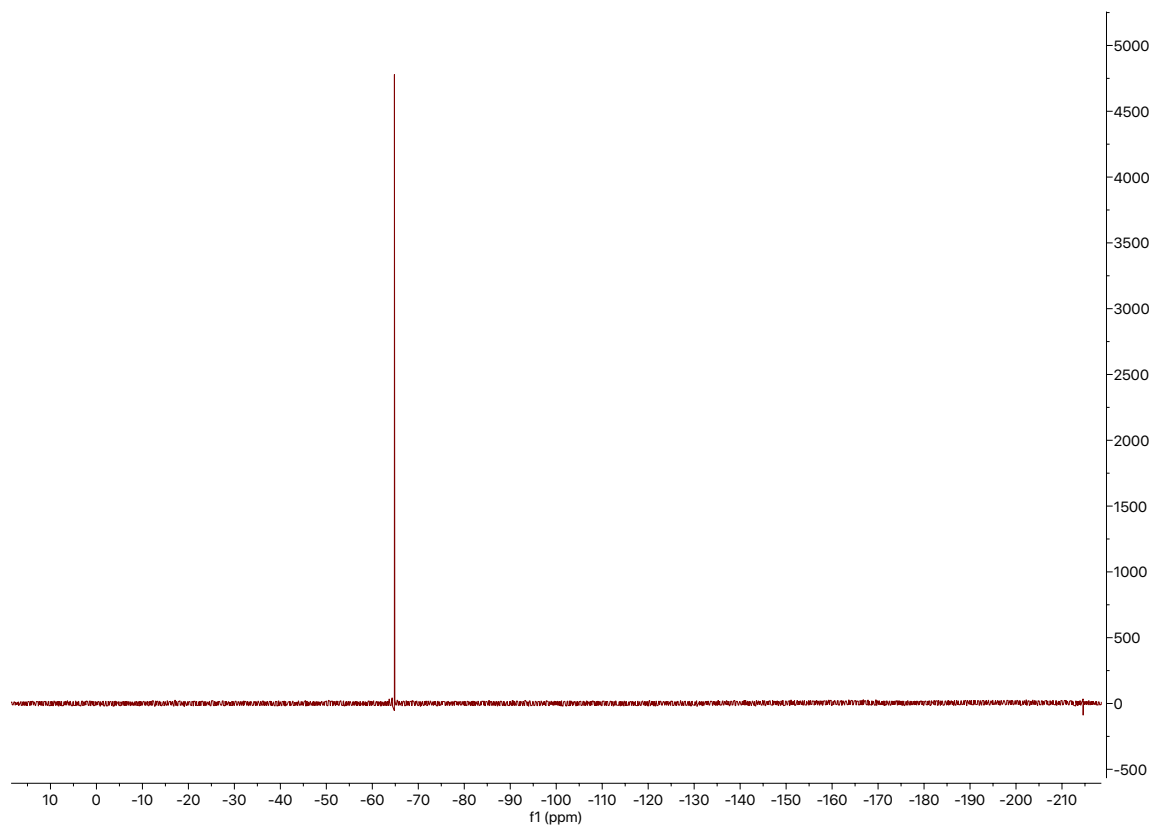
**Schema 128:** Swern-Oxidation des primären Alkohols **107** zu Aldehyd **106**.

## 5. Eigene Ergebnisse

---

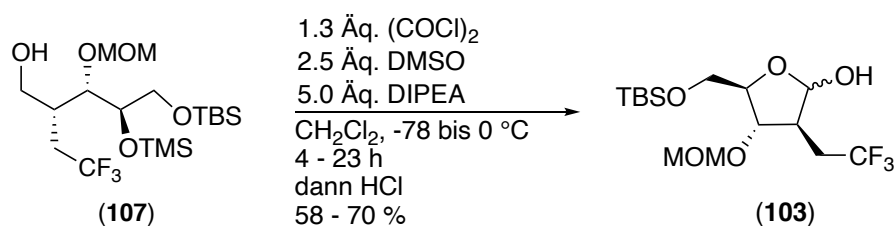


**Abb. 97:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 106.



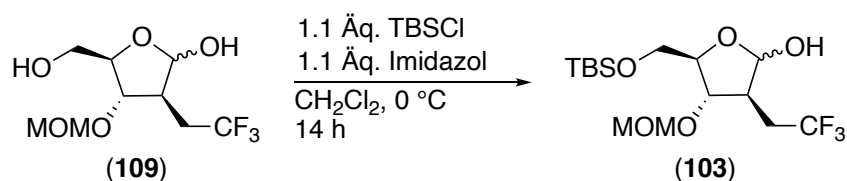
**Abb. 98:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 106.

Der Aldehyd **106** cyclisierte zum Lactol **103**, wenn die Hünig-Basis durch Zugabe von stöchiometrischen Mengen Salzsäure protoniert sowie der sekundäre TMS-Ether **106** hydrolysiert wurde. Es war umso bemerkenswerter, dass der Aldehyd **106** verhältnismäßig lagerungsstabil war und isoliert werden konnte, da bei früheren Oxidationsversuchen das Ausbleiben der Mutarotation einen E1<sub>cb</sub>-Mechanismus förderte. Vermutlich wurde mit der Verwendung der sterisch anspruchsvollen Hünig-Basis und dem Auswaschen derselben bei tiefen Temperaturen mit verdünnter Salzsäure nach erfolgter Reaktion die idealen Bedingungen gefunden, um einerseits einen E1<sub>cb</sub>-Mechanismus zu unterdrücken und um andererseits eine milde Cyclisierung zur Aldose **103** zu erreichen. Die Hydrolyse des sekundären TMS-Ethers **106** durch Fluorid-Ionen in Form von Essigsäure/TBAF-Gemischen oder Kaliumfluorid bzw. Ammoniumfluorid in Methanol hingegen hatte immer zur Folge, dass teilweise auch die TBS-Gruppe in Mitleidenschaft gezogen wurde. Der gewünschte orthogonal geschützte Zucker **103** konnte durch die saure Hydrolyse mit Ausbeuten von bis zu 70 % dargestellt werden (**Schema 129**).



**Schema 129:** Swern-Oxidation des primären Alkohols **107** mit Cyclisierung zu Lactol **103**.

Es konnte teilweise neben dem Hauptprodukt **103** ein Rückstand isoliert werden, der gemäß <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum Verbindungen mit anomeren Protonen enthielt. Da jedoch keine TBS-Signale zu verzeichnen waren, konnte darauf spekuliert werden, dass unter den Bedingungen der Swern-Oxidation oder der sauren Aufarbeitung ebenso teilweise die TBS-Gruppe gespalten wurde, was die Ausbeuteverluste erklärte. Wurde das Roh-Produkt mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol versetzt, so konnten noch einige hundert Milligramm an Produkt **103** gewonnen werden (**Schema 130, Abb. 99**).



**Schema 130:** TBS-Schützung der primären Hydroxygruppe des Zuckers **103**.

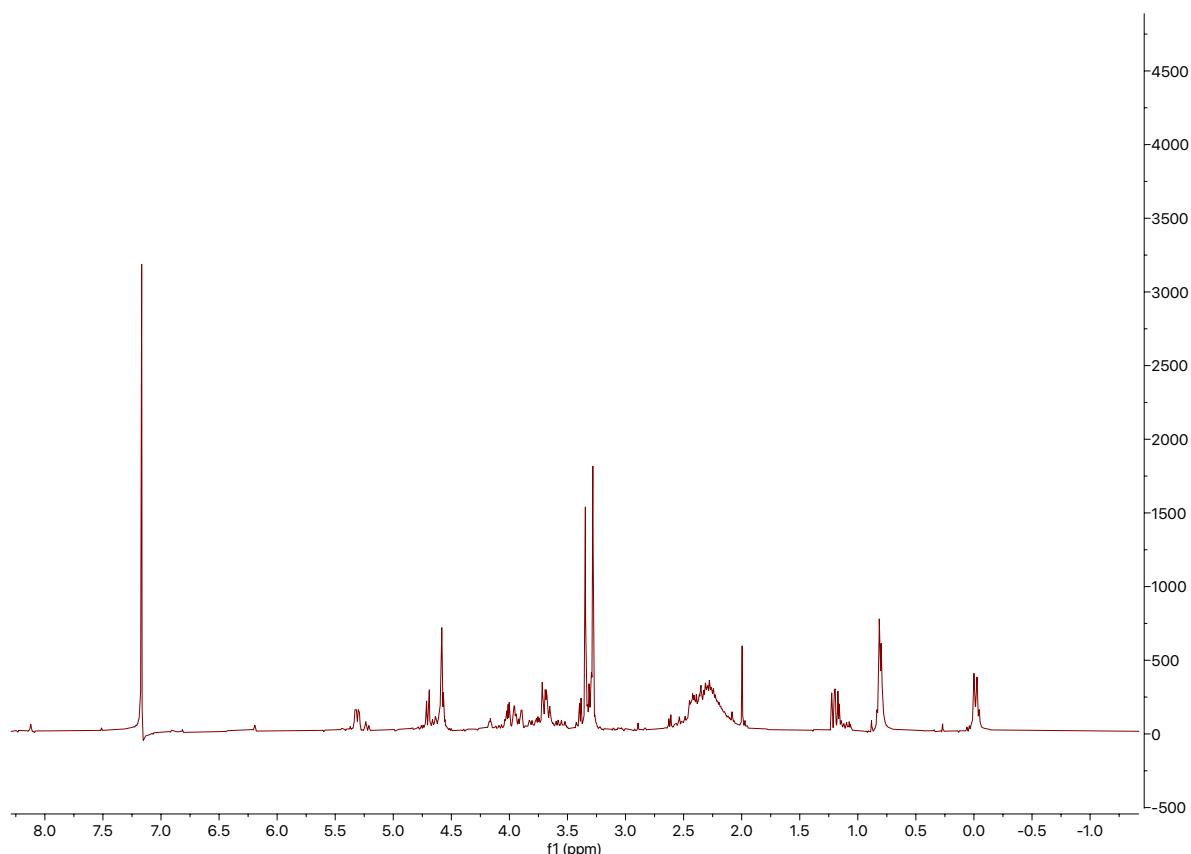
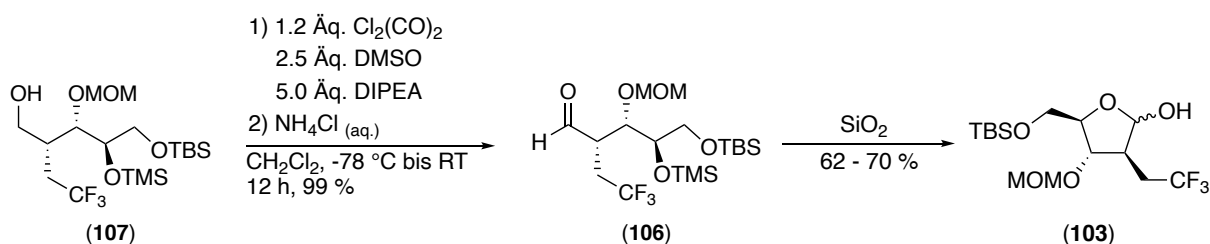


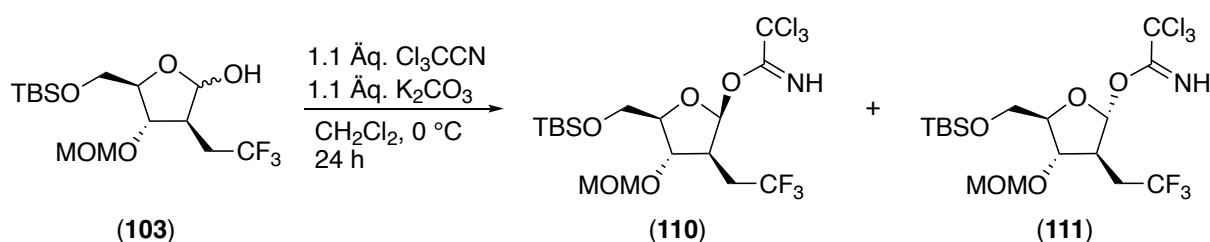
Abb. 99:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einer Zuckerfraktion. Die TBS-Gruppe wurde überwiegend abgespalten.

Es zeigte sich zudem, dass bei Reaktionszeiten des aktivierten Alkohols **108** mit DIPEA von maximal 12 h und einem Reaktionsabbruch bei tiefen Temperaturen mittels wässriger Ammoniumchlorid-Lösung der Aldehyd **106** in 99 %-iger Ausbeute gewonnen werden konnte. Der Ausbeuteverlust bei der Synthese des Lactols **103** scheint neben der Spaltung der TBS-Gruppe auch auf weitere nicht eindeutig geklärte Nebenreaktionen, die bei der Abspaltung der sekundären TMS-Gruppe auftreten, zurückzuführen zu sein. Der sekundäre TMS-Ether **106** konnte nach dem Auswaschen der Hünig-Base auch über saurem Kieselgel gespalten werden. Wurde die Base nicht ausgeschüttelt und das Rohprodukt direkt auf Kieselgel aufgetragen, wurde überwiegend der Aldehyd **106** isoliert (**Schema 131**).



Schema 131: Oxidation des primären Alkohols **107** und Spaltung des sekundären TMS-Ethers **93** über saurem Kieselgel.

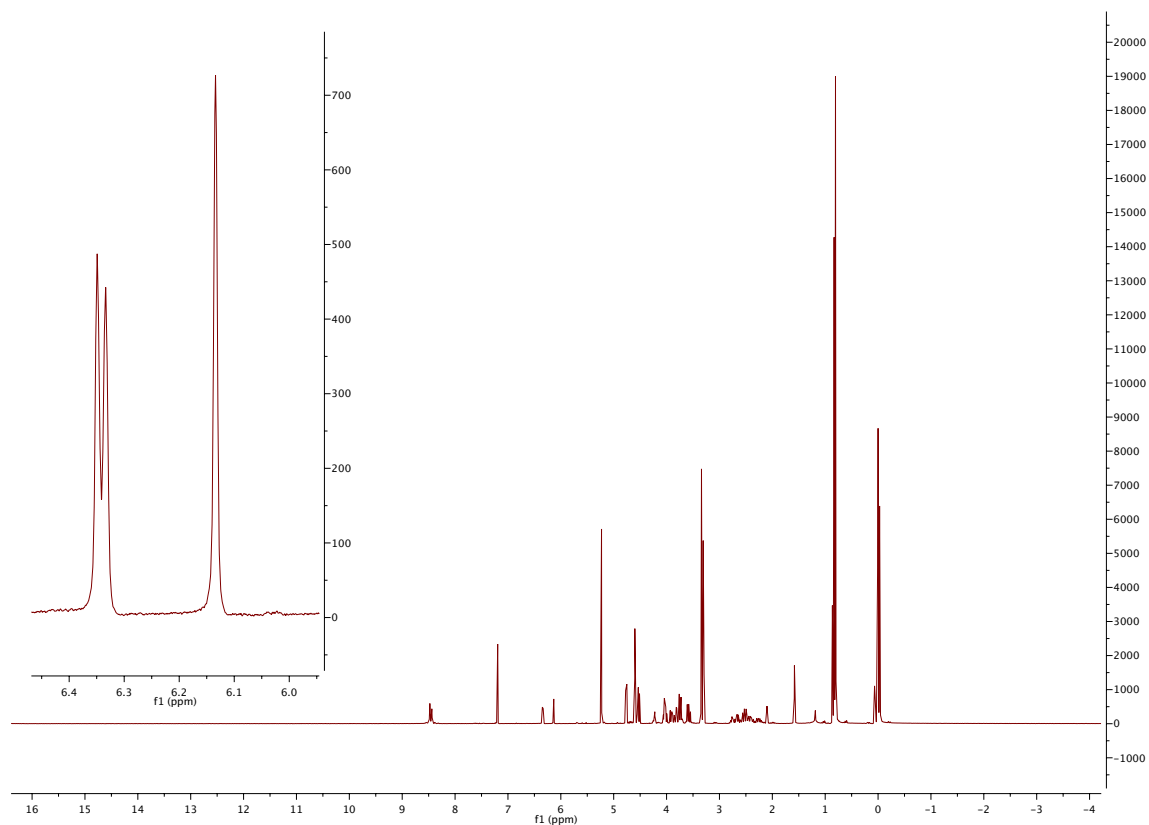
Für die Synthese von Nucleosiden musste die anomere Hydroxygruppe aktiviert werden. Zur Wahl standen dabei zunächst die Trichloracetimidat-Methode sowie die Vorbrügggen-Methode. Der Vorteil der Trichloracetimidat-Methode wurde in der potenziellen Kontrolle der Konfiguration am anomeren Zentrum und der damit verbundenen stereoselektiven Synthese der  $\beta$ -Nucleoside gesehen. Um den Einfluss der Base auf die Bildung eines bestimmten Acetimidats zu untersuchen, wurden zwei Reaktionen mit den gängigen Basen Kaliumcarbonat sowie Natriumhydrid durchgeführt. Als Lösungsmittel diente in beiden Fällen Dichlormethan. Beim Einsatz eines Äquivalents Natriumhydrid musste festgestellt werden, dass kaum Acetimide gebildet wurden, sondern stattdessen viele Nebenreaktionen eingegangen wurden. Es konnte keine definierte Verbindung erkannt werden. Bei der Verwendung von Kaliumcarbonat konnte für die Furanose **103** keine nennenswerte Selektivität erzielt werden, was mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie untersucht wurde. Die Signale bei 6.1 bzw. 6.3 ppm zeigten allerdings deutlich, dass diesmal Trichloracetimide entstanden waren. Aufgrund der Labilität der aktivierten Glykosyldonoren **110** und **111** wurde auf eine chromatographische Reinigung verzichtet. (**Schema 132**, **Abb. 100**).



**Schema 132:** Aktivierung des Lactols **103** als Acetimide **110** und **111**.

## 5. Eigene Ergebnisse

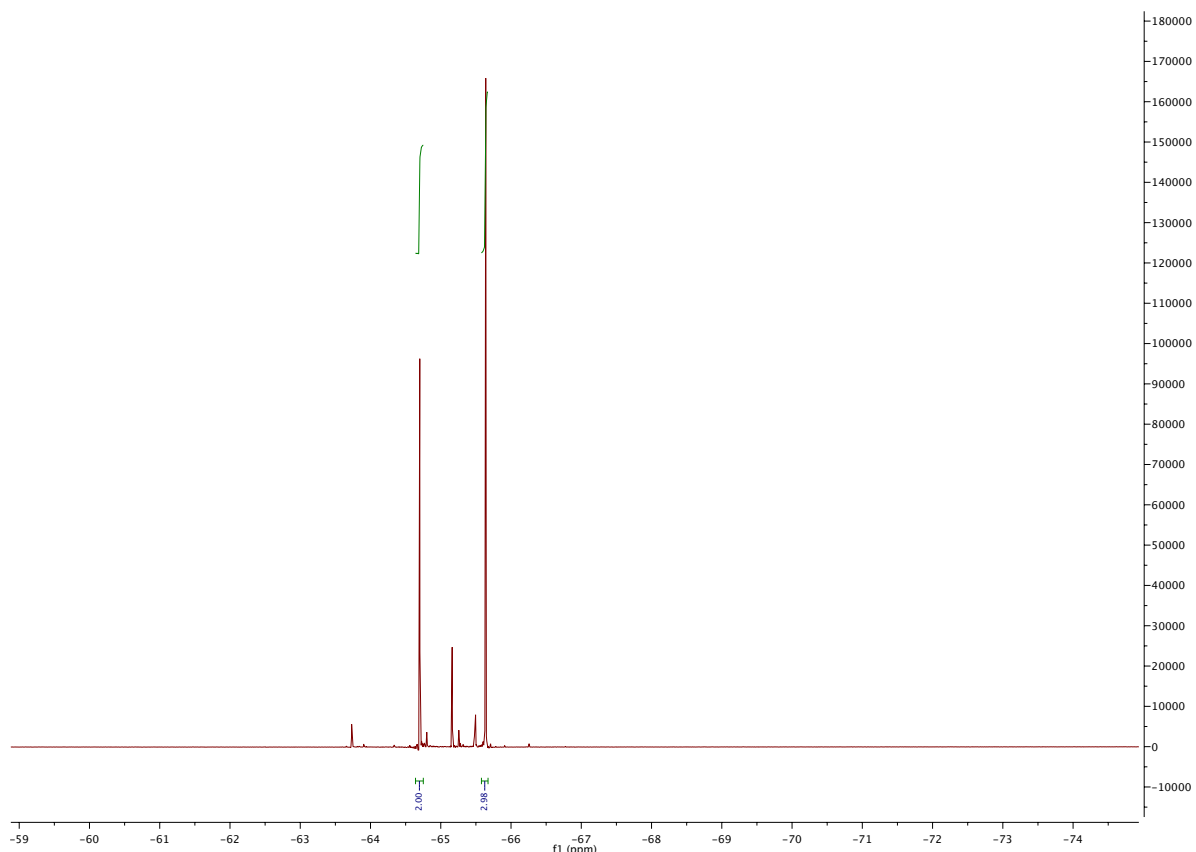
---



**Abb. 100:**  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum der mit Kaliumcarbonat dargestellten Trichloracetimide **110** und **111**.

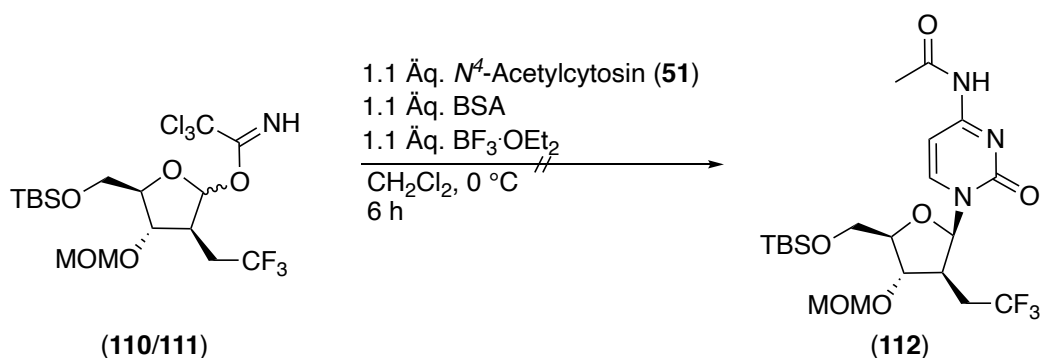
Gemäß  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum lag das Verhältnis für die Reaktion mittels Kaliumcarbonat bei 2:3, wobei nicht eindeutig ermittelt werden konnte, welches Signal dem  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Epimer zuzuordnen war. Zudem zeigte das  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum eine leichte Bildung von Nebenprodukten (**Abb. 101**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Abb. 101:**  $^1\text{H}$ -NMR-Roh-Spektrum der mit Kaliumcarbonat dargestellten Trichloracetimide **110** und **111**.

Versuche, die Trichloracetimide **110** und **111** mit silylierten Basen über Lewis-Säuren wie Bortrifluorid zu verknüpfen, scheiterten. Es konnten nur undefinierte Produktgemische isoliert werden, die nicht weiter aufgereinigt wurden. So scheiterte der Versuch  $N^4$ -Acetylcytosin (**51**) mit den Trichloracetimidaten **110** und **111** zu verknüpfen (**Schema 133**).

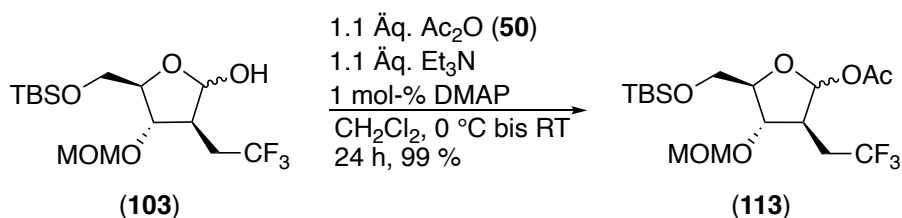


**Schema 133:** Versuche zur Synthese des  $N^4$ -Acetylcytidin-Analogons **112**.

Aufgrund der vielen Nebenprodukte, dem Ausbleiben von Selektivität sowie der Labilität der Trichloracetimide **110** und **111** sowie der unsauberen Glykosylierung wurden keine weiteren Anstrengungen unternommen, diese Methode zu optimieren. Sie zeigte keine Vorteile im Vergleich zur Silyl-Hilbert-Johnson-Methode auf. Daher wurde in einem separaten Ansatz die anomere Hydroxygruppe des Lactols **103** mittels Acetanhydrid (**50**)

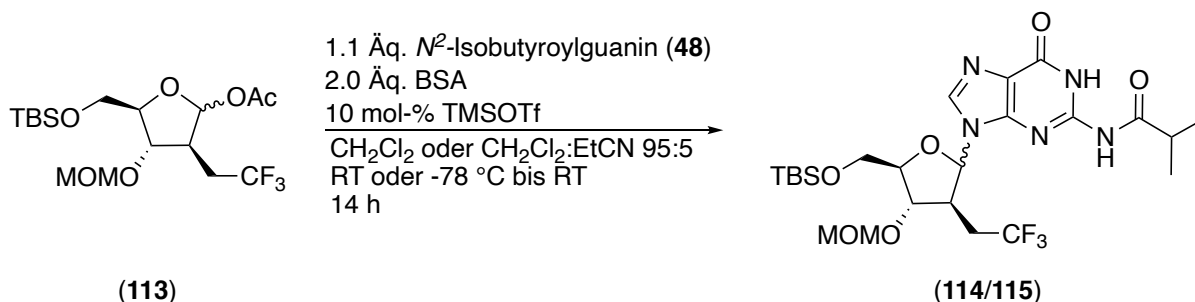
## 5. Eigene Ergebnisse

und Triethylamin in den Acetester **113** überführt. Die Verbindung **113** konnte mit einer Ausbeute von 99% isoliert werden (**Schema 134**).



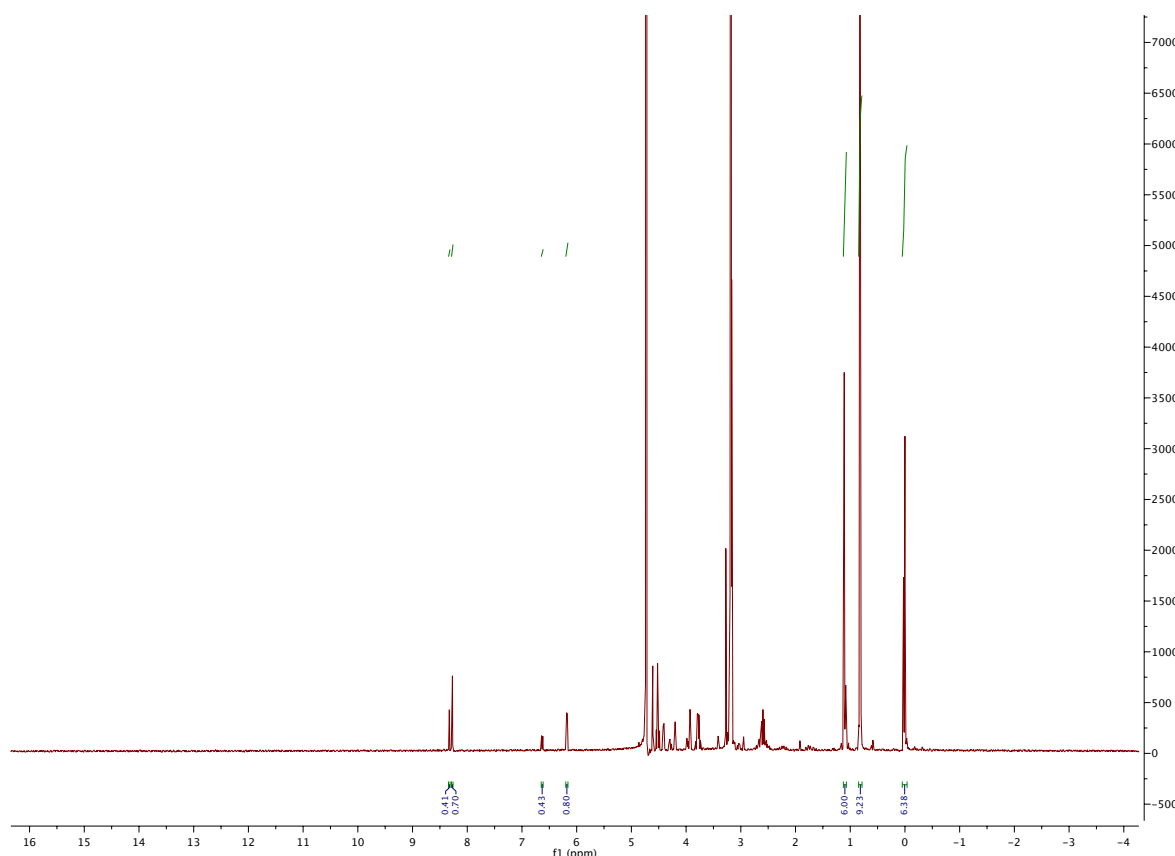
**Schema 134:** Aktivierung des anomeren Zentrums des Lactols **103** als Acetat **113**.

Die aktivierte 2-Desoxyribose **113** wurde schließlich in Propionitril gelöst und in einem weiteren Ansatz das Isobutyryl-geschützte Guanin **48** in Propionitril mittels BSA aktiviert. Die Lösung der geschützten DNA-Base **48** wurde zur Zucker-Lösung gegeben und es folgten katalytische Mengen Trimethylsilyltriflat. Der Ansatz wurde zunächst nach den gängigen Methoden über 6 h zum Rückfluss erhitzt. Gemäß <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum hatte sich eine fluoridierte Verbindung gebildet, die laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Schutzgruppe der DNA-Base **48** enthielt. Die Verbindung konnte nicht ausreichend über Kieselgel gereinigt werden, was möglicherweise mit einem gewissen Zerfall auf saurem Kieselgel zusammenhing. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gab allerdings anhand eines Signals bei 6.0 ppm Aufschluss darüber, dass es sich um ein Nucleosid handeln könnte. Das Singulett bei 8.0 ppm deutete darauf hin, dass die Verbindung mit *N*<sup>2</sup>-Isobutyrylguanin (**48**) verknüpft war. Neben der Labilität auf saurem Kieselgel wurde in Betracht gezogen, dass das Glykosylacetat **113** möglicherweise bei hohen Temperaturen instabil war, da trotz geringer Ausbeuten niemals das Edukt in Form des freien Zuckers **103** oder seines Acetats **113** isoliert werden konnte. Diese hatten sich jedoch als lagerungsstabil in Substanz sowie als stabil auf saurem Kieselgel gezeigt. Die Reaktion wurde erneut bei Raumtemperatur sowie bei tiefen Temperaturen von mindestens -78 °C durchgeführt. Es zeigte sich, dass insbesondere bei tiefen Temperaturen und katalytischen Mengen Lewis-Säure selbst nach mehreren Stunden nahezu kein Umsatz erfolgt und das Glykosylacetat **113** immer noch gemäß DC vorhanden war. Ein vollständiger Umsatz wurde schließlich erreicht, wenn das Reaktionsgemisch über 14 h auftauen gelassen oder die Reaktion direkt bei Raumtemperatur durchgeführt wurde (**Schema 135**, **Abb. 102**).



**Schema 135:** Synthese des Guanosin-Analogons als Anomeren-Gemisch **114/115**.

Nach mehreren Glykosylierungsversuchen konnten die gebildeten Kleinstmengen der gesuchten Verbindungen **114** und **115** mittels präparativer HPLC von den nicht nucleosidischen Bestandteilen getrennt werden. Mittels  $^1\text{H}$ -Spektrum war zu erkennen, dass mindestens zwei Nucleoside gebildet wurden, wobei zumindest eine geringe Selektivität erkannt werden konnte. Es zeigte sich, dass der Einfluss auf die Selektivität nicht davon abhing, ob die Reaktion in reinem Propionitril oder in Dichlormethan, das 5 % Propionitril enthielt, durchgeführt wurde. Es ist unklar, ob es sich bei den Verbindungen um Epimere oder Regioisomere handelt. Die stark unterschiedliche chemische Verschiebung der anomeren Protonen deutet jedenfalls auf ein Gemisch aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomer **114** und **115** hin (**Abb. 102**).

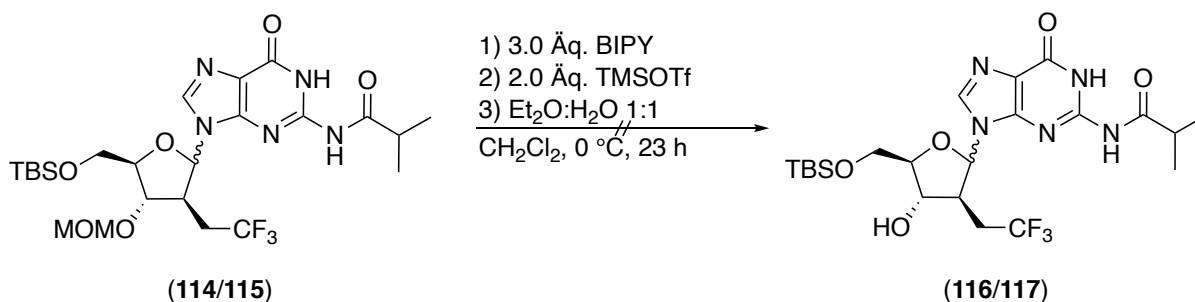


**Abb. 102:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Fraktion beider Epimere des Guanosin-Analogons (**114/115**).

Im nächsten Schritt wurde versucht, die Methoxymethylgruppe der Guanosin-Derivate **114** und **115** abzuspalten. In diesem Reaktionsschritt wurde die größte Herausforderung gesehen, da trotz Spaltung des Methoxymethylethers die TBS-Gruppe erhalten werden sollte, um ein gewisses Maß an Löslichkeit in gängigen halogenierten Lösungsmitteln zu erhalten. Gemäß einer Methode nach Fujioka *et al.* wurden einer Lösung des Guanosins in Dichlormethan drei Äquivalente 2,2'-Bipyridin zugesetzt und anschließend bei 0 °C zwei

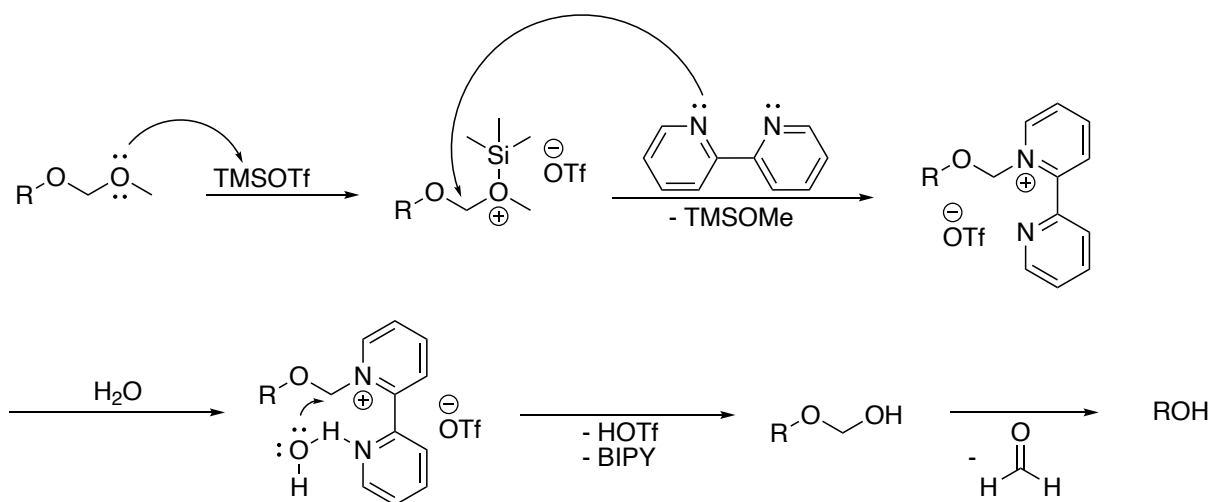
## 5. Eigene Ergebnisse

Äquivalente Trimethylsilyltriflat.<sup>357</sup> Es zeigte sich allerdings, dass die Nucleoside **114** und **115** unter den genannten Bedingungen nicht stabil waren (**Schema 136**).



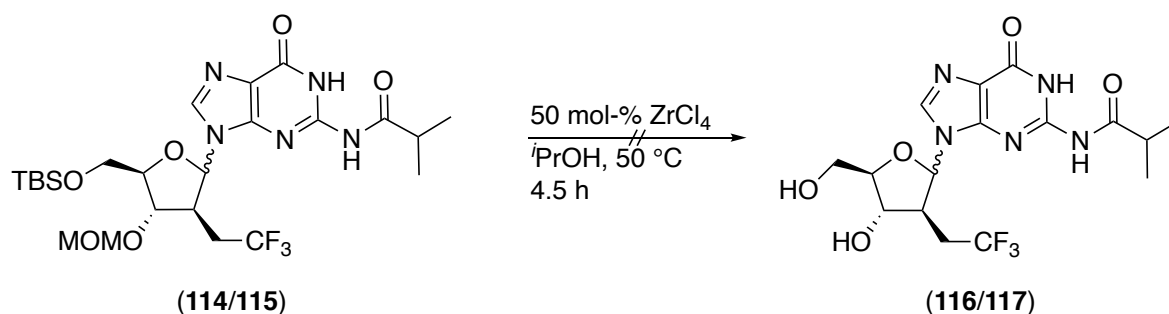
**Schema 136:** Entschützung der Methoxymethylgruppe der Guanosin-Analoga **114** und **115**.

Bei dieser Reaktion sollte intermediär das Methoxymethylacetal mit Bipyridin unter Bildung eines Ammoniumions verknüpft werden und schließlich durch Zusatz eines Wasser-Ether-Gemisches hydrolysiert werden. Da die genannten Bedingungen ähnlich denen der Glykosylierung unter Vorbrüggen-Bedingungen waren, wurde vermutet, dass möglicherweise die geringen Ausbeuten der bisherigen Glykosylierungsversuche auch mit der Methode zusammenhängen, die für den Glykosyldonor oder Guanin-Derivate allgemein nicht geeignet zu sein schien (**Schema 137**).



**Schema 137:** Mechanismus der Methoxymethyl-Spaltung durch 2,2'-Bipyridin und TMSOTf.

Zudem scheiterte die Spaltung des Methoxymethyl-Acetals **114** und **115** durch Rühren oder durch Erhitzen zum Rückfluss in Isopropanol in Anwesenheit von 50 mol-% Zirkoniumtetrachlorid (**Schema 138**).

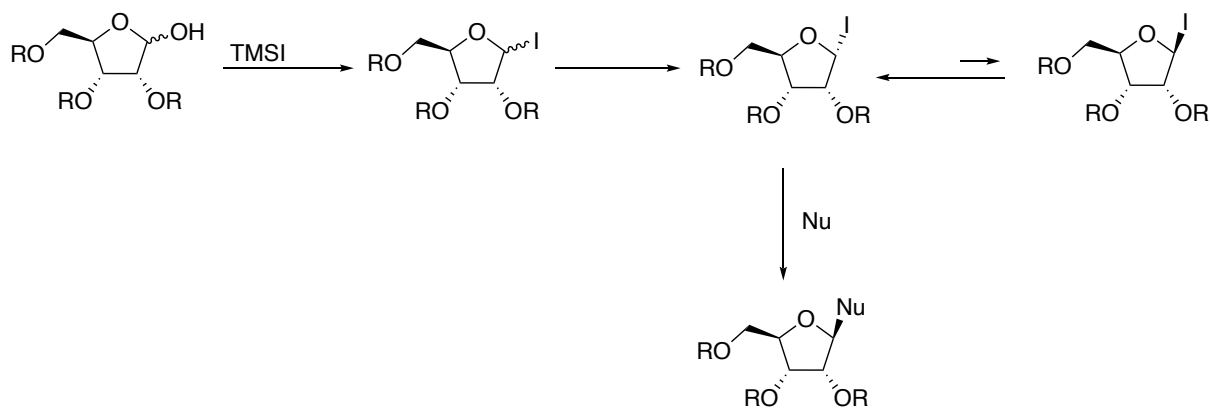


**Schema 138:** Entschützung des Glykosyl-Rückgrates des Nucleosid-Gemisches **114/115**.

Für den weiteren Syntheseverlauf wurden mehrere Punkte als problematisch erachtet: Einerseits gelang es bisher nicht, nach etablierten Methoden eine hinreichend hohe Ausbeute an Nucleosiden zu erzielen. Insgesamt konnten bisher höchstens Spuren isoliert werden, bei denen es sich zudem um Diastereomergemische handelte. Darüber hinaus erwies sich die Methoxymethyl-Schutzgruppe an den Nucleosiden **114** und **115** als schwer spaltbar. In Hinblick auf den Mechanismus der Triflat- und Bipyridin-unterstützten Methoxymethyl-Spaltung, deren Mechanismus der Glykosylierung nach der Vorbrüggen-Methode sehr ähnlich war, wurde vermutet, dass das Methoxymethylacetal möglicherweise schon bei der Verknüpfung der DNA-Basen mit dem Glykosyldonor **99** Konkurrenzreaktionen eingeht und daraus die geringen Ausbeuten und diversen Nebenprodukte resultierten. In Bezug auf die Glykosylierung wurde vermutet, dass die bisher verwendeten Glykosyldonoren zu schwach aktiviert waren, um hohe Reaktionsraten oder hohe Ausbeuten zu garantieren. Daher wurden Glykosylierungen mit Glykosyliodiden in Betracht gezogen, weil sie sich neben ihrer hohen Reaktivität auch in Hinblick auf stereoselektive Bindungsknüpfung ausgezeichnet hatten.<sup>358</sup> Aufgrund der höheren Stabilität der  $\alpha$ -Anomere der Glykosyliodide, die sich aus den Anomergemischen schon bei sehr tiefen Temperaturen bilden, sind diese bei Glykosylierungsreaktionen besonders  $\beta$ -selektiv (**Schema 139**).

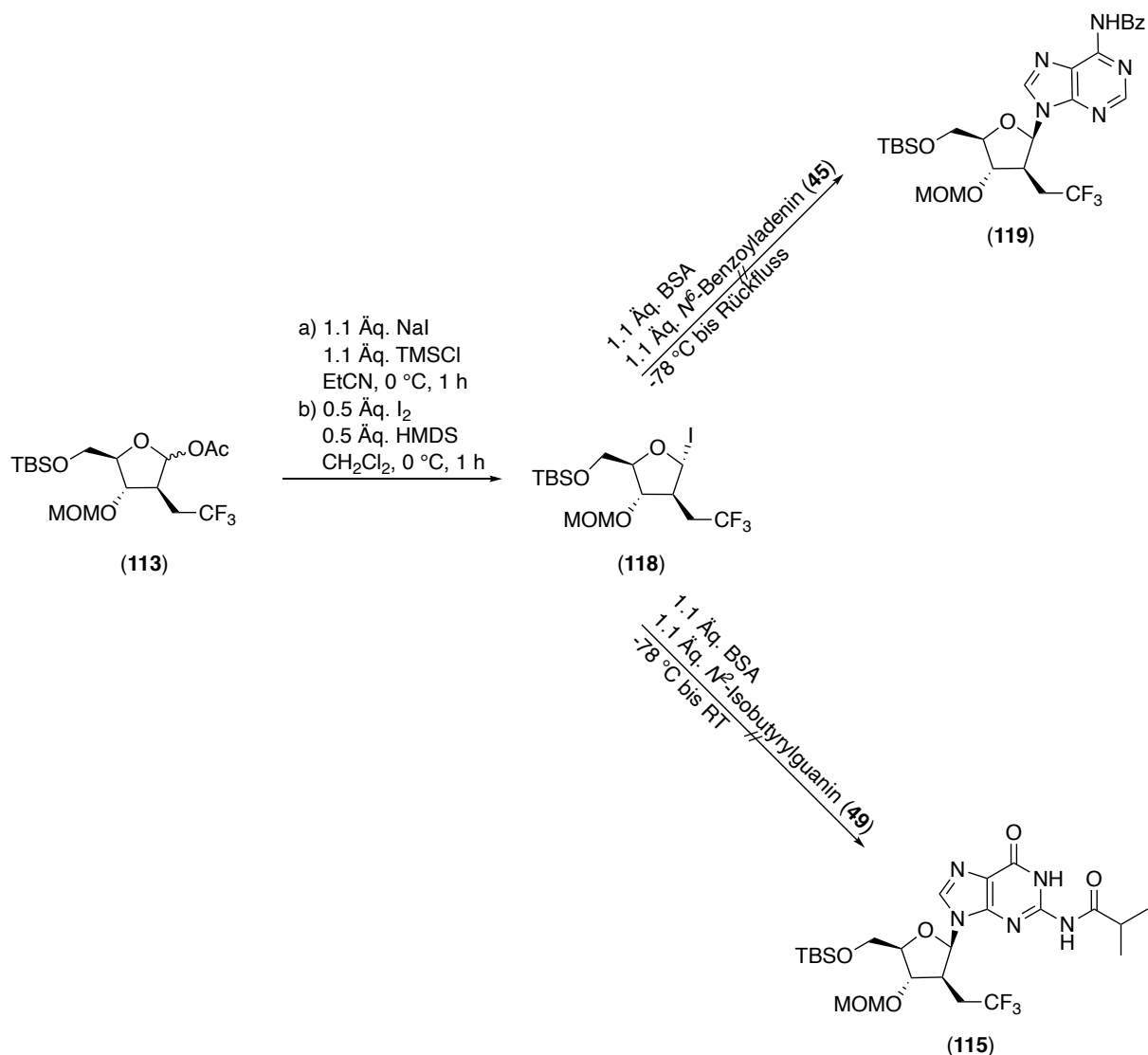
## 5. Eigene Ergebnisse

---



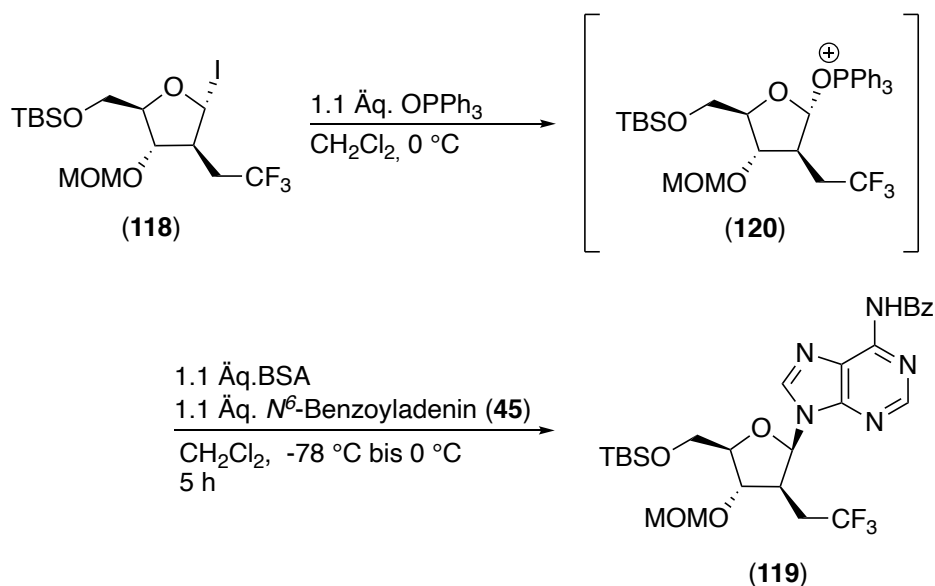
**Schema 139:** Bildung von Glykosyliodiden und Ursprung der  $\beta$ -Selektivität.

Es wurde zunächst versucht, den Methoxymethyl-geschützten Glykosyldonor **113** in Propionitril vorzulegen und den Donor **113** durch *in situ* dargestelltes Trimethylsilyliodid in Glykosyliodid **118** zu überführen. Trimethylsilyliodid konnte entweder durch Gabe von Natriumiodid zu einer Lösung von Trimethylsilylchlorid in Propionitril oder durch Reaktion von Iod mit Hexamethyldisilan in Dichlormethan generiert werden. Zu dem Glykosyliodid **118** wurde anschließend bei Raumtemperatur eine Lösung aus  $N^6$ -Benzoyladenin (**45**) und BSA oder  $N^2$ -Isobutyrylguanin (**48**) und BSA gegeben und das jeweilige Gemisch bei Raumtemperatur rühren gelassen. In beiden Fällen wurden selbst nach 24 h bei 0 °C bis Raumtemperatur nur Spuren der gewünschten Verbindungen **119** und **115** isoliert. Da nach säulenchromatographischer Aufarbeitung der Reaktionsansätze fluoridierte Verbindungen isoliert werden konnten, die innerhalb einiger Tage elementares Iod abspalteten, wurde vermutet, dass möglicherweise selbst die Glykosyliodide sehr reaktionsträge sind. Die Untersuchung einer DC-Probe unter UV-Licht deutete darauf hin, dass die Verbindungen lichtempfindlich, aber temperaturstabil waren. Daher wurde das *in situ* generierte Glykosyliodid **118** in einem weiteren Versuch in Dichlormethan zum Rückfluss erhitzt. Es konnte erneut keine Zielverbindung isoliert werden (**Schema 140**).



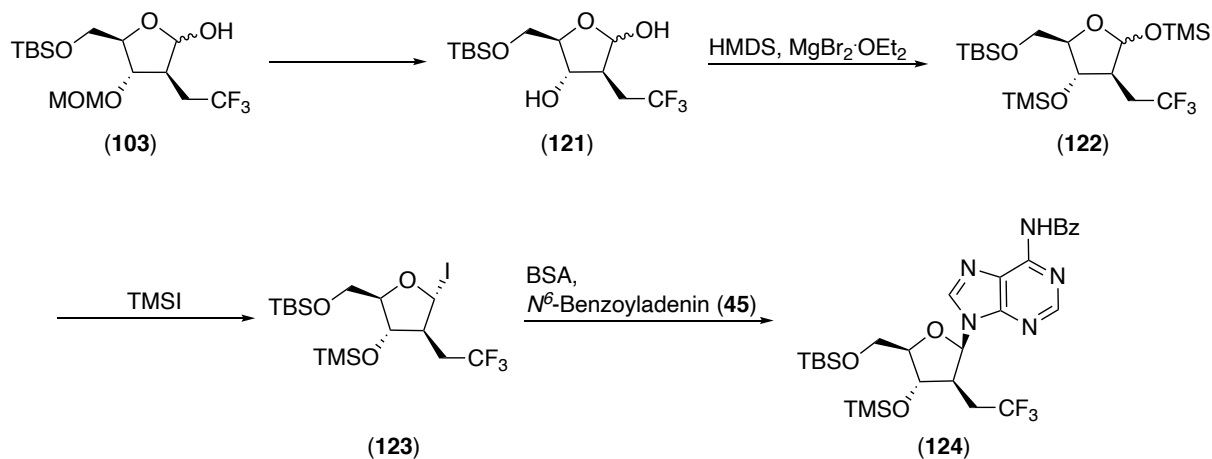
**Schema 140:** Synthese des Adenosin-Analogons **119** und des Guanosin-Analogons **115** über Glykosyliodid **118**.

Ebenso konnten nur Spuren des Nucleosids **119** isoliert werden, wenn das Glykosyliodid **118** mittels Triphenylphosphinoxid intermediär abgefangen wurde. Es zeichnete sich allerdings anhand der Roh-NMR-Spektren ab, dass eine Vielzahl von Nebenreaktionen durch die Gabe von Triphenylphosphinoxid unterdrückt wurde (**Schema 141**).



**Schema 141:** Triphenylphosphinoxid-vermittelte Synthese des Adenosin-Analogons **119**.

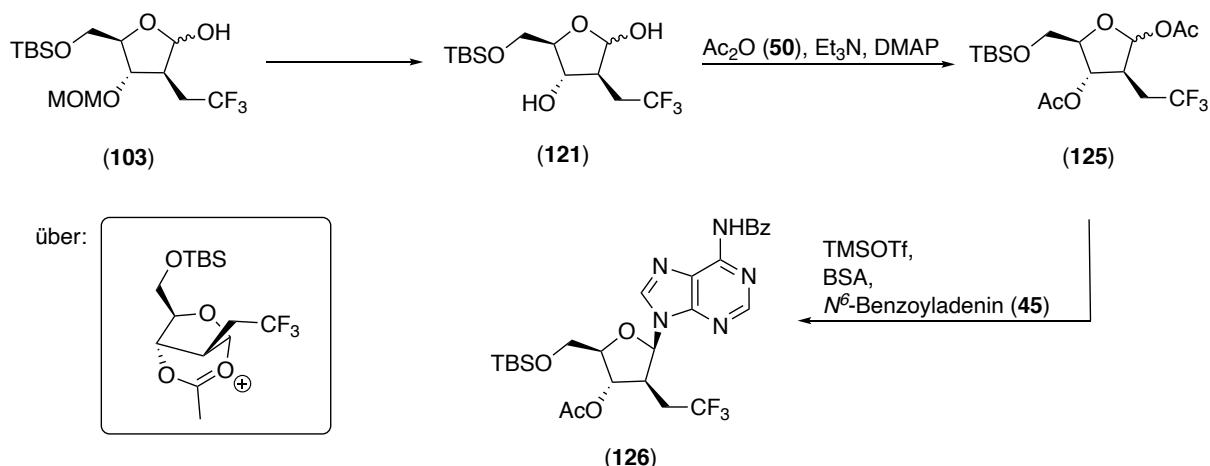
Da gemäß Literatur die besten Selektivitäten und Ausbeuten mit superaktivierten Kohlenhydrat-Analoga gelangen und es sich bei diesen um persilylierte handelte, sollte die Methoxymethylgruppe vor der Glykosylierung abgespalten und wenigstens durch eine Trimethylsilylgruppe ersetzt werden (**Schema 142**).<sup>358</sup>



**Schema 142:** Alternative Synthesestrategie zur Gewinnung von Nucleosid-Analoga über Glykosyliodide.

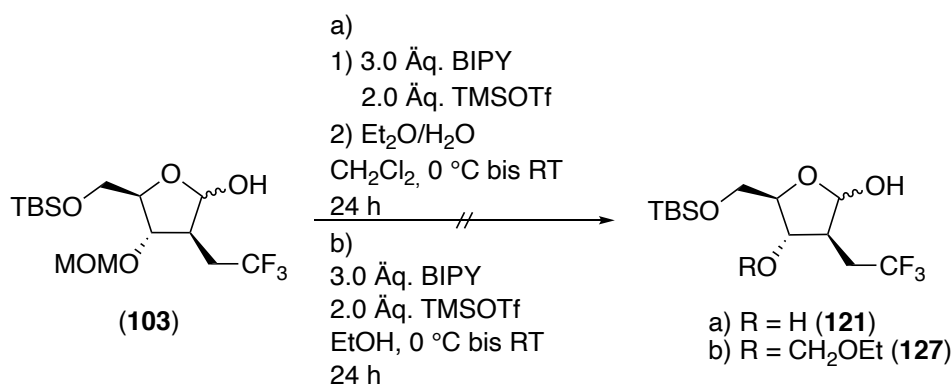
Alternativ wurde auch der Ersatz durch eine Acetyl- oder eine andere Estergruppe in Betracht gezogen, die möglicherweise über einen Nachbargruppen-Effekt unter Silyl-Hilbert-Johnson-Bedingungen die Selektivität hin zum  $\beta$ -Epimer verschiebt (**Schema 143**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 143:** Alternative Synthesestrategie zur Gewinnung von Nucleosid-Analoga über Glykosylacetate.

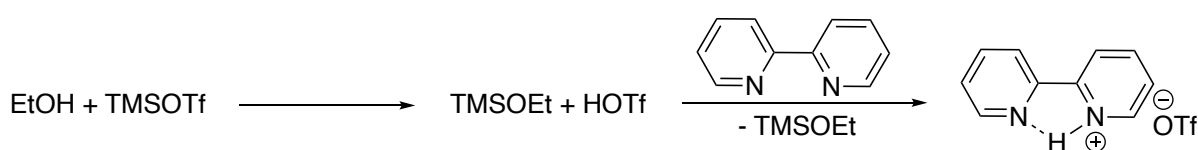
Analog zu den Versuchen, die Methoxymethylgruppe von den Guanosin-Derivaten **115** und **116** abzuspalten, wurde versucht, diesmal eine Spaltung schon vor der Glykosylierung zu erreichen. Der Zucker **103** wurde mit drei Äquivalenten 2,2'-Bipyridin und zwei Äquivalenten Trimethylsilyltriflat umgesetzt.<sup>357</sup> Als Lösungsmittel diente neben Dichlormethan auch Ethanol, da ebenso in Betracht gezogen wurde, die Methoxymethylgruppe in eine unter sauren Bedingungen labilere Ethoxymethylgruppe umzuwandeln. Wurde Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt, wurde das 2,2'-Bipyridinium-Ion, welches intermediär entstand mit einem Wasser-Ether-Gemisch hydrolysiert. Auffällig war, dass nach der Zugabe des Triflats zu der Reaktionsmischung ein weißer Feststoff ausfiel, bei dem es sich möglicherweise um das 2,2'-Bipyridiniumtriflat handelte. Wurde dem Gemisch ein 1:1-Gemisch aus Diethylether und Wasser zugesetzt, ging der Feststoff in Lösung. Es konnte allerdings trotz vollständigen Umsatzes in beiden Fällen selbst nach 24 h Rührzeit in Ethanol oder im Wasser-Ether-Gemisch kein Produkt **121** oder **127** isoliert werden. Überwiegend wurde das Edukt **103** isoliert (**Schema 144**).



**Schema 144:** Bipyridin- und Triflat-vermittelte Spaltung des Methoxymethylethers **103**.

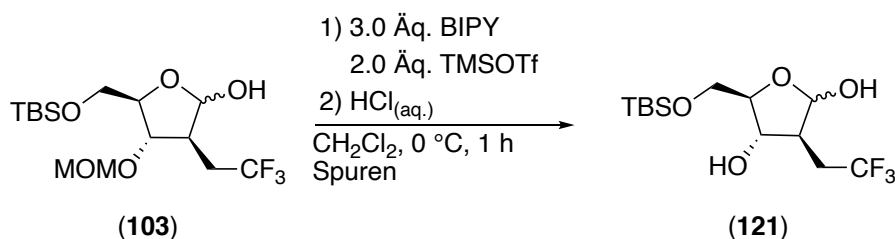
## 5. Eigene Ergebnisse

Aufgrund der Tatsache, dass selbst in Ethanol Methoxymethylgruppen durch Trimethylsilyltriflat in ein Ethoxymethylacetal umgewandelt werden, Trimethylsilyltriflat allerdings auch ein starkes Silylierungsmittel ist, wurde ein alternativer Mechanismus in Betracht gezogen. Möglicherweise bildet sich durch die Reaktion zwischen Trimethylsilyltriflat und Ethanol zunächst flüchtiges Ethoxytrimethylsilan und Trifluormethansulfonsäure, welche wiederum mit 2,2-Bipyridin ein Ammoniumion bildet. Die Literatur hatte bereits gezeigt, dass auch andere Pyridin-Derivate für diese Reaktion geeignet sind.<sup>357</sup> Möglicherweise wird die eigentliche Reaktion durch Protonen katalysiert, die durch das Bipyridin gepuffert werden. Das *in situ* generierte Ammoniumion spaltet vermutlich bei vielen Verbindungen bevorzugt die Methoxymethylgruppe (**Schema 145**).



**Schema 145:** Bildung von gepufferter Trifluormethansulfonsäure aus TMSOTf und 2,2'-Bipyridin

Da es bisher nicht gelang, die Verbindung **121** zu generieren, wurde versucht, durch langsame und tropfenweise Zugabe von konzentrierter Salzsäure zum Reaktionsgemisch eine Hydrolyse zu forcieren. Als Salzsäure hinzugegeben wurde, fiel weißer Feststoff aus, der allmählich wieder in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch bildete zwei Phasen, von denen die wässrige einen roten Farbton und die organische einen gelben annahm. Nach Extraktion und Säulenchromatographie konnte eine Fraktion gewonnen werden, in der das Integral der beiden Signale der MOM-Gruppe deutlich im Vergleich zu dem Integral der anomeren Protonen abgenommen hatte. Die Fraktion machte allerdings nur einen Bruchteil der erwarteten Gesamtmenge aus und war noch mit reichlich Ethylacetat verunreinigt (**Schema 146, Abb. 103**). Die vor allem bei großen Ansätzen verhältnismäßig schlechten Rohausbeuten sind wahrscheinlich auf Nebenreaktionen der anomeren Hydroxygruppe durch Säure sowie der sauren Spaltung beider Schutzgruppen zurückzuführen.



**Schema 146:** Spaltung des Methoxymethylethers **103** durch Salzsäure.

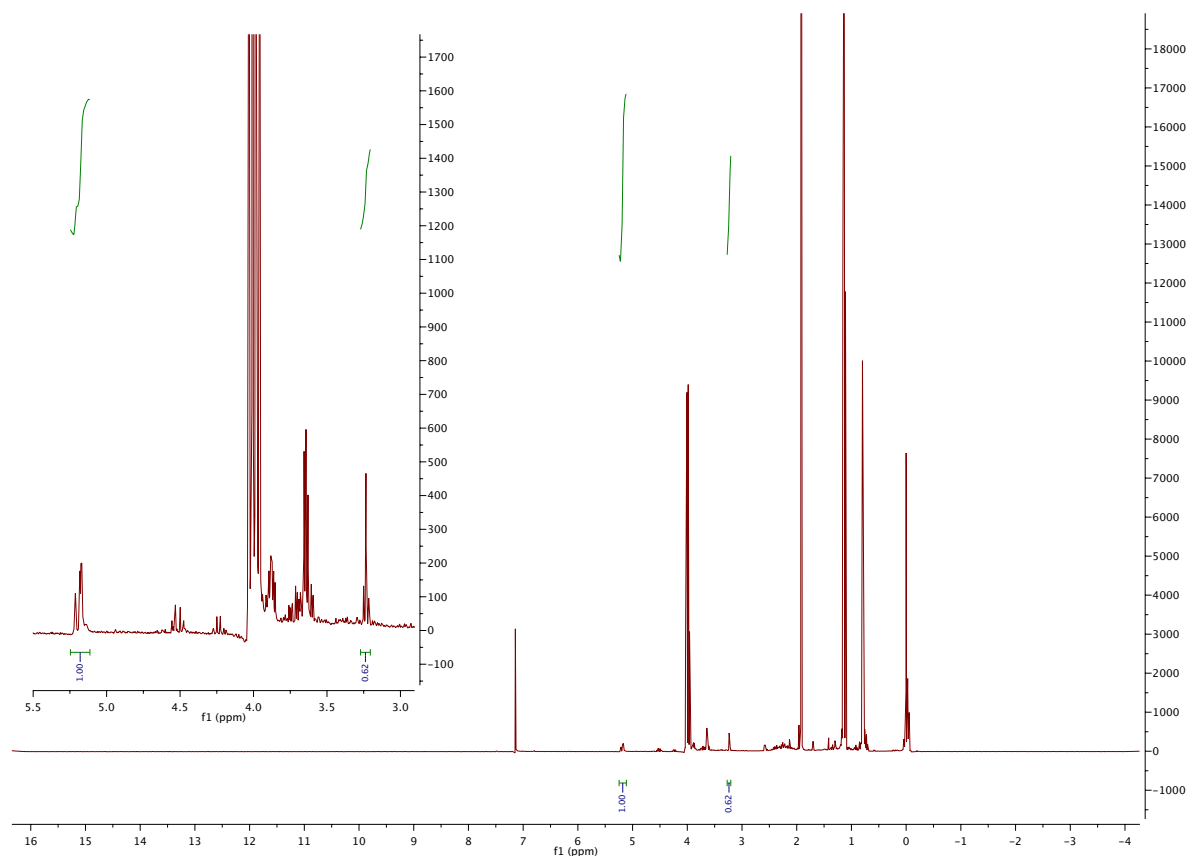
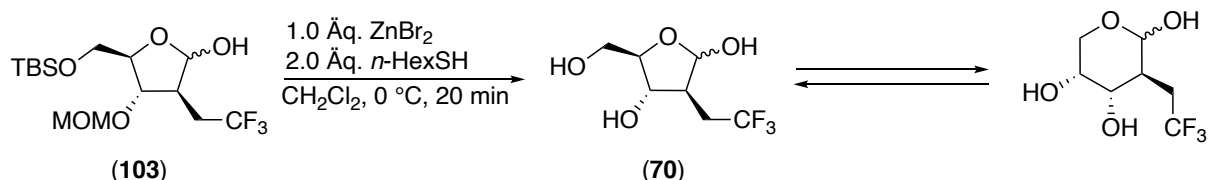


Abb. 103:  $^1\text{H}$ -NMR-Roh-Spektrum der sauren Spaltung des Methoxymethylethers **103**.

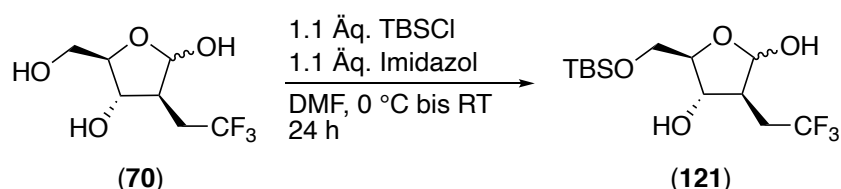
Da es nicht gelang in hoher Ausbeute selektiv den Methoxymethylether **103** zu spalten wurde auf die globale Entschützung mittels Zinkbromid und Mercaptanen nach Ryu *et al.* gesetzt.<sup>359</sup> Wurde das Methoxymethyl- und TBS-geschützte Riboseanalogon **103** in Dichlormethan mit einem Äquivalent Zinkbromid sowie 2.0 bis 2.5 Äquivalenten *n*-Hexylmercaptan versetzt, konnte ein vollständiger Umsatz innerhalb von 20 Minuten erreicht werden. Die Ergebnisse unterschieden sich jedoch deutlich. Es wurden zwei bis sechs Hauptprodukte gebildet. Während keines der aufgenommenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren Hinweise auf die Methoxymethyl- oder TBS-Gruppe mehr gab und teilweise sogar mit einem schwachen Dublett bei 5.0 ppm Hinweise auf Spuren eines Zuckers vorlagen, zeigten die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren zwei bis sechs Signale. Dies ist ungewöhnlich, da davon ausgegangen werden kann, dass sich ein Gleichgewicht aus Furanose und Pyranose einstellen würde und diese als  $\alpha$ - sowie als  $\beta$ -Epimer vorliegen würden (**Schema 147**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 147:** Spaltung der Schutzgruppen mittels Zinkbromid und *n*-Hexylmercaptan.

Zwar wurden in jedem Fall sowohl die TBS- als auch die Methoxymethylgruppe abgespalten, allerdings erwies sich das *n*-Hexylmercaptan als schwer abzutrennen und war so dominant im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, dass die übrigen Signale nahezu im Rauschen untergingen. Trotz Säulenchromatographie war jedes Mal noch ein gewisser Anteil Mercaptan enthalten. Eine eindeutige Identifikation der Verbindung **70** war dadurch deutlich erschwert. Ausgehend davon, dass wenigstens in Teilen ein Umsatz hin zur Zielverbindung **70** erfolgte, wurde das Roh-Produkt mit TBSCl sowie Imidazol in DMF umgesetzt. Um dem Ansatz ausreichend Zeit zur Verfügung zu stellen, wurde er über 24 h bei 0 °C gerührt. Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs der TBS-Gruppe konnte davon ausgegangen werden, dass bevorzugt primäre Hydroxygruppen angegriffen werden. Da bei freien Pentosen ein Gleichgewicht zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomer sowie Furanose- und Pyranoseform vorliegt, konnte davon ausgegangen werden, dass durch die deutlich schnellere Reaktionsrate von primären Hydroxygruppen am Ende ein  $\alpha$ - $\beta$ -Epimerengemisch der Furanose vorliegen würde (**Schema 148**).

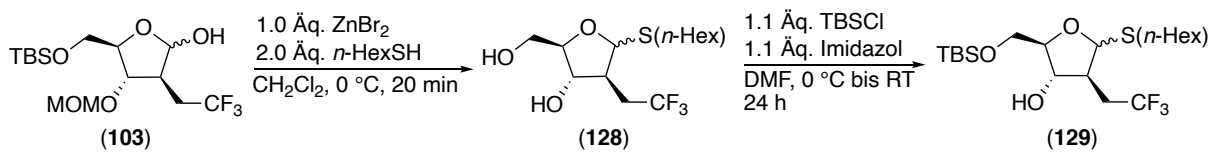


**Schema 148:** TBS-Schätzung der primären Hydroxygruppe des 2-Desoxyribose-Analogons **70**.

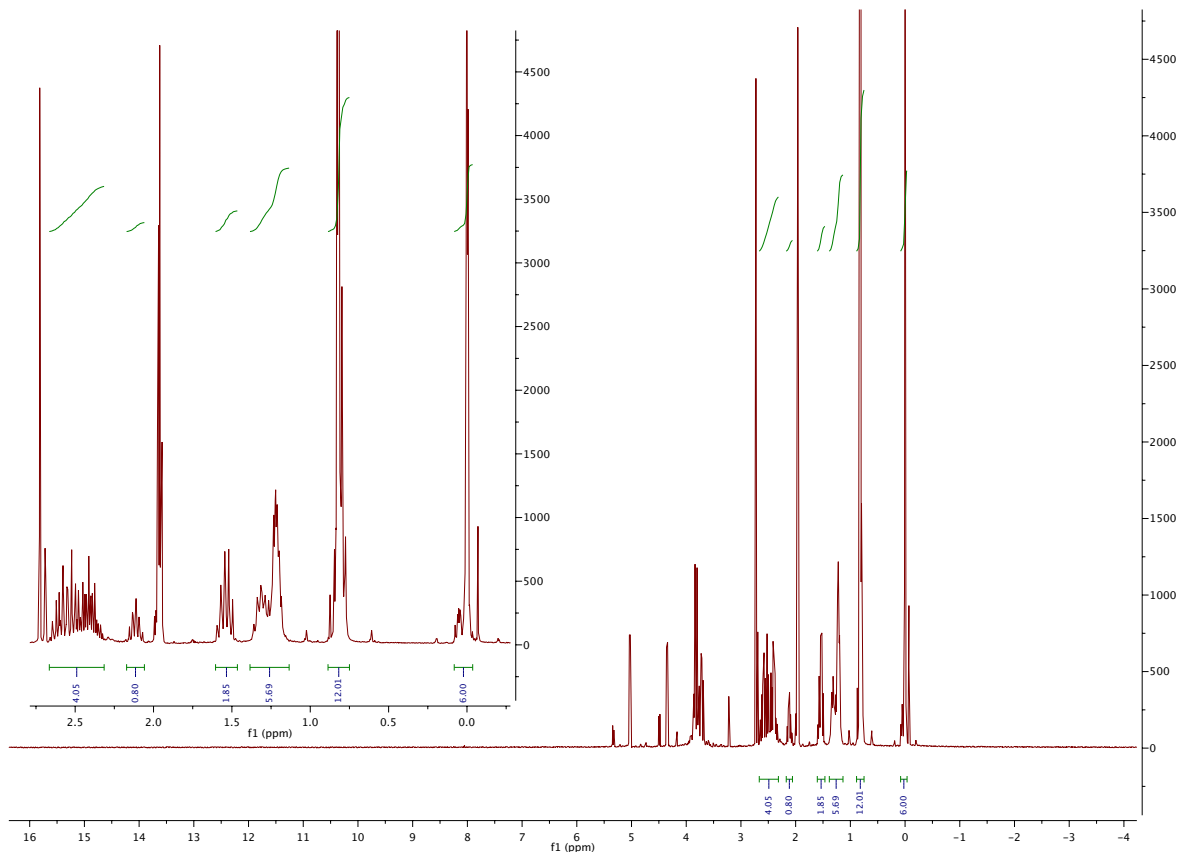
Eine Betrachtung der isolierten Verbindungen nach säulenchromatographischer Aufreinigung zeigte allerdings, dass zwar eine TBS-Gruppe angefügt wurde - die Signale konnten gut bei 0 sowie 0.85 ppm erkannt werden – allerdings auch nach wie vor Signale des *n*-Hexylmercaptans vorhanden waren (**Abb. 104**). Das <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum zeigte zwei Signale, wie es zu erwarten gewesen wäre. Bei der Betrachtung der Signale fiel auf, dass die Integrale des *n*-Hexylrestes im Vergleich zu jenen der Trifluorethylgruppe sowie dem angrenzenden Proton darauf schließen ließen, dass genau eine Mercaptylgruppe Teil des

## 5. Eigene Ergebnisse

Moleküls war. Möglicherweise wurde durch Zinkbromid ebenso das anomere Zentrum aktiviert und Thioacetal **128** gebildet (**Schema 149**).



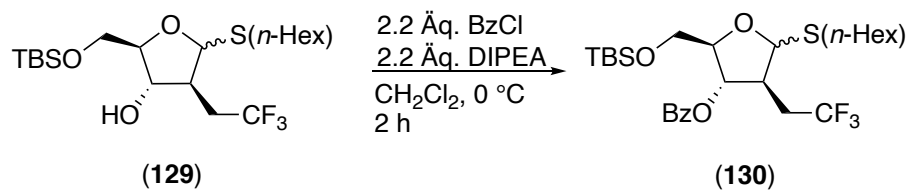
**Schema 149:** Reaktionsweg bei der globalen Entschützung des Lactols **103** und der erneuten Schützung der primären Hydroxygruppe.



**Abb. 104:** <sup>1</sup>H-NMR des Thioacetals **129**.

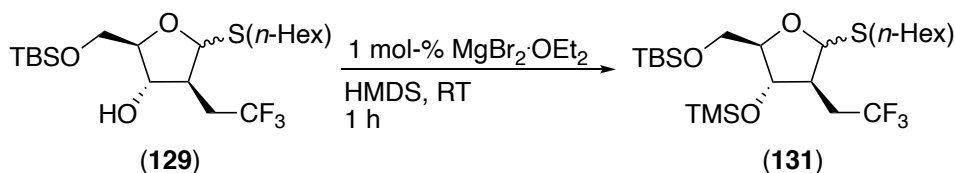
Um die verbliebene freie Hydroxygruppe zu schützen, wurde schließlich das Thioacetal **129** direkt mit Benzoylchlorid in Kombination mit *N,N*-Diisopropylethylamin umgesetzt. Dadurch sollte die 3'-Position benzoyliert werden, womit ein orthogonal geschütztes, aktiviertes Riboseanalogon für Glykosylierungsversuche zur Verfügung stand. Gemäß DC wurde bei dieser Reaktion vollständiger Umsatz erzielt. Die Verbindung **130** erwies sich allerdings als äußerst instabil und konnte daher nicht charakterisiert werden (**Schema 150**).

## 5. Eigene Ergebnisse



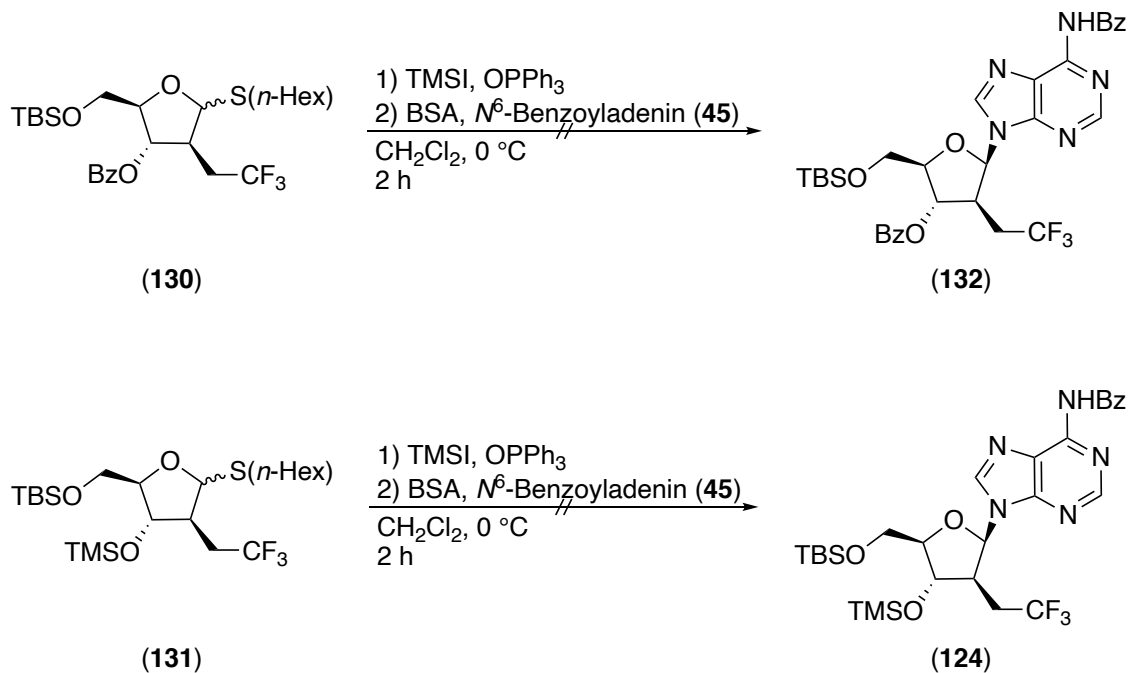
**Schema 150:** Benzoyl-Schützung des sekundären Alkohols **129**.

Neben der Benzoylierung wurde außerdem eine Persilylierung mittels HMDS und Magnesiumbromid-Diethyletherat durchgeführt. Ebenso konnte der disilylierte Glykosyldonor **131** nicht vollständig charakterisiert werden (**Schema 151**).



**Schema 151:** Silylierung des Glykosyldonors **129**.

Die Glykosyldonoren **130** und **131** wurden im nächsten Schritt mittels TMSI in Glykosyliodide umgewandelt und mit *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**) umgesetzt. In keinem der beiden Fälle konnte ein Nucleosid isoliert werden (**Schema 152**).

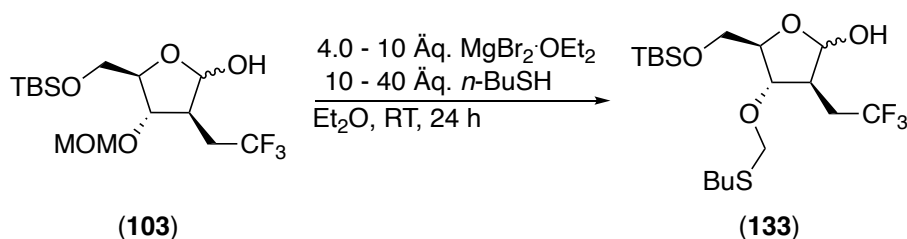


**Schema 152:** Glykosylierungen über Trimethylsilyliodid mit unterschiedlich aktivierten Glykosyldonoren **130** und **131**.

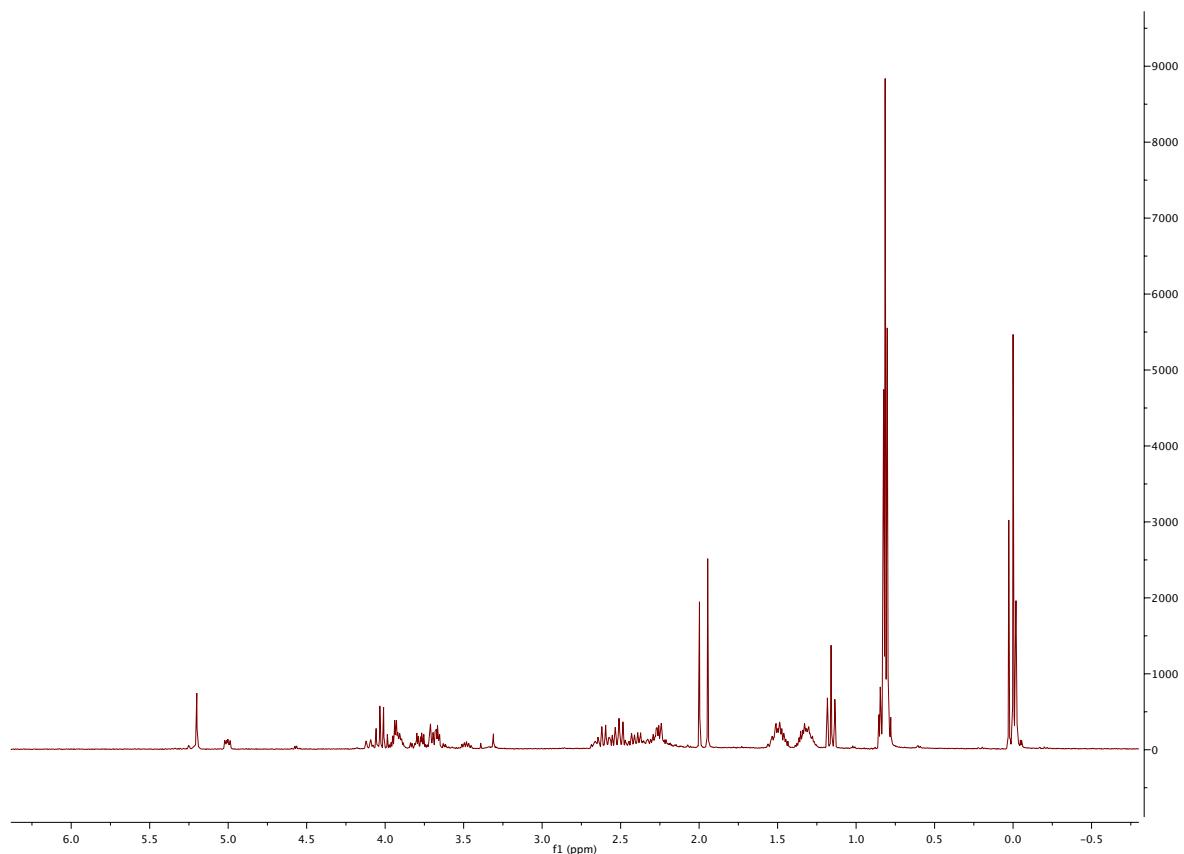
## 5. Eigene Ergebnisse

---

Dass erneut kein Nucleosid isoliert werden konnte, wurde neben der potenziell unausgereiften Glykosylierungsmethode auch auf die geringen Mengen Glykosyldonor, der zudem nicht rein isoliert werden konnte, zurückgeführt. Als kritischer Schritt wurde die Entschützung des Methoxymethylethers **103** angesehen. Es wurde in Betracht gezogen, dass möglicherweise die Lewis-Säure Zinkbromid bei der Entschützung des Methoxymethylethers **103** nicht zweckmäßig war, sodass sie durch Magnesiumbromid-Diethyletherat ersetzt wurde. Wurde der doppelt geschützte Zucker **103** allerdings in Diethylether mit zehn Äquivalenten Magnesiumbromid-Diethyletherat sowie 14 bis 40 Äquivalenten *n*-Butylmercaptan versetzt, wurde lediglich die Methylgruppe des MOM-Ethers **103** durch eine *n*-Butylthiolkette ersetzt, wie sich anhand des aliphatischen Bereiches im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum leicht erkennen ließ.<sup>360,361</sup> Im Gegensatz zu der Variante mit Zinkbromid wurde das anomere Zentrum der Verbindung **103** offensichtlich nicht angegriffen und es konnte diesmal eine hinreichend reine Verbindung **133** isoliert werden (**Schema 153**, **Abb. 105**).

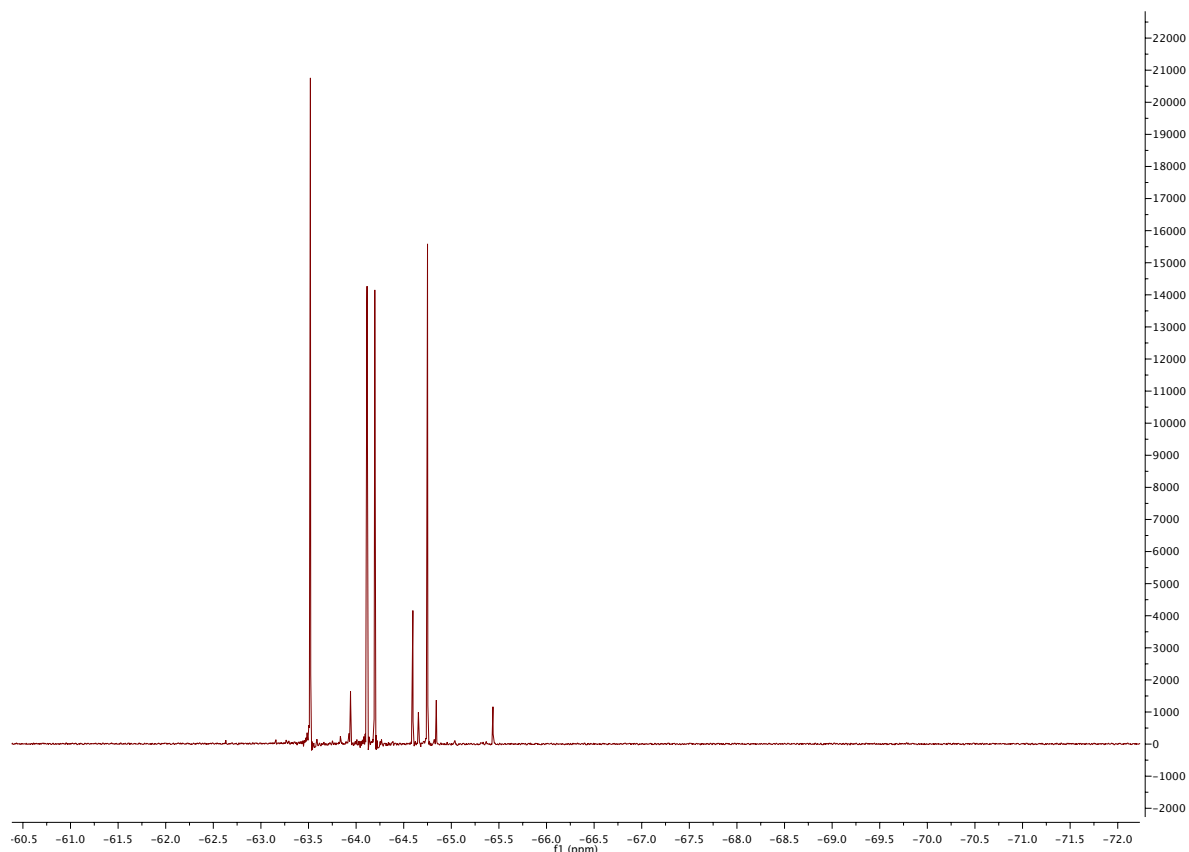


**Schema 153:** Bildung des *n*-Butylthiomethylethers **133** durch Magnesiumbromid-Diethyletherat und *n*-Butanthiol.



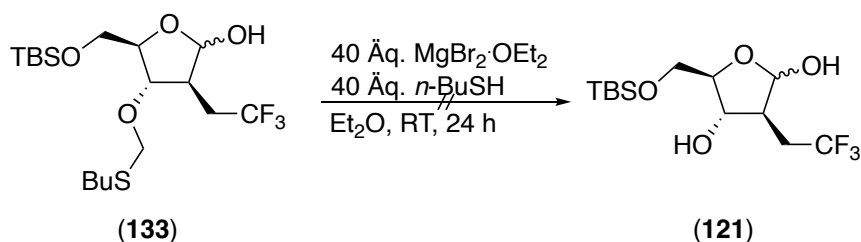
**Abb. 105:**  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum des *n*-Butylthiomethylethers **133**.

Das  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum zeigte hingegen, dass diese Reaktion scheinbar ebenso nicht sauber verlief. Die große Anzahl an Fluorsignalen war nicht allein auf Anomere zurückzuführen (**Abb. 106**).



**Abb. 106:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Roh-Spektrum des *n*-Butylthiomethylethers **116**.

Gemäß Park *et al.* konnte Thiomethylgruppen ein deutlich größerer Überschuss an Magnesiumbromid-Diethyletherat von 40 Äquivalenten sowie 40 Äquivalenten Mercaptan zugesetzt werden, um den Thiomethylether **133** endgültig zu spalten.<sup>360</sup> Es konnte jedoch in keinem Fall Edukt **133** oder Produkt **121** isoliert werden. Nach Einengen im Vakuum und der weiteren Aufarbeitung blieb immer nur ein Feststoff zurück, bei dem es sich vermutlich nur um Magnesiumbromid-Diethyletherat handelte (**Schema 154**).

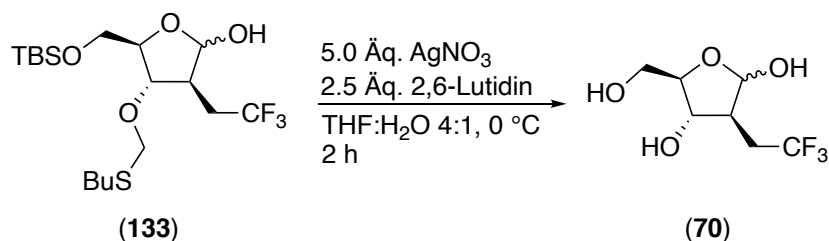


**Schema 154:** Spaltung des *n*-Butylthiomethylethers **133**.

Nachdem auch dieser Ansatz gescheitert war, wurde versucht gemäß einer Variante nach Corey *et al.* durch Silbernitrat und 2,6-Lutidin eine Spaltung zu erreichen.<sup>362</sup> Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum deutete auf einen Zucker hin und es schienen auch keine Mercaptan- sowie keine

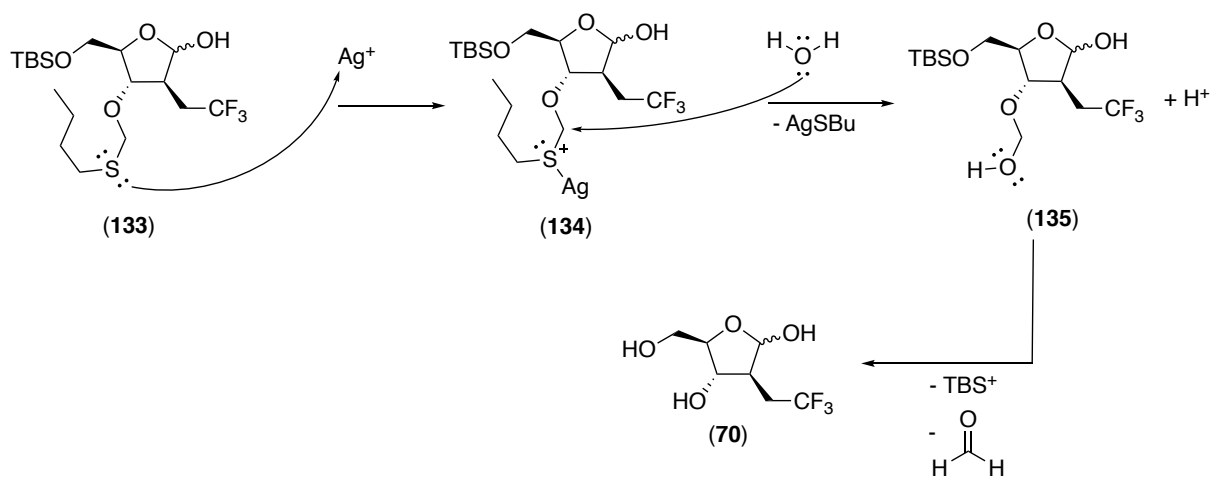
## 5. Eigene Ergebnisse

TBS-Signale mehr vorhanden zu sein (**Schema 155, Abb. 107**). Insgesamt wurde die Zielverbindung **70** allerdings nur in Spuren gebildet und wurde nicht rein isoliert.

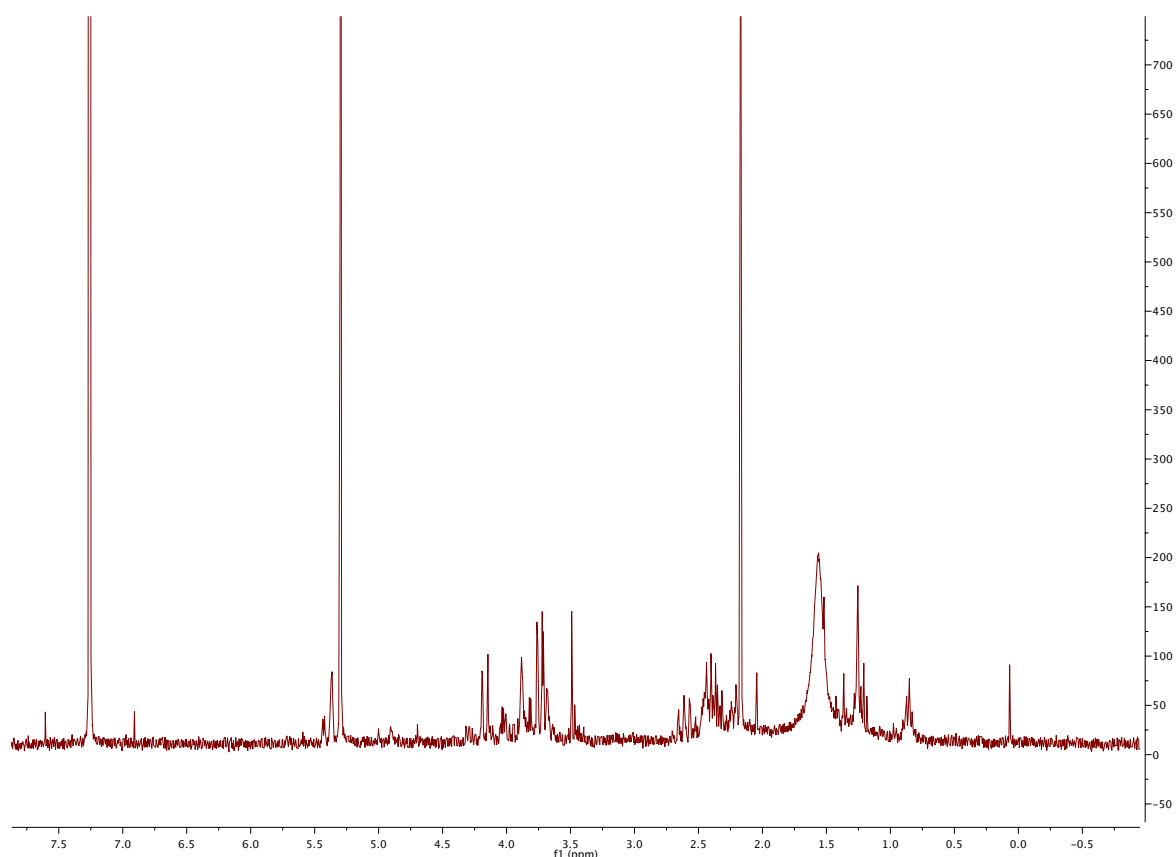


**Schema 155:** Globale Entschützung des Kohlenhydrat-Analogons **133**.

Ausgenutzt wurde bei dieser Methode die Mercaptophilie des Silbers. Nach Koordination des Silbers an das Schwefelatom sollte eine Hydrolyse durch Wasser erfolgen. 2,6-Lutidin diente als nicht-nucleophile Base zum Abfangen von Protonen (**Schema 156**). Die Tatsache, dass selbst TBS-Gruppen gespalten wurden, stellte in Zweifel, dass 2,6-Lutidin ausreichend war, um die Protonen abzufangen.

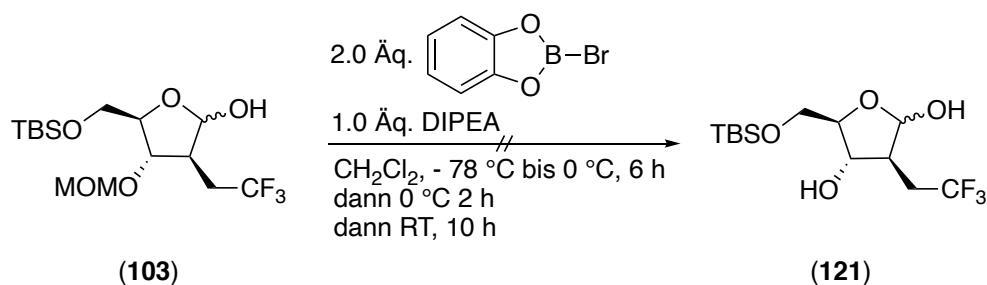


**Schema 156:** Mechanismus der Entschützung des *n*-Butylthiomethylethers **133**.



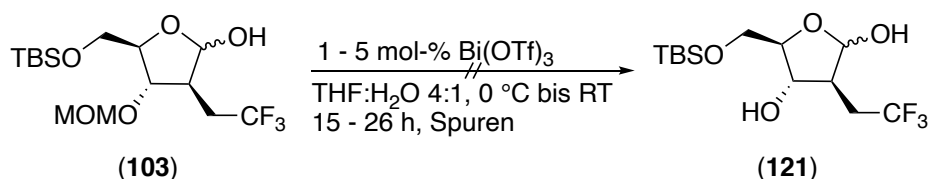
**Abb. 107:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Fraktion des global entschützten Zuckers **70**.

Als weitere, womöglich mildeste Variante wurde der Umsatz mit Bor-Bromocatecholboran angesehen. Es ist von den Bor-Catecholboran-Verbindungen bekannt, dass sie sehr selektiv für MOM-Ether sind und TBS-Gruppen teilweise unangetastet lassen.<sup>363</sup> Aufgrund der freien Hydroxygruppe des anomeren Zentrums von Zucker **103** wurden für den Umsatz zwei Äquivalente des Catecholborans veranschlagt, da davon ausgegangen werden musste, dass das erste Äquivalent mit der freien Hydroxygruppe unter Abspaltung von Bromwasserstoff reagiert. Bromwasserstoff sollte durch Zugabe von Diisopropylethylamin abgefangen werden, um die Reaktion unter möglichst neutralen Bedingungen ablaufen zu lassen. Um die optimale Reaktionstemperatur zu ermitteln und Nebenproduktbildung zu vermeiden, wurde die Reaktion bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  angesetzt. Nachdem sich nach 4 h kein Umsatz gezeigt hatte, wurde das Reaktionsgemisch zunächst langsam über 2 h bis auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  auftauen gelassen und schließlich auf Raumtemperatur, wobei die Reaktion über 10 h eine starke Nebenproduktbildung zeigte. Das Boran erwies sich als viel zu unselektiv, um in der weiteren Synthese nützlich zu sein. Zudem wurden größere Mengen an Edukt **103** isoliert (**Schema 157**).



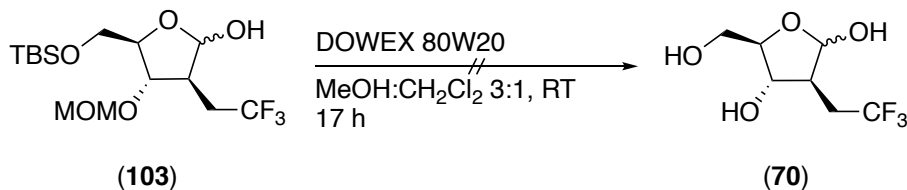
**Schema 157:** B-Bromocatecholboran-vermittelte Spaltung des Methoxymethylethers **103**.

Als nächste Möglichkeit, den Zucker **103** von der Methoxymethylgruppe zu befreien wurde der Einsatz von Bismuthtriflat in Wasser angesehen.<sup>364</sup> Durch Bismuthtriflat sollte *in situ* Trifluormethansulfonsäure gebildet werden, die das Acetal **103** angreift. Wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig aufgearbeitet, indem zunächst die Säure durch Zugabe von Hydrogencarbonat neutralisiert wurde, konnten tatsächlich Fraktionen isoliert werden, die die Zielverbindung **121** enthielten. Diese waren allerdings stark verunreinigt, da die Reaktion ebenso sehr Nebenprodukt-behaftet war. Insgesamt konnte die Verbindung **121** erneut nur in Spuren isoliert werden (**Schema 158**).



**Schema 158:** Bismuthtriflat-vermittelte Spaltung des Methoxymethylethers **103**.

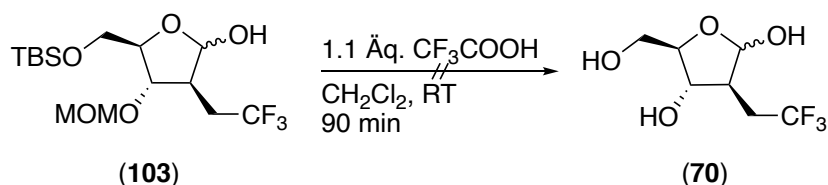
Versuche durch Protonen eine Spaltung des MOM-Ethers unter Inkaufnahme einer zusätzlichen Spaltung des TBS-Ethers zu erreichen, wurden durch Ansätze in trockenem Methanol, zu dem saures Ionenaustauscher-Harz DOWEX<sup>®</sup> gegeben wurde, unternommen. Es wurde allerdings erneut keine Zielverbindung **70** isoliert (**Schema 159**).<sup>365</sup>



**Schema 159:** Globale Entschützung des Kohlenhydrat-Analogons **103** mittels saurem Ionenaustauscher-Harz.

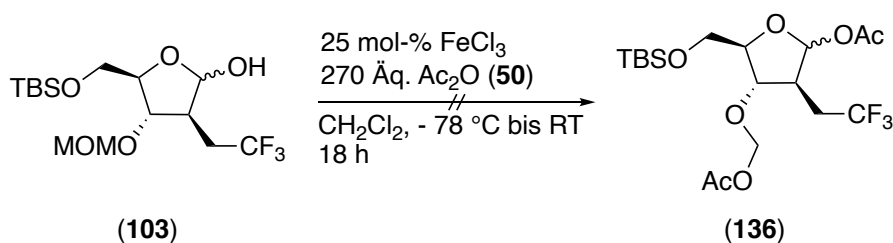
## 5. Eigene Ergebnisse

Neben diesem Zwei-Phasen-Ansatz wurde nach Woodward *et al.* ebenso ein Ansatz mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan unternommen. Aus beiden Reaktionsansätzen konnte kein definiertes Produkt gewonnen werden.<sup>366</sup> Es zeigte sich erneut, dass diese Methoden anscheinend nicht auf Zucker anwendbar waren. Da es sich bei der Methoxymethylgruppe ebenso um ein Acetal handelt wie beim anomeren Zentrum, wurde darauf geschlossen, dass die Vielzahl an Nebenreaktionen daher rührte (**Schema 160**).



**Schema 160:** Versuch zur globalen Entschützung des Kohlenhydrats **103**.

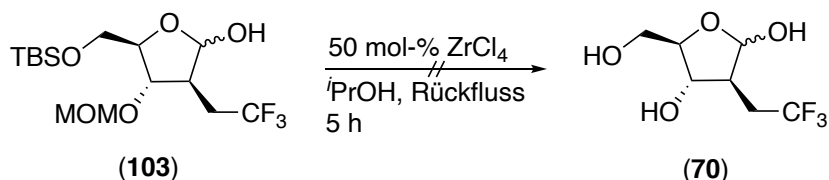
Durch einen weiteren Ansatz wurde versucht, das Acetal **103** in das Acetacetal **136** zu überführen. Eisen(III)-chlorid diente dabei als Lewis-Säure und Acetanhydrid (**50**) als Acetyl-Quelle.<sup>367</sup> Die Reaktion zeigte über 19 h einen vollständigen Umsatz. Sie verlief allerdings wie die vorherigen unter Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten. Zudem konnte die Methoxymethylgruppe nicht gespalten werden (**Schema 161**).



**Schema 161:** Umsatz des Methoxymethyl-geschützten Zuckers **103** zum aktivierten Glykosyldonor **136**.

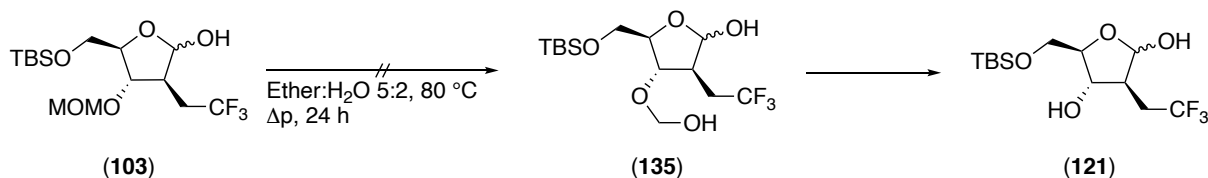
Als Alternative wurde gemäß Sharma *et al.* die globale Entschützung des Kohlenhydrats **103** mittels 50 mol-% Zirkoniumtetrachlorid in 2-Propanol angestrebt.<sup>333</sup> Diese war im Gegensatz zu anderen Methoden auch für Zucker etabliert worden. Es zeigte sich allerdings, dass die Zielverbindung **70** höchstens in Spuren gebildet wurde und überwiegend undefinierte Produktgemische entstanden (**Schema 162**).

## 5. Eigene Ergebnisse



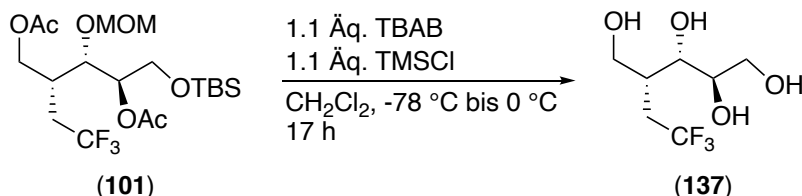
**Schema 162:** Umsatz des Methoxymethyl-geschützten Zuckers **103** mit Zirkoniumtetrachlorid.

Inspiziert durch eine Methode von Miyake *et al.*, in der eine Umacetalisierung von Methoxymethylethern und anderen Acetalen durch langkettige Alkohole erreicht wird, wurde versucht, unter erhöhtem Druck, erhöhter Temperatur und einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether und Wasser im Verhältnis 2.5:1 die Methoxymethylgruppe durch eine Umacetalisierung mit Wasser zu spalten.<sup>368</sup> Es zeigte sich allerdings, dass das Edukt **103** unverändert vorlag (**Schema 163**).



**Schema 163:** Methoxymethyl-Spaltung durch Erhitzen unter erhöhtem Druck in einem Wasser-Ether-Gemisch.

Da das Acetal des Zuckers **103** neben der Methoxymethylgruppe den Ausschlag zu geben schien, weshalb keine selektiven Reaktionen möglich waren, wurde das Diacetat **101** mit *in situ* erzeugtem Trimethylsilylbromid versetzt, um den Methoxymethyl-Ether **101** zu spalten. Eine Entschützung der TBS-Gruppe mittels Transsilylierung wurde dabei in Kauf genommen. Es zeigte sich jedoch nach Aufarbeitung, dass sämtliche Schutzgruppen abgespalten worden waren (**Schema 164**).

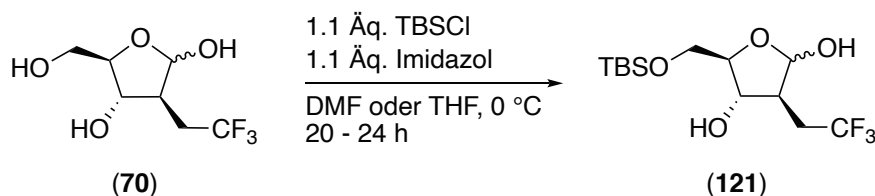


**Schema 164:** Globale Entschützung des Diacetats **101**.

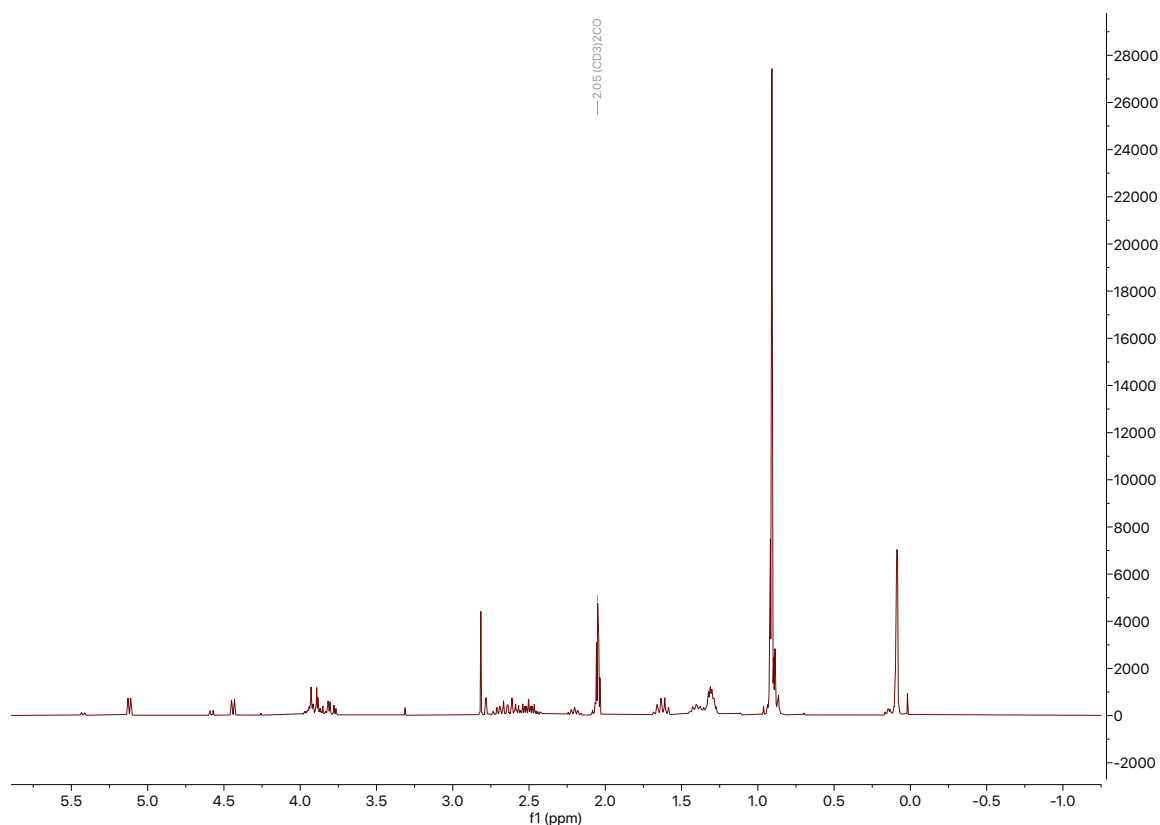
Der global entschützte Zucker **70**, der aus der Reaktion mit Silbernitrat und dem *n*-Butylthiomethylether **133** gewonnen wurde und die Fraktionen aus den anderen Reaktionen, die zumindest teilweise die Verbindung **70** enthielten, wurden in THF oder in Dimethylformamid gelöst. Katalysiert durch Imidazol wurde die primäre Hydroxygruppe mit

## 5. Eigene Ergebnisse

einer TBS-Gruppe versehen. In keinem Fall konnte eine komplett reine Fraktion erhalten werden. Das  $^1\text{H-NMR}$  bestätigte allerdings eine hohe Reinheit und die Anwesenheit der Verbindung **121** (**Schema 165**, **Abb. 108**).

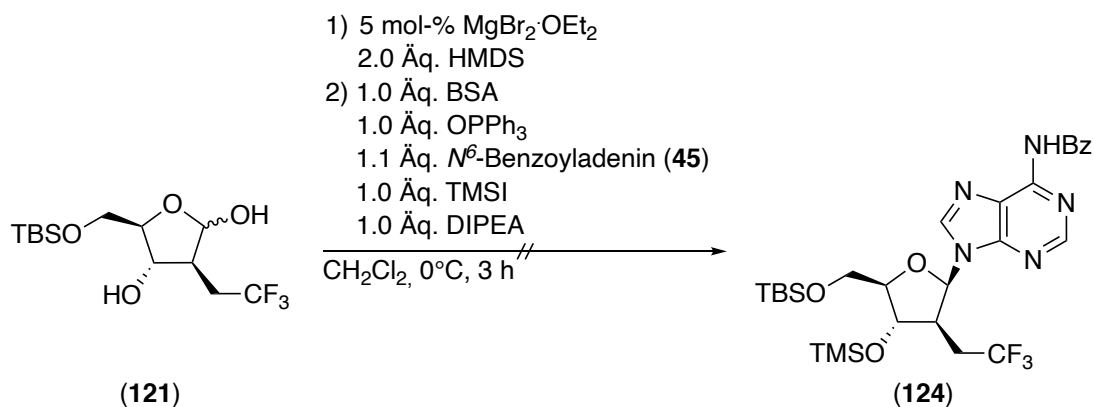


**Schema 165:** Schützung der primären TBS-Gruppe des Zuckers **70**.



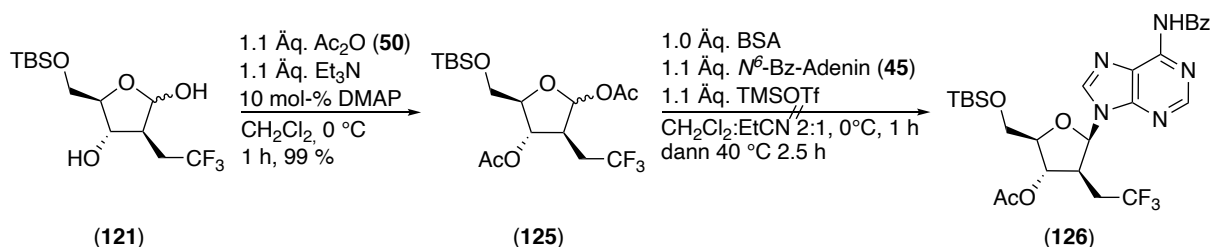
**Abb. 108:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des monosilylierten Zuckers **121**.

Mittels Magnesiumbromid-Diethyletherat in HMDS wurden die beiden freien Hydroxygruppen in Trimethylsilylether umgewandelt und das Rohprodukt mittels Trimethylsilyliodid in Dichlormethan in ein Glykosyliodid umgewandelt, das mittels Triphenylphosphinoxid in Verbindung mit  $N^6$ -Benzoyladenin (**45**) zum gewünschten Adenosin-Derivat **124** mit der vermeintlich richtigen Stereochemie reagieren sollte. Zusätzlich wurde ein Äquivalent Diisopropylethylamin zugesetzt, um Spuren von Iodwasserstoff abzufangen. Aus der Reaktion konnte allerdings kein reines Produkt isoliert werden (**Schema 166**).



**Schema 166:** Trimethylsilyliodid-vermittelte Synthese des Adenosin-Derivats **124**.

Zudem wurde die Verbindung **121** DMAP-katalysiert in Dichlormethan durch Acetanhydrid (**50**) und Triethylamin mit zwei Acetylgruppen versehen. Das Diacetat **125** wurde unter den klassischen Silyl-Hilbert-Johnson-Bedingungen in Propionitril mit  $N^6$ -Benzoyladenin (**45**) versetzt. Als Silylierungsreagenz diente  $N,O$ -Bistrimethylsilylacetamid. Als Lewis-Säure wurde ein Äquivalent Trimethylsilyltriflat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und nachdem nach einer Stunde kaum Umsatz erzielt worden war auf  $40^\circ\text{C}$  erhitzt. Zwar wurde das Edukt **125** komplett verbraucht, allerdings konnte als einzige definierte Verbindung Adenin (**43**) isoliert werden (**Schema 167**).

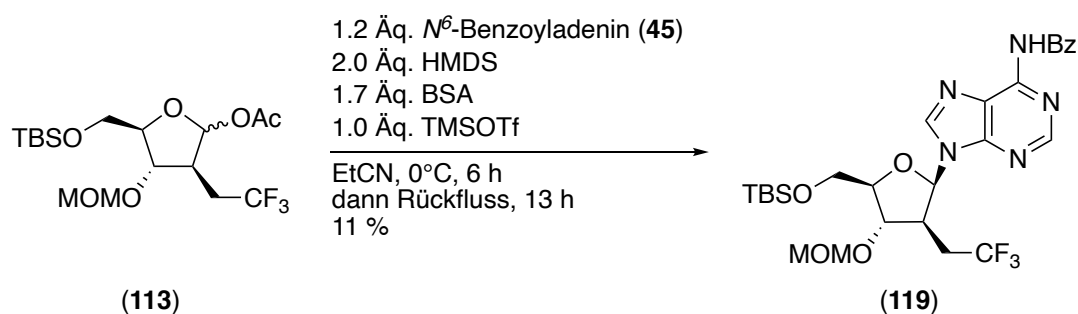


**Schema 167:** Versuch zur Synthese des 2-Desoxyadenosin-Analogons **126** über Glykosylacetat **125**.

Aufgrund der Problematik bei der selektiven Abspaltung des Methoxymethylethers wurde auch eine direkte Verknüpfung des Glykosylacetats **113** mit den DNA-Basen in Betracht gezogen. Da sich bereits gezeigt hatte, dass mit Glykosyliodiden keine hohen Ausbeuten zu erwarten waren, wurde zunächst untersucht, ob irgendein Anomer des Adenosins mit trifluorethylierten Zuckerrückgrad überhaupt existieren kann.  $N^6$ -Benzoyladenin (**45**) wurde in Propionitril vorgelegt, mit BSA silyliert und schließlich mit einem Ansatz des Glykosylacetats **113** vereinigt, dem ein Äquivalent Trimethylsilyltrifluormethansulfonat als Lewis-Säure sowie HMDS zugesetzt wurden. HMDS sollte etwaige vorhandene Trifluormethansulfonsäure abfangen. Nachdem sich mit katalytischen Mengen an Lewis-Säure bei Temperaturen

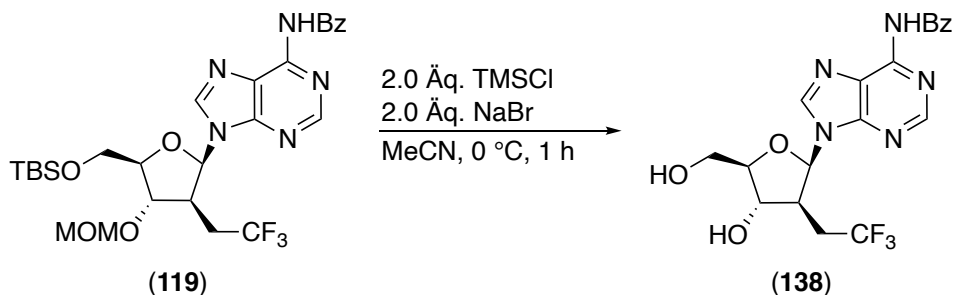
## 5. Eigene Ergebnisse

von  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis RT kein Umsatz gezeigt hatte, wurde die Reaktionsparameter erneut angepasst. Nachdem nach einer Reaktionszeit von 6 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  ebenso kein Umsatz erzielt worden war, wurde das Reaktionsgemisch über 13 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung konnten schließlich mit 11 % Kleinstmengen eines Anomers, dessen Stereochemie nicht eindeutig bestimmt werden konnte, isoliert werden. Aufgrund der häufig beobachteten  $\beta$ -Selektivität von Propionitril wurde auf das  $\beta$ -Anomer **119** geschlossen. Insgesamt war die Reaktion sehr reich an Nebenreaktionen und es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass ein zweites Diastereomer gebildet worden war (**Schema 168**).

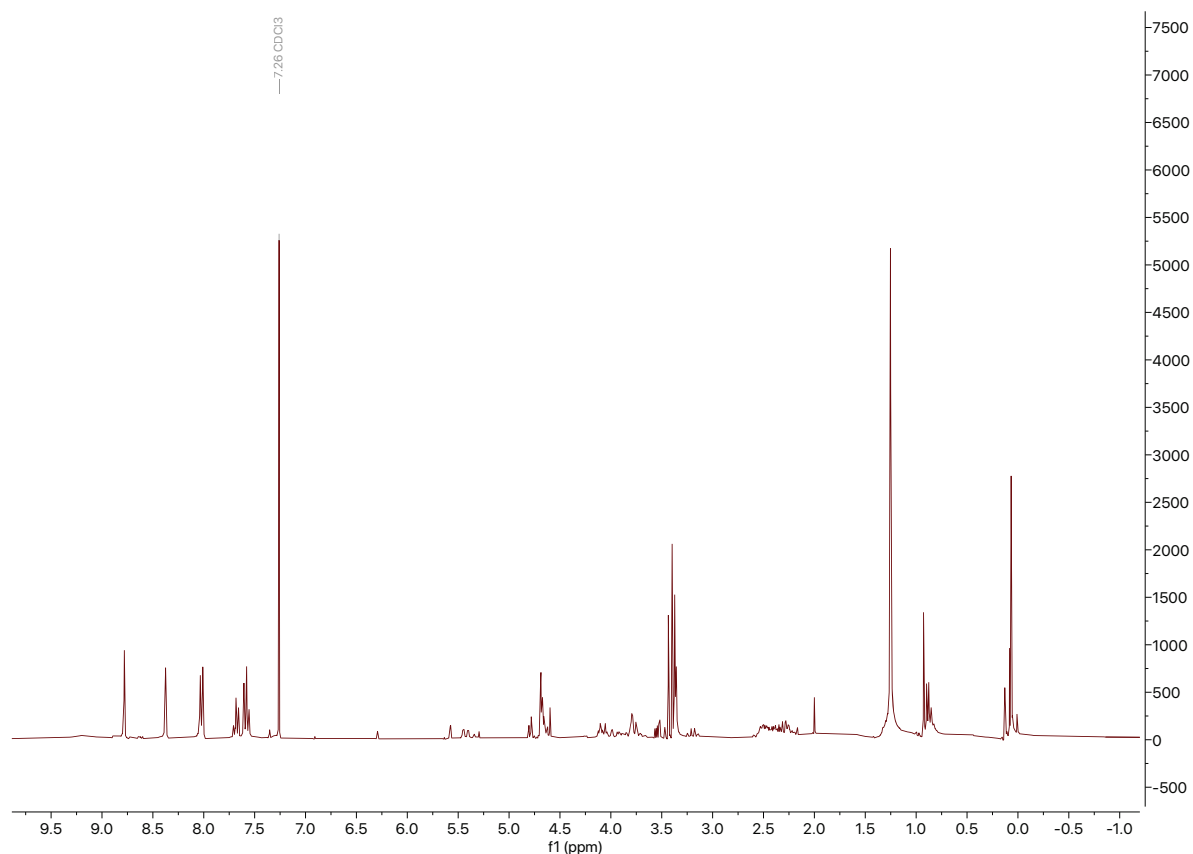


**Schema 168:** Versuch zur Trimethylsilyltriflat-vermittelten Glykosylierung des  $N^6$ -Benzoyladenins.

Der Schritt nach der Glykosylierung bestand darin, das Zuckerrückgrad des Adenosin-Derivats **119** zu entschützen. Dies gelang innerhalb einer Stunde bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mittels *in situ* erzeugtem TMSBr in Acetonitril (**Schema 169**). Im Laufe der Reaktion fiel dabei ein weißer Feststoff aus, der sich in Methanol löste. Das  $^1\text{H-NMR}$  deutete auf die Verbindung **138** hin, allerdings war diese deutlich mit unbekanntem Verbindungen verunreinigt (**Abb. 109**). Aufgrund der Kleinstmengen gelang weder eine Aufreinigung noch eine vollständige Charakterisierung.

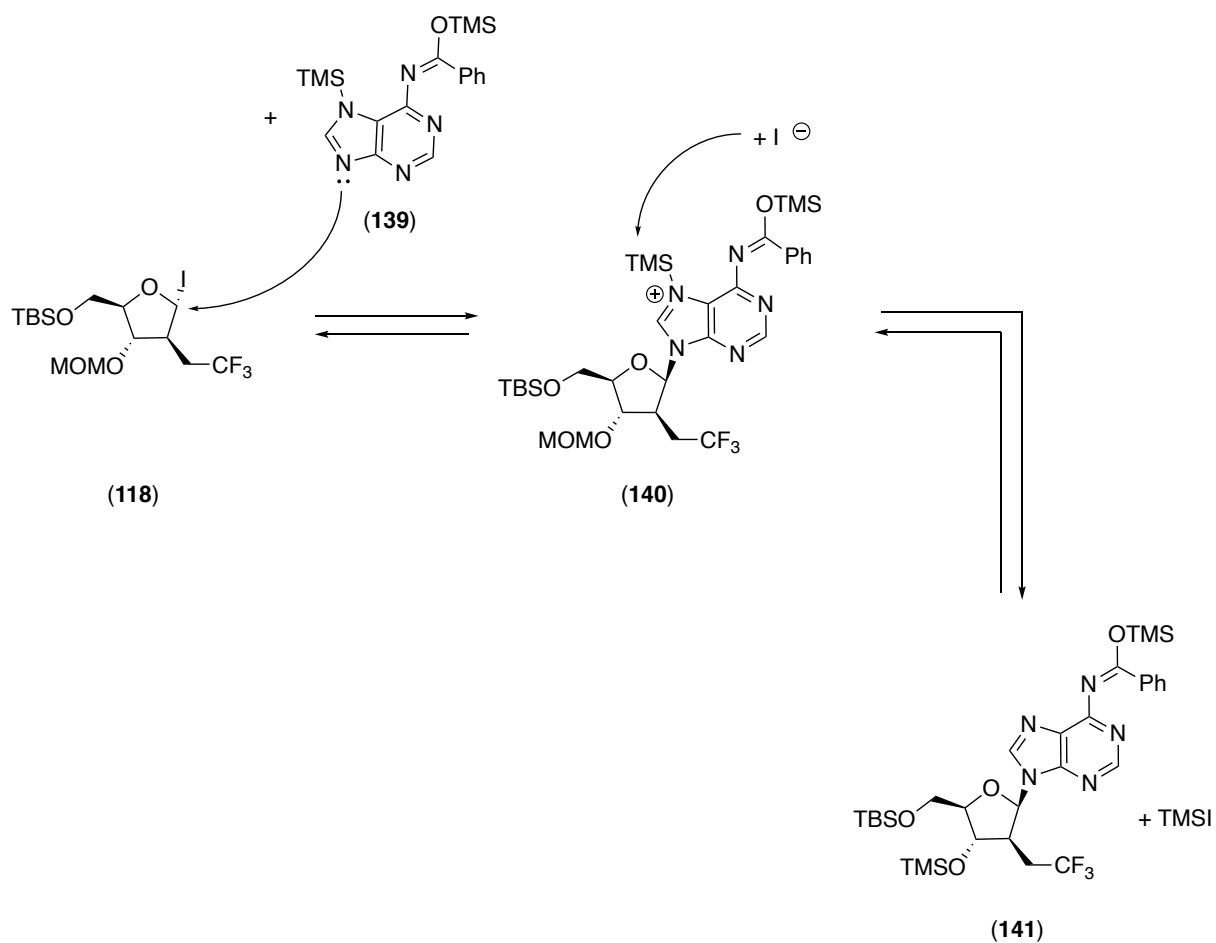


**Schema 169:** Entschützung des Glykosyl-Rückgrates des Nucleosids **119** durch *in situ* generiertes Trimethylsilylbromid.



**Abb. 109:**  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum des Nucleosids **138**.

Die unsaubere Reaktion mittels  $\text{TMSBr}$  könnte erklären, wieso mit Glykosyliodiden bisher keine sauberen Verbindungen isoliert werden konnten. Möglicherweise ist diese Glykosylierungsvariante mit Nucleinbasen nicht kompatibel, da aus den verdrängten Iodiden sowie der abgespaltenen Silylgruppe der Base jedes Mal neues  $\text{TMSI}$  gebildet wird, welches die geknüpften *N*-glykosidischen Bindungen wieder spaltet oder potenziell viele Nebenreaktionen mit dem frisch gebildeten Nucleosid eingeht (**Schema 170**). Die Labilität glykosidischer Bindungen gegenüber Trimethylsilyliodid wurde bereits mehrfach beschrieben und konnte zumindest für *O*-Glykoside teilweise durch die Substitution einzelner Schutzgruppen überwunden werden. Es wurden auch reaktivere Glykosyliodide erhalten, wenn Glykosyldonoren beispielsweise per-silyliert oder per-benzyliert wurden.<sup>358</sup>

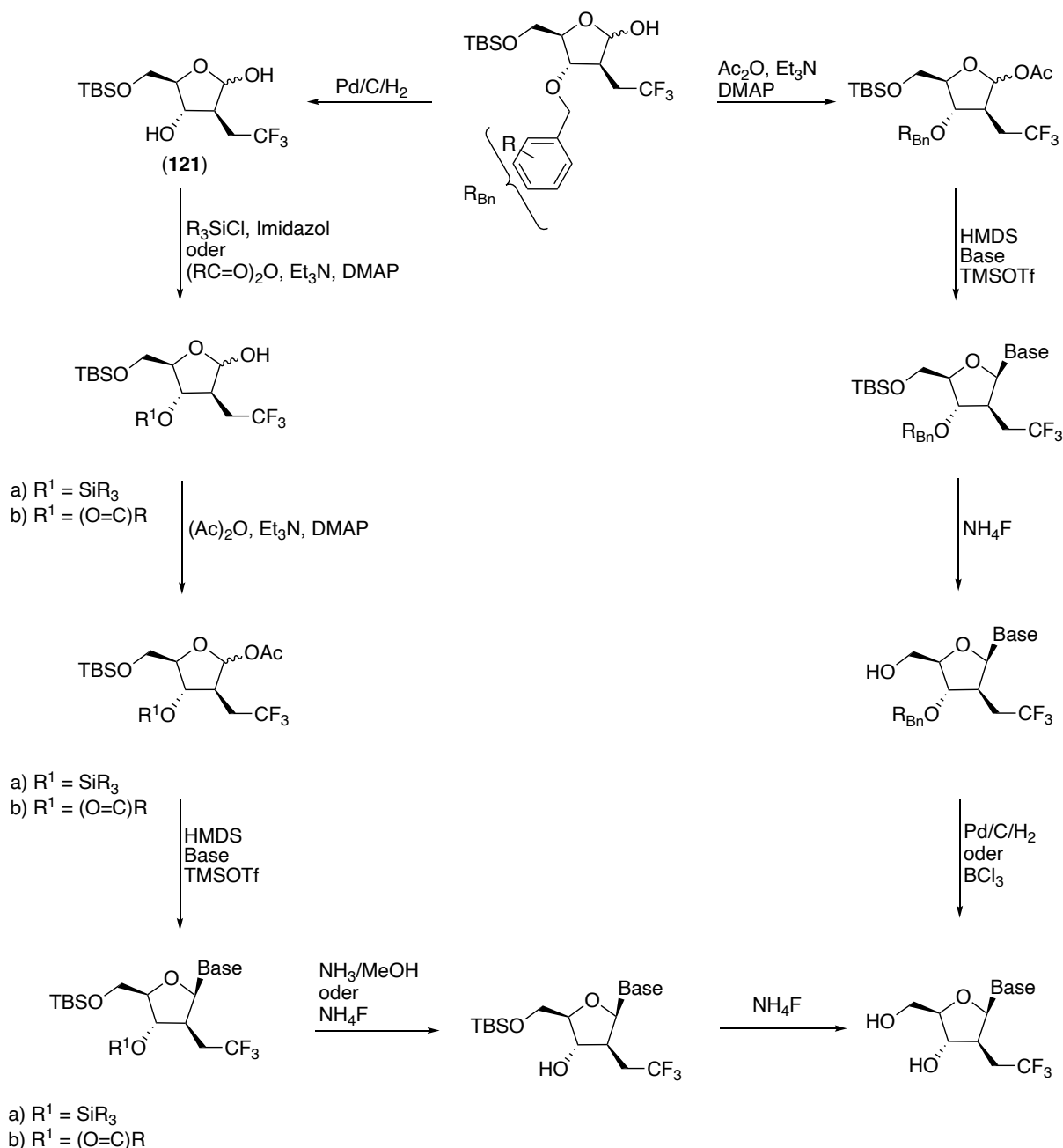


**Schema 170:** Glykosylierung des Adenin-Derivats **139** unter Bildung von Trimethylsilyliodid.

### 5.4.3 Variation der Schutzgruppe

Aufgrund der Schwierigkeiten, die Methoxymethylgruppe vom Zucker **103** bzw. vom Nucleosid **119** abzuspalten und aufgrund der geringen Ausbeuten der Glykosylierung, die mit dem zweiten Acetal im Molekül **113** in Form der Methoxymethyl-Schutzgruppe in Verbindung gebracht wurden, wurde bezüglich der Schutzgruppe an der sekundären Hydroxygruppe ein Strategiewechsel vorangetragen. An die sekundäre Hydroxygruppe sollte statt einer Acetal-Schutzgruppe eine Benzylgruppe angebracht werden, die entweder durch Lewis-Säuren, hydrogenolytisch, oxidativ oder durch Ein-Elektronen-Transfer abgespalten werden könnte.<sup>369,370,371,372</sup> Bei der ersten Synthesestrategie bestanden hinsichtlich der Verwendung von Benzylethern noch Zweifel, da sich diese gemäß Literatur mitunter auch als schwierig spaltbar erwiesen hatten. Besonders bei perbenzylierten Cytidin-Derivaten wurde bei zu langen Reaktionszeiten unter Wasserstoff-Atmosphäre zunehmend auch das Pyrimidin-Gerüst mitreduziert.<sup>373</sup> Da jedoch auch gemäß Literatur als letzter Schritt von Zucker-Synthesen reduktive Spaltungen durchgeführt wurden, wurde bereits eine Alternativ-Route ausgearbeitet, bei der vor der eigentlichen Glykosylierung eine Entschützung der Benzylgruppe durchgeführt und diese schließlich durch eine Acyl- oder eine Silyl-Schutzgruppe ersetzt werden sollte.<sup>374</sup> Diese könnte schließlich durch Ammoniak in Methanol oder Ammoniumfluorid abgespalten werden (**Schema 171**).

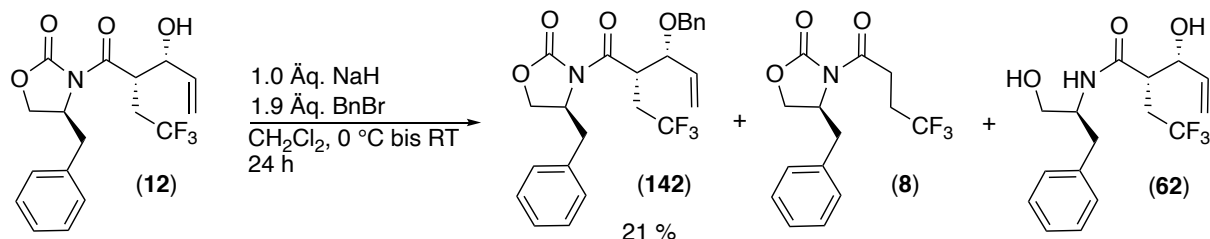
## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 171:** Synthesestrategie mit Benzyl-geschützten Zuckern.

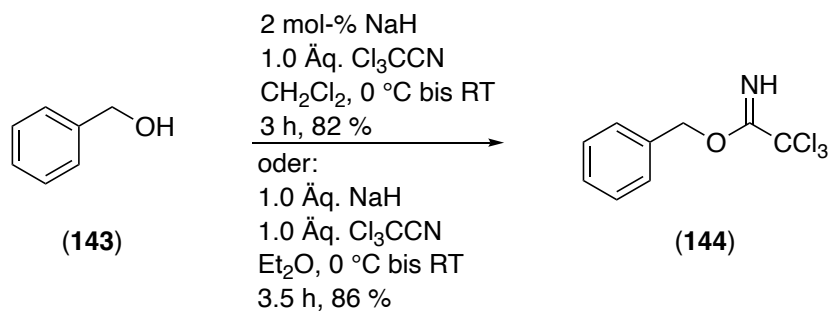
Zur Einführung der Benzyl-Schutzgruppe wurden zwei Varianten erprobt: Einerseits wurde mittels Natriumhydrid der Allylalkohol **12** deprotoniert und mit Benzylbromid umgesetzt.<sup>375</sup> Obwohl die Reaktion das gewünschte Produkt **142** hervorbrachte, waren Nebenreaktionen nicht vermeidbar. Eine Konkurrenzreaktion zur nucleophilen Substitution am Benzyl-Kohlenstoffatom stellte die Retro-Aldol-Reaktion dar, die allerdings nur in geringem Maße ablief. Des Weiteren wurde teilweise eine endozyklische Spaltung des Benzyl-oxazolidin-2-on-Restes beobachtet. (**Schema 172**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 172:** Benzylierung des Allylalkohols **12**.

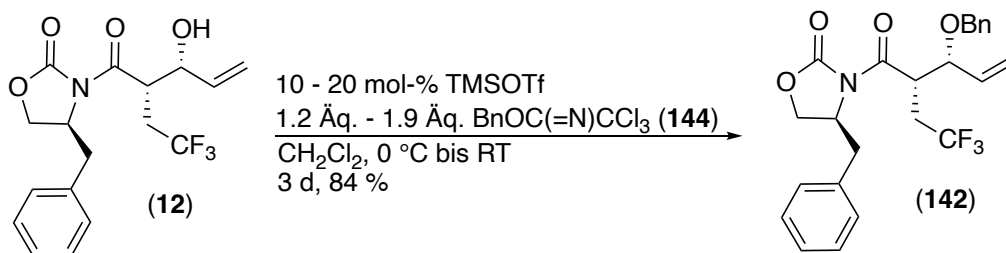
Eine wesentlich mildere Methode stellte der Umsatz des Allylalkohols **12** mit frisch hergestelltem Benzyl-(2,2,2-trichloracetimidat) (**144**) dar, das baseninduziert durch Natriumhydrid aus Benzylalkohol (**143**) und Trichloracetonitril gewonnen werden konnte.<sup>376</sup> Für eine hohe Reinheit war es zudem erforderlich, die Verbindung unter vermindertem Druck zu destillieren. Es konnten allgemein sehr hohe Ausbeuten mit 82 bis 86 % erzielt werden (**Schema 173**).



**Schema 173:** Synthese des Benzyltrichloracetimidats (**144**).

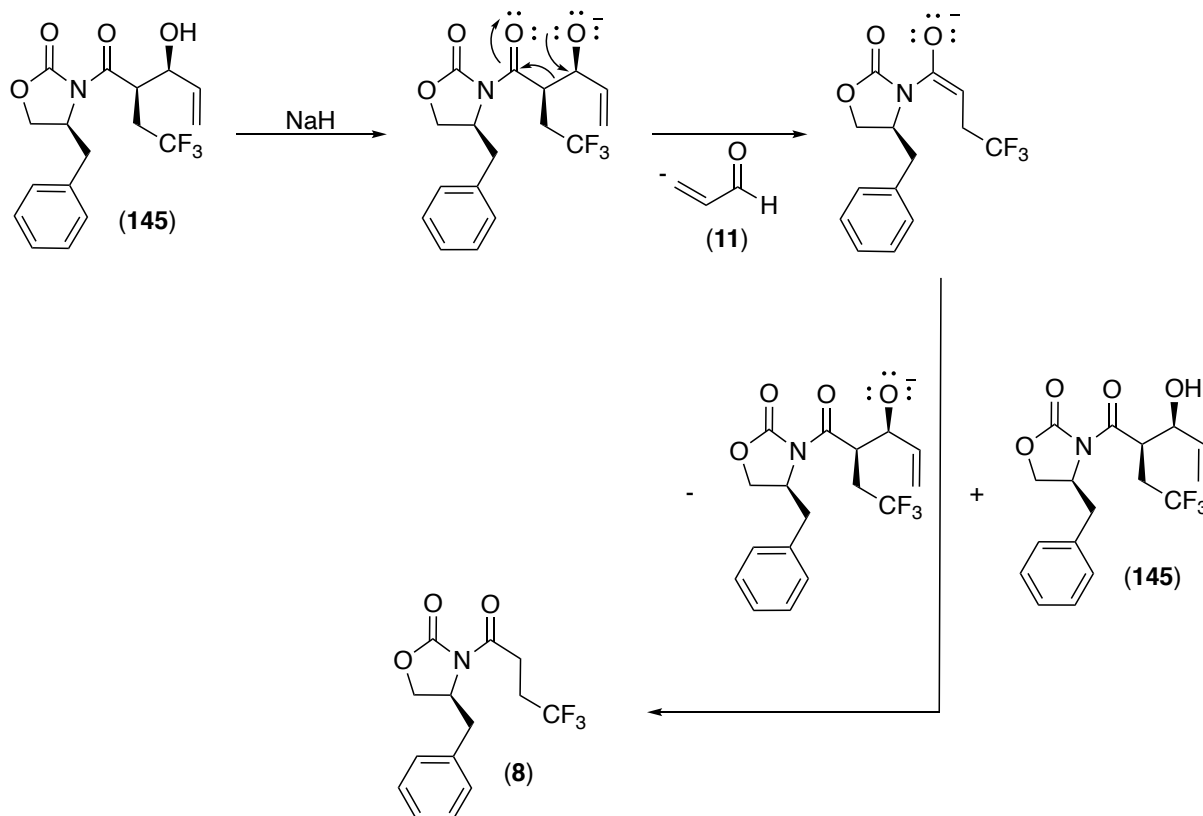
Der Allylalkohol **12** wurde katalysiert durch 10 bis 20 mol-% Trimethylsilyltriflat mit einem Überschuss des Acetimidats **144** umgesetzt, wobei die Zahl der Nebenprodukte im Vergleich zum vorherigen Versuch verringert und die Ausbeute mit bis zu 84 % deutlich erhöht werden konnte. Im Allgemeinen wurde nach 3 d nahezu vollständiger Umsatz erzielt. In jedem Fall konnten noch Reste des Eduktes **12** isoliert werden (**Schema 174**).<sup>377</sup>

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 174:** Benzyl-Schätzung des Allylalkohols **12** mit Trimethylsilyltriflat und Benzyltrichloracetimidat (**144**).

Die Retroaldol-Reaktion, die bisher bei mehreren Versuchen zumindest als Nebenreaktion beobachtet worden war, rückte zusätzlich in den Fokus. Aufgrund der geringeren Verfügbarkeit von 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**5**) im Gegensatz zu dem unfluorierten Analogon und dem damit höheren Preis wurden Versuche unternommen, aus dem ungewünschten *non-Evans-syn*-Aldol-Produkt **145** das Edukt **8** zurückzugewinnen. Die ersten Versuche zielten darauf ab, mit katalytischen Mengen Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dichlormethan eine Deprotonierung des Allylalkohols **145** zu erreichen und eine Retro-Aldol-Reaktion einzuleiten. Nachdem Acrolein (**11**) freigesetzt worden war, sollte ein Natrium-Enolat verbleiben, welches den nächsten Allylalkohol **145** deprotoniert, wodurch sukzessive eine vollständige Rückreaktion zum Benzylloxazolidin-2-on-gekoppelten Butyrat **8** erreicht werden sollte (**Schema 175**).



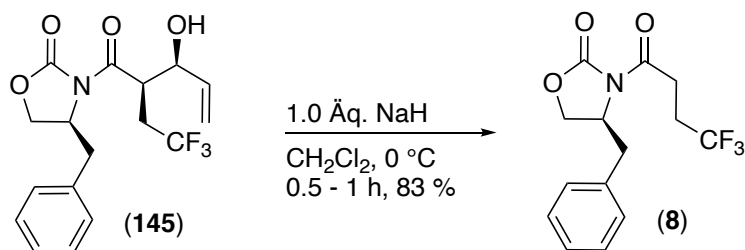
**Schema 175:** Geplante Retro-Aldol-Reaktion des Allylalkohols **145**.

Für die ersten Versuche wurden eine Temperatur von 0 °C eingestellt und 5 mol-% Natriumhydrid veranschlagt. Die Konzentration der Lösung wurde auf 0.1 bis 0.2 M eingestellt, da davon ausgegangen wurde, dass der Protonentransfer von Allylalkohol **145** zu Enolat immer noch in hinreichender Geschwindigkeit erfolgen würde, allerdings nucleophile Angriffe am Benzyloxazolidin-2-on-Gerüst ausbleiben würden. Innerhalb einer halben Stunde konnte mittels DC kein neues Produkt nachgewiesen werden, weshalb die Menge an Natriumhydrid sukzessive auf 20 mol-% erhöht wurde. Es stieg allmählich ein Geruch von Acrolein (**11**) auf, der deutlich wahrzunehmen war. In Bezug auf den Umsatz konnte anhand der Größe der DC-Spots darauf geschlossen werden, dass ein Verhältnis von 4:1 zu Gunsten des Eduktes **145** vorlag. Aufgrund dieses Befundes wurde davon ausgegangen, dass der erhoffte Protonen-Transfer von Allylalkohol **145** auf das Enolat nicht stattfand. Es wurde daher sukzessive weiteres Natriumhydrid zugesetzt, bis stöchiometrische Mengen zugegeben worden waren. Nach etwa einer halben Stunde Reaktionszeit war vollständiger Umsatz erzielt worden und es konnten nur Spuren an Nebenprodukt nachgewiesen werden. Die Ausbeute belief sich auf bis zu 83 % und das Produkt **8** konnte für erneute Aldol-Additionen eingesetzt werden. Insbesondere bei Reaktionsansätzen mit Konzentrationen von 0.1 M zeigte sich, dass die Reaktion teilweise nicht in Gang kam. Nachdem wenige Tropfen Wasser zum Reaktionsgemisch zugesetzt worden waren, erwärmte es sich stark und die Reaktion vervollständigte sich. Anhand der Gibbs-Helmholtz-Gleichung wird deutlich, dass bei höheren Temperaturen der Entropie-Term an Bedeutung gewinnt und damit die Bildung einer höheren Teilchenzahl begünstigt sein muss (**Gleichung 1, Schema 176**).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

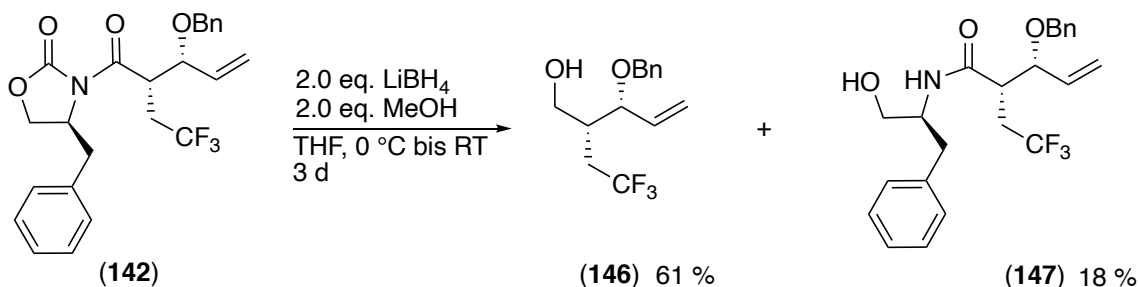
**Gleichung 1:** Gibbs-Helmholtz-Gleichung.

Vermutlich ist der Ablauf der Reaktion auf die Wärme zurückzuführen. Bei zu konzentrierten Ansätzen zeigte sich allerdings auch, dass ein oranges Öl gebildet wurde, aus welchem kein Produkt isoliert werden konnte. Insgesamt erwärmten sich diese auch deutlich stärker. Es ist unklar, ob die Nebenreaktion auf die stärkere Erwärmung oder die erhöhte Konzentration zurückzuführen war.



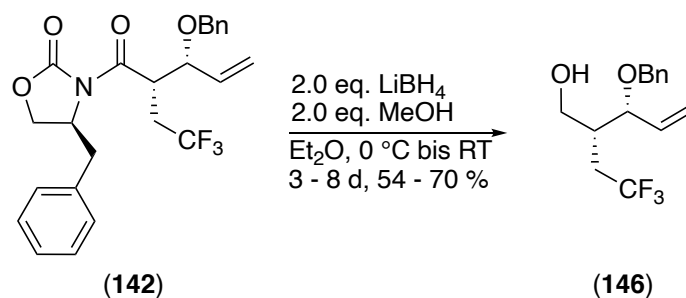
**Schema 176:** Retro-Aldol-Reaktion des *non*-Evans-*syn*-Produktes **145**.

Das Evans-Auxiliar (**4**) wurde reduktiv abgespalten. Basierend auf vorherigen Erfahrungen wurde auch hier zunächst eine kommerziell erworbene 2 M Lithiumborhydrid-Lösung auf einen Titer von 0.3 M verdünnt und mit einem Äquivalent Methanol je Lithiumborhydrid-Einheit versetzt. Wie zuvor wurden auch hier zwei Äquivalente Reduktionsmittel zur Spaltung veranschlagt. Aufgrund identischer Retentionsfaktoren des Eduktes **145** sowie des Produktes **146** war eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle schwierig. Allerdings zeigte sich, dass der Umsatz nach drei Tagen mit Ausbeuten im Bereich von 61 % vollständig war. Neben dem gewünschten Produkt **146** konnte noch das Nebenprodukt **147** zu 18 % isoliert werden. Aufgrund des doppelt so hohen Integrals im aromatischen Bereich sowie Signalen bei 6.34 ppm, die auf Amid-Protonen hinwiesen, konnte darauf geschlossen werden, dass das Auxiliar **4** nicht sauber abgespalten wurde, sondern eine endozyklische Spaltung des Ringgerüsts erfolgt war (**Schema 177**).



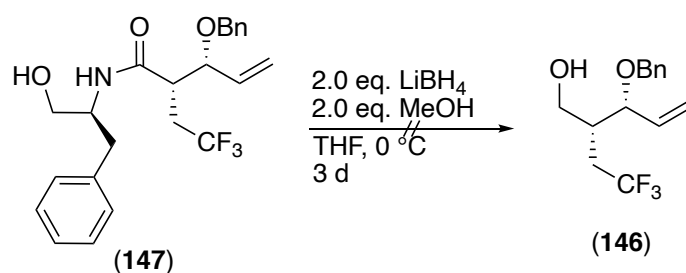
**Schema 177:** Lithiumborhydrid-Spaltung der Amid-Bindung des Allylethers **142** mit Nebenproduktbildung.

Bei weiteren Versuchen wurde der Einfluss des Lösungsmittels untersucht. In Diethylether konnten mit 59 bis 70 % teilweise bessere Ausbeuten erzielt werden. Für Ausbeuten im Bereich von 70 % waren allerdings auch Reaktionszeiten von über einer Woche bei 0 °C nötig und die Nebenproduktbildung konnte nicht unterdrückt werden, wobei diesmal auch keine definierten Nebenprodukte isoliert werden konnten (**Schema 178**).



**Schema 178:** Lithiumborhydrid-Spaltung des Allylethers **142** in Diethylether.

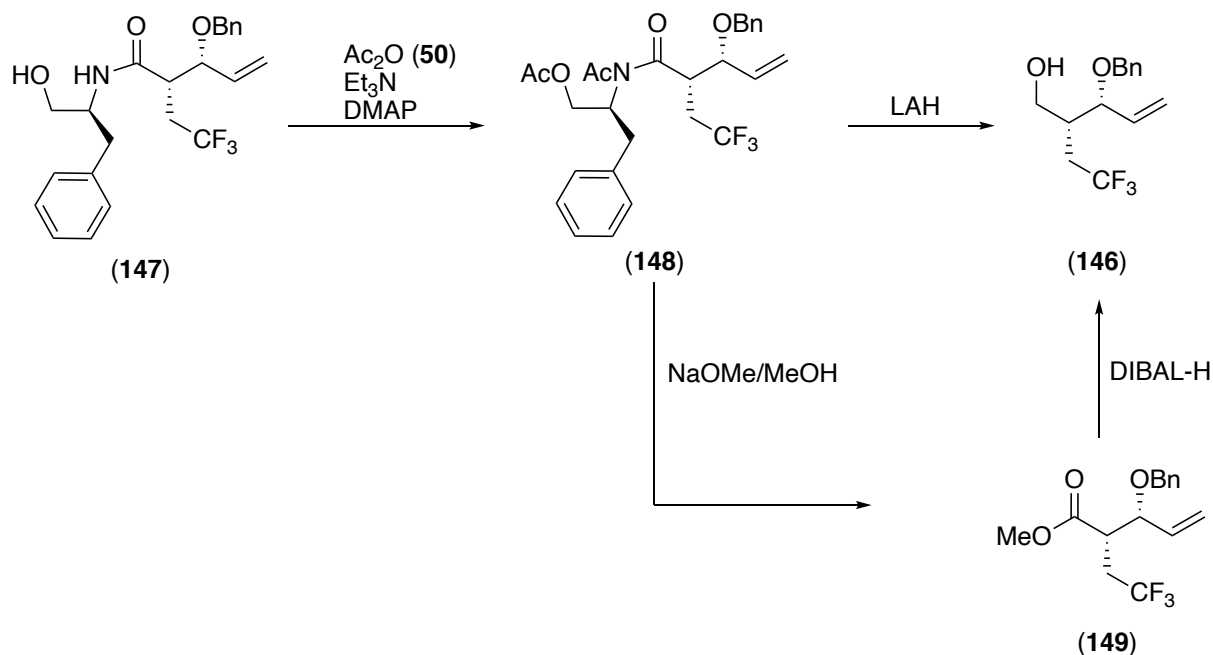
Versuche, das endozyklisch gespaltene Produkt **147** unter identischen Reaktionsbedingungen in die Zielverbindung **146** zu überführen, schlugen fehl. Selbst nach mehreren Tagen Reaktionszeit wurde das Edukt **147** ohne signifikante Verluste zurückgewonnen (**Schema 179**).



**Schema 179:** Lithiumborhydrid-Reduktion des endozyklisch gespaltene Produkt **147**.

Bei einem weiteren Versuch, die Verbindung **147** in die gewünschte Zwischenstufe **146** zu überführen, sollten sowohl deren freie Hydroxygruppe als auch deren Amid mit jeweils einem Acetyl-Rest versehen werden, um eine Abgangsgruppe zu schaffen und mittels Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion oder Methanolyse und anschließender DIBAL-H-Reduktion Verbindung **146** zu erhalten (**Schema 180**).

## 5. Eigene Ergebnisse



**Schema 180:** Syntheseplanung zur Darstellung des primären Alkohols **146** aus dem endozyklisch gespaltenen Produkt **147**.

Katalysiert durch DMAP unter Verwendung von Triethylamin als Base und Acetanhydrid (**50**) als Acetylierungsmittel wurde allerdings fast ausschließlich die freie Hydroxygruppe acetyliert, was einerseits an den Verschiebungen der diastereotopen Protonen zu etwa 3.96 ppm sowie des Dubletts für das Amid-Proton bei 6.34 ppm ermittelt wurde. Dass nahezu nur der Acetylester **150** entstand konnte zudem anhand des Integrals der Acetylgruppe bei 1.9 ppm ermittelt werden. Die Verbindung **150** wurde nahezu quantitativ als weißer Feststoff isoliert (**Abb. 110, Schema 181**).

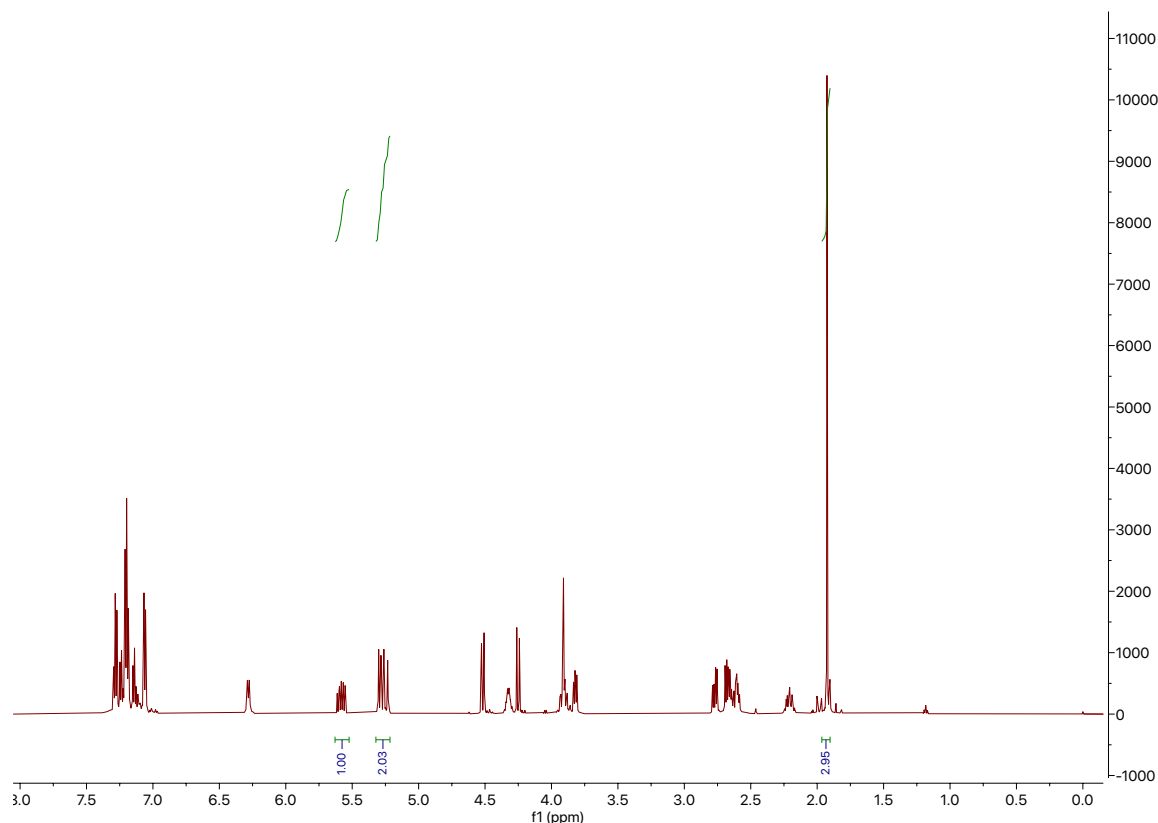
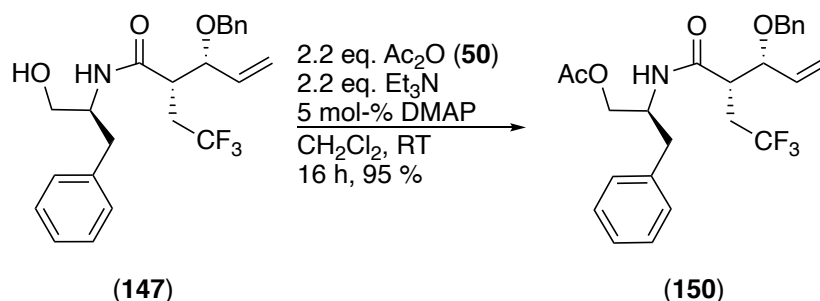
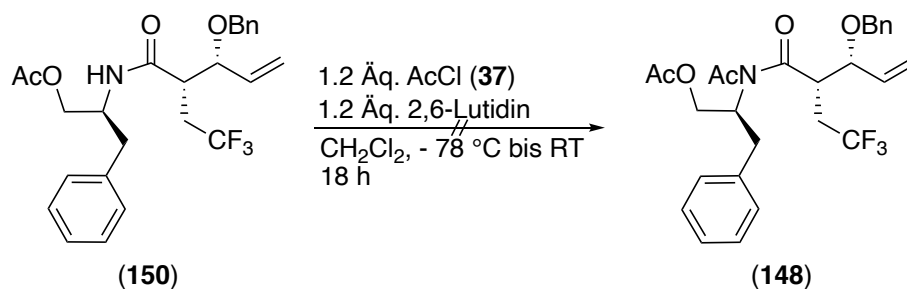


Abb. 110:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Acetylestere **150**.



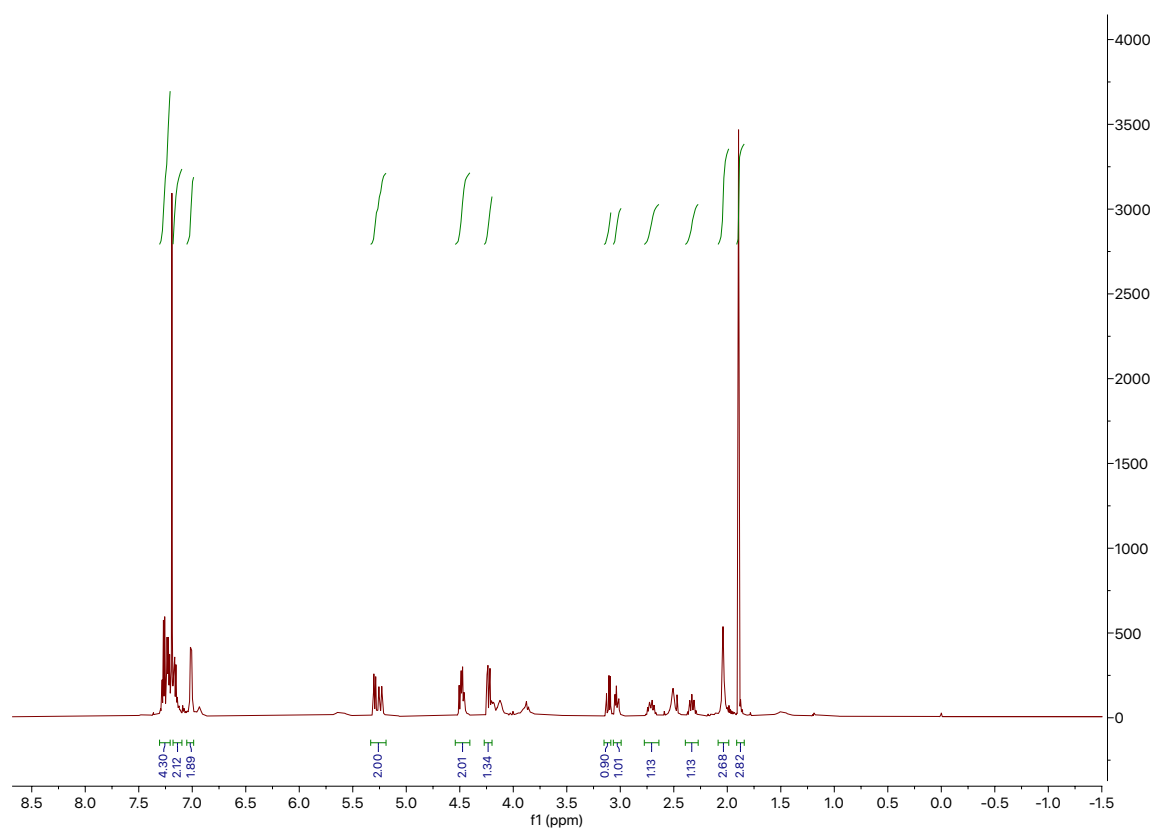
Schema 181: Mono-Acetylierung des endozyklisch gespaltenen Produktes **147**.

Eine Publikation um LaLonde *et al.* behandelte die Aktivierung von unreaktiven Amidin durch Überführung in tertiäre Di- bzw. Triamide.<sup>378</sup> Als Acetylierungsreagenz diente Acetylchlorid (**37**) und als Hilfsbase 2,6-Lutidin. Die Reaktion verlief insgesamt sehr langsam und nach 18 h Reaktionszeit bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT und Aufarbeitung konnte nur das Edukt **150** reisoliert werden (**Schema 182**).

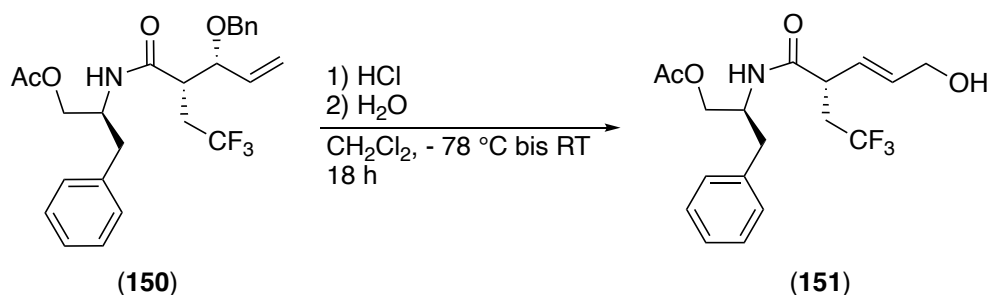


**Schema 182:** Versuch zur zweiten Acetylierung des Acylesters **150**.

Neben 2,6-Lutidin wurde auch Triethylamin als Base für einen Reaktionsansatz verwendet. Zwar zeigte das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, dass unter diesen Bedingungen die Verbindung **150** bis auf eine Rest-Fraktion eine Reaktion eingegangen war. Allerdings deuteten die Signale darauf hin, dass das Alken reagiert hatte, was am fehlenden Signal bei 5.65 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen war. Zudem deuteten die Integrale im aromatischen Bereich darauf hin, dass die Benzyloxygruppe abgespalten worden war. Möglicherweise wurde durch überschüssige Säure oder potenziell durch bestimmte Mengen Chlorwasserstoff in Acetylchlorid das terminale Alken in ein internes umgewandelt (**Abb. 111, Schema 183**).

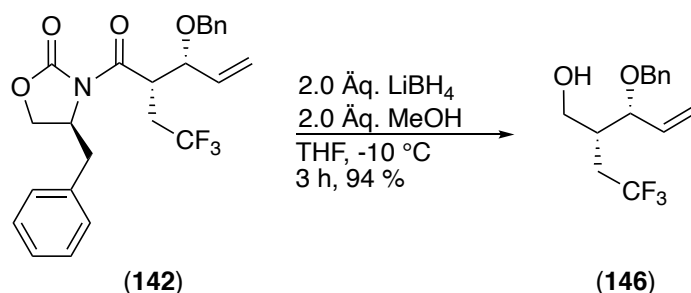


**Abb. 111:**  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum des unbekanntes Nebenproduktes aus dem Umsatz des Esters **150** mit Triethylamin und Acetylchlorid.



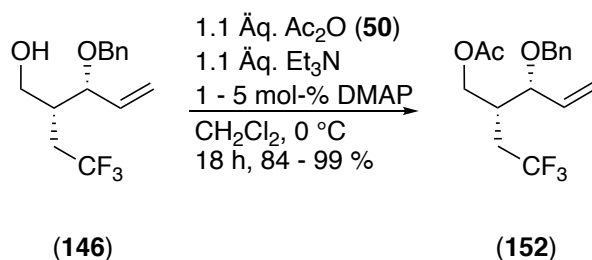
**Schema 183:** Mögliche Umlagerung des Allylethers **150** zu Allylalkohol **151**.

Da die Reaktion des Acetylchlorids (**37**) in Kombination mit Triethylamin mit dem Acetester **150** ein Produkt hervorbrachte, das sowohl eine Reaktion am Alken eingegangen war als auch keinen Benzylether mehr enthielt, wurde diese Reaktion nicht weiterverfolgt. Stattdessen wurde auf eine Optimierung der Lithiumborhydrid-Reduktion gesetzt. Wie bereits bei der Reduktion des Methoxymethylethers **87** wurde die Reihenfolge, in der die Reagenzien zugegeben wurden, angepasst. Wurden zu einer Lösung des Eduktes **145** zwei Äquivalente einer 2 M Lösung des Lithiumborhydrids bei 0 °C gegeben und nach einer Stunde schließlich zwei Äquivalente Methanol, konnten Ausbeuten des primären Alkohols **146** von bis zu 94 % erzielt werden, wobei das endozyklische Produkt **147** nur in Spuren entstand. Insgesamt konnte ebenso innerhalb von 3 h vollständiger Umsatz erzielt werden im Vergleich zu drei bis acht Tagen, die veranschlagt werden mussten, wenn Lithiumborhydrid und Methanol vorgelegt wurden (**Schema 184**).



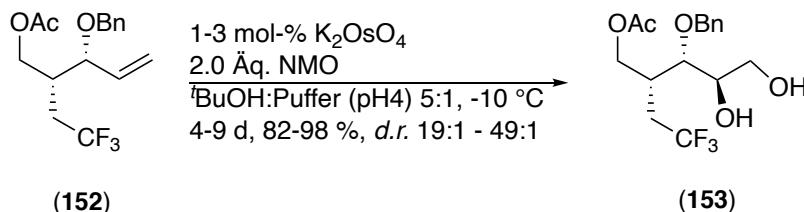
**Schema 184:** Lithiumborhydrid-Reduktion des Benzylethers **142**.

Der primäre Alkohol **146** wurde DMAP-katalysiert mit 1.1 Äquivalenten Acetanhydrid (**50**) und 1.1 Äquivalenten Triethylamin bei 0 °C in Dichlormethan acetyliert. Es wurden je nach Reinheit innerhalb von 18 h Ausbeuten von 84 bis 99 % erreicht (**Schema 185**).



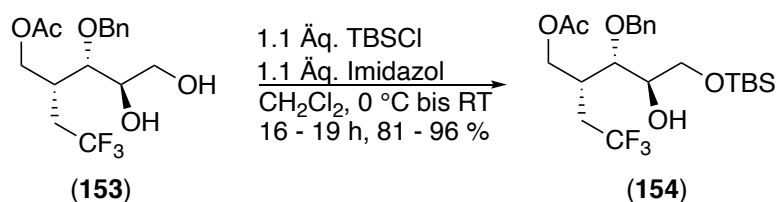
**Schema 185:** Acetylierung des primären Alkohols **146**.

Der Allylether **152** wurde in einem 5:1-Gemisch aus *tert*-Butanol und Puffer pH4 mit einer 1 M Kapazität gelöst und schließlich mit 1-3 mol-% Kaliumosmat-Dihydrat sowie zwei Äquivalenten *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Co-Oxidans versetzt. Nach vier bis neun Tagen konnte die Zielverbindung **153** in Ausbeuten von 82 % bis 98 % isoliert werden. Die geringeren Ausbeuten waren in der Regel darauf zurückzuführen, dass die Reaktion zu früh abgebrochen wurde. In diesen Fällen konnte jedes Mal noch ein signifikanter Anteil des Eduktes **152** reisoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde mittels <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie ermittelt und deutete auf eine Selektivität von mindestens 19:1 bis zu 49:1 hin. Nichtsdestotrotz konnte selbst bei Bulk-Ansätzen kein zweites Diastereomer isoliert werden (**Schema 186**).



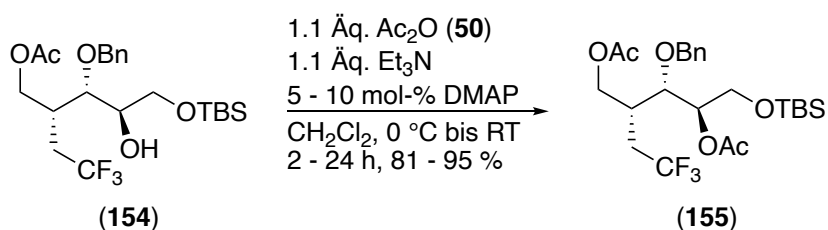
**Schema 186:** Dihydroxylierung des Alkens **152** unter sauren Bedingungen.

Das Dihydroxylierungsprodukt **153** wurde katalysiert durch Imidazol in Dichlormethan mittels *tert*-Butyldimethylsilylchlorid an der primären Hydroxygruppe mit einem Silylether versehen. Innerhalb von 16 bis 19 h Reaktionszeit wurden Ausbeuten von 81 bis 96 % erzielt. Bei unvollständigen Ansätzen konnten in jedem Fall noch signifikante Mengen Edukt **153** reisoliert werden (**Schema 187**).



**Schema 187:** Einführung des primären *tert*-Butyldimethylsilyl ethers an das terminale Diol **153**.

Um bei der Spaltung des Acetesters **154** eine Wanderung der Silyl-Schutzgruppe bzw. sogar eine Entfernung zu vermeiden, wurde gemäß der ausgearbeiteten Syntheseroute der sekundäre Alkohol **154** katalysiert durch DMAP mittels Acetanhydrid (**50**) und Triethylamin zunächst in das Diacetat **155** umgewandelt. Es konnten keine Nebenprodukte nachgewiesen werden und die Ausbeuten waren mit 81 % bis 95 % exzellent (**Schema 188**).

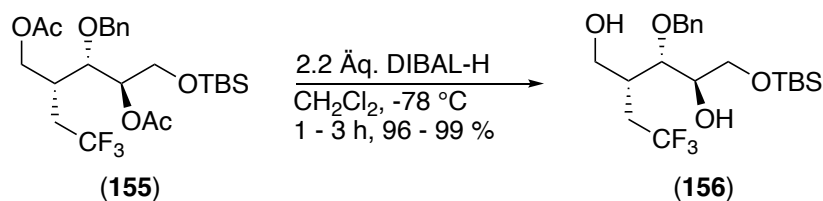


**Schema 188:** Synthese des Diacetats **155**.

Das Diacetat **155** konnte schließlich mit 2.2 Äquivalenten DIBAL-H bei  $-78^\circ\text{C}$  in Dichlormethan in das gewünschte Diol **156** umgewandelt werden. Für hohe Ausbeuten war es entscheidend, die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz bei tiefer Temperatur weiter zu rühren und die Reaktion schließlich durch schlagartige Zugabe in eine leicht saure Lösung abubrechen. Es eigneten sich sowohl Acetat-Puffer pH4 als auch gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung. Die beim Reaktionsabbruch gebildete viskose Masse aus Aluminaten konnte über Stunden mittels Zugabe einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung entfernt werden, woraufhin sich zwei klare Phasen bildeten. Während der Reaktion wurde festgestellt, dass sich insbesondere bei sehr langen Reaktionszeiten Nebenprodukte auf dem Dünnschichtchromatogramm bemerkbar machten. Dies war insofern bedeutend, als dass der Ansatz zur Reduktion der Acetester teilweise über Nacht rühren gelassen wurde, ohne dass Reaktions- oder Temperaturkontrollen stattfanden. Bei genauerer Untersuchung zeigte sich, dass die Reaktion bereits nach etwa 1 h vollständigen Umsatz zeigte ohne dass sich dünnschichtchromatographisch eindeutig Nebenprodukte nachweisen ließen. Wurde das Reaktionsgemisch nach 1 bis 3 h nach dem bekannten Protokoll aufgearbeitet und das Gemisch im Zwei-Phasen-System mit einer Kaliumnatriumtartrat-Lösung gerührt, bis sich zwei klare Phasen bildeten, konnte die

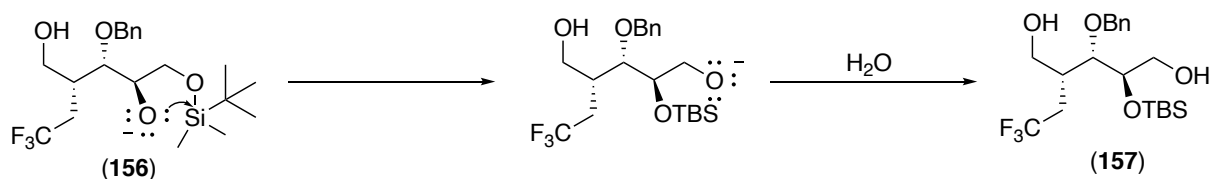
## 5. Eigene Ergebnisse

Ausbeute nach Extraktion und Säulenchromatographie auf bis zu 99 % erhöht werden (**Schema 189**).



**Abb. 189:** Reduktion beider Acetylgruppen unter Bildung des 1,4-Diols **156**.

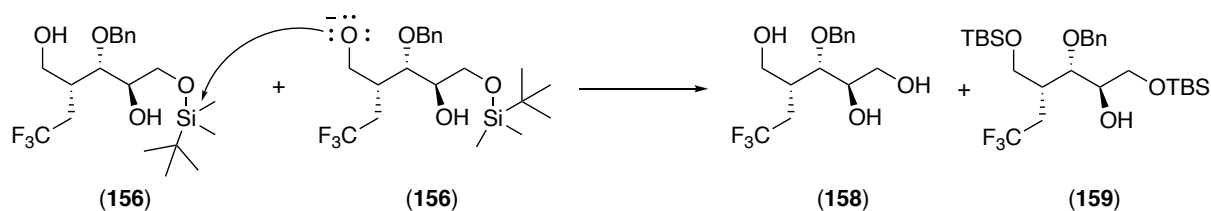
Es ist denkbar, dass bei einer unkontrollierten Reaktion über Nacht und bei steigenden Temperaturen die zwischen DIBAL-H und den Acetestern gebildeten Komplexe teilweise zerfallen und beispielsweise Silyl-Shifts zwischen benachbarten Hydroxygruppen ermöglicht werden. Zwar konnte kein Nebenprodukt in ausreichender Menge für eine vollständige Charakterisierung isoliert werden, der ähnliche Retentionsfaktor der Verbindung legt jedoch nahe, dass es sich um ein Regioisomer handeln könnte (**Schema 190**).



**Schema 190:** Silyl-Shift von der primären zur sekundären Hydroxygruppe.

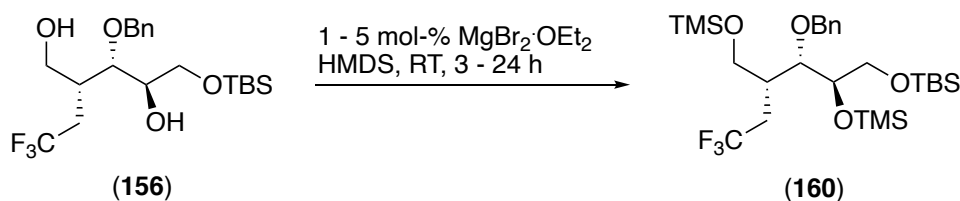
Den größten Anteil des Ausbeuteverlustes machten vermutlich das Triol **158** und der Di-TBS-Ether **159** aus, die möglicherweise durch intermolekulare Silylgruppen-Übertragungen zwischen Diolen generiert wurden. Des Weiteren weist das Triol **158** erwartungsgemäß einen deutlich niedrigeren Retentionsfaktor als die Zielverbindung **156** auf, sodass es dünnschichtchromatographisch leicht mit Resten von DIBAL-H, die einen Baseline-Spot verursachen, verwechselt werden kann. Dahingegen weist der Di-TBS-Ether **159** einen Retentionsfaktor auf, der vermutlich ähnlich der Frontline verläuft, sodass möglicherweise diese Verbindung übersehen wurde (**Schema 191**).

## 5. Eigene Ergebnisse



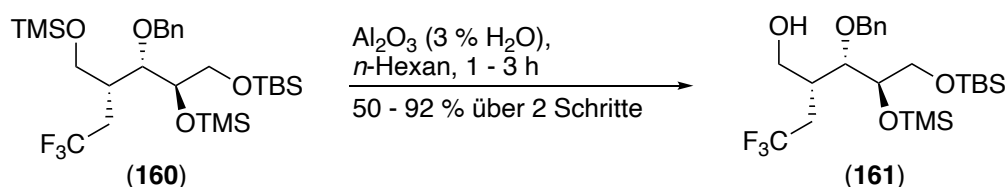
**Schema 191:** Intermolekulare Silylgruppen-Übertragung.

Das gewonnene 1,4-Diol **156** wurde in Hexamethyldisilazan gelöst und mit 1 bis 5 mol-% Magnesiumbromid-Diethyletherat versetzt. Lewis-Säure-katalysiert wurden die beiden freien Hydroxygruppen mit Trimethylsilylgruppen versehen. Als flüchtiges Nebenprodukt wurde dabei lediglich Ammoniak frei. Innerhalb von 3 bis 24 h konnte ein voller Umsatz erzielt werden. Der doppelte Trimethylsilylether **160** konnte durch einfache Filtration und Einengen im Vakuum erhalten werden (**Schema 192**).



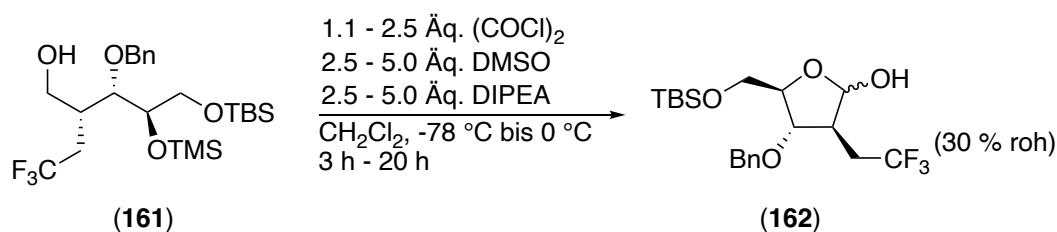
**Schema 192:** Synthese des Di-Trimethylsilylethers **160**.

Für die selektive Entschützung der primären Trimethylsilyloxygruppe wurde das Rohprodukt **160** in *n*-Hexan aufgenommen und auf eine Aluminiumoxid-Säule der Brockmann-Stufe II aufgetragen, was bereits für den Methoxymethylether **105** etabliert worden war. Im Gegensatz zum entsprechenden Methoxymethylether **105** erwies sich der Benzylether **160** als deutlich reaktiver. Innerhalb von 3 h wurden sowohl der primäre als auch der sekundäre TMS-Ether angegriffen, sodass nach dem Spülen mit reinem Ethylacetat mitunter zu 50% das Diol **156** zurückgewonnen wurde. Wurden der primäre Alkohol **161** sowie das Diol **156** in einer Fraktion gesammelt, konnten diese problemlos über mittels Triethylamin deaktiviertem Kieselgel getrennt werden. Wurde die Verweilzeit auf der Aluminiumoxid-Säule auf etwa 1 h verringert, wurde die Ausbeute für den primären Alkohol **161** auf 78 % bis 92 % erhöht, wobei bis zu 16 % des Diols **156** und Spuren des Di-TMS-Ethers **160** isoliert werden konnten. Aus praktikablen Gründen war es ratsam insbesondere für große Mengen des Di-TMS-Ethers **160** eine verhältnismäßig breite Säule mit hinreichender Laufstrecke für die Spaltung und Trennung zu veranschlagen (**Schema 193**).



**Schema 193:** Spaltung des primären Trimethylsilyl ethers **160**.

Der primäre Alkohol **161** konnte über eine Swern-Oxidation zum entsprechenden Lactol **162** oxidiert werden. Es wurden 1.1 bis 2.5 Äquivalente an aktiviertem DMSO sowie 2.5 bis 5 Äquivalente an Hünig-Base veranschlagt, um eine Epimerisierung sowie  $\text{E1}_{\text{cb}}$ -Eliminierung zu unterdrücken. Die Zugabe des Alkohols **161** führte binnen weniger Sekunden dazu, dass ein farbloser Feststoff ausfiel, der das Rühren behinderte. Bei Zugabe der Base ging dieser direkt wieder in Lösung. Basierend auf den Erfahrungen mit dem Methoxymethylgeschützten primären Alkohol **107** zeigte sich im Vergleich, dass die Benzyl-Schätzung zu einer größeren Säurelabilität führte. So konnten bei ersten Versuchen zur Swern-Oxidation des Alkohols **161** nur Rohausbeuten im Bereich von 30 % erzielt werden. Eine Reingewinnung des Lactols **162** war selbst nach mehrfacher chromatographischer Reinigung nicht möglich. Um die Säure-induzierten Nebenreaktionen zu unterdrücken wurde neben einer kürzeren Aktivierungszeit auch auf die Gabe der Hünig-Base vor Alkohol **161** gesetzt. Während im ersten Fall die Ausbeute und der Reaktionsverlauf unverändert blieben, konnte im zweiten Fall keine Ausbeute erzielt werden (**Schema 194**).

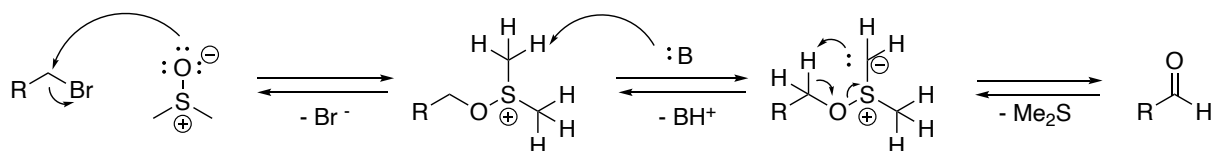


**Schema 194:** Swern-Oxidation des Alkohols **161**.

Inspiziert durch die Kornblum-Oxidation, bei der zu einer Lösung eines Halogenids in DMSO Salze wie Natriumhydrogencarbonat oder Dinatriumhydrogenphosphat gegeben wurden, wurde an anorganische Salze als Puffer in einem Zwei-Phasen-System gedacht. Bei der Kornblum-Oxidation handelt es sich um eine der Swern- und Corey-Kim-Oxidation verwandte Reaktion, die über dasselbe Sulfonium-Salz abläuft. Im Gegensatz zur Swern- und Corey-Kim-Oxidation wird jedoch nicht Dimethylsulfoxid in ein Sulfonium-Ion überführt, sondern Dimethylsulfoxid agiert als Nucleophil an einem primären oder sekundären

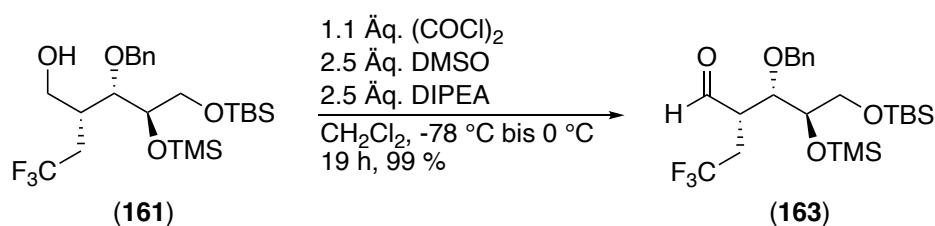
## 5. Eigene Ergebnisse

Alkylhalogenid. Die Reaktion wird häufig in reinem Dimethylsulfoxid unter Rückfluss durchgeführt. Durch anschließende Deprotonierung können Aldehyde und Ketone generiert werden. Als Basen dienen sowohl klassische Amin-Basen wie Diisopropylethylamin oder Triethylamin sowie in reinem Dimethylsulfoxid auch anorganische Basen wie Natriumhydrogencarbonat oder Dinatriumhydrogenphosphat (**Schema 195**).<sup>379</sup>



**Schema 195:** Schematische Darstellung einer Kornblum-Oxidation anhand der Bildung eines Aldehyds aus einem primären Alkylhalogenid.

Die Zugabe eines anorganischen Salzes, das geringe Löslichkeit in Dichlormethan aufweist, erschien in der Funktion eines Puffers für die Swern-Oxidation relevant, da es ungelöst schwer in die Reaktion eingreifen kann. Dahingegen könnten Protonen effektiv abgefangen werden. Um Nebenreaktionen oder Minderung der Ausbeute durch Wasser zu verhindern, wurde wasserfreies Dinatriumhydrogenphosphat verwendet. Das Salz wurde nach der Bildung des Ylids in Substanz der Reaktionslösung zugesetzt. Unter heftigem Rühren folgte der Alkohol **161**, wobei ein weißer Feststoff wie bei vorherigen Reaktionen ausfiel, was auf die Addukt-Bildung zurückgeführt wurde. Im Gegensatz zu vorherigen Reaktionsansätzen wurde dem Alkohol **161** eine kurze Aktivierungszeit von bis zu einer halbe Stunde zugestanden und nachfolgend Diisopropylethylamin zugesetzt, wobei der Feststoff in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch wurde über 19 h auf 0 °C auftauen gelassen, ohne dass dünnschichtchromatographisch signifikante Nebenprodukte festgestellt werden konnten. Erfolgte nach vollständigem Umsatz der Reaktionsabbruch durch Zugabe von Wasser, konnte nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel der Aldehyd **163** mit bis zu 99 % Ausbeute isoliert werden (**Schema 196, Abb. 112**).



**Schema 196 :** Swern-Oxidation des primären Alkohols **161**.

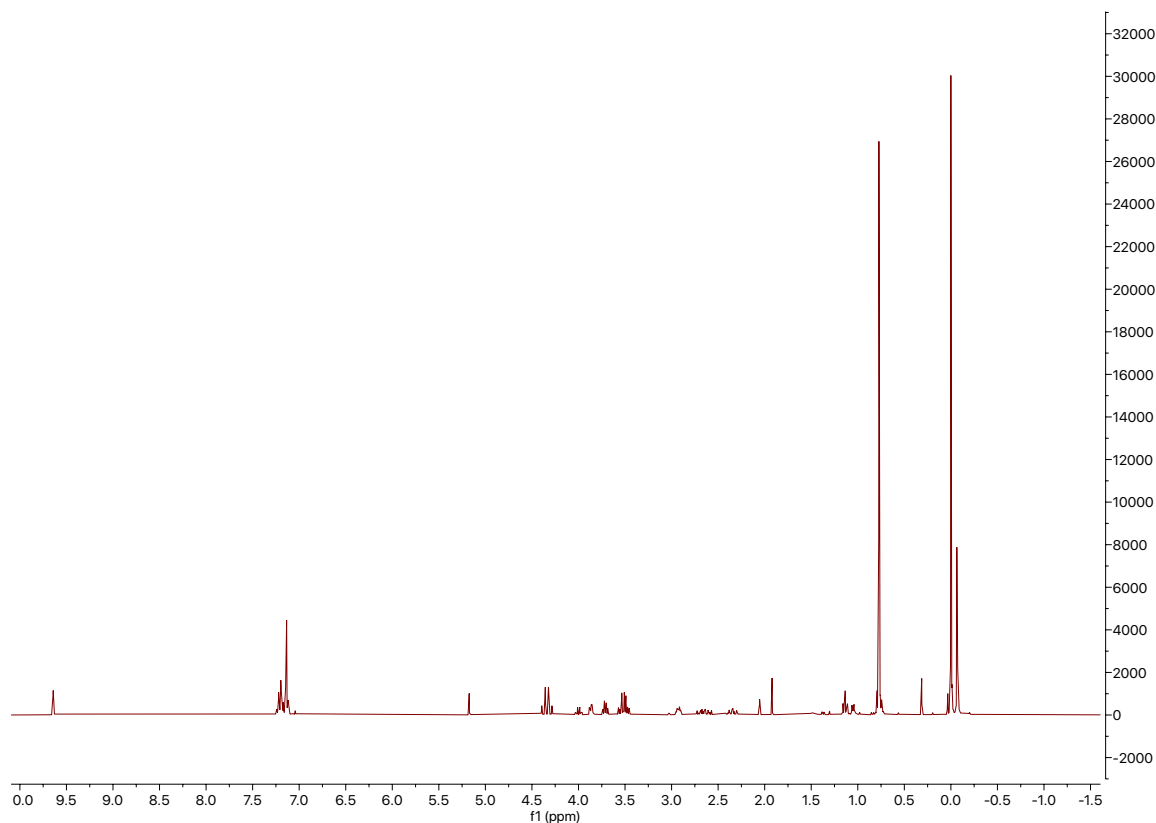
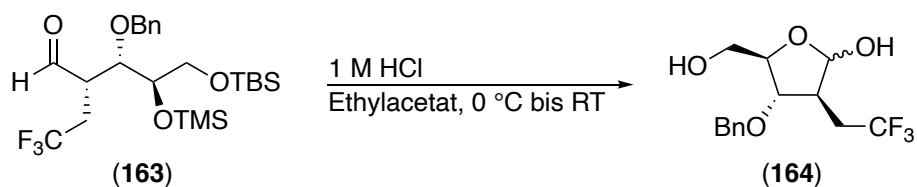
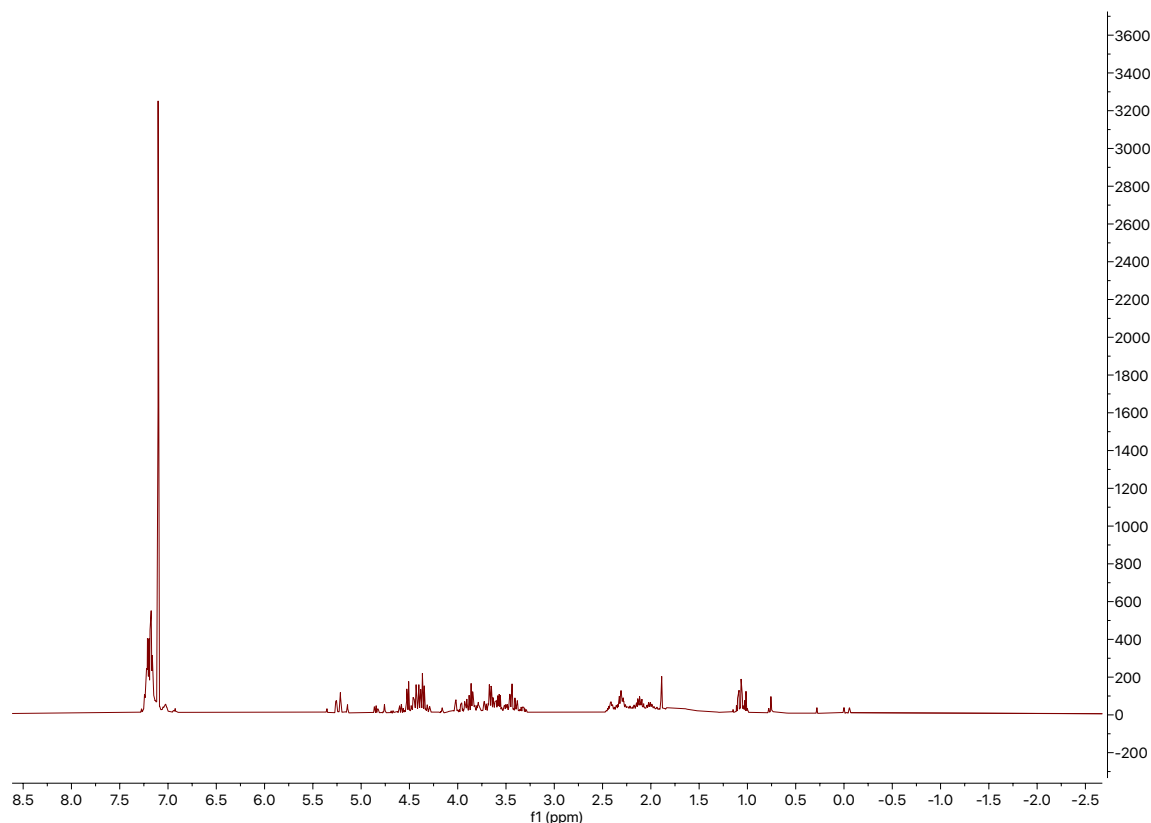


Abb. 112:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds **163**.

Der Aldehyd **163** konnte durch Rühren in einem Zwei-Phasen-System aus Ethylacetat und 1 M Salzsäure in das gewünschte Lactol **162** überführt werden. Neben dem sekundären TMS-Ether wurde zunehmend insbesondere bei langen Reaktionszeiten auch der terminale TBS-Ether gespalten. Zudem war diese Reaktion sehr stark von Nebenreaktionen betroffen, die Produkte hervorbrachten, die aufgrund ihrer jeweiligen geringen Menge nicht charakterisiert werden konnten. (**Schema 197**, **Abb. 113**).

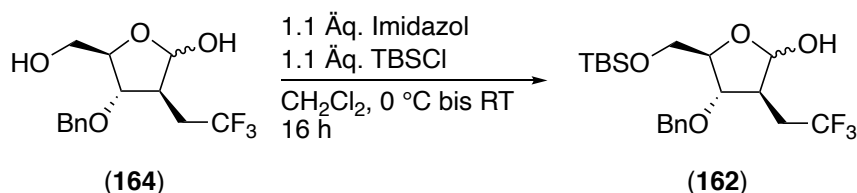


**Schema 197:** Spaltung des sekundären TMS-Ethers sowie des primären TBS-Ethers **163** unter Zyklisierung zu Lactol **164**.



**Abb. 113:**  $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum des Zuckers **164**.

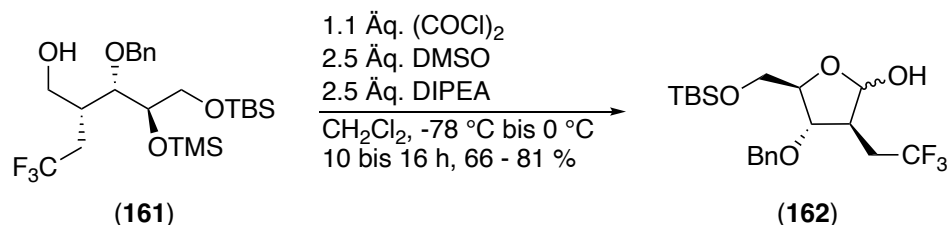
Das Lactol **164** konnte durch Reaktion mit TBSCl in Dichlormethan mit Imidazol zur Verbindung **162** umgesetzt werden (**Schema 198**).



**Schema 198:** Schützung des primären Alkohols des Lactols **164**.

Um die Isolation des Aldehyds **163** zu umgehen und einen direkten Zugang zum Lactol **162** zu erhalten, war es ratsam, die Reaktion durch Zugabe von Wasser oder Phosphat-Puffer abubrechen, sodass zunächst alle unlöslichen Bestandteile in Lösung gingen. Anschließend konnte die Amin-Base durch stöchiometrische Mengen wässriger 2 M Salzsäure aus der organischen Phase ausgewaschen werden. Nach Neutralisation der organischen Phase durch Phosphatpuffer, Einengen und anschließender Säulenchromatographie über saures Kieselgel wurde der gewünschte Zucker **162** in Ausbeuten von bis zu 81 % isoliert. Unter Einwirkung des sauren Kieselgels bei der säulenchromatographischen Reinigung zerfiel der

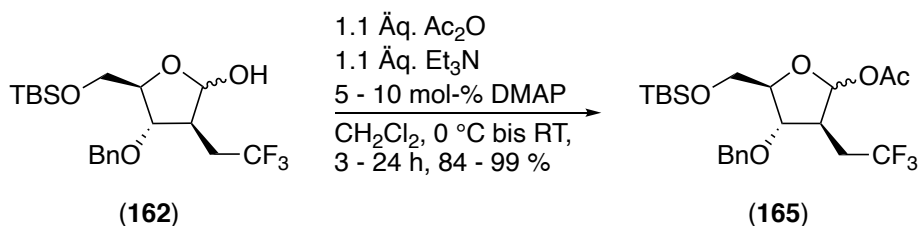
sekundäre TMS-Ether **163**. Wurde die Amin-Base nicht ausgewaschen, hatte dies in der Regel zur Folge, dass das Kieselgel hinreichend deaktiviert wurde, um den Aldehyd **163** verhältnismäßig rein zu isolieren (**Schema 199**).



**Schema 199:** Swern-Oxidation des primären Alkohols **161**.

Für die Glykosylierung des Zuckers **162** wurden schließlich drei Methoden in Betracht gezogen. Neben der klassischen Silyl-Hilbert-Johnson-Methode, sollte erneut eine Glykosylierung über die entsprechenden Iodide und außerdem eine Aktivierung nach Bennet *et al.*, bei der ein Glykosyl-Tosylat als Donor diente, untersucht werden.<sup>380</sup>

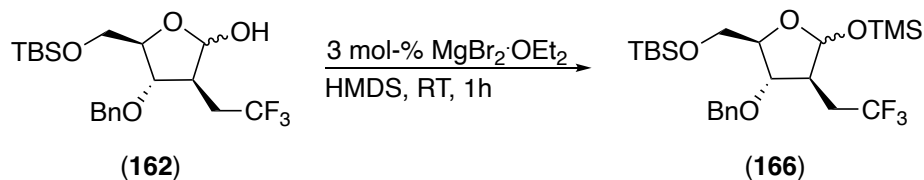
Für die Glykosylierung mittels Glykosyliodiden wurde zunächst der Zucker **162** in Glykosylacetat **165** überführt. Das Acetat **165** konnte DMAP-katalysiert durch Reaktion mit Acetanhydrid und Triethylamin in Dichlormethan bei 0°C synthetisiert werden. Die Ausbeuten lagen in Abhängigkeit der Reinheit der Edukte bei bis zu 99 % (**Schema 200**).



**Schema 200:** Acetylierung des Lactols **162**.

Das für die Aktivierung der Glykosyldonors **165** notwendige Trimethylsilyliodid wurde *in situ* aus Hexamethyldisilan und Iod in Dichlormethan hergestellt. Sobald das gesamte Iod aufgebraucht worden war, was anhand der Entfärbung der Lösung eindeutig festgestellt werden konnte, wurde eine Lösung des Glykosyl-Acetat **165** zugegeben und nach vollständiger Bildung des Glykosyliodids **167** eine Lösung von *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**), welches zuvor entweder durch BSA oder Hexamethyldisilazan und Trimethylsilyliodid bzw. Ammoniumsulfat silyliert worden war. Alternativ konnte auch der Zucker **162** in den

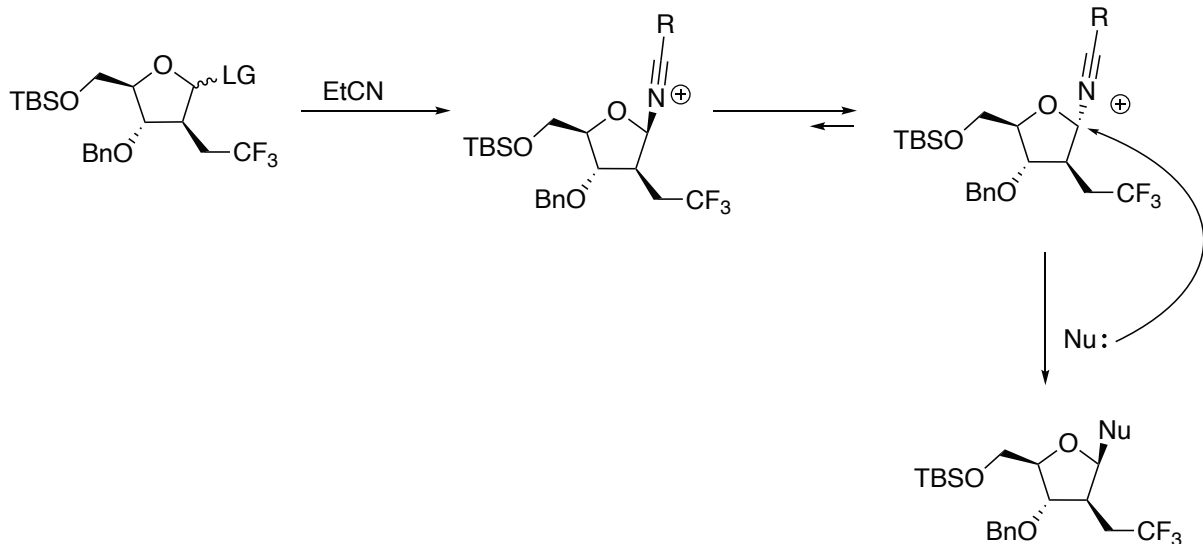
anomeren Trimethylsilylether **166** mittels Magnesiumbromid-Diethyletherat in HMDS überführt werden und schließlich mit Trimethylsilyliodid und *in situ* silyliertem *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin **139** umgesetzt werden (**Schema 201**, **Schema 203**).



**Schema 201:** Silylierung der anomeren Hydroxygruppe des Lactols **162**.

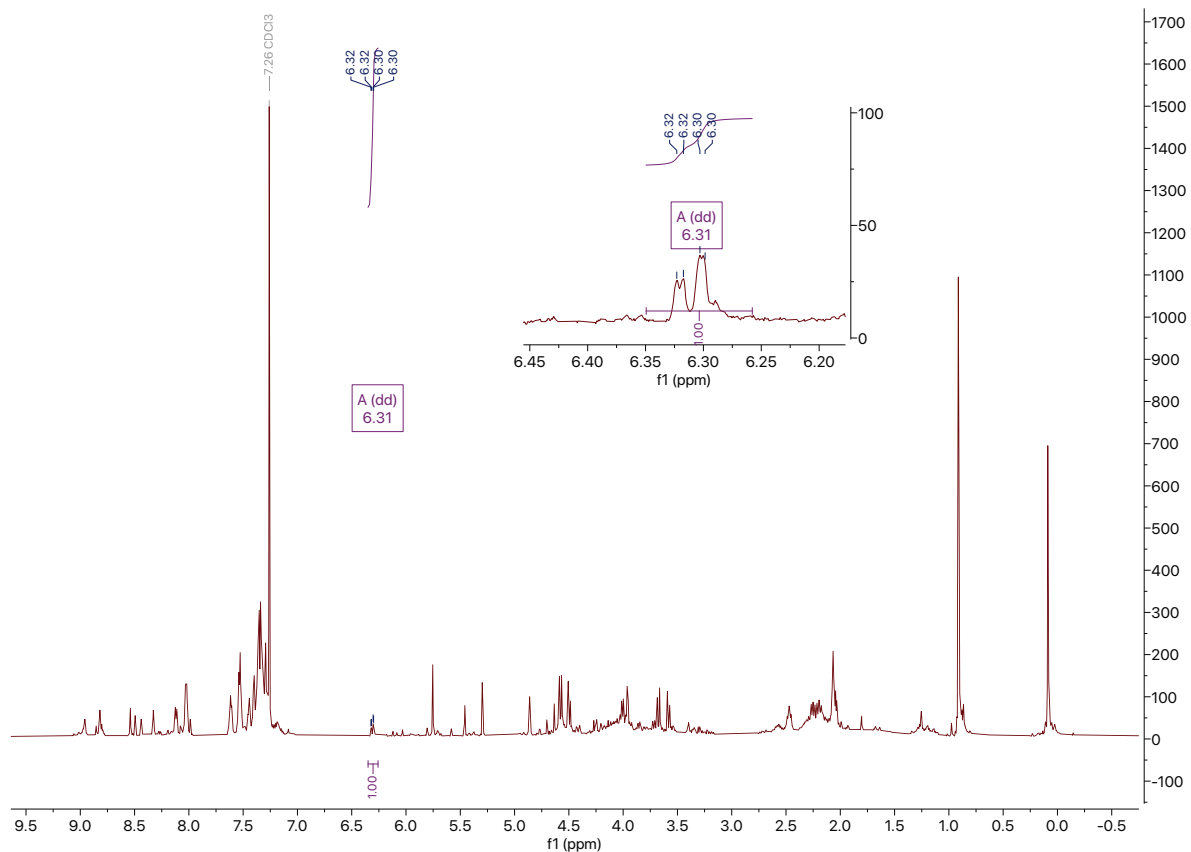
Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte allerdings in jedem Fall, dass wenn überhaupt nur Spuren der Verbindung entstanden waren. Es konnte in keinem Fall ein definiertes Produkt isoliert werden. Silylierungen der Base **45** mit HMDS wurden für die weiteren Versuche bevorzugt gewählt, da bei dieser Reaktion nur flüchtige Nebenprodukte entstanden und potenziell die Zahl der Nebenprodukte bei weiteren Glykosylierungen verringert werden konnte. Um die Temperaturabhängigkeit der Reaktion zu untersuchen, wurde die Reaktion auch in 1,2-Dichlorethan durchgeführt und der Reaktionsansatz auf 70 °C erwärmt. Obwohl das DC einen Umsatz zeigte, konnte unter UV-Licht eine Verbindung ausgemacht werden, die Iod abspaltete und bei der es sich vermutlich um das Glykosyliodid **167** handelte (**Schema 203**). In einem weiteren Versuch *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**) mit der orthogonal geschützten 2-Desoxyribose **162** zu verknüpfen wurde das entsprechende Glykosylacetat **165** mittels Trimethylsilyliodid in das entsprechende Glykosyliodid **167** überführt und erneut mit der silylierten Base **45** in Dichlormethan versetzt. Nach über einer Woche Reaktionszeit war dünnschichtchromatographisch ein Umsatz feststellbar. Da zwischenzeitlich große Teile des Lösungsmittel verdampft waren, wurde der Reaktionsmischung Propionitril zugesetzt. Neben dem höheren Siedepunkt der Verbindung spielte der sogenannte Nitril-Effekt eine entscheidende Rolle. Empirisch konnte bestätigt werden, dass durch Nitrile selbst bei sterisch anspruchsvollen Substraten durch die bevorzugte Bildung eines α-Nitrilium-Ions als Zwischenstufe in einem S<sub>N</sub>2-artigen Reaktionsverlauf die Bildung des β-Glykosids bevorzugt ist (**Schema 202**, **Schema 203**).<sup>381,382,302,303</sup>

## 5. Eigene Ergebnisse



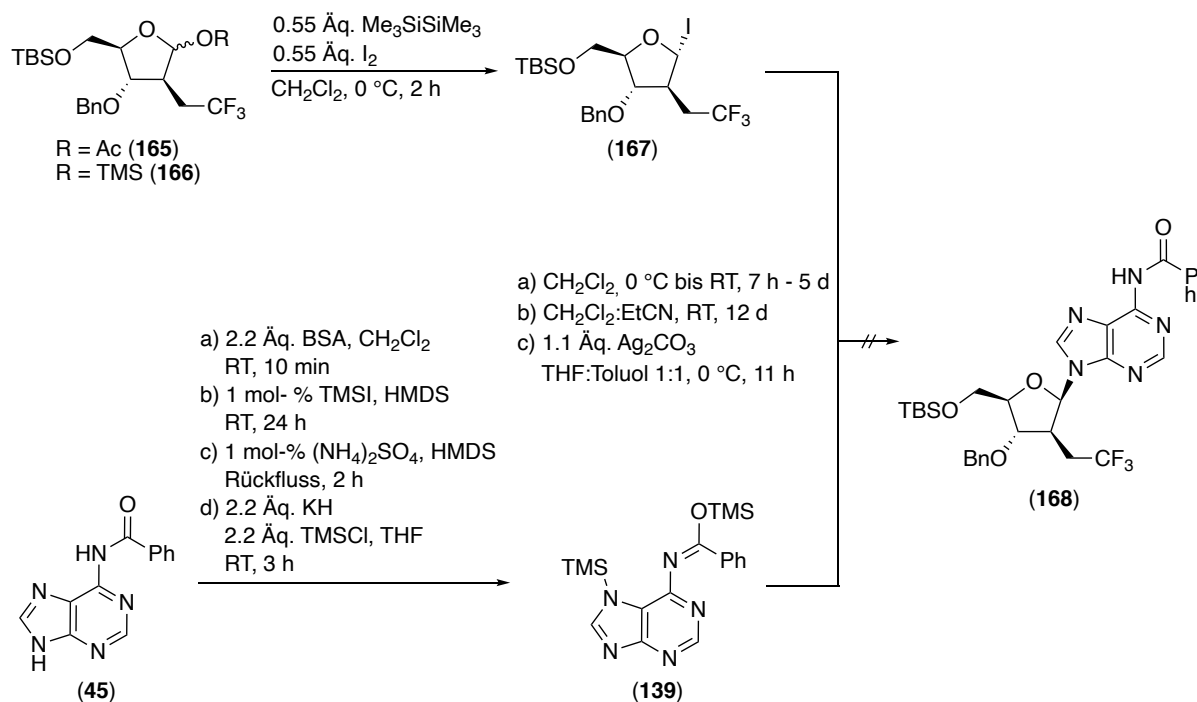
**Schema 202:** Potenzieller Einfluss von Nitrilen auf die Glykosylierung der aktivierten Glykosyldonoren.

Säulenchromatographie brachte eine Fraktion hervor, deren Signale im <sup>1</sup>H-NMR darauf hindeuteten, dass sich ein Nucleosid gebildet hatte. Insbesondere Dubletts im Bereich von 6.30 ppm deuteten darauf hin. Nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung konnte allerdings keine Zielverbindung **168** isoliert werden. Es wurde zunächst vermutet, dass die Verbindung **168** instabil sein könnte (**Abb. 114**).



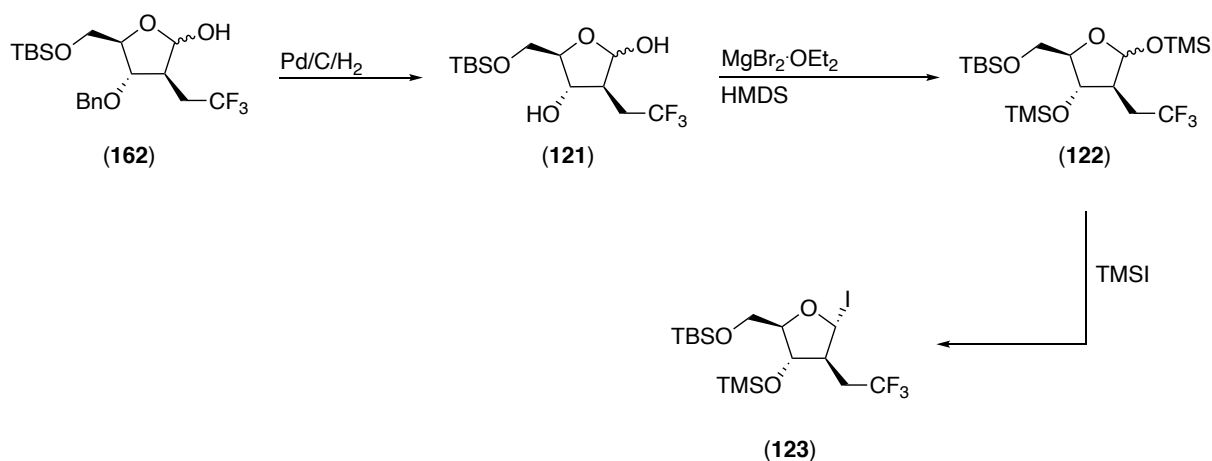
**Abb. 114:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer Fraktion, die vermutlich Adenosin-Derivat **170** erhält.

## 5. Eigene Ergebnisse



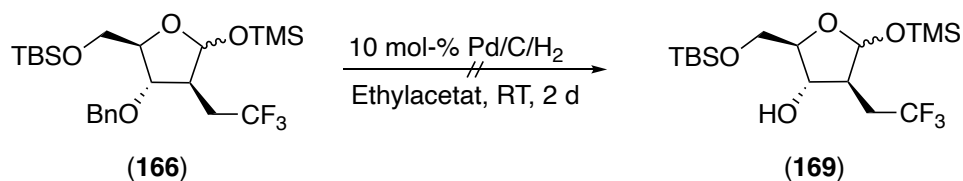
**Schema 203:** Übersicht über die erprobten Glykosylierungsbedingungen mit Glykosylididen.

Nachdem die Glykosylierung mittels Benzylether **165** zumindest potenziell erste Erfolge zu Tage gebracht hatte, wurde auf die Verwendung superaktivierter, persilylierter Glykosylidide gesetzt (**Schema 204**).



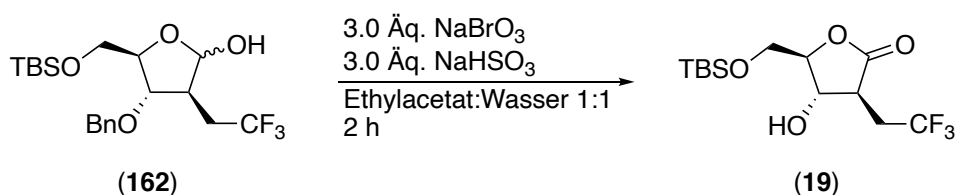
**Schema 204:** Syntheseplanung zur Darstellung eines superaktivierten Glykosylidids.

Für die Synthese persilylierter Kohlenhydrate musste zunächst die Benzylschutzgruppe abgespalten werden. Versuche, dies durch Palladium auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre zu erreichen, scheiterten (**Schema 205**).



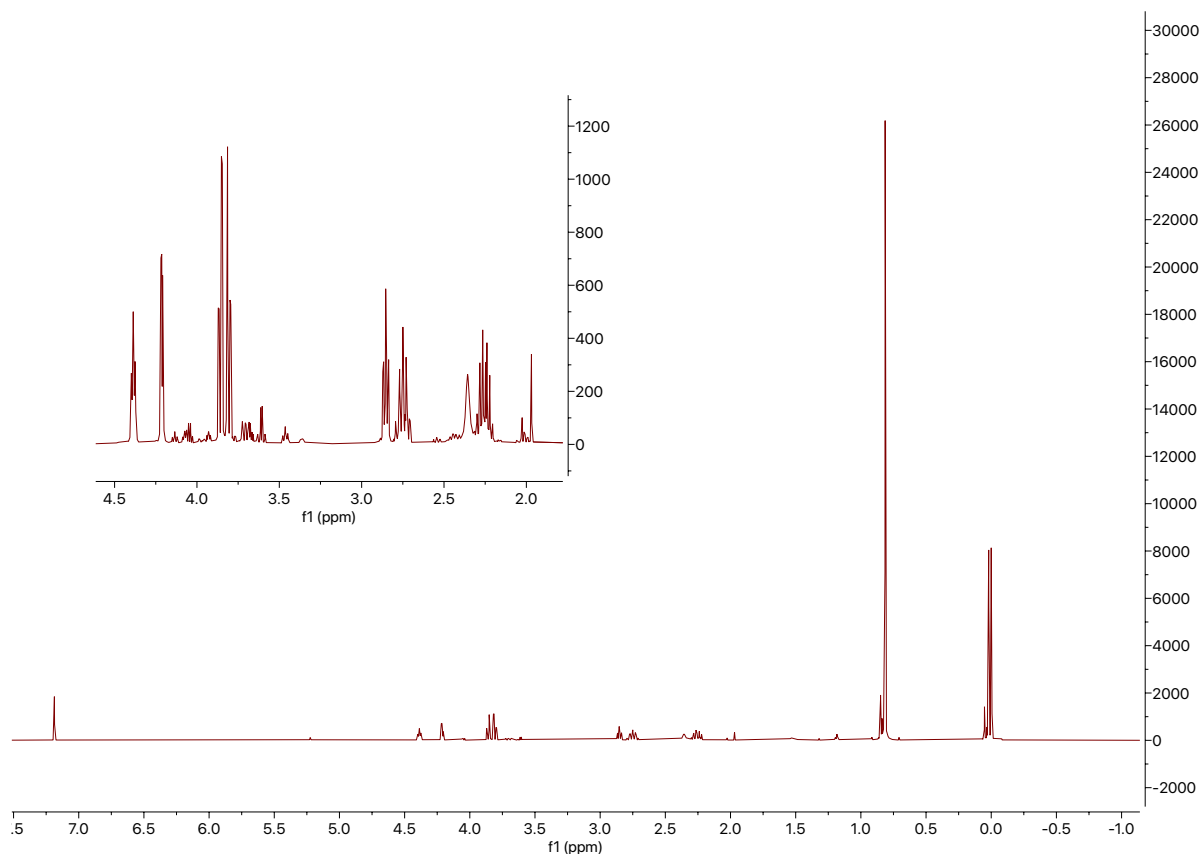
**Schema 205:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers **168**.

Als Alternative wurde eine Variante im Zwei-Phasen-System mit Natriumbromat oder Kaliumbromat in Kombination mit Natriumhydrogensulfit in Betracht gezogen.<sup>383</sup> Eine 0.3 M wässrige Natriumbromat-Lösung wurde zu einer Lösung des Zuckers in Ethylacetat gegeben und schließlich über zehn Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Natriumhydrogensulfit versetzt. Der Hintergrund der Reaktion war, dass portionsweise Brom entsteht, das selektiv mit dem Benzylether reagieren sollte. Es zeigte sich binnen 2 h, dass die Benzylgruppe tatsächlich abgespalten wurde, allerdings wurde auch das anomere Zentrum oxidiert. Es konnte daher nur das monosilylierte Lacton **19** isoliert werden. Zudem wurden viele Nebenreaktionen beobachtet (**Schema 206, Abb. 115**).



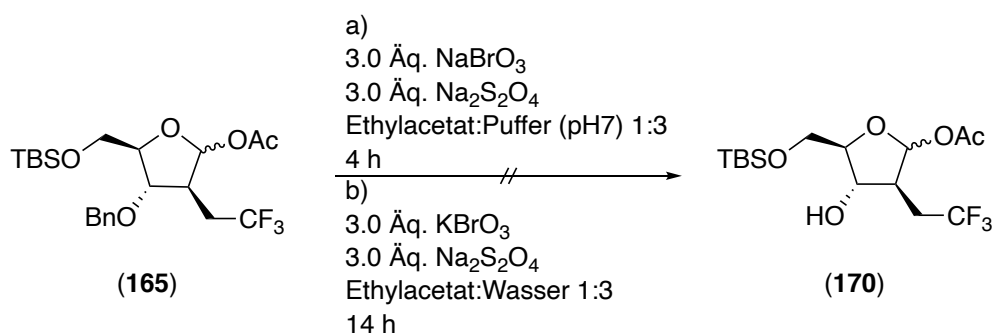
**Schema 206:** Spaltung des Benzylethers und Oxidation des anomeren Zentrums des Lactols **162**.

## 5. Eigene Ergebnisse



**Abb. 115:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Lactons **19**.

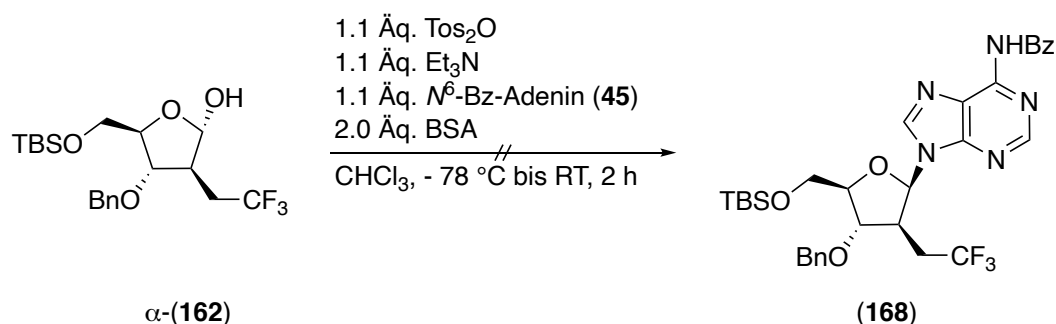
Eine selektive Spaltung des Benzylethers des Glykosylacetats **165** wurde ebenso nicht erreicht. Bei Betrachtung des pH-Wertes wurde festgestellt, dass dieser sich im Laufe der Reaktion stark ins Saure verschob. Wurde das Reaktionsgemisch allerdings durch eine neutrale Ammoniumacetat-Lösung gepuffert, wurde keine Reaktion festgestellt. Teilweise kam die Reaktion auch erst in Gang, wenn dem Zwei-Phasen-Gemisch Kaliumbromat in Substanz zugesetzt wurde. Allerdings hatte dies immer zur Folge, dass keine definierten Verbindungen isoliert werden konnten (**Schema 207**).



**Schema 207:** Versuche zur Spaltung des Benzylethers des Glykosylacetats **165**.

## 5. Eigene Ergebnisse

Aufgrund der Vielzahl von Schwierigkeiten in Bezug auf die Glykosylierung mittels Glykosyliodiden wurde noch ein anderer Ansatz über Glykosyl-Tosylate versucht. Es konnte mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie gezeigt werden, dass in Chloroform das  $\alpha$ -Anomer des Lactols **162** nahezu allein vorlag. Es wurde darauf abgezielt, durch Reaktion des Lactols **162** in Chloroform selektiv das  $\alpha$ -Tosylat zu generieren, welches durch ein Nucleophil  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artig verdrängt werden sollte. Im Verlauf der Reaktion zeigte sich allerdings, dass keine hinreichende Löslichkeit des Tosylanhydrids erreicht wurde. Der Ansatz wurde daher aufgegeben (**Schema 208**).<sup>380</sup>

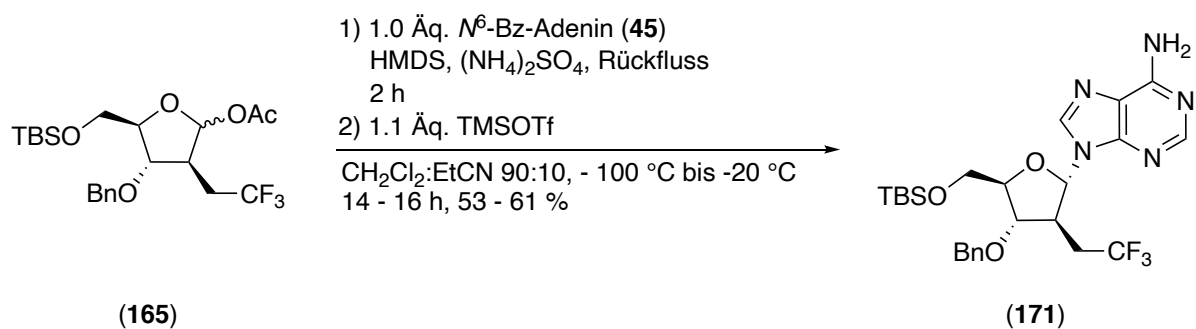


**Schema 208:** Versuch zur Glykosylierung über ein Glykosyl-Tosylat aus Lactol **162**.

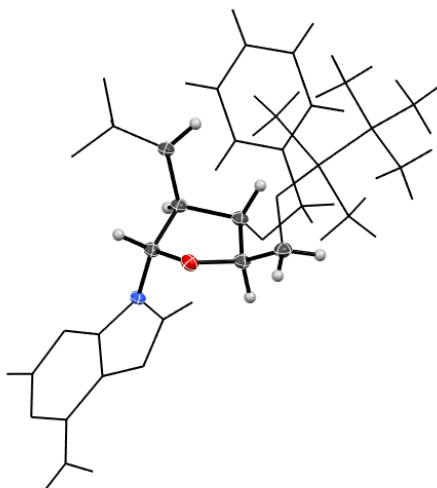
Nach dem Scheitern der ersten beiden Methoden wurde erneut auf die Vorbrücken-Methode zurückgegriffen. Die Vielzahl an Nebenprodukten bei der Glykosylierung mittels Glykosyliodiden und die in den ersten Versuchen mit den Glykosylacetaten **38** und **52** erzielten geringen Ausbeuten machte eine genauere Untersuchung der Reaktion erforderlich. Das Glykosylacetat **165** wurde in einem Gemisch aus 90 % Dichlormethan und 10 % Propionitril gelöst und bei -100 °C zunächst mit dem silylierten  $N^6$ -Benzoyladenin **139** versetzt. Es folgte ein Äquivalent Trimethylsilyltriflat als Lewis-Säure. Kontinuierlich wurde der Reaktionsfortschritt mittels DC überprüft. Die Reaktion wurde langsam über 14 h bis zum vollständigen Umsatz auftauen lassen. Im Gegensatz zu vorherigen Versuchen konnte ein einzelnes Nucleosid mit Ausbeuten von 53 bis 61 % isoliert werden. Interessanterweise wurde unter den Reaktionsbedingungen die Benzoylgruppe teilweise oder ganz von der Base abgespalten. Bei weiteren Versuchen zeigte sich, dass zudem für hohe Ausbeuten ein Reaktionsabbruch bei tiefen Temperaturen von etwa -20 °C förderlich war, da insbesondere bei Raumtemperatur Nebenreaktionen deutlich zunahmten. Bei zu langer Verweilzeit bei Raumtemperatur wurde sogar das gebildete Nucleosid **171** angegriffen und es wurden nur Ausbeuten von etwa 10 % erreicht. Die absolute Konfiguration sämtlicher Stereozentren konnte schließlich mittels Kristallstrukturanalyse bestimmt werden. Interessanterweise zeigte

## 5. Eigene Ergebnisse

sich, dass ausschließlich das  $\alpha$ -Anomer entstanden war. Aufgrund des Nitril-Effektes wurde hingegen eine bevorzugte Bildung des  $\beta$ -Anomers erwartet (**Schema 209, Abb. 116**).



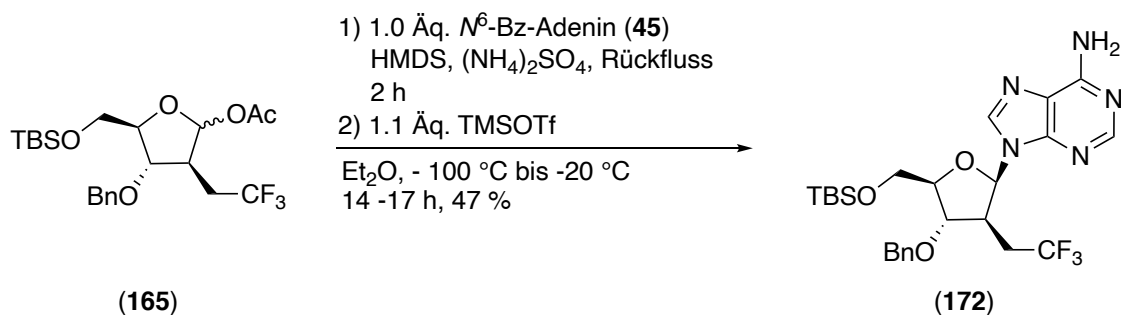
**Schema 209:** Synthese des orthogonal geschützten  $\alpha$ -D-Adenosin-Analogons **171**.



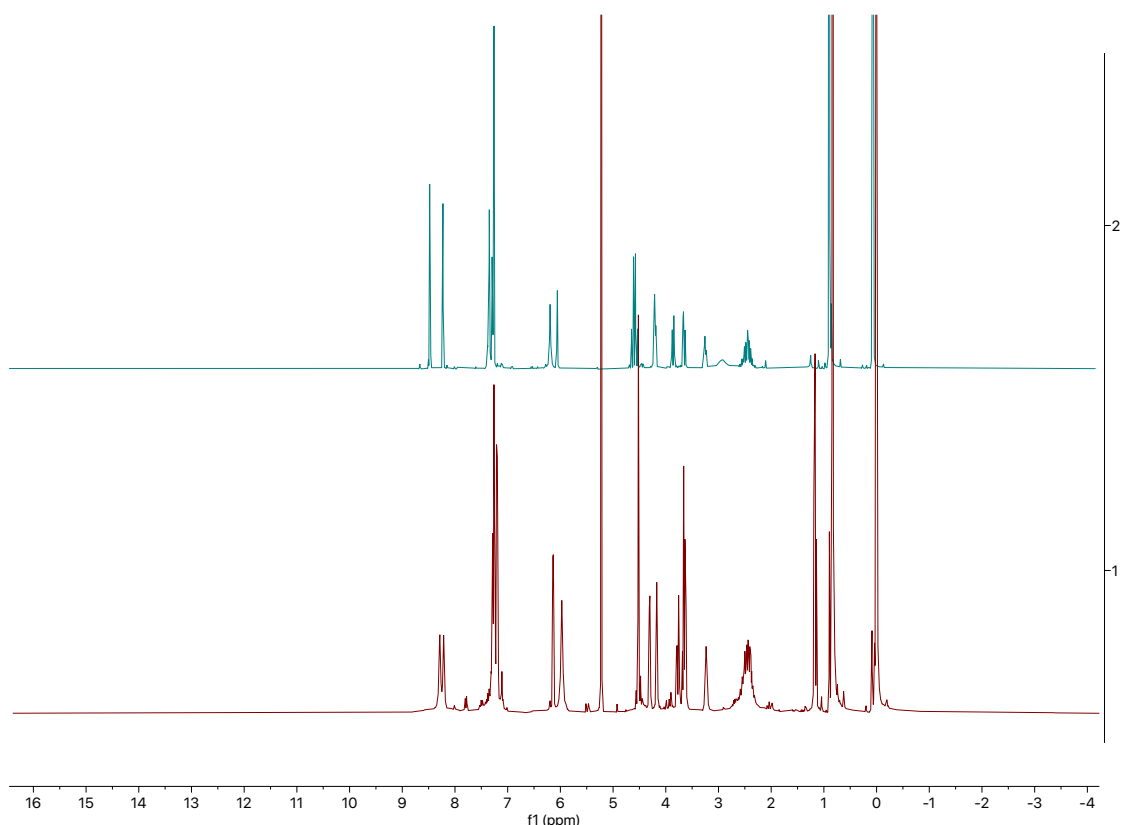
**Abb. 116:** Kristallstruktur des orthogonal geschützten  $\alpha$ -D-Adenosin-Analogons **171**.

## 5. Eigene Ergebnisse

Da bereits bekannt war, dass etherische Lösungsmittel teilweise die entgegengesetzte Stereochemie am anomeren Zentrum im Vergleich zu Nitrilen begünstigen, wurden die nächsten Glykosylierungsversuche in Diethylether durchgeführt.<sup>302,303,381,382</sup> Unter identischen Bedingungen im Lösungsmittel Diethylether konnte bei einem Reaktionsverlauf von -100 °C bis auf -20 °C über 14 bis 17 h das gewünschte Diastereomer **172** mit einer Ausbeute von 47 % isoliert werden (**Schema 210, Abb.117**).



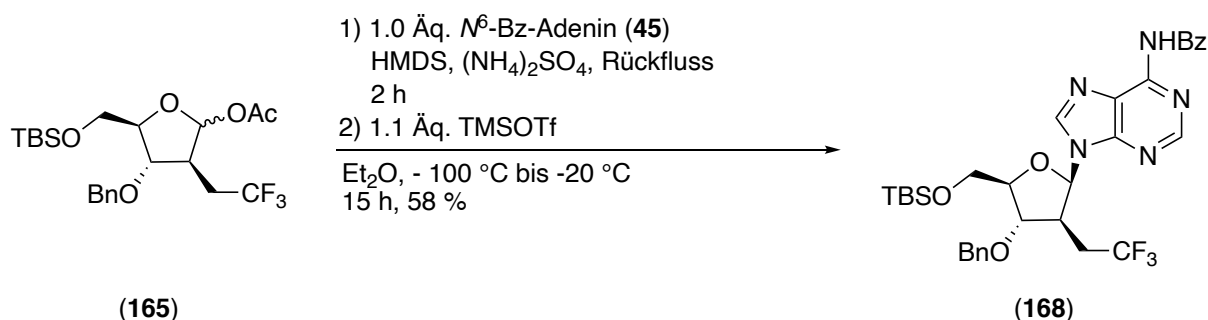
**Schema 210:** Verknüpfung des Donors **165** in Diethylether mit *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**).



**Abb. 117:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des β-D-Adenosin-Analogons **172** (oben) und des α-D-Adenosin-Analogons **171** (unten) in CDCl<sub>3</sub>.

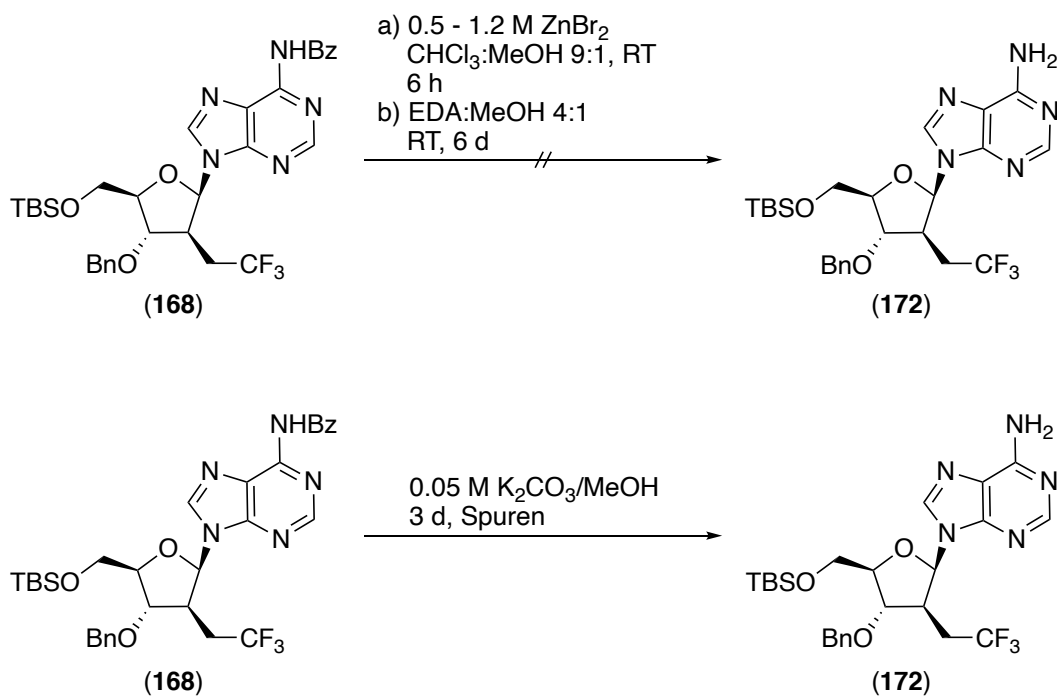
## 5. Eigene Ergebnisse

Im Zuge weiterer Glykosylierungsversuche zeigte sich, dass neben dem Nucleosid **172** auch das Benzoyl-geschützte Nucleosid **168** entstand. Es schien davon abzuhängen, unter welchen Bedingungen die Reaktion abgebrochen wurde. Während beim Abbruch durch Phosphat-Puffer oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Benzoyl-Schutzgruppe in der Regel intakt blieb, wurde sie beim Abbruch durch Ethanol oder Methanol, denen je ein Äquivalent Triethylamin oder Diisopropylethylamin beigemischt wurde, über mehrere Tage Rührzeit teilweise abgespalten. Die Ergebnisse bei diesem Schritt variierten allerdings deutlich. Für die geringeren Ausbeuten und die größere Zahl an Nebenprodukten war allerdings überwiegend die Qualität des Glykosyldonors **165** verantwortlich. Es zeigte sich, dass dieser zwar über Tage bei tiefen Temperaturen lagerungsstabil war, allerdings über Wochen Zersetzungsprodukte bildete. Idealerweise musste vor jeder Glykosylierung das Glykosylacetat **165** frisch hergestellt werden. Ebenso war es notwendig, frisch dargestelltes oder frisch destilliertes Trimethylsilyltriflat zu verwenden, da sowohl die Ausbeute als anscheinend auch die Diastereoselektivität entscheidend von der Qualität der Lewis-Säure abhingen (**Schema 211**).



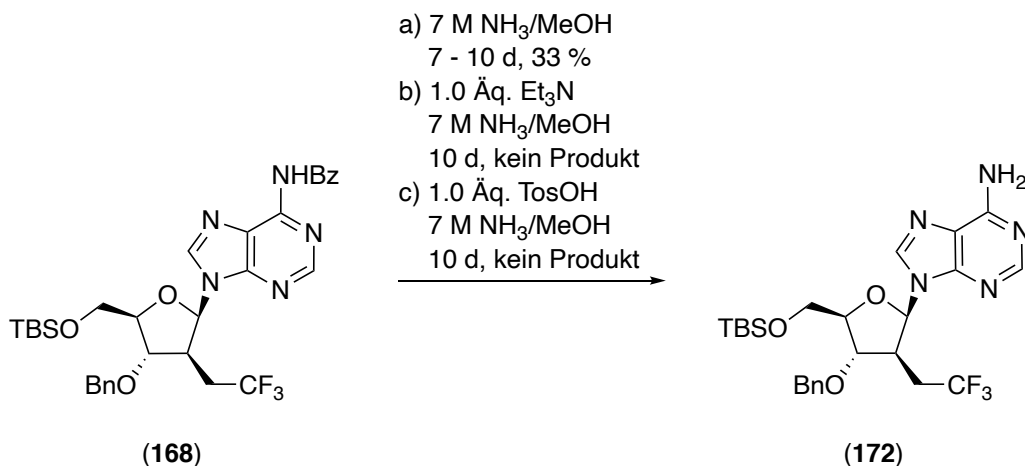
**Schema 211:** Darstellung des Adenosin-Derivates **168** über die Silyl-Hilbert-Johnson-Methode.

Es zeigte sich, dass es schwer war, die Benzoyl-Schutzgruppe vom Adenosin-Derivat **168** abzuspalten. Während sich durch Zinkbromid in einem Chloroform-Methanol-Gemisch oder Ethylendiamin in Methanol die Verbindung komplett zersetzte, konnte ein sehr geringer Umsatz durch 0.05 M methanolische Kaliumcarbonat-Lösung erzielt werden, sodass wenigstens Spuren der Verbindung **172** isoliert werden konnten (**Schema 212**).<sup>384,385</sup>



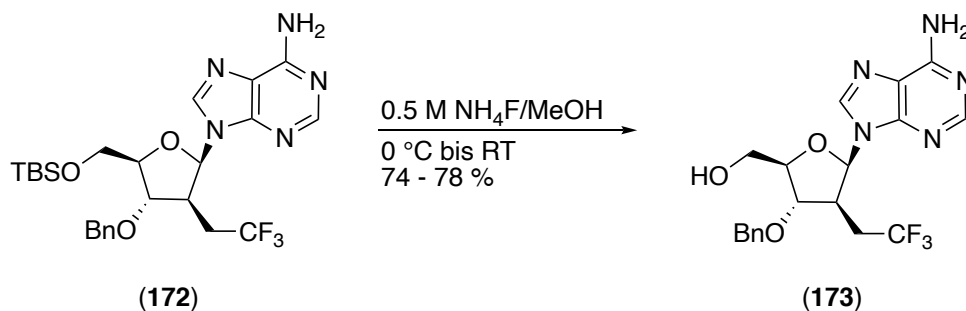
**Schema 212:** Versuche zur Spaltung des Benzamids **168**.

Als effektivste Variante erwies sich eine gesättigte methanolische Ammoniak-Lösung. Allerdings zeigte sich hier auch die Labilität der Verbindung **168**, da sie sich etwa zur Hälfte zersetzte. Um eine vollständige Zersetzung zu verhindern, wurde der Reaktionsansatz jedes Mal abgebrochen, nachdem ein hinreichender Umsatz erzielt worden war. Es wurden jeweils nur 33 % des Nucleosids **172** isoliert.<sup>386</sup> Da bei vorherigen Ansätzen teilweise direkt nach der Glykosylierung eine Spaltung des Amids **168** eintrat, wurden ebenso Trifluormethansäure und Triethylamin als Additive untersucht, durch die möglicherweise eine Beschleunigung eintritt. Es konnte allerdings keine merkliche Veränderung des Reaktionsverlauf oder eine Beschleunigung beobachtet werden. Die Reaktionen mit Additiven wurden lediglich mit Kleinstmengen durchgeführt und das Reaktionsgeschehen über mehrere Tage mittels DC beobachtet (**Schema 213**).



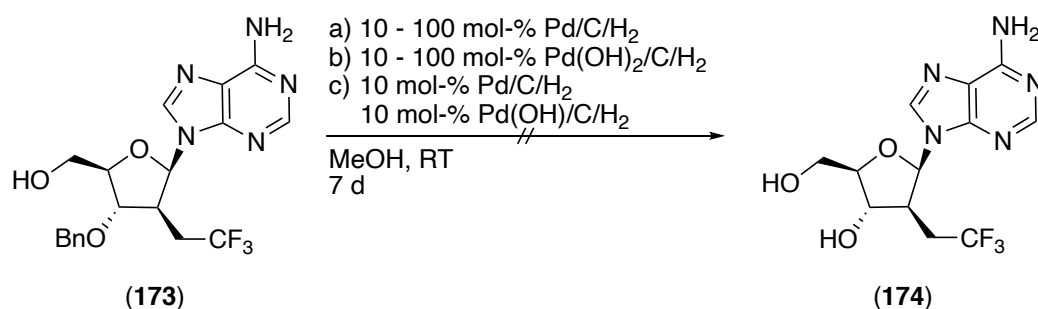
**Schema 213:** Versuche zur Spaltung des Amids am orthogonal geschützten Adenosin-Derivat **168**.

Das Adenosin-Derivat **172** konnte nun durch eine 0.5 M methanolische Ammoniumfluorid-Lösung bei 0 °C von der TBS-Gruppe befreit werden. Von Ammoniumfluorid im Gegensatz zu anderen Fluorid-Quellen wurde erhofft, dass es den pH-Wert der Lösung möglichst neutral hält und das Nucleosid **172** möglichst schont. Die Ausbeute betrug 74 bis 78 %. Die Tatsache, dass selbst in nahezu neutraler methanolischer Ammoniumfluorid-Lösung eine Zersetzung des Produktes **172** bzw. **173** eintrat, unterstrich die Labilität dieser Adenosin-Derivate (**Schema 214**).



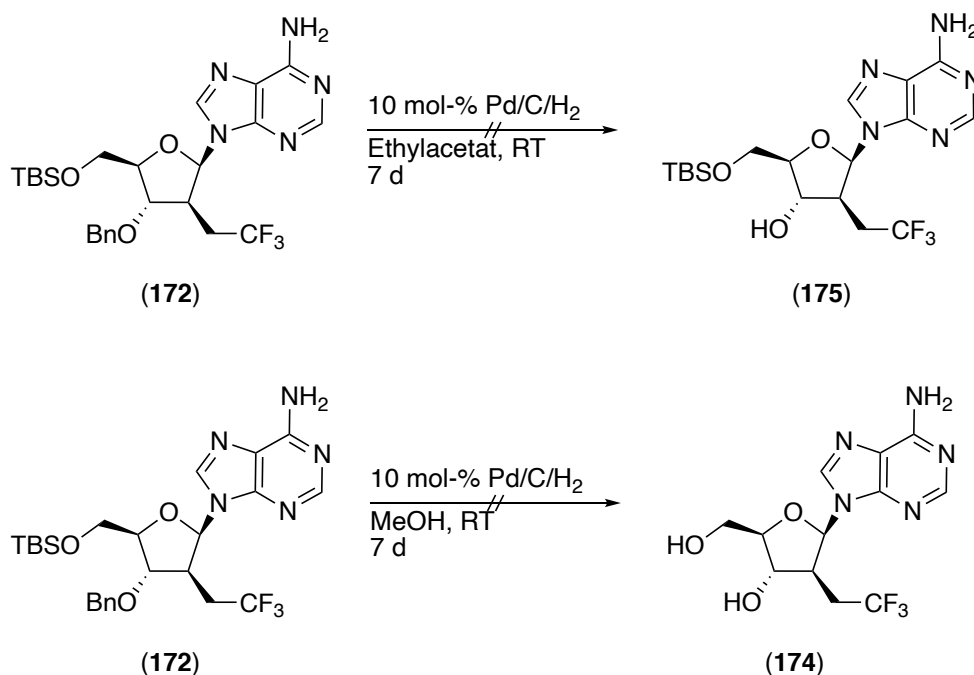
**Schema 214:** Spaltung des TBS-Ethers **172** mittels Ammoniumfluorid-Lösung.

Versuche, den Benzylether des Adenosin-Derivates **173** zu spalten, scheiterten. Weder mittels Palladium auf Aktivkohle, noch mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle oder Gemischen beider Katalysatoren wurde ein nennenswerter Umsatz erzielt. Nach mehreren Tagen zeigten sich sogar Zersetzungsprodukte.<sup>387,388,389</sup> Als weitere Erklärung für die ausbleibende Ausbeute wurde zudem in Betracht gezogen, dass das Produkt **174** möglicherweise sehr schlecht löslich ist und der überwiegende Teil nach Filtration über Celite im Filterkuchen verloren ging (**Schema 215**).



**Schema 215:** Reduktive Spaltung des Benzylethers **173**.

Aus diesem Grund wurde ebenso der Benzylether **172** einer hydrogenolytischen Spaltung unterzogen. Um eine Spaltung des *tert*-Butyldimethylsilylethers zu verhindern, wurde als Lösungsmittel neben Methanol auch Ethylacetat verwendet, was die Spaltung des Silylethers unterbinden sollte (**Schema 216**).<sup>390</sup>

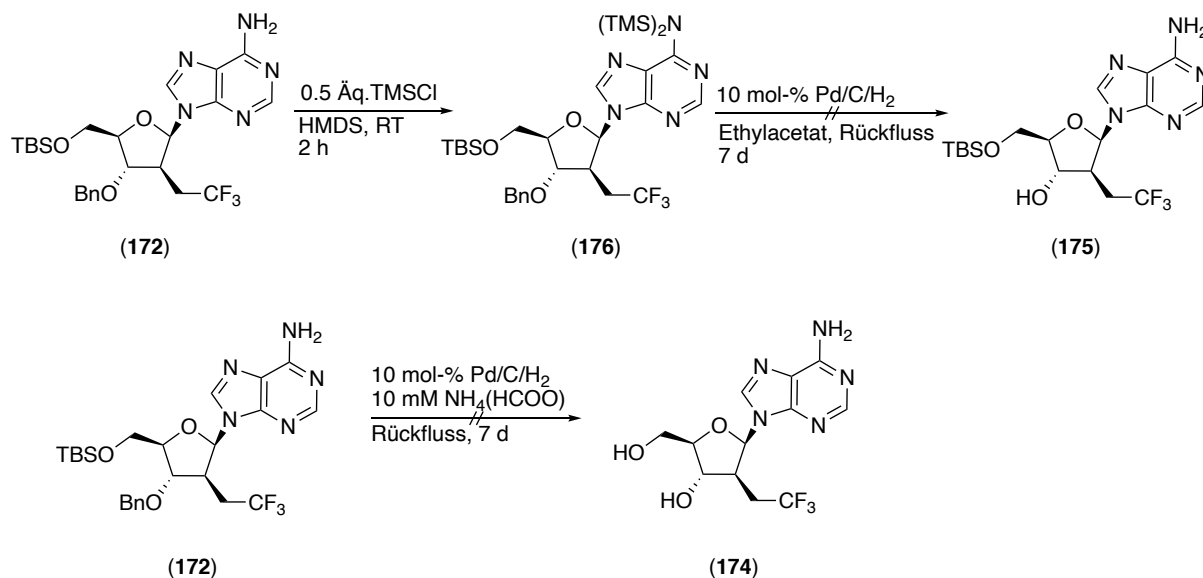


**Schema 216:** Reduktive Spaltung des Benzylethers **172**.

Als sich nach mehreren Tagen kein Umsatz einstellte, wurde die geringe Reaktionsrate bzw. der Stopp der Reaktion zunächst auf das freie Amin an der Nucleinbase zurückgeführt, das möglicherweise die Katalysatoren vergiftete. Eine Vergiftung ist immerhin von aliphatischen Aminen bekannt.<sup>391,392</sup> Eine *in situ* durchgeführte Schützung des Amins als Trimethylsilylether vermochte es allerdings ebenso wenig, einen Umsatz durch

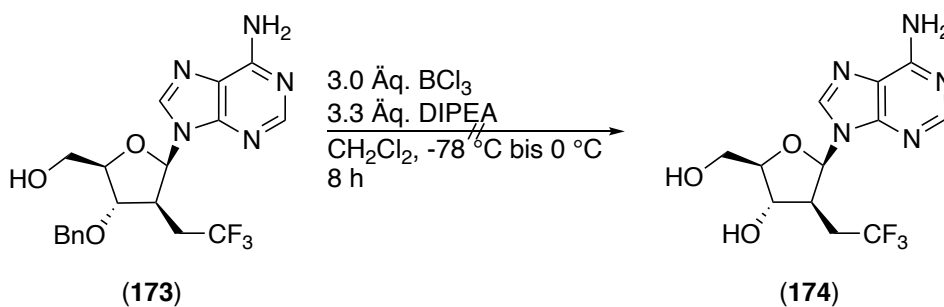
## 5. Eigene Ergebnisse

hydrogenolytische Spaltung zu erreichen. Stattdessen wurden sogar lediglich Zersetzungsprodukte detektiert, wenn eine Lösung von Ammoniumformiat in Methanol zusammen mit Palladium auf Kohle über mehrere Tage zum Rückfluss erhitzt wurde (**Schema 217**).<sup>393</sup>



**Schema 217:** Versuche zur hydrogenolytischen Spaltung des Benzylethers **172**.

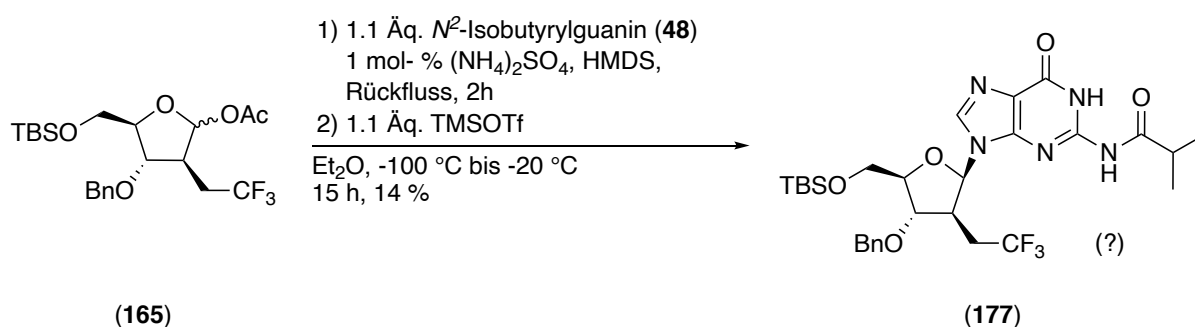
Es wurde schließlich versucht, das Adenosin-Derivat **174** aus dem Derivat **173** durch Umsatz mit einer Bortrichlorid-Lösung zu generieren. Um den bei der Koordination des Amins und des Alkohols gebildeten Chlorwasserstoff abzufangen wurden dem Gemisch zusätzlich 3.3 Äquivalente Diisopropylethylamin zugesetzt. Das DC deutete wie bei den vorherigen Reaktionen eine Reihe von Nebenprodukten an. Insgesamt konnte kein Produkt isoliert werden, was vermutlich auf die hohe Labilität des Derivates **173** bzw. **174** zurückzuführen war (**Schema 218**).



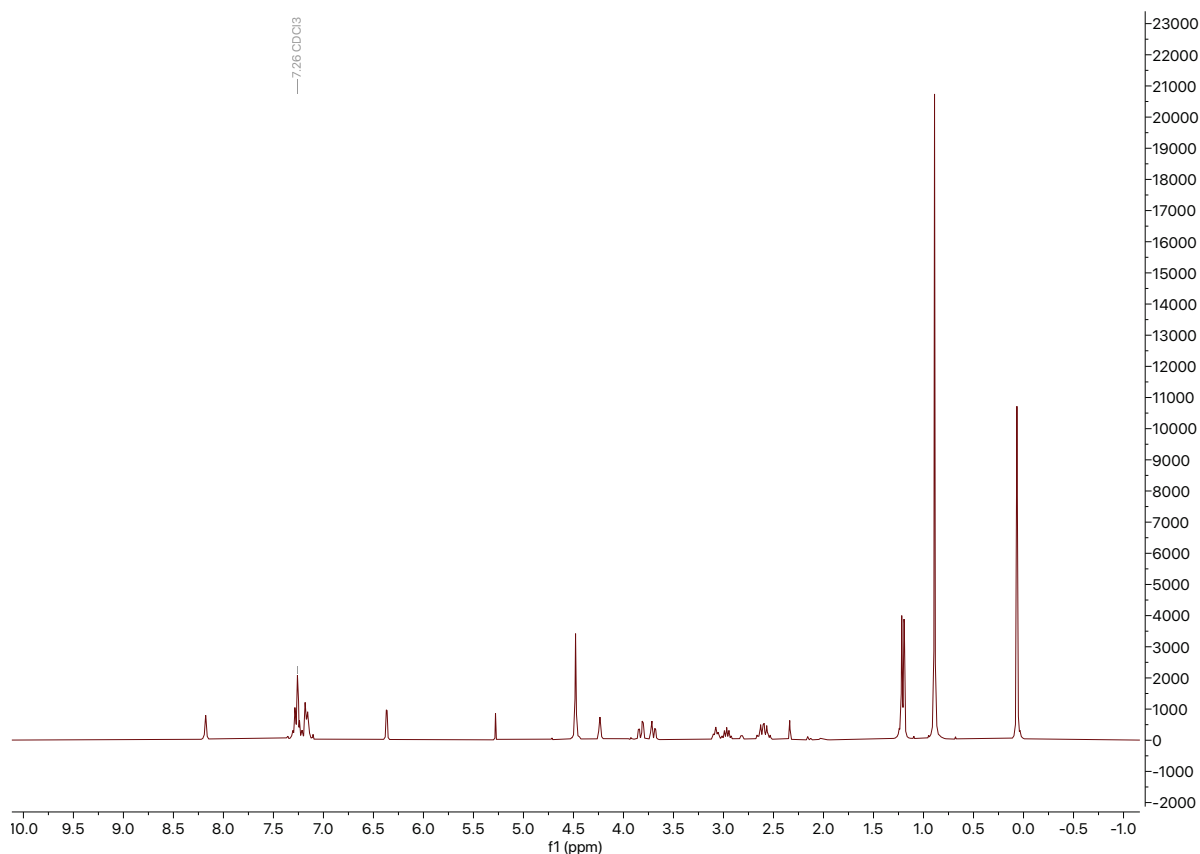
**Schema 218:** Spaltung des Benzylethers **173** mittels Bortrichlorid.

## 5. Eigene Ergebnisse

Während zumindest die Glykosylierung mit  $N^6$ -Benzoyladenin (**45**) noch moderate Ausbeuten hervorbrachte, scheiterte die Glykosylierung des  $N^2$ -Isobutyrylguanins (**48**), was unter anderem auf die geringe Löslichkeit des Nucleophils **48** zurückgeführt wurde. Wurde bei vorherigen Ansätzen noch auf eine *in situ* Derivatisierung mittels BSA gesetzt, wurde bei allen weiteren Versuchen zunächst mittels HMDS und Ammoniumsulfat die Base **48** silyliert, welche nach Filtration und Einengen im Vakuum ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde. Selbst bei sehr hoher Verdünnung konnten nur geringe Mengen eines Guanosin-Derivates **177** isoliert werden, bei dem nicht die gewünschte Regioselektivität garantiert war (**Schema 219, Abb. 118**).<sup>394</sup>



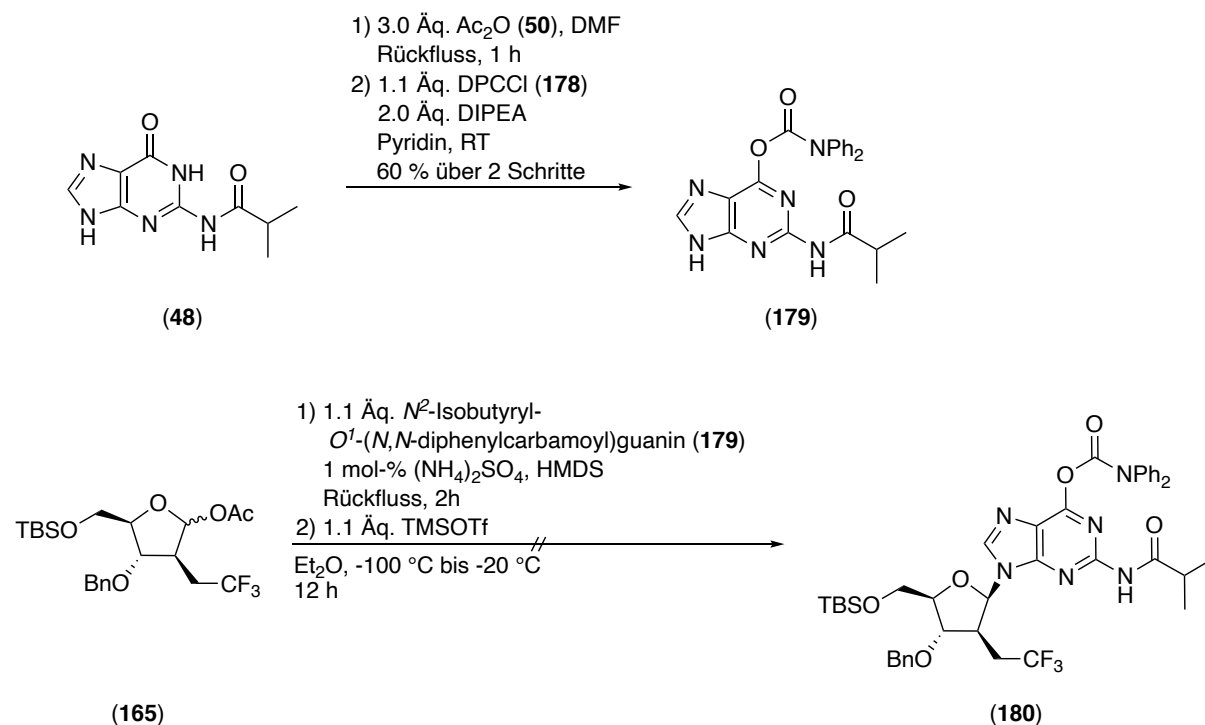
**Schema 219:** Synthese des Guanosin-Derivates **177**. Die Verknüpfung der Base am anomeren Zentrum konnte nicht eindeutig geklärt werden.



**Abb. 118:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des unbekanntes Guanodin-Derivats **177** in  $\text{CDCl}_3$ .

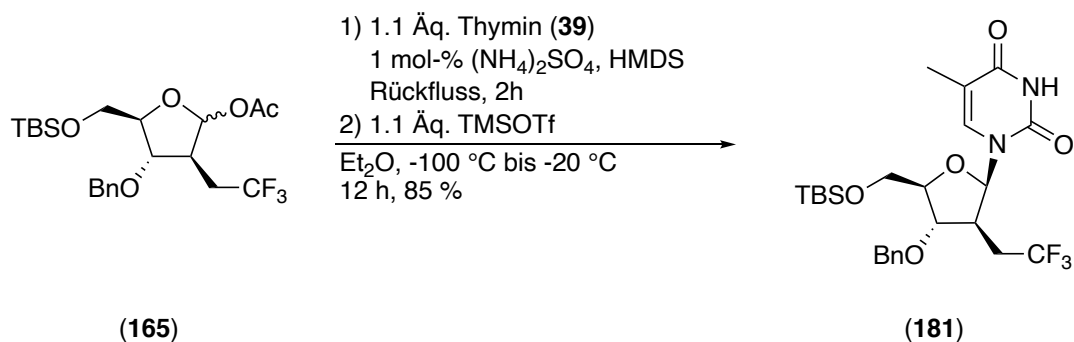
Um die Löslichkeit des  $N^2$ -Isobutyrylguanins (**48**) zu erhöhen und eine Glykosylierung am  $N^9$ -Rest zu garantieren, wurde dieses noch mit einer Diphenylcarbamoyl-Schutzgruppe versehen.<sup>394,395</sup> Während die Glykosylierung mit  $N^2$ -Isobutyrylguanin (**48**) wenigstens noch Spuren einer Verbindung lieferte, bei der es sich um das Zielmolekül **177** handeln könnte, scheiterte der Ansatz mit dem geschützten Guanin **179** und es wurden nur Nebenprodukte isoliert. Am offensichtlichsten war, dass unter den etablierten Bedingungen die Diphenylcarbamoylgruppe gespalten wurde (**Schema 220**).

## 5. Eigene Ergebnisse

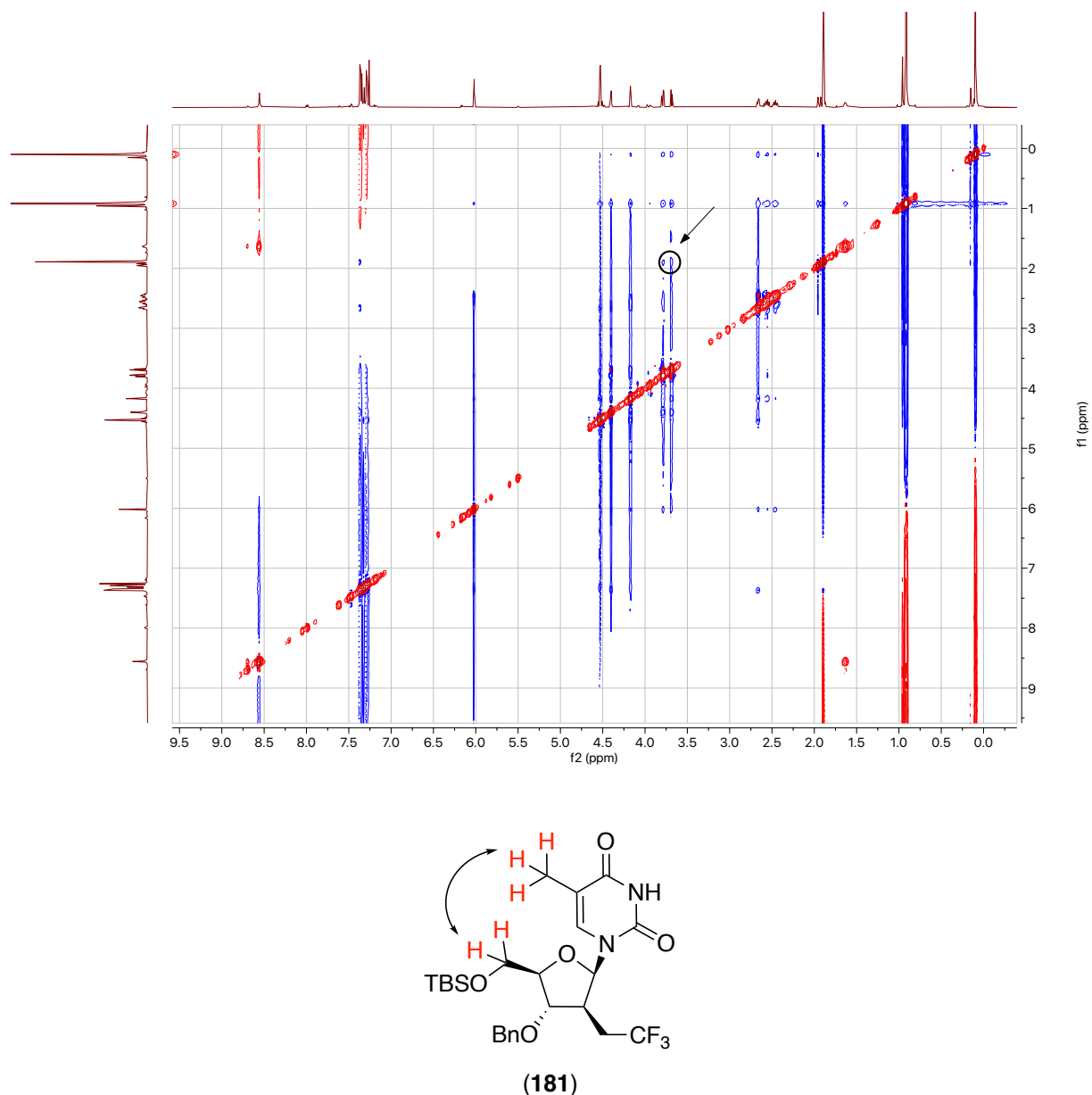


**Schema 220:** Versuche zur Synthese des Guanosin-Derivates **180**.

Nachdem die vollständige Synthese der Purin-Derivate gescheitert war, wurden die Pyrimidin-Derivate näher betrachtet. Nach der etablierten Methode konnte das komplementäre Thymidin-Analogon **181** dargestellt werden (**Schema 221**). Wie bei den  $\beta$ -Adenosin-Analoga **168** und **172** handelte es sich auch bei dieser Verbindung um ein Harz. Die relative Konfiguration konnte diesmal durch ein NOESY-Experiment ermittelt werden, in dem eine starke Korrelation zwischen der Methylgruppe der Base und der Silyloxymethylgruppe des Zuckerrückgrates festgestellt wurde (**Abb. 119**).



**Schema 221:** Synthese des Thymidin-Analogons **181**.

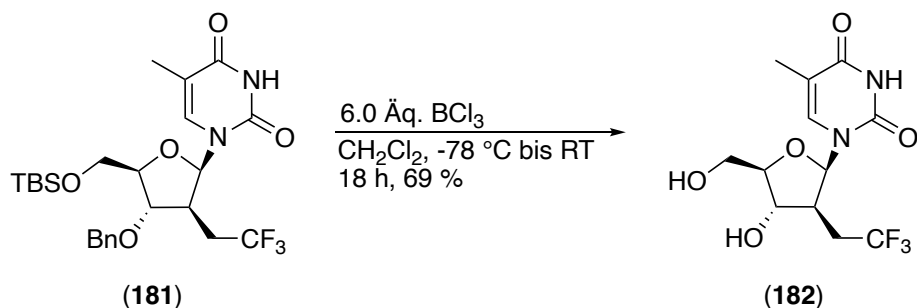


**Abb. 119:** <sup>1</sup>H-NOE-Spektrum und Korrelation zwischen der Methylgruppe des Thymin-Restes und der Silyloxymethylgruppe.

Das Thymidin-Analogon **181** wurde zur globalen Entschützung schließlich bei -78 °C mit sechs Äquivalenten Bortrichlorid umgesetzt, wobei sich beim Auftauen allmählich Umsatz zeigte. Durch die großen Mengen Bortrichlorid sollte zudem der TBS-Ether gespalten werden, womit ein Syntheseschritt eingespart werden sollte.<sup>396</sup> Es zeigte sich, dass insbesondere bei Raumtemperatur allmählich eine Zersetzung des Nucleosids **181** über Stunden einsetzte. Insgesamt konnte die Zielverbindung **182** mit einer Ausbeute von 69 % gewonnen werden. In Bezug auf die Aufarbeitung war es wichtig, das überschüssige Bortrichlorid durch Gabe von Methanol zur Überführung in den flüchtigen Trimethylester zu entfernen. Die Nucleoside erwiesen sich als schwer aus Wasser zu extrahieren

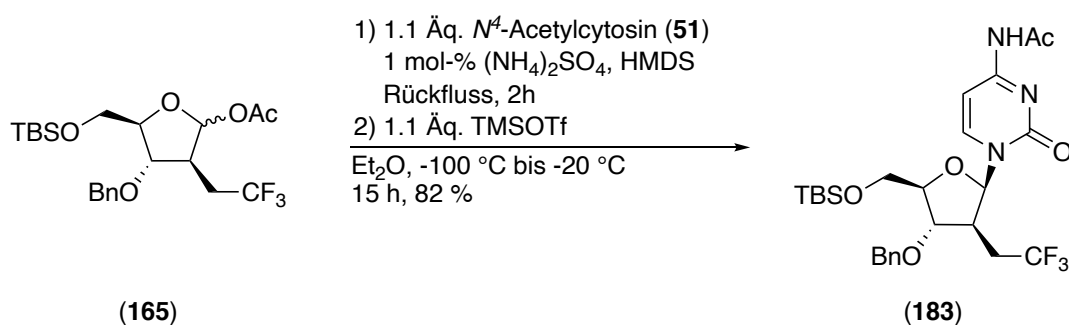
## 5. Eigene Ergebnisse

(**Schema 222**). Das Thymidin-Analogon **182** konnte ab der Verknüpfung der 4,4,4-Trifluorbuttersäure (**8**) mit dem Auxiliar **4** über 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von bis zu 19 % dargestellt werden.



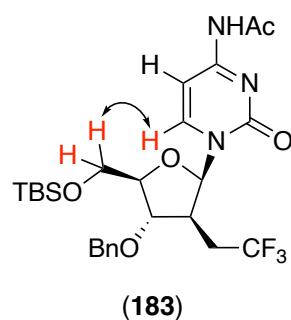
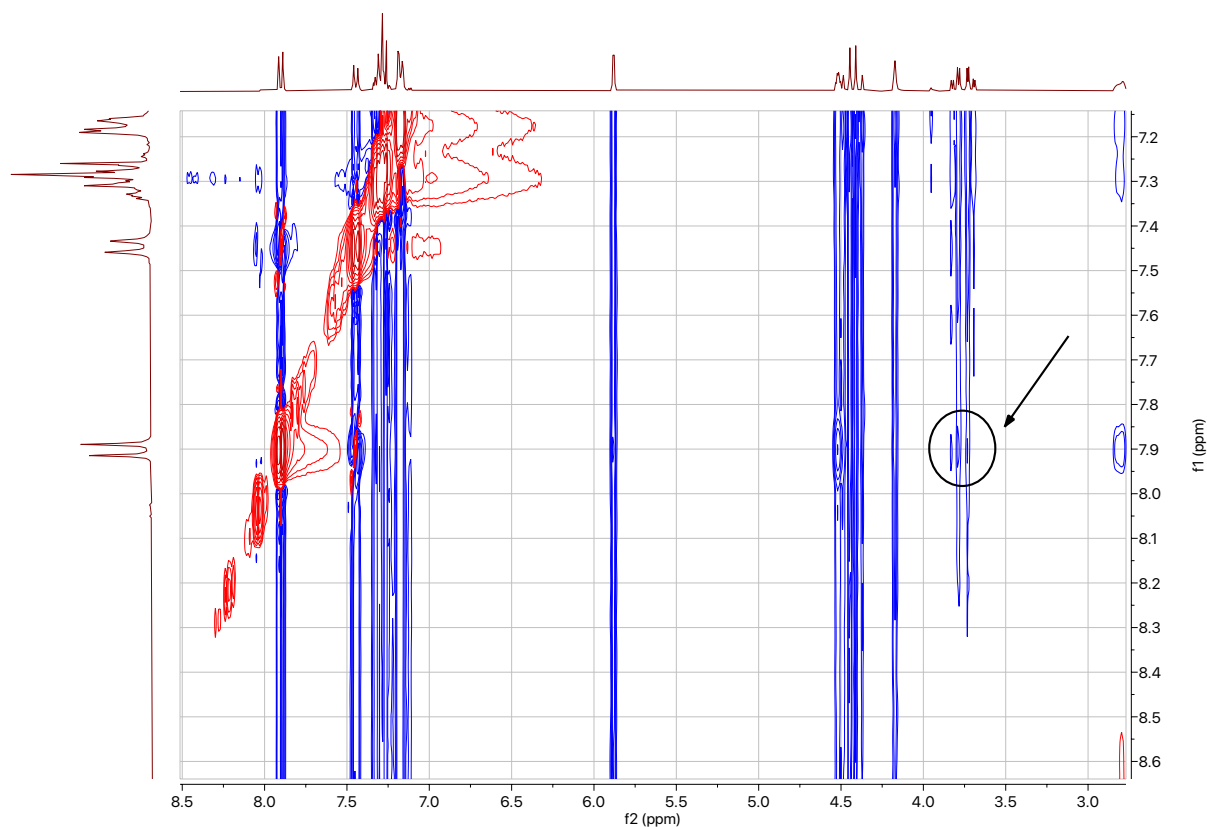
**Schema 222:** Globale Entschützung des Thymidin-Analogons **181**.

Analog zu den bisherigen dargestellten Nucleosiden wurde *N*<sup>4</sup>-Acetylcytosin (**51**) mit dem Glykosyldonor **165** verknüpft. Die Ausbeute betrug 82 % (**Schema 223**).



**Schema 223:** Synthese des Cytidin-Analogons **183**.

Die Konfiguration am anomeren Zentrum wurde mittels NOESY-Experiment bestimmt. Es konnte eine Korrelation zwischen dem H6-Wasserstoffatom der Base und den Wasserstoffatomen der Siloxymethylgruppe ermittelt werden (**Abb. 120**).



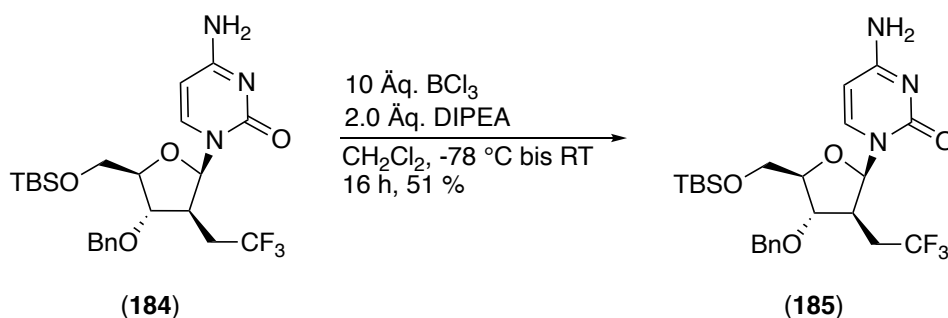
**Abb. 120:**  $^1\text{H}$ -NOE-Spektrum und Korrelation zwischen dem H6-Wasserstoffatom des Cytosin-Restes und der Silyloxymethylgruppe.

Im Gegensatz zum Adenosin-Analogon **168** zeigte sich, dass die Spaltung der Amid-Funktionalität des Cytidin-Analogons **183** ohne hohe Ausbeuteverluste möglich war. Durch Umsatz in 4 M methanolischer Ammoniak-Lösung bei 0 °C wurde die Verbindung **184** zu 98 % gewonnen. Sie erwies sich als stabil unter basischen Bedingungen, da unabhängig davon, ob die Reaktion nach 3 h oder nach 21 h abgebrochen wurde, dieselben Ausbeuten erzielt wurden (**Schema 224**).



**Schema 224:** Spaltung des Acetamids **183** durch methanolische Ammoniak-Lösung.

Schließlich zeigte sich wie im Fall des Thymidin-Analogons **184** die höhere Stabilität der Pyrimidin-Nucleoside im Vergleich zu den Purin-Nucleosiden. Obwohl das Reaktionsgemisch nach Umsatz mit zehn Äquivalenten Bortrichlorid in Dichlormethan bis auf Raumtemperatur aufgetaut war, konnte die gewünschte Verbindung **188** noch zu 51 % isoliert werden. Um die Protonen abzufangen, die bei der Reaktion mit der Aminogruppe frei wurden, wurden dem Gemisch zwei Äquivalente Diisopropylethylamin zugesetzt (**Schema 225**). Dahingegen scheiterte die Isolation der Verbindung, wenn Ammoniumacetat in Substanz zugesetzt wurde und der Ansatz im Vakuum eingengt wurde.

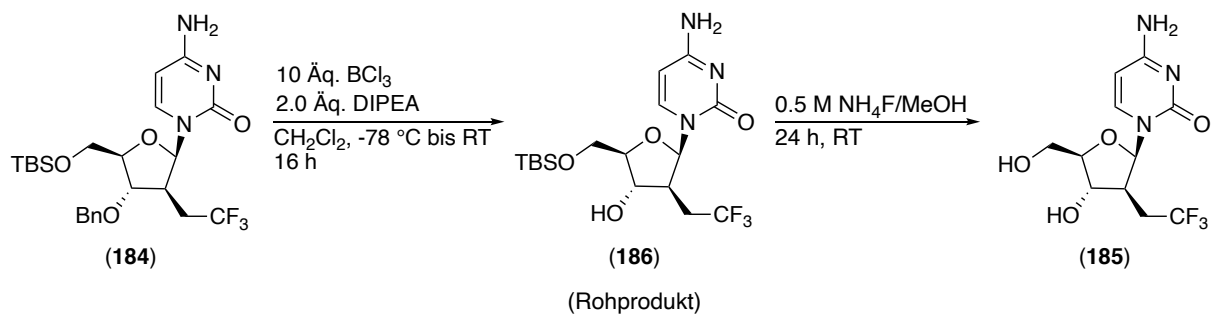


**Schema 225:** Bortrichlorid-Spaltung der Benzyl- und der TBS-Gruppe.

Es zeigte sich, dass durch den Umsatz des Nucleosids **187** mit Bortrichlorid teilweise nur der Benzylether gespalten wurde. Das debenzylierte Nucleosid **189** machte die Hauptmenge eines Rückstandes aus, der nur schwer aufzureinigen war. Wurde das Rohprodukt **189** mit einer 0.5 M Ammoniumfluorid-Lösung umgesetzt, konnten erneut signifikante Mengen des Thymidin-Analogons **188** gewonnen werden (**Schema 226**). Insgesamt konnte die Verbindung **188** über 16 Schritte mit einer Gesamtausbeute von 14 % isoliert werden. Es war festzustellen, dass die höheren Ausbeuten bei den einzelnen Reaktionen mit der höheren Stabilität von Pyrimidin-Nucleosiden im Vergleich zu Purin-Nucleosiden korrelierten.<sup>397</sup>

## 5. Eigene Ergebnisse

---



**Schema 226:** Entschützung des Silylethers des Nucleosids **186** aus der Rest-Fraktion.

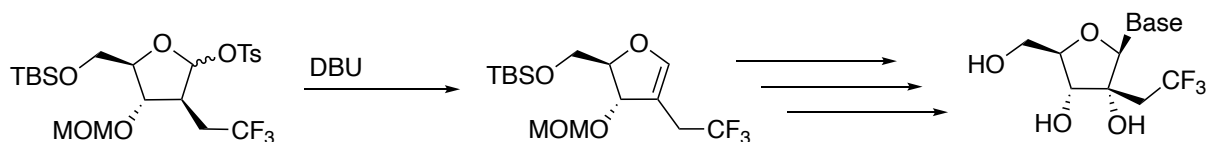
## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten 2-substituierte 2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-arabinosylnucleoside dargestellt werden. Dies gelang über eine neuartige *de novo*-Synthese bei der durch eine Evans-Aldoladdition mittels chiralen Auxiliars zunächst ein Allylalkohol gebildet wurde. Die direkte Dihydroxylierung des Allylalkohols unter Upjohn-Bedingungen führte zu einer Cyclisierung in Kombination mit der Abspaltung des Auxiliars unter Bildung eines Furanoselactons. Es stellte sich jedoch heraus, dass der Dihydroxylierungsschritt nicht stereoselektiv verlief und überwiegend das ungewünschte Lacton lieferte. Zudem epimerisierte bei anschließender Silyl-Schätzung der freien Hydroxygruppe das Stereozentrum in  $\alpha$ -Position. Durch Reduktion des ungewünschten silylierten Lactons mittels DIBAL-H und Aktivierung als Glykosylacetat konnten bei ersten Versuchen mit Thymin als Nucleinbase erste Glykosylierungsprodukte in Spuren erhalten werden.

In einem alternativen Ansatz wurde die freie Hydroxygruppe des Allylalkohols zunächst mit Ether-Schutzgruppen wie Methoxymethyl und Benzyl versehen. Während die direkte Dihydroxylierung lediglich zu Eliminierungsprodukten unter verschiedenen Bedingungen führte, konnten durch die reduktive Abspaltung des Benzyl-oxazolidin-2-on-Restes eine Zyklisierung und die nachfolgende E1<sub>cb</sub>-Eliminierung umgangen werden. Nach Acetyl-Schätzung der gebildeten primären Hydroxygruppe und Upjohn-Dihydroxylierung des terminalen Alkens, konnte stereoselektiv ein terminales Diol erhalten werden. Durch Reaktionsführung in leicht saurem Medium wurde zwar die Reaktionszeit verlängert, die Ausbeute aber nahezu verdoppelt und ebenso die Stereoselektivität verbessert. Wurde das terminale Diol als Acetonid geschützt und nach Abspaltung der primären Acetylgruppe der primäre Alkohol oxidiert, wurde nahezu nur ein Eliminierungsprodukt erhalten. Wurde die terminale Hydroxygruppe nach der Upjohn-Dihydroxylierung als TBS-Ether geschützt und die primäre Hydroxygruppe unter basischen oder reduktiven Bedingungen abgespalten, wurden in jedem Fall Produktgemische aufgrund von Acetyl- und Silylgruppen-Wanderungen erhalten. Dies konnte durch eine weitere Acetyl-Schätzung der sekundären Hydroxygruppe und nachfolgende reduktive Spaltung mittels DIBAL-H und saurer Aufarbeitung umgangen werden. Wurde das 1,4-Diol unter Corey-Bedingungen mit IBX umgesetzt, wurde ein untrennbares Gemisch aus Aldose und Ketose erhalten. Die Schätzung beider Hydroxygruppen als Trimethylsilylether und anschließende Oxidation unter Swern-Bedingungen lieferte zumindest in Spuren einen Aldehyd bzw. den gewünschten Zucker. Durch Spaltung des primären Silylethers mittels Aluminiumoxid der Brockmannstufe II und anschließende Oxidation wurde die gewünschte Furanose in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten.

Für die Glykosylierung wurde neben der klassischen Silyl-Hilbert-Johnson-Methode auch eine modernere, die die Nutzung von Glykosyliodiden vorsah, ausprobiert. Während die Glykosyliodide unter keinen Bedingungen hinreichende Ausbeuten an Nucleosiden hervorbrachten, konnten durch die Silyl-Hilbert-Johnson-Methode in Abhängigkeit der Schutzgruppe in 3'-Position für sämtliche Nucleoside gute bis hervorragende Ausbeuten erzielt werden: War es zunächst problematisch mit der Methoxymethyl-geschützten Furanose Nucleoside darzustellen und im anschließenden Schritt die Schutzgruppen unter milden Bedingungen zu entfernen, wurde dies mit der Benzyl-geschützten Furanose erreicht. Bei Glykosylierungsversuchen mit der Benzyl-geschützten Furanose zeigte sich neben der hervorragenden Ausbeute auch, dass die Stereoselektivität der Glykosylierung anhand der Reaktionsparameter sowie des Lösungsmittels kontrolliert werden konnte. Während Glykosylierungen in Diethylether nahezu ausschließlich  $\beta$ -D-Furanosylnucleoside hervorbrachten, wurden in Gemischen aus Dichlormethan mit 10 % Propionitril selektiv  $\alpha$ -D-Furanosylnucleoside gebildet. Die freien Nucleosid-Analoga wurden schließlich durch Umsatz mit methanolischer Ammoniak-Lösung und anschließend Bortrichlorid erhalten.

Die Arbeiten zur *de novo*-Synthese von 2-Desoxynucleosiden beinhalteten die Lösung vieler genereller Probleme. Während zur Synthese der 2-Desoxynucleoside eine Methoxymethyl-geschützte Ribose bzw. Arabinose noch ungeeignet war, könnte sie der Schlüssel für die Synthese von RNA-Nucleosiden sein. Durch die Aktivierung des anomeren Zentrums als Tosylat und anschließende Eliminierung unter Bildung eines Glykals läge ein Baustein vor, der mittels Zinkbromid und eines beliebigen primären Mercaptans global entschützt werden kann. Dies geschieht unter Vermeidung einer Ferrier-Umlagerung. Durch erneute TBS-Schätzung des primären Alkohols, Epoxidierung des Glykals unter Nachbargruppen-Einwirkung der 3'-OH-Gruppe und Öffnung mittels silylierter Base liegt ein Nucleosid vor, welches im Gegensatz zu den 2-Desoxy-Analoga nur noch von leicht spaltbaren Amidgruppen sowie eines TBS-Ethers befreit werden muss (**Schema 227**).

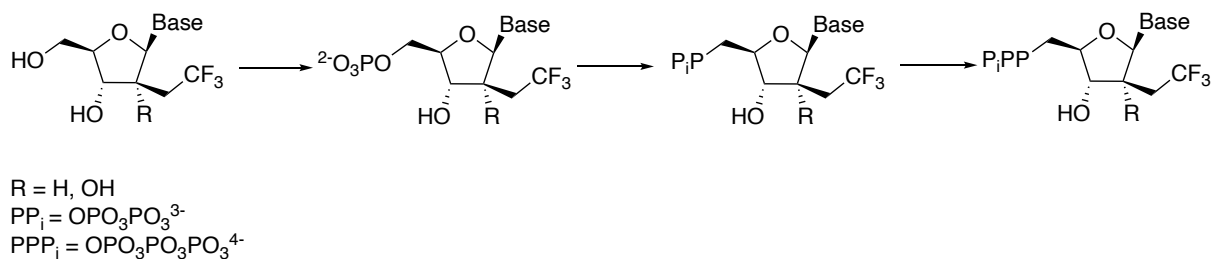


**Schema 227:** Synthese von RNA-Nucleosiden aus einem Methoxymethyl-Zucker .

Die gewonnenen Nucleoside können durch Umsatz mittels Phosphoroxchlorid, Wasser und Triethylphosphat zu den entsprechenden Mono-Nucleotiden umgesetzt werden. Durch

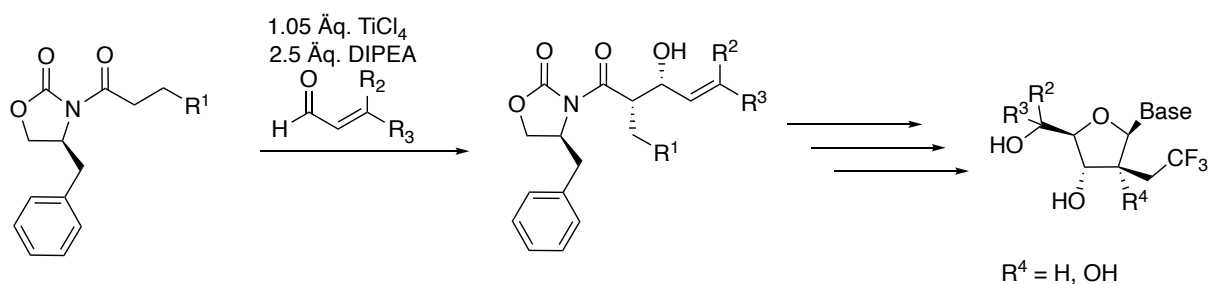
## 6. Zusammenfassung und Ausblick

weiteren Umsatz mit Tetra-Butylammoniumsalzen weiterer Mono- oder-Diphosphate ist der Umsatz zu den entsprechenden Di- und Triphosphaten denkbar (**Schema 228**).



**Schema 228:** Synthese von Nucleotiden aus den Nucleosiden.

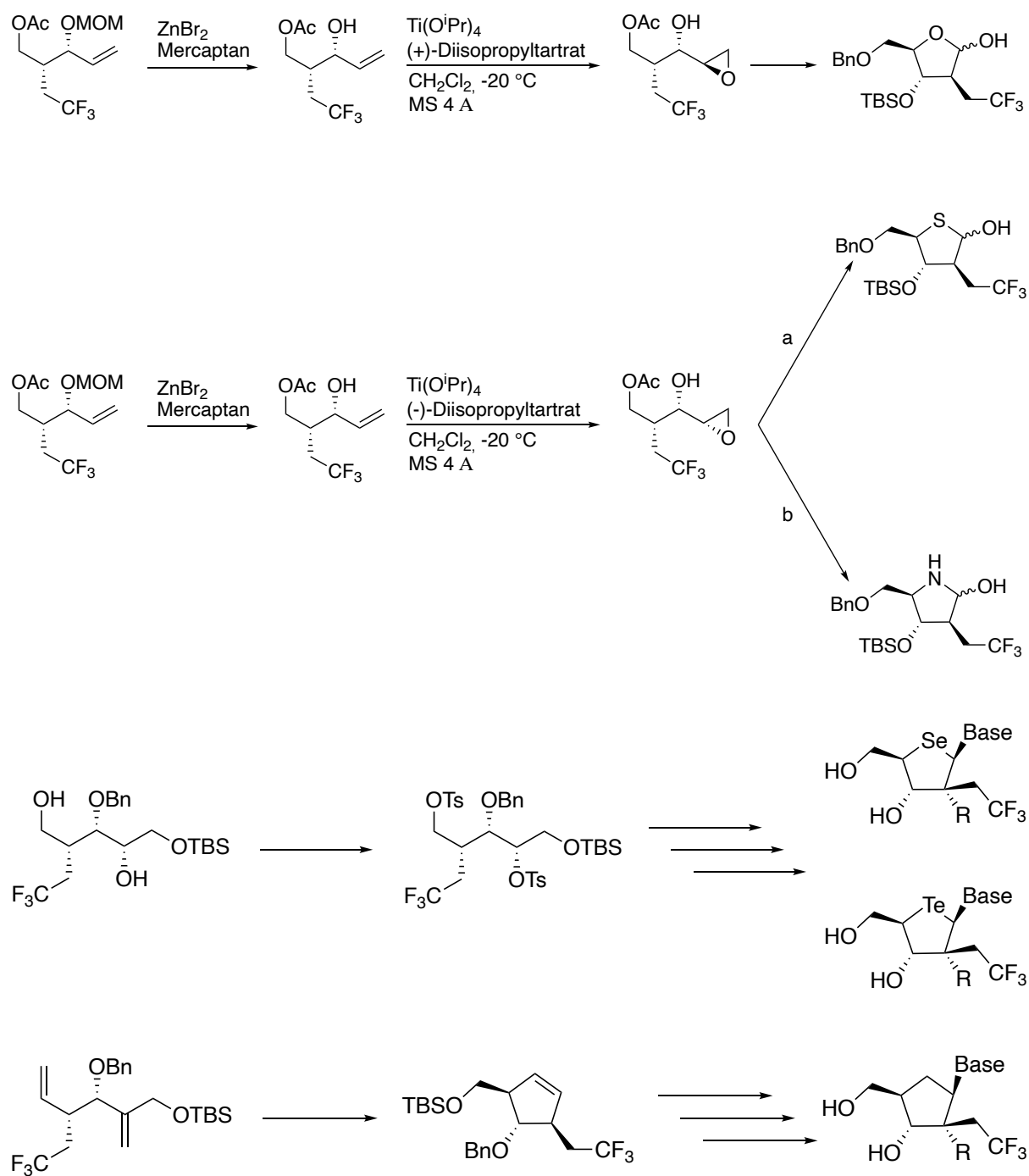
Ausgehend von der stereoselektiven Aldol-Addition ist denkbar weitere enolisierbare Carbonsäure-Derivate mit verschiedenen ungesättigten Aldehyden umzusetzen, um eine Substratbibliothek an Kohlenhydraten und Nucleosiden aufzubauen (**Schema 229**).



**Schema 229:** Synthese weiterer Nucleoside.

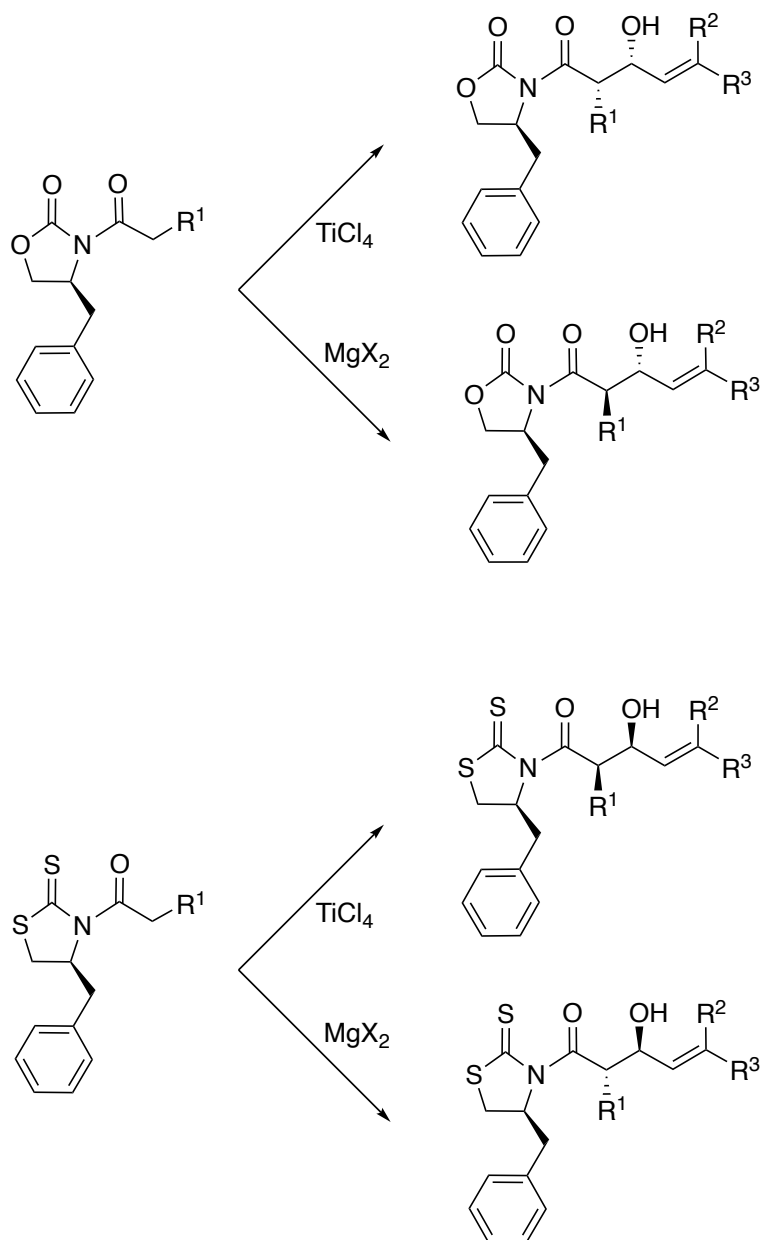
In Bezug auf Substratbibliotheken bietet eine Zwischenstufe, die Möglichkeit Epoxidierungen und anschließende Umwandlungen in Thiirane und Aziridine, wodurch das Ring-Sauerstoffatom durch Schwefel und Stickstoff ausgetauscht werden kann. Über andere Zwischenstufen wären sogar Carbo- und Selenozucker denkbar (**Schema 230**).

## 6. Zusammenfassung und Ausblick



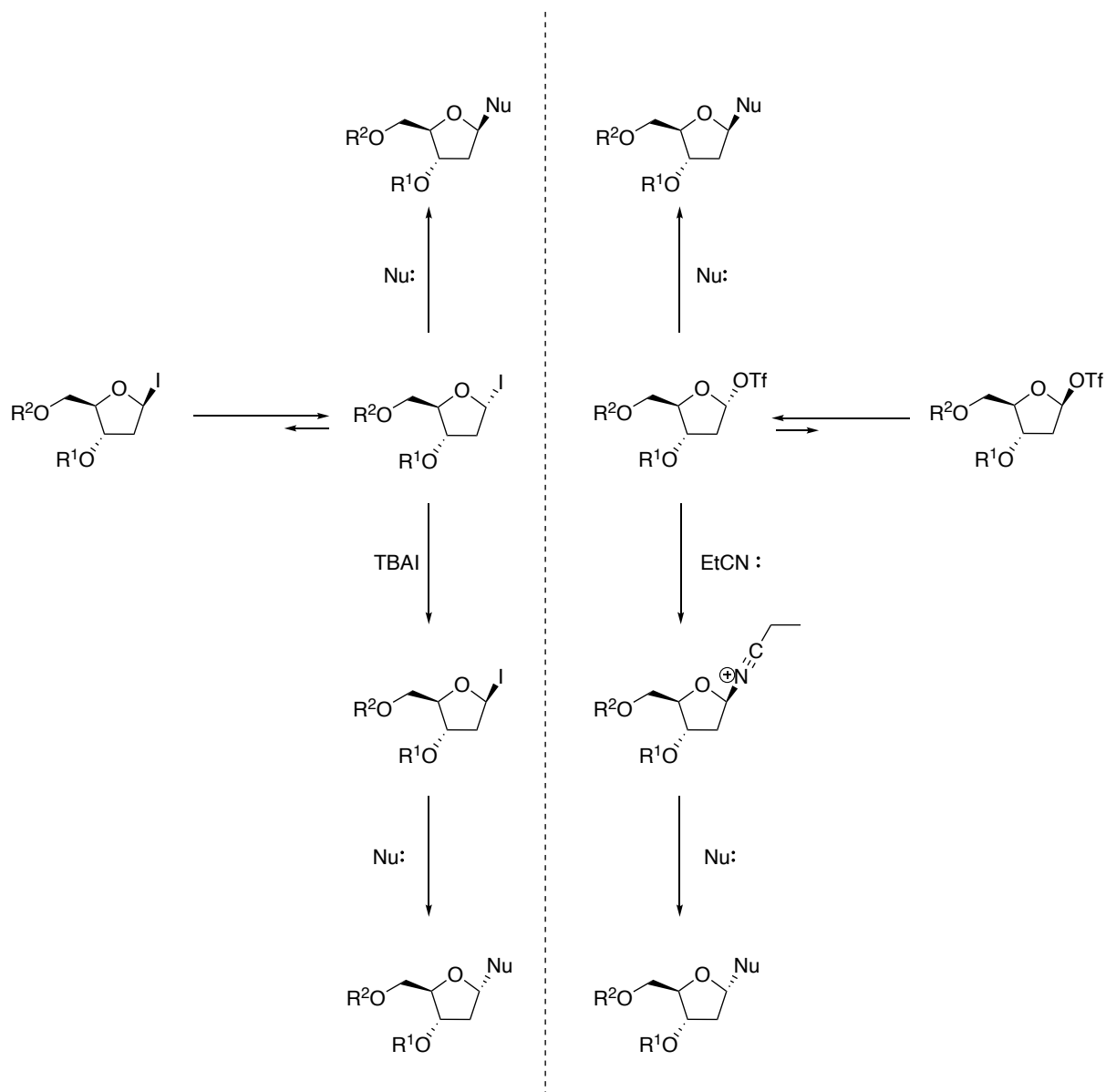
**Schema 230:** Substitution des Ring-Sauerstoffatoms sowie Variation der Schutzgruppen an den Zuckereinheiten.

Schließlich könnten mit verschiedenen Auxiliaren und Lewis-Säuren noch die Stereozentren, die bei der Aldol-Addition geknüpft werden, beeinflusst werden (**Schema 231**).



**Schema 231:** Aldol-Additionen unter dem Einfluss verschiedener Lewis-Säuren.

Langfristig könnten basierend auf den bisherigen Ergebnissen Glykokonjugate oder fluorierte Naturstoff-Analoga von Verbindungen wie NADPH oder Tunicamycin in Angriff genommen werden. Des Weiteren könnte die Selektivität bei der Glykosylierung anhand von Glykosylierungsversuchen in unterschiedlichen Lösungsmitteln mit unterschiedlichen Schutzgruppen und unterschiedlichen Glykosyldonoren genauer untersucht werden. Möglicherweise verhalten sich unter optimalen Bedingungen Glykosyltriflate wie Glykosyliodide und die in dieser Arbeit ausgearbeitete Methode ist auf weitere Substrate übertragbar (**Schema 232**).



**Schema 232:** Potenzielle stereoselektive Knüpfung glykosidischer Bindungen unter Verwendung von Glykosyliodiden (links) und unter Verwendung der in dieser Arbeit verwendeten Methode (rechts).

## 7. Experimentalteil

### 7.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

**Luft- und hydrolyseempfindliche Reaktionen** wurden in unter Vakuum ausgeheizten und mit trockenem Stickstoff befüllten Reaktionsgefäßen durchgeführt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte über Septen mittels PE-Spritzen. Feststoffe wurden, sofern sie nicht im Reaktionsgefäß vorgelegt wurden, im Stickstoffgegenstrom zu den jeweiligen Reaktionsmischungen gegeben. Trockene Lösungsmittel (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Diethylether) wurden aus dem *Solvent Purification System SPS-800* der Firma *M. Braun* bezogen. Die für die NMR-Spektroskopie verwendeten, deuterierten Lösungsmittel wurden kommerziell bezogen und bedurften keiner zusätzlichen Reinigung.

**<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR und <sup>19</sup>F-NMR-Spektren:** NMR-Spektren wurden an den Geräten *Bruker Avance III – 300* (300 MHz, 75 MHz bzw. 282 MHz) und *Bruker Avance III - 600* (600 MHz, 150 MHz bzw. 565 MHz) gemessen. Die Verbindungen wurden in CDCl<sub>3</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>, Methanol-d<sub>4</sub> und DMSO-d<sub>6</sub> gelöst. Als interner Standard dienten CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$ [<sup>1</sup>H] = 7.26 ppm;  $\delta$ [<sup>13</sup>C] = 77.00 ppm), Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta$ [<sup>1</sup>H] = 2.05 ppm;  $\delta$ [<sup>13</sup>C] = 206.26, 29.84 ppm), Methanol-d<sub>4</sub> ( $\delta$ [<sup>1</sup>H] = 3.31 ppm;  $\delta$ [<sup>13</sup>C] = 39.52 ppm) und DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta$ [<sup>1</sup>H] = 2.50 ppm;  $\delta$ [<sup>13</sup>C] = 49.00 ppm). Alle <sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR-Spektren wurden unter <sup>1</sup>H-Breitbandentkopplung gemessen. Für erweiterte Spektrenauswertungen wurden 2D-Spektren aufgenommen (COSY, NOESY, HSQC, HMBC).

**Massenspektrometrie:** Massenspektren wurden an den Geräten *maXis 4G* der Firma *Bruker Daltonics* (HRMS-ESI), *TSQ 7000* der Firma *Finnigan MAT* (EI), sowie *expression<sup>+</sup> CMS* (ASAP, ESI) aufgenommen.

**Infrarotspektroskopie:** IR-Spektren wurden am *Jasco FT/IR-6200* mit Hilfe eines NaCl-Einkristall-Plättchens aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm<sup>-1</sup>) angegeben. Die Intensitäten sind durch die Abkürzungen **w** (weak), **m** (medium), **s** (strong) sowie **br** (broad) gekennzeichnet.

Ebenso kam ein *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* zum Einsatz. Die Verbindungen wurden unter abgeschwächter Totalreflexion (ATR) gemessen und in Substanz aufgetragen.

**Schmelzpunkte** wurden mit Hilfe des Gerätes *Büchi B-540* bestimmt und sind nicht korrigiert.

**Spezifische Drehwinkel** wurden mit einem *Perkin Elmer 341* Polarimeter und einer 2 mL-Mikroküvette ( $d = 10 \text{ cm}$ ) gemessen. Als monochromatische Strahlungsquelle diente die Natrium-D-Linie mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 589.3 \text{ nm}$ .

**Dünnschichtchromatographie:** Die Dünnschichtchromatogramme wurden standardmäßig auf  $\text{SiO}_2$ -Fertigplatten Kieselgel 60 F254 der Firma *Macherey-Nagel* aufgenommen.

**Säulenchromatographie:** Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firmen *Acros* und *Macherey-Nagel* oder Aluminiumoxid (neutral; 3 % Wasser, Brockmann Aktivitätsstufe II) der Firmen *Acros* und *Macherey-Nagel* durchgeführt.

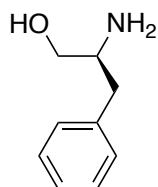
**Diastereomerenverhältnisse** wurden aus den  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren durch Integration bestimmt.

**Analytische HPLC-Trennungen** erfolgten über eine Umkehrphasensäule *Eurospher 100 C18* mit Hilfe einer *Knauer HPLC 64 Pumpe* und einem *Knauer Variable Wavelength Monitor* bei der Wellenlänge 254 nm. Als Laufmittel dienten Wasser mit HPLC-Reinheitsgrad sowie Methanol mit HPLC-Reinheitsgrad. Die Lösungsmittel wurden standardgemäß vor ihrem Gebrauch entgast. Die Trennergebnisse wurden mit Hilfe der Software *Clarity* analysiert.

**Präparative HPLC-Trennungen** erfolgten über eine Umkehrphasensäule *LiChrospher 100 RP18 (5 $\mu\text{m}$ )* der Firma *Merck* mit Hilfe einer *Merck Hitachi L6350 Pumpe* und einem *L-4000 UV Detector* der Firma *Merck* bei einer Wellenlänge von 254 nm. Als Laufmittel dienen Wasser mit HPLC-Reinheitsgrad sowie Methanol mit HPLC-Reinheitsgrad.

## 7.2 Synthesevorschriften

### 7.2.1 L-Phenylalaninol (2)

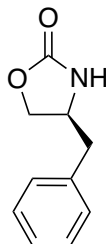


Zu einer Lösung von 14.5 g Lithiumaluminiumhydrid (382 mmol, 2.17 Äq.) in 600 mL THF wurden über 6 h bei 0 °C portionsweise 29.1 g L-Phenylalanin (1) (176 mmol, 1.00 Äq.) zugesetzt und schließlich über 19 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde unter ständiger Eiskühlung durch portionsweise Zugabe von 150 mL einer 2 M Natronlauge abgebrochen, sodass nicht zu viel Lösungsmittel verdampfte. Die organische Phase wurde abgetrennt und zu der wässrigen Phase mit dem ausgefallenen Feststoff 500 mL ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung gegeben. Die Lösung wurde so lange gerührt, bis nahezu alle festen Bestandteile in Lösung gegangen waren. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit jeweils 200 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Insgesamt konnten 26.9 g (175 mmol, 99 %) des L-Phenylalaninols (2) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.35 - 7.15 (m, 5 H, Ar), 3.64 (dd,  $J$  = 10.7, 3.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.39 (dd,  $J$  = 10.6, 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.13 (dddd,  $J$  = 8.9, 7.2, 5.3, 3.8 Hz, 1 H, CHNH<sub>2</sub>), 2.80 (dd,  $J$  = 13.5, 5.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.54 (dd,  $J$  = 13.5, 8.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.13 (s, 3 H, NH<sub>2</sub>OH) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>398</sup>

### 7.2.2 (S)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**4**)

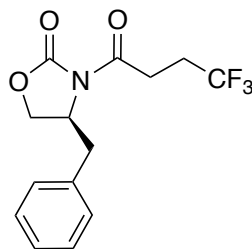


Zu einer Lösung von 52.5 g des L-Phenylalaninols (**2**) (347 mmol, 1.00 Äq.) in 110 mL Diethylcarbonat wurden 5.78 g Kaliumcarbonat (12 mol-%) suspendiert und das Reaktionsgemisch auf 125 °C erhitzt. Bei der Reaktion frei werdendes Ethanol wurde kontinuierlich abdestilliert. Nach 6 h wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit 300 mL Dichlormethan verdünnt und Kaliumcarbonat abfiltriert. Die Lösung wurde mit 600 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde schließlich über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei sich gelblich-orange Kristalle bildeten. Umkristallisation aus Ethylacetat und *n*-Hexan brachte 53.1 g der Zielverbindung **4** hervor (300 mmol, 86 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.30 (m<sub>c</sub>, 5 H, Ar), 6.25 (s, 1 H, NH), 3.85 – 4.60 (m, 3 H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.88 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>399</sup>

## 7.2.3 (S)-4-Benzyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-oxazolidin-2-on (8)

**Variante A:**

**Lösung A:** Zu einer Lösung von 10.0 g 4,4,4-Trifluorbuttersäure (5) (70.4 mmol, 1.00 Äq.) in 250 mL THF wurden bei -78 °C 10.2 mL Triethylamin (73.6 mmol, 1.04 Äq.) und schließlich tropfenweise 9.00 mL Pivaloylchlorid (6) (73.5 mmol, 1.04 Äq.) unter starkem Rühren zugesetzt. Nach 5 min bei -78 °C wurde das Reaktionsgemisch noch für 2.5 h bei 0 °C gerührt.

**Lösung B:** In einem separaten Ansatz wurden 15.2 g (S)-4-Benzylloxazolidin-2-on (4) (85.6 mmol, 1.22 Äq.) in 250 mL THF gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 34.0 mL einer *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in *n*-Hexan, 85 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde nach erfolgter Zugabe noch 2 h bei -78 °C gerührt und bei dieser Temperatur gehalten.

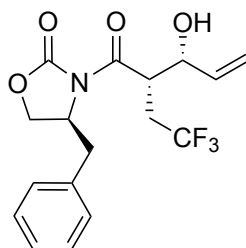
Lösung A wurde schließlich erneut auf -78 °C abgekühlt und rasch zur ebenfalls auf -78 °C gekühlten Lösung B gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Zugabe bei dieser Temperatur gehalten und dann über 16 h auf RT auftauen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 250 mL destilliertem Wasser abgebrochen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit jeweils 200 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum lieferte ein oranges Öl, welches mittels Säulenchromatographie aufgereinigt wurde (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 4:1). Die Zielverbindung 8 konnte als weißer Feststoff isoliert werden. Ausbeute: 19.1 g (63.4 mmol, 90 %)

**Variante B:**

Zu einer Lösung von 1.51 g des *non*-Evans-*syn*-Produktes (**145**) (4.23 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C portionsweise 178 mg Natriumhydrid (60%; 4.44 mmol, 1.05 Äq.) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über 1 h auf RT auftauen gelassen und schließlich nach Filtration im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:Chloroform 1:1) lieferte schließlich 1.06 g des (*S*)-4-Benzyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-oxazolidin-2-on (**8**) (4.72 mmol, 83 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36 - 7.19 (m, 5 H, *Ph*), 4.68 (m<sub>c</sub>, 1 H, *NCH*), 4.25 – 4.19 (m, 2 H, *OCH*<sub>2</sub>), 3.31 – 3.16 (m, 3 H, *CH*<sub>2</sub>*Ph*, *COCH*<sub>2</sub>), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1 H, *CH*<sub>2</sub>*Ph*), 2.56 (m<sub>c</sub>, 2 H, *CH*<sub>2</sub>*CF*<sub>3</sub>) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>400</sup>

**7.2.4 (*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (**12**)**

18.8 g des Acyloxazolidinons **8** (62.4 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 700 mL Dichlormethan vorgelegt und die resultierende Lösung bei 0 °C mit 7.20 mL Titan-tetrachlorid (65.7 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Nach einer halben Stunde bei 0 °C wurden der Lösung 27.0 mL Diisopropylethylamin (160 mmol, 2.56 Äq.) zugetropft. Nach einer weiteren halben Stunde bei dieser Temperatur folgten 12.0 mL Acrolein (**11**) (180 mmol, 2.87 Äq.). Der Ansatz wurde über 17 h bei 0 °C weitergerührt und schließlich mit 300 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Der Ansatz wurde über 2 h rühren gelassen, bis sich eine klare Phasengrenze ergab. Danach wurde die organische von der wässrigen Phase getrennt und die wässrige noch zweimal mit jeweils 500 mL Dichlormethan extrahiert. Das Gemisch wurde säulenchromatographisch getrennt (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 20:1) und es konnten 17.4 g (48.7 mmol, 78 %) der Zielverbindung **12** als farblosen Öls isoliert werden.

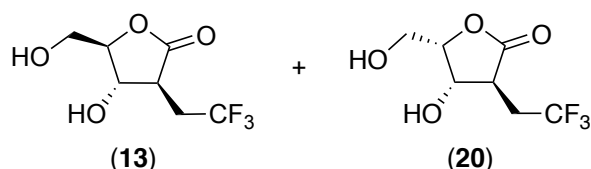
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.36 – 7.21 (m, 5 H, *Ph*), 5.88 (ddd,  $J$  = 17.0, 10.5, 5.7 Hz, 1 H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 5.40 – 5.29 (m, 2 H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 4.74 – 4.69 (m, 1 H, NCH), 4.53 (ddd,  $J$  = 10.9, 4.6, 2.0 Hz, 1 H, COCH), 4.44 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 4.20 – 4.19 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.35 (dd,  $J$  = 13.4, 3.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.83 – 2.90 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.68 (dd,  $J$  = 13.4, 10.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.43 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.27 (br d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H, OH) ppm.

Schmelzpunkt: 58 – 60 °C\*

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>271</sup>

**\*Anmerkung:** Bei Lagerung über mehrere Tage bei 0 °C neigte die Verbindung dazu auszukristallisieren. Das <sup>1</sup>H-NMR zeigte weder Zersetzungsprodukte noch Verbindungen, die auf die Oxidation mittels Luftsauerstoff zurückzuführen waren.

**7.2.5 (3*S*,4*S*,5*R*)-4-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (13) und (3*S*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (20)**



**Variante A:**

5.04 g des Allylalkohols **12** (14.1 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 35 mL eines 10:1 Aceton-Wasser-Gemisches gelöst und anschließend 15.6 mg Kaliumosmat-Dihydrat (0.3 mol-%) bei 0 °C zugesetzt. Es folgten 4.96 g NMO (42.3 mmol, 3.00 Äq.). Der Ansatz wurde über 26 h auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 15 mL einer 45 %-igen Natriumhydrogensulfit-Lösung abgebrochen und noch 1 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Der Ansatz wurde viermal mit jeweils 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:Ethylacetat 3:1→1:1). Es konnten 731 mg (3.41 mmol, 24 %) des Lactons **20** und 480 mg (2.24 mmol, 16 %) des Lactons **13** isoliert werden.

### Variante B:

Zu einer Lösung von 1.60 g des Weinreb-Amids **69** (6.63 mmol, 1.00 Äq.) in einem Gemisch aus 8 mL Aceton und 1 mL Wasser wurden bei 0 °C nacheinander 25.0 mg Kaliumosmat-Dihydrat (1 mol-%) und 1.56 g NMO (13.3 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Der Ansatz wurde über 14 h auf RT auftauen gelassen und die Reaktion durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten Natriumhydrogensulfit-Lösung abgebrochen. Nach einer halben Stunde wurde das Gemisch viermal mit jeweils 10 mL EE extrahiert und anschließend im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1) lieferte 225 mg des Lactons **13** (1.06 mmol, 16 %) und 341 mg des Lactons **20** (1.59 mmol, 24 %).

### (3*S*,4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (**20**):

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>): δ = 5.00 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, CHCHOH), 4.35 - 4.44 (m, 1 H, CHCHOH), 4.21 - 4.33 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>OH, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.91 (ddd, *J* = 12.5, 4.9, 2.3 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.73 (ddd, *J* = 12.6, 5.7, 3.9 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OH), 2.77 - 2.90 (m, 1 H, (C=O)CH), 2.54 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>271</sup>

**Anmerkung:** Vermutlich wurden die beiden Lactone in der Literatur verwechselt. Weitere Reaktionen deuteten an, dass eines der beiden Lactone mit Aceton intramolekulare Acetale bilden kann. Dies ist aufgrund einer Twist-Konformation, die der entstehende Sechsring eingehen müsste bei trans-5,6-Ringsystemen ohne weitere stabilisierende Wechselwirkungen unwahrscheinlich (siehe Kapitel 1).

### (3*S*,4*S*,5*R*)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (**13**):

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>): δ = 5.05 (dd, *J* = 4.6, 0.8 Hz, 1H, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)CHCHOH), 4.57 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, CH(OH)CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 4.46 (t, *J* = 3.4 Hz, 1 H, CHOC=O), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, OH), 3.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.83 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.22 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.75 (dp, *J* = 15.2, 10.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.53 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 176.55 (C=O), 127.91 (q,  $J$  = 275.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 88.43 (O=COCHCH<sub>2</sub>OH), 70.30 (C(OH)CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 62.11 (CH<sub>2</sub>OH), 40.70 (q,  $J$  = 2.7 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 28.42 (q,  $J$  = 29.9 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = -66.48 ppm.

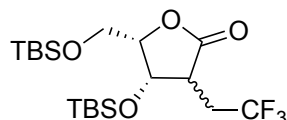
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3347.82 (br m), 2954.41 (w), 1760.69 (s), 1439.60 (w), 1365.35 (w), 1258.32 (s), 1186.97 (s), 1151.29 (s), 1116.58 (w), 1090.55 (w), 1048.12 (s), 1002.80 (w), 973.88 (m), 893.844 (w), 826.35 (w), 752.10 (w), 657.61 (w), 614.22 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 215.0526; gefunden: 215.0522

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20}$  = -24 (c = 1.00; MeOH)

**Schmelzpunkt:** 88.0 – 90.0 °C

#### 7.2.6 (3*RS*,4*S*,5*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (25/26)



#### Variante A: Umsatz mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in THF

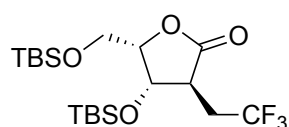
Zu einer Lösung von 2.72 g des Lactons **20** (12.7 mmol, 1.00 Äq.) in 40 mL THF wurden 6.00 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (39.8 mmol, 3.13 Äq.) gegeben und schließlich noch 4.00 mL *N*-Methylimidazol (50.2 mmol, 3.95 Äq.) Das Gemisch wurde über 18 h von 0 °C langsam auf RT auftauen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen und die wässrige Phase von der organischen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch fünfmal mit jeweils 100 mL *n*-Hexan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Trennung (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan: EE 60:1→10:1) lieferte die

gewünschte Verbindung **25** zu 600 mg (1.36 mmol, 11 %) und das Epimer **26** zu 200 mg (452  $\mu$ mol, 3.5 %). Zudem wurden 3.35 g des Lactons **27** (10.2 mmol, 80 %) isoliert.

### Variante B: Umsatz mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Triethylamin in DMF

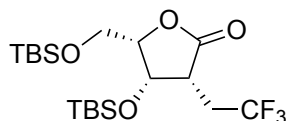
3.35 g des Lactons **20** (10.1 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 42 mL DMF gelöst und mit 1.50 g TBSCl (9.95 mmol, 1.00 Äq.) und 1.50 mL Triethylamin (10.8 mmol, 1.07 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde über 18 d bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von 30 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen. Anschließend wurde solange destilliertes Wasser zu der Lösung gegeben, bis der ausgefallene, weiße Feststoff komplett in Lösung ging. Diese Lösung wurde viermal mit 50 mL *n*-Hexan extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan: EE 60:1→10:1) konnten jeweils 1.06 g des Lactons **25** (2.40 mmol, 24 %) und des Lactons **26** (2.40 mmol, 24 %) sowie 1.11 g des Eliminierungsproduktes **28** (3.58 mmol, 35 %) isoliert werden.

### (3*S*,4*S*,5*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (**25**):



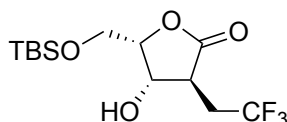
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 4.58 (ddd,  $J$  = 6.7, 4.9, 1.0 Hz, 1 H, CHOSi), 4.35 (dt,  $J$  = 5.0, 2.5 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 4.02 (dd,  $J$  = 12.2, 2.3 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 3.93 (dd,  $J$  = 12.2, 2.7 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 2.98 (td, 7.0, 4.8 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.59 – 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.91 (s, 18 H, CHOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.17 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>OSiCH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>OSiCH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3 H, CHOSiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, CHOSiCH<sub>3</sub>) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>290</sup>

**(3R,4S,5S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)dihydrofuran-2(3H)-on (26):**

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Aceton-*d*<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 4.65 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, CHOSi), 4.47 (dd,  $J$  = 3.9, 2.6 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 4.02 (dd,  $J$  = 11.7, 2.7 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 3.95 (dd,  $J$  = 11.7, 3.9 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 3.28 (ddd, 10.3, 5.4, 2.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.68 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.57 (dq<sub>d</sub>,  $J$  = 14.5, 11.9, 2.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, CHOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, CHOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.20 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OSiCH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OSiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, CHOSiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, CHOSiCH<sub>3</sub>) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>290</sup>

**7.2.7 (3S,4S,5S)-5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-3-(2,2,2-trifluormethyl)dihydrofuran-2(3H)-on (27)****Variante A:**

Zu einer Lösung von 272 mg des Furanoselactons **20** (1.27 mmol, 1.00 Äq.) in 4 mL Dichlormethan wurden 105 mg Imidazol (1.55 mmol, 1.22 Äq.) und 234 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.56 mmol, 1.22 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde über 15 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 4 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit jeweils 4 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 10:1) lieferte 185 mg (563  $\mu$ mol, 44 %) der Zielverbindung **27**.

**Variante B:**

Zu einer eisgekühlten Lösung von 280 mg des Lactons **20** (1.31 mmol, 1.00 Äq.) in 5 mL THF wurden nacheinander 242 mg TBSCl (1.59 mmol, 1.22 Äq.) und 114 mg Imidazol (1.62 mmol, 1.24 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde über 20 h auf RT auftauen gelassen und die Reaktion durch Zugabe von 5 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und noch dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 10:1) lieferte neben 133 mg des monosilylierten Lactons **27** (405 µmol, 29 %) 100 mg des Eliminierungsproduktes **28** (322 µmol, 25 %) und zudem 51.3 mg des Epimerisierungsproduktes **36** (156 µmol, 12 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, CHOH), 4.47 (t, *J* = 2.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.85 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.21 (dt, *J* = 7.1, 5.7 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.63 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 176.01 (C=O), 126.75 (d, *J* = 276 Hz, CF<sub>3</sub>), 86.90 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 70.78 (CHOH), 63.17 (CH<sub>2</sub>OTBS), 40.89 (d, *J* = 2.6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 28.24 (q, *J* = 29.9 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.79 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.22 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.59 (SiCH<sub>3</sub>), -5.65 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

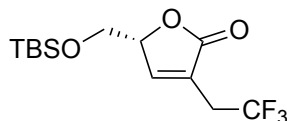
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -65.95 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3408.22 (br w), 2956.87 (w), 2931.80 (w), 2883.58 (w), 2862.36 (w), 2362.80 (w), 1753.29 (s), 1446.61 (w), 1386.82 (w), 1359.82 (s), 1334.74 (w), 1315.45 (w), 1300.02 (w), 1278.81 (w), 1257.59 (s), 1230.58 (m), 1188.15 (s), 1149.57 (s), 1116.78 (s), 1074.35 (s), 1049.28 (s), 1012.63 (m), 1002.98 (w), 979.84 (s), 937.40 (s), 910.40 (w), 837.11 (s), 825.53 (s), 810.10 (m), 777.31 (s), 750.31 (w), 717.52 (s), 655.80 (s), 642.30 (m), 607.58 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 346.1656; gefunden: 346.1653

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -5.5$  (c = 1.07; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Schmelzpunkt:** 97.0 – 99.0 °C

**7.2.7 b (R)-5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)furan-2(5H)-on (28)**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.41 (dt, *J* = 2.0, 1.2 Hz, 1 H, C=CHCH), 5.03 (ddq, *J* = 4.9, 4.2, 1.6 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 3.93 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.84 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.19 (dt, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.13 (dt, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

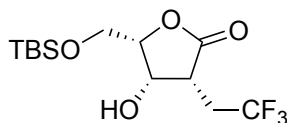
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 172.34 (C=O), 150.76 (C=CHCH), 125.25 (d, *J* = 3.0 Hz, C=CHCH), 125.17 (d, *J* = 276.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 82.03 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 62.78 (CH<sub>2</sub>OTBS), 30.32 (q, *J* = 32.0 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.78 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.29 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.44 (SiCH<sub>3</sub>), -5.49 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -65.29 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2955.38 (m), 2932 (m), 2886.92 (w), 2859.92 (m), 1766.48 (s), 1661.37 (w), 1473.35 (w), 1428.03 (w), 1362.46 (w), 1339.32 (w), 1259.29 (s), 1202.40 (m), 1132.97 (s), 1110.8 (s), 1071.26 (s), 1015.34 (m), 921.81 (m), 838.88 (s), 805.14 (w), 779.10 (s), 722.21 (w), 666.29 (w), 640.25 (w), 558.29 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 311.1285; gefunden: 311.1286

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -5.0$  (c = 0.38; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.7 c (3R,4S,5S)-5-((((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoromethyl)dihydrofuran-2(3H)-on (36)**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 4.46 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, CHOH), 4.29 (dt,  $J$  = 6.0, 3.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 3.94 (dd,  $J$  = 11.6, 3.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.88 (dd,  $J$  = 11.6, 2.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.93 (ddd,  $J$  = 10.6, 7.4, 3.2 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.81 (ddt,  $J$  = 14.8, 11.6, 3.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.32 (dp,  $J$  = 15.3, 10.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 173.87 (C=O), 128.25 (CF<sub>3</sub>), 83.85 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 73.23 (CHOH), 61.68 (CH<sub>2</sub>OTBS), 44.34 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 33.50 (d,  $J$  = 30.1 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.95 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.47 SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -5.23 (SiCH<sub>3</sub>), -5.37 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

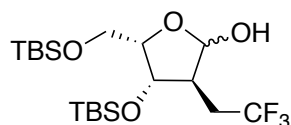
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -64.35 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3408.22 (br w), 2954.95 (w), 2931.80 (w), 2885.51 (w), 2858.51 (w), 1747.51 (s), 1471.69 (w), 1444.68 (w), 1388.75 (w), 1388.75 (w), 1363.67 (m), 1336.67 (w), 1313.52 (w), 1259.52 (s), 1240.23 (s), 1192.01 (s), 1145.72 (s), 1126.43 (s), 1101.35 (s), 1066.64 (s), 1031.92 (m), 1002.98 (s), 981.77 (w), 943.19 (s), 908.47 (m), 860.25 (w), 837.11 (s), 827.46 (s), 812.03 (s), 775.38 (s), 698.23 (m), 659.66 (m), 638.44 (m), 603.72 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 329.1390; gefunden: 329.1393

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 20$  (c = 0.22; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Schmelzpunkt:** 54 – 56 °C

**7.2.8 (3S,4S,5S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-ol (29)**

Zu einer Lösung von 777 mg des 2-Desoxyriboselactons **25** (1.76 mmol, 1.00 Äq.) wurden bei -78 °C tropfenweise 2.20 mL einer 1.0 M DIBAL-H-Lösung in Cyclohexan (2.2 mmol, 1.3 Äq.) getropft. Das Gemisch wurde für 2 h bei dieser Temperatur gehalten und die Reaktion schließlich durch Zugabe von 10 mL Methanol bei -78 °C abgebrochen. Zu der Reaktionslösung wurden bei RT 15 mL ges. wässrige Kaliumnatriumtartrat-Lösung gegeben und solange gerührt, bis sich eine deutliche Phasengrenze zwischen der wässrigen und der organischen Phase bildete. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, noch viermal mit jeweils 25 mL *n*-Hexan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum lieferte 764 mg des Lactols **29** (1.73 mmol, 98 %) als Anomerengemisch.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = 5.29 (m<sub>c</sub>, 0.6 H, α-OCHOH, OH), 5.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.4 H, β-OCHOH), 4.16 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 0.60 H, α-CHOTBS), 4.11 (dd, *J* = 5.7, 4.7 Hz, 0.4 H, β-CHOTBS), 3.98 (dddd, *J* = 5.8, 3.4, 2.5, 0.8 Hz, 0.4 H, β-CHCH<sub>2</sub>OTBS), 3.79 (m<sub>c</sub>, 2.6 H, CH<sub>2</sub>OTBS, α-CHCH<sub>2</sub>OTBS), 2.62 (m<sub>c</sub>, 0.6 H, α-CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.33 (m<sub>c</sub>, 2.4 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, β-CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.91 (s, 18 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 0.14 (m<sub>c</sub>, 6 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.10 (m<sub>c</sub>, 6 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = 128.39 (d, *J* = 275.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.23 (d, *J* = 276.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 102.26 (OCHOH), 97.39 (OCHOH), 85.86 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 85.02 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 77.19 (CHOTBS), 75.99 (CHOTBS), 65.24 (CH<sub>2</sub>OTBS), 62.96 (CH<sub>2</sub>OTBS), 50.89 (d, *J* = 2.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 48.21 (d, *J* = 2.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 35.11 (d, *J* = 28.4 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.75 (q, *J* = 28.7 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.46 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.43 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.19 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.12 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.08 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.53 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.51 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.82 (SiCH<sub>3</sub>), -4.16 (SiCH<sub>3</sub>), -4.23 (SiCH<sub>3</sub>), -4.92 (SiCH<sub>3</sub>), -5.01 (SiCH<sub>3</sub>), -5.17 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

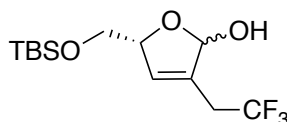
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = -59.85 (β-Anomer), -60.55 (α-Anomer) ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3428.81 (br w), 2955.38 (m), 2931.27 (m), 2887.88 (m), 2858.95 (m), 1472.38 (m), 1463.71 (m), 1438.64 (w), 1390.42 (m), 1361.50 (m), 1256.40 (s), 1139.72 (s), 1052.94 (s), 1006.66 (m), 940.13 (m), 835.99 (s), 777.17 (s), 674.96 (m), 622.90 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 467.2231; gefunden: 467.2231

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -2.2$  ( $c = 1.00$ ; MeOH)

### 7.2.9 (5S)-5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,5-dihydrofuran-2-ol (**31**)



Zu einer Lösung von 100 mg des Lactons **28** (322  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in 2 mL Dichlormethan wurden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  350  $\mu\text{L}$  einer 1.0 M DIBAL-H-Lösung in Cyclohexan (0.35 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Nach 1 h wurde vollständiger Umsatz erzielt und die Reaktion durch Zugabe von 4 mL Methanol beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT aufwärmen gelassen und mit 5 mL einer ges. wässrigen Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt. Sobald sich eine deutliche Phasengrenze gebildet hatte, wurde die wässrige Phase abgetrennt und noch viermal mit jeweils 10 mL *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es konnten 73.1 mg (234  $\mu\text{mol}$ , 73 %) der Verbindung **31** als Anomerengemisch isoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $\text{d}^6$ ):**  $\delta$  = 6.12 (s, 1 H, OCHOH), 5.92 ( $m_c$ , 0.5 H,  $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{CF}_3$ ), 5.78 ( $m_c$ , 0.5 H,  $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{CF}_3$ ), 5.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.3 H, OH), 4.84 ( $m_c$ , 0.5 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.77 (d, 0.4 H  $J = 9.1$  Hz, OH), 4.72 ( $m_c$ , 0.5 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 3.68 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.16 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0.90 (s, 4.5 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88 (s, 4.5 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 2 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.06 (s, 2 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.05 (s, 2 H,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 133.74 (CH=CCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 133.32 (CH=CCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 131.65 (OCHOH), 130.99 (OCHOH), 127.14 (d,  $J$  = 276.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 104.07 (CH=CCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 103.80 (CH=CCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 86.09 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 85.98 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 66.45 (CH<sub>2</sub>OTBS), 66.35 (CH<sub>2</sub>OTBS), 31.96 (dd,  $J$  = 30.8, 3.0 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.33 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.28 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.98 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.90 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.11 (SiCH<sub>3</sub>), -5.15 (SiCH<sub>3</sub>), -5.19 (SiCH<sub>3</sub>), -5.24 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

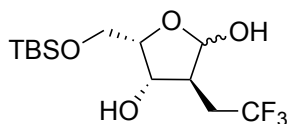
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = -65.42, -65.44 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2953.02 (m), 2922.16 (s), 2852.72 (s), 1718.58 (w), 1463.97 (m), 1377.17 (w), 1361.74 (w), 1253.73 (m), 1151.50 (w), 1066.64 (m), 1053.13 (m), 1004.91 (w), 968.27 (w), 939.33 (w), 835.18 (s), 817.82 (w), 781.17 (m), 744.52 (w), 721.38 (w), 669.30 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+Na<sup>+</sup>]: 335.1261; gefunden: 335.1259

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -0.4$  (c = 1.00; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### 7.2.10 (3S,4S,5S)-5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2,4-diol (**35**)



157 mg des Lactons **27** (478  $\mu$ mol, 1.00  $\ddot{A}$ q.) wurden in 2 mL Dichlormethan gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 1.00 mL einer 1.0 M DIBAL-H-Lösung (1.0 mmol, 2.0  $\ddot{A}$ q.) versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 mL Methanol abgebrochen. Nach 30 min wurde das Gemisch auf eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung geschüttet und solange gerührt, bis sich eine deutliche Phasengrenze ergab. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1). Es konnten 130 mg (393  $\mu$ mol, 82 %) der Zielverbindung **35** isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 5.44 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, *H*1), 4.26 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 4.17 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1 H, CHOH), 3.72 (dd,  $J$  = 11.1, 4.2 Hz, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.59 (dd,  $J$  = 11.1, 4.2 Hz, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.65 – 2.30 (m, 3 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

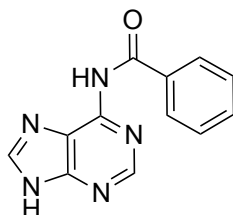
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 127.27 (q,  $J$  = 276.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 99.57 (CH-1), 87.99 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 74.32 (CHOH), 63.70 (CH<sub>2</sub>OTBS), 41.98 (d,  $J$  = 2.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 28.44 (q,  $J$  = 29.4 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.88 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.34 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.40 (SiCH<sub>3</sub>), -5.48 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -65.03 ( $\beta$ -Anomer), -65.43 ( $\alpha$ -Anomer) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3392.79 (br w), 2954.95 (w), 2929.87 (w), 2904.80 (w), 2858.51 (w), 1463.97 (w), 1435.04 (w), 1390.68 (w), 1361.74 (w), 1334.74 (w), 1303.74 (w), 1251.80 (s), 1157.29 (m), 1138.00 (m), 1116.78 (m), 1049.28 (s), 1029.99 (s), 1004.91 (s), 939.33 (m), 910.40 (w), 829.39 (s), 812.03 (m), 777.31 (s), 734.88 (w), 713.66 (w), 680.87 (w), 648.08 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+Na<sup>+</sup>]: 353.1366; gefunden: 353.1364

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 56$  (c = 2.00; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.11 N<sup>6</sup>-Benzoyladenin (45)****Variante A:**

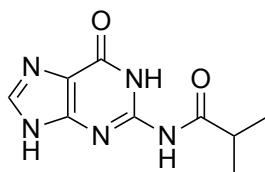
2.00 g Adenin (**43**) (14.8 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 150 mL Pyridin suspendiert und portionsweise über 1 h mit 17.0 mL Benzoylchlorid (**44**) (150 mmol, 10 Äq.) versetzt. Nach 6 h wurde der Ansatz auf 200 mL Eiswasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 150 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Extrakte wurden im Vakuum eingeeengt wobei 2.19 g des N<sup>6</sup>-Benzoyladenins (**45**) (9.15 mmol, 62 %) zurückblieben.

**Variante B:**

Zu einer Lösung von 5.00 g Adenin (**43**) (37.0 mmol, 1.00 Äq.) in 60 mL Pyridin wurden bei 0 °C 8.50 mL Benzoylchlorid (**44**) (73.8 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Der Ansatz wurde anschließend über 20 h bei 60 °C gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz erzielt worden war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 75 mL Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde mittels 2 M Natronlauge auf pH10 eingestellt und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mittels halbgesättigter Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 7.17 g des N<sup>6</sup>-Benzoyladenins (**45**) (30.0 mmol, 81 %) isoliert werden konnten.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.87 (s, 1H, NHCO), 8.75 (s, 1H, H8), 8.52 (s, 1H, H2), 7.80 (m<sub>c</sub>, 5H), 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.8 (t, J = 2H) ppm.

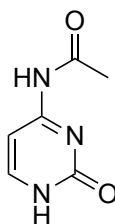
Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>401,402</sup>

**7.2.12 N<sup>2</sup>-Isobutyrylguanin (48)**

2.00 g Guanin (**46**) (13.2 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 50 mL Pyridin suspendiert und mit 9.40 mL Isobuttersäureanhydrid (56.5 mmol, 4.28 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde über 6 h zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde auf 150 mL Eiswasser geschüttet, die wässrige Phase abgetrennt und viermal mit 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Insgesamt wurden 1.73 g der Zielverbindung **48** (8.96 mmol, 68 %) isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 13.14 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 11.56 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.76 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>403</sup>

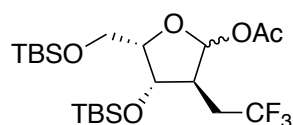
**7.2.13 N<sup>4</sup>-Acetylcytosin (51)**

4.00 g Cytosin (**49**) (18.0 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 10 mL Pyridin suspendiert und mit 8.50 mL Acetanhydrid (**50**) (89.9 mmol, 5.00 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde über 7 h zum Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen mit 15 mL Ethylacetat versetzt. Der ausfallende weiße Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 10 mL Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute an N<sup>4</sup>-Acetylcytosin (**51**) betrug 2.51 g (16.4 mmol, 91 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3H) ppm.

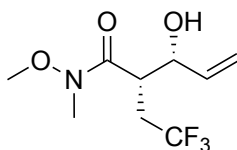
Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>404</sup>

**7.2.14 (3*S*,4*S*,5*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-yl-acetat (**52**)**



Zu einer Lösung von 268 mg des silylierten Zuckers **29** (603  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in 2 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C 60.0  $\mu$ L Acetanhydrid (**50**) (635  $\mu$ mol, 1.05 Äq.), 90.0  $\mu$ L Triethylamin (646  $\mu$ mol, 1.07 Äq.) und schließlich 8.1 mg DMAP (11 mol-%) gegeben. Nach 1 h wurde vollständiger Umsatz erzielt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt und schließlich dreimal mit jeweils 1 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Insgesamt wurden 292 mg des acetylierten Anomerengemischs **52** (600  $\mu$ mol, 99 %) isoliert.

**Anmerkung:** Aufgrund der geringen Haltbarkeit in Lösung erfolgte keine vollständige Charakterisierung. Der Erfolg der Reaktion wurde anhand des Vergleichs mit dem Eduktspektrum sowie der Identifikation der Acetylsignale um 2.00 ppm sowie der Tieffeldverschiebung der anomeren Protonen hin zu 6.00 ppm überprüft.

**7.2.15 (2S,3R)-3-Hydroxy-N-methoxy-N-methyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enamid (69)**

Zu einer Suspension von 1.33 g *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (13.6 mmol, 4.20 Äq.) in 15 mL THF wurden bei -10 °C langsam 8.00 mL einer 2.0 M Lösung (16 mmol, 4.93 Äq.) von Trimethylaluminium in Toluol zugesetzt. Es folgte eine Lösung von 1.16 g des Allylalkohols **12** (3.25 mmol, 1.00 Äq.) in 15 mL THF bei -78 °C. Das Reaktionsgemisch wurde über 12 h langsam auf RT auftauen gelassen und danach vorsichtig auf 300 mL einer eisgekühlten, gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung geschüttet. Das Gemisch wurde über 3 h auf Eis rühren gelassen, wobei sich zwei Phasen bildeten. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 300 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> (*n*-Hexan:EE 3:1) lieferte 750 mg des Weinreb-Amids **69** (3.11 mmol, 96 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.1 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.39 (dq, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.27 (ddd, *J* = 10.5, 2.3, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.33 (m, 1 H, CHOH), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 1 H, OH), 2.71 (dp, *J* = 15.1, 10.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) 2.42 (dq, *J* = 15.2, 11.4, 2.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

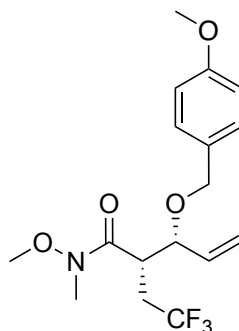
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 173.86 (C=O), 136.69 (C=CH<sub>2</sub>), 127.09 (d, *J* = 276.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.44 (CH=CH<sub>2</sub>), 72.41 (HCOH), 61.56 (OCH<sub>3</sub>), 39.36 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 32.39 (NCH<sub>3</sub>) 30.99 (d, *J* = 28.9 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -65.14 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3412.42 (m), 2982.37 (w), 2946.70 (w), 1643.05 (s), 1465.63 (m), 1441.53 (m), 1374.03 (m), 1325.83 (m), 1263.15 (s), 1132.01 (s), 1103.08 (s), 1031.73 (m), 992.20 (s), 932.41 (m), 748.25 (w), 655.68 (w), 624.82 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 242.0999; gefunden: 242.1001

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 20$  (*c* = 1.08; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.16 (2S,3R)-N-Methoxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-N-methyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enamid (71)**

5.00 g des Weinreb-Amides **69** (20.7 mmol, 1.00 Äq.) wurden zusammen mit 13.8 g des *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidats (**78**) (48.8 mmol, 2.36 Äq.) in 100 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden anschließend 760 mg Zinktriflat (10 mol-%) gegeben und der Ansatz über 72 h bei RT rühren gelassen, bis vollständiger Umsatz erzielt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und für 1 h rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und noch dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit 100 mL gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen im Vakuum blieb ein oranges Öl zurück, das säulenchromatographisch gereinigt wurde (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1). Es konnten schließlich 6.11 g (16.9 mmol, 82 %) des PMB-Ethers **71** als farbloses Öl isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.22 (m<sub>c</sub>, 2 H, *m*-MeO-Ar), 6.88 (m<sub>c</sub>, 2 H, *o*-MeO-Ar), 5.77 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.3, 8.2 Hz 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.32 (dd,  $J$  = 10.5, 1.5 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.26 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, *p*-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.24 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, *p*-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.81 (d, 3 H, N-OMe), 3.76 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOPMB), 3.65 (s, 3 H, ArOMe), 3.47 (ddd,  $J$  = 11.2, 8.7, 2.4 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3 H, N-Me), 2.63 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 172.38 (C=O), 159.46 (*i*-C-OMe), 135.62 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.83 (*p*-C), 129.72 (*m*-CH zu Methoxy), 126.91 (q,  $J$  = 276.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.06 (CH=CH<sub>2</sub>), 114.01 (*o*-CH zu Methoxy), 80.45 (CHOPMB), 70.20 (*p*-CH<sub>2</sub>-Ar), 61.32 (N-OCH<sub>3</sub>), 55.40 (*p*-OCH<sub>3</sub>), 40.40 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 32.86 (q,  $J$  = 28.4 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) 32.50 (N-CH<sub>3</sub>) ppm.

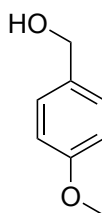
**<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -64.91 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3077.83 (w), 2941.88 (w), 2908.13 (w), 2869.56 (w), 2837.74 (w), 1732.73 (w), 1663.30 (s), 1613.16 (m), 1586.16 (w), 1513.85 (s), 1464.67 (m), 1441.53 (m), 1372.10 (m), 1330.64 (w), 1302.68 (w), 1249.65 (s), 1173.47 (m), 1134.90 (s), 1105.98 (s), 1072.23 (s), 1034.62 (s), 992.20 (s), 935.31 (w), 822.49 (m), 774.28 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 362.1574; gefunden: 362.1571

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -48$  ( $c = 1.02$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

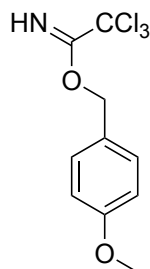
### 7.2.17 *para*-Methoxybenzylalkohol (**77**)



43.0 g *p*-Methoxybenzaldehyd (**76**) (316 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 500 mL THF gelöst und portionsweise 14.0 g Natriumborhydrid (371 mmol, 1.17 Äq.) zugesetzt. Es folgten anschließend 20.0 g Eis. Nach 19 h wurde der Reaktionsansatz für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde danach auf RT abkühlen gelassen und solange tropfenweise mit Essigsäure versetzt, bis das Schäumen aufhörte. Darauffolgend wurde mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die organische Phase abgetrennt. Einengen im Vakuum lieferte 34.3 g der Alkohols **77** (248 mmol, 79 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.36\text{-}6.65$  (m, 4 H, *Ar*), 4.52 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.73 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.86 (t, 1 H, *OH*) ppm.

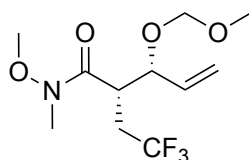
Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>405</sup>

7.2.18 *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**78**)

Zu einer Lösung von 415 mg (3.00 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Methoxybenzylalkohol (**77**) in 100 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C 12.0 mg Natriumhydrid (60 % in Mineralöl; 10 mol-%) gegeben. Es folgten 3.60 mL Trichloracetnitril (3.60 mmol, 1.20 Äq.) und der Ansatz wurde für 3 h rühren gelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingengt und mit *n*-Hexan verdünnt. Der rötlich-braune Feststoff wurde abfiltriert und die verbleibende Lösung im Vakuum eingengt. Es blieben 749 mg der Zielverbindung **78** (2.65 mmol, 88 %) zurück.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (d, 2 H, Ar), 6.81 (d, 2 H, Ar), 5.18 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.71 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>406,407</sup>

7.2.19 (2*S*,3*R*)-*N*-Methoxy-3-(methoxymethoxy)-*N*-methyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enamid (**84**)

1.17 g des Weinreb-Amids **69** (4.85 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 10 mL Methylal und 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 88.1 mg Zinktriflat (5 mol-%) versetzt. Das bei der Reaktion frei werdende Methanol wurde kontinuierlich azeotrop über einen Wasserabscheider abdestilliert. Nach 2 d wurde der Ansatz im Vakuum eingengt und der

Rückstand säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1) gereinigt. Es wurden 1.33 g (4.66 mmol, 96 %) der Methoxymethylethers **84** isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.72 (ddd, *J* = 16.9, 10.5, 8.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.27 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, O-CH<sub>3</sub>), 3.43 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 2.77 (dp, *J* = 14.8, 10.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.55 (dq<sub>d</sub>, *J* = 14.9, 11.4, 2.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

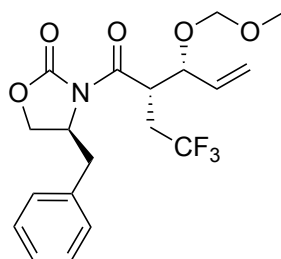
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 172.18 (C=O), 134.91 (C=CH<sub>2</sub>), 126.90 (q, *J* = 276.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.19 (C=CH<sub>2</sub>), 93.97 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 77.85 (CHOMOM), 61.34 (OCH<sub>3</sub>), 56.06 (OCH<sub>3</sub>), 40.09 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 32.54 (m<sub>c</sub>, NCH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -65.10 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2946.70 (m), 2896.56 (m), 2846.42 (w), 2826.17 (m), 1666.20 (s), 1466.60 (m), 1441.53 (m), 1391.39 (m), 1374.03 (s), 1339.32 (m), 1314.25 (m), 1267.00 (s), 1252.54 (s), 1212.04 (m), 1155.15 (s), 1134.90 (s), 1100.19 (s), 1072.23 (s), 1029.80 (s), 991.23 (s), 937.24 (m), 921.81 (8m), 847.56 (w), 835.99 (w), 748.25 (w), 675.93 (w), 627.72 (w), 606.50 (w), 538.04 (w), 517.79 (w), 503.33 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 286.1261; gefunden: 286.1265

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -101$  (c = 1.02; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.20 (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (87)****Variante A:**

23.0 g des Allylalkohols **12** (64.5 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 15 mL Dimethoxymethan und 15 mL Dichlormethan gelöst. Zu der Mischung wurden 1.50 g Zirkoniumtetrachlorid (10 mol-%) zugesetzt und bei 40 °C gerührt. Nach 7 h wurde das Gemisch abkühlen gelassen und mit 15 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach 30 min wurde die organische Phase von der wässrigen getrennt und die wässrige noch dreimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mittels gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum erfolgte die säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 3:1), wobei 24.3 g (60.6 mmol, 94 %) des Allylethers **87** als farbloses Öl isoliert wurden.

**Variante B:**

Zu einer Lösung von 4.00 g des Allylalkohols **12** in (11.1 mmol, 1.00 Äq.) 150 mL Methylal wurden portionsweise bei 0 °C 7.31 g Diphosphorpentoxid (25.7 mmol, 2.31 Äq.) gegeben. Nach 8 h wurde vollständiger Umsatz erreicht und die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 200 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Der Rückstand wurde mit 200 mL Dichlormethan verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum und Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 4:1) lieferten 4.40 g des Allylethers **87** (11.0 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.31 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ar), 7.22 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar) 5.77 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.34 (t, *J* = 1.1 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.32 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.63 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH<sub>2</sub>Ar), 4.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.56 (ddd, *J* = 10.9, 5.9, 2.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 4.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.27 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.17 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>OC=O), 3.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.32 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.90 (dp, *J* = 14.9, 10.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.71 (dd, *J* = 13.4, 10.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.48 (dq, *J* = 15.0, 11.2, 2.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.62 (OC(=O)N), 153.26 (NC=O), 135.36 (CH=CH<sub>2</sub>), 134.56 – 127.51 (Ar), 126.80 (q, *J* = 276.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.97 (CH=CH<sub>2</sub>), 94.23 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 77.24 (CHOMOM), 66.17 (CH<sub>2</sub>OC=O), 56.07 (CH<sub>3</sub>), 55.85 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 41.59 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 37.63 (CH<sub>2</sub>Ar), 31.96 (q, *J* = 29.2 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

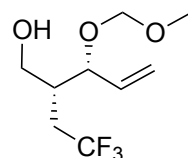
**<sup>13</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -64.91 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2957.30 (w), 2894.63 (w), 1781.90 (s), 1701.87 (m), 1497.45 (s), 1480.10 (w), 1455.03 (w), 1438.64 (w), 1392.35 (m), 1364.39 (m), 1350.89 (m), 1289.18 (m), 1266.04 (m), 1251.58 (m), 1211.08 (m), 1196.61 (m), 1154.19 (m), 1100.19 (s), 1073.19 (m), 1028.84 (s), 936.27 (m), 919.88 (m), 847.56 (w), 761.74 (m), 747.28 (m), 727.03 (w), 702.93 (m), 677.86 (w), 654.72 (w), 599.75 (w), 566.97 (w), 538.04 (w), 505.26 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 402.1523; gefunden: 402.1522

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 13$  (c = 1.07; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 7.2.21 (2*R*,3*R*)-3-(Methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-en-1-ol (88)



Zu einer Lösung von 12.2 g des Allylethers **87** (30.4 mmol, 1.00 Äq.) in 500 mL THF wurden bei -10 °C 36.0 mL einer 2.0 M Lösung von Lithiumborhydrid in THF (72 mmol, 2.4 Äq.)

zugesetzt. Es folgten 2.95 mL trockenes Methanol (72.9 mmol, 2.40 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde über 3 d bei -10 °C gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden portionsweise 8.50 mL Essigsäure (153 mmol, 5.03 Äq.) zugesetzt und sobald die Gasentwicklung aufgehört hatte 100 mL einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung. Sobald sich deutlich zwei klare Phasen gebildet hatten, wurde die wässrige Phase von der organischen getrennt und noch zweimal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1) lieferte 6.23 g des primären Alkohols **88** (27.2 mmol, 90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.72 (ddd, *J* = 16.8, 10.8, 6.7 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.33 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.34 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOMOM), 3.76 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.38 - 1.99 (m, 4 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH) ppm.

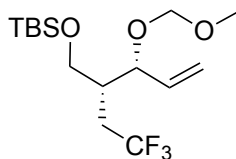
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 135.17 (CH=CH<sub>2</sub>), 127.40 (d, *J* = 276.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.21 (CH=CH<sub>2</sub>), 94.77 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 77.63 (CHOMOM), 62.37 (CH<sub>2</sub>OH), 56.08 (CH<sub>3</sub>), 39.49 (d, *J* = 1.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 30.32 (q, *J* = 28.6 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -64.00 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3437.49 (br s), 3085.55 (w), 2951.52 (s), 2895.59 (s), 2850.27 (m), 2828.10 (m), 2784.71 (w), 1644.98 (w), 1471.42 (m), 1440.56 (s), 1428.03 (s), 1389.46 (s), 1319.07 (s), 1253.50 (s), 1213.97 (s), 1153.22 (s), 1100.19 (s), 1028.84 (s), 922.77 (s), 858.17 (w), 828.28 (w), 780.07 (w), 756.92 (w), 699.07 (w), 664.36 (m), 614.22 (m), 556.36 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+Na<sup>+</sup>]: 251.0865; gefunden: 251.0867

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -100$  (c = 1.16; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.22 (5*R*,6*R*)-9,9,10,10-Tetramethyl-6-(2,2,2-trifluorethyl)-5-vinyl-2,4,8-trioxa-9-silaundecan (90 a)**

2.90 g des primären Alkohols **88** (12.7 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 50 mL trockenem Dichlormethan gelöst und zu der Lösung 951 mg Imidazol (14.0 mmol, 1.10 Äq.) und anschließend 2.11 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (14.0 mmol, 1.10 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 19 h bei RT gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde es mit 50 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und für eine halbe Stunde gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase von der organischen getrennt, die wässrige noch dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 10:1) blieben 4.19 g des primären TBS-Ethers **90 a** (12.2 mmol, 96 %) als farbloses Öl zurück.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.67 (ddd, *J* = 16.9, 10.5, 7.6 Hz, 1 H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 5.31 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 5.26 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 4.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.18 (t, *J* = 6.9 Hz, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.68 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.37 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.27 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 1.94 (dp, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 136.03 (CH=CH<sub>2</sub>), 127.66 (d, *J* = 275.47, CF<sub>3</sub>), 119.20 (CH=CH<sub>2</sub>), 94.37 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 76.63 (CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 62.37 (CH<sub>2</sub>OH), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 40.31 (d, *J* = 2.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 30.36 (q, *J* = 28.3 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.94 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.32 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.43 (SiCH<sub>3</sub>), -5.52 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

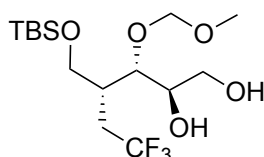
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -63.75 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2957.30 (s), 2931.27 (s), 2888.84 (m), 2858.95 (m), 1473.35 (m), 1440.56 (w), 1385.60 (m), 1361.50 (w), 1335.46 (w), 1260.25 (s), 1213.97 (w), 1156.12 (s), 1098.26 (s), 1058.73 (s), 1032.69 (s), 968.09 (w), 923.74 (m), 836.96 (s), 810.92 (s), 778.14 (s), 666.29 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet  $[M+H^+]$ : 343.1911; gefunden: 343.1907

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -59$  ( $c = 1.04$ ;  $CH_2Cl_2$ )

**7.2.23 (2R,3S,4R)-4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6,6,6-trifluoro-3-(methoxymethoxy)hexane-1,2-diol (91)**



210 mg des TBS-geschützten Alkens **90 a** (613  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurden in 15 mL einer 8:1-Mischung aus Aceton und Wasser gelöst. Zu der eisgekühlten Lösung wurden 2.1 mg (1 mol-%) Kaliumosmat-Dihydrat und anschließend 144 mg (1.23 mmol, 2.00 Äq.) NMO gegeben. Das Gemisch wurde über 16 h bei RT gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz erzielt worden war, wurden dem Reaktionsgemisch 5 mL einer halbgesättigten Natriumdisulfit-Lösung zugesetzt. Nach 1 h wurde der Ansatz viermal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum blieb ein gelbes Öl zurück, das säulenchromatographisch ( $SiO_2$ ;  $n$ -Hexan:EE 5:1 $\rightarrow$ 3:1) gereinigt wurde. Es konnten 117 mg des Diols **91** isoliert werden (311  $\mu$ mol, 51%, *d.r.* 12.5:1).

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 4.68$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H,  $CH_2OCH_3$ ) 4.65 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H,  $CH_2OCH_3$ ), 3.85 (dd,  $J = 10.1, 2.5$  Hz, 1 H,  $CH_2OTBS$ ), 3.73 ( $m_c$ , 4 H,  $CHOMOM$ ,  $CHOH$ ,  $CH_2OH$ ), 3.64 (dd,  $J = 10.6, 5.3$  Hz, 1 H,  $CH_2OTBS$ ), 3.41 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.34 ( $m_c$ , 1 H,  $CH_2CF_3$ ), 2.21 ( $m_c$ , 2 H,  $CHCH_2CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ), 0.90 (s, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.09 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 127.45$  (d,  $J = 276.7$  Hz,  $CF_3$ ), 98.13 ( $CH_2OCH_3$ ), 80.02 ( $CHOMOM$ ), 72.06 ( $CHOH$ ), 63.56 ( $CH_2OH$ ), 61.59 ( $CH_2OTBS$ ), 56.33 ( $OCH_3$ ), 37.46 (d,  $J = 2.2$  Hz,  $CHCH_2CF_3$ ), 31.43 (q,  $J = 28.3$  Hz,  $CH_2CF_3$ ), 25.94 ( $SiC(CH_3)_3$ ), 18.32 ( $SiC(CH_3)_3$ ), -5.47 ( $SiCH_3$ ), -5.55 ( $SiCH_3$ ) ppm.

**$^{19}F$ -NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = -64.28$  ppm.

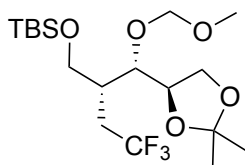
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2954.41 (m), 2931.27 (m), 2888.84 (m), 2858.95 (m), 1472.38 (w), 1440.56 (w), 1388.50 (w), 1362.46 (w), 1256.40 (s), 1150.33 (s), 1096.33 (s), 1030.77 (s), 939.16 (w), 920.84 (w), 836.96 (s), 778.14 (m), 668.21 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[M+H]^+$ : 377.1966; gefunden: 377.1965

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 16$  (c = 1.04;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Schmelzpunkt:** 72.5-74.5 °C

**7.2.24 (5S, 6R)-5-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9,9,10,10-tetramethyl-6-(2,2,2-trifluorethyl)-2,4,8-trioxa-9-silaundecan (92)**



1.28 g des Diols **91** (3.40 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 5 mL 2,2-Dimethoxypropan und 5 mL Aceton gelöst und mit 17.7 mg *p*-Toluolsulfonsäure (8 mol-%) versetzt. Nach 75 min wurde das Reaktionsgemisch mit 5 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und anschließend durch Zugabe von 10 mL Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 20:1 mit 2 %  $\text{Et}_3\text{N}$ ) lieferte 1.41 g des Acetonids **92** (3.39 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 4.71 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 4.68 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 4.18 (dt,  $J$  = 7.2, 6.2 Hz, 1 H,  $\text{OCHCH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.10 (dd,  $J$  = 8.2, 6.3 Hz, 1 H,  $\text{OCHCH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.92 - 3.85 (m, 2 H,  $\text{CHOMOM}$ ,  $\text{OCHCH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.80 (dd,  $J$  = 10.3, 7.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.70 (dd,  $J$  = 10.3, 7.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.34 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.51 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.24 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.15 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 1.29 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 0.92 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.10 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 129.01 (d,  $J$  = 275.7 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 109.86 (OCO), 98.72 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 78.88 ( $\text{CHOMOM}$ ), 76.57 ( $\text{CHOC}(\text{CH}_3)_2$ ), 67.89 ( $\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ),

62.72 (CH<sub>2</sub>OTBS), 56.13 (OCH<sub>3</sub>), 38.34 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.01 (q,  $J = 28.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 27.07 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.37 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.91 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.18 (Si(CH<sub>3</sub>)), -5.27 (Si(CH<sub>3</sub>)) ppm.

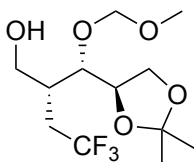
<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -63.67$  ppm.

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2988.16$  (m), 2955.38 (m), 2933.2 (m), 2888.84 (m), 2858.95 (m), 1473.35 (w), 1440.56 (w), 1381.75 (m), 1372.10 (m), 1255.43 (s), 1213.97 (m), 1152.26 (s), 1138.76 (s), 1096.33 (s), 1071.26 (s), 1030.77 (s), 922.77 (w), 837.92 (s), 813.81 (w), 779.10 (s), 667.25 (w) cm<sup>-1</sup>.

HRMS-ESI: berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 417.2279; gefunden: 417.2282

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_{589}^{20} = 7.0$  (c = 1.38; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.25 (R)-2-((S)-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-(methoxymethoxy)methyl)-4,4,4-trifluorbutan-1-ol (93)**



**Variante A:**

81.9 mg des TBS-Ethers **92** (197  $\mu$ mol, 1.00  $\text{\AA}$ q.) wurden in 2 mL THF gelöst und mit 1.00 mL TBAF-Lösung (1.0 M in THF, 1.0 mmol, 5.1  $\text{\AA}$ q.) versetzt. Nach 2 d wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Calciumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit jeweils 5 mL Ethylacetat extrahiert. Filtration über SiO<sub>2</sub> brachte 59.0 mg des primären Alkohols **93** (195  $\mu$ mol, 99%) hervor.

**Variante B:**

Zu einer Lösung von 1.41 g des primären TBS-Ethers **92** (3.39 mmol, 1.00 Äq.) in 20 mL THF wurden bei RT 10 mL Phosphatpuffer pH7 und schließlich 2.62 g TBAF (10.0 mmol, 2.97 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde für 48 h bei RT gerührt und schließlich durch Zugabe von 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Das Gemisch wurde mit 10 mL Diethylether verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und schließlich noch dreimal mit jeweils 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum brachte 878 mg des primären Alkohols **93** (2.90 mmol, 86 %) hervor.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 4.72 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OMe), 4.69 (d, 6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OMe), 4.19 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, CHOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.09 (dd,  $J$  = 8.2, 6.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1 H, OH), 3.91 (dd,  $J$  = 7.2, 3.3 Hz, 1 H, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.88 (dd,  $J$  = 8.2, 6.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.71 (dd,  $J$  = 10.8, 4.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.61 (dd,  $J$  = 10.8, 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.34 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.49 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.19 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>) ppm.

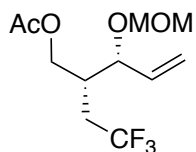
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):**  $\delta$  = 128.71 (CF<sub>3</sub>), 109.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 98.55 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.64 (CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 76.55 (CHOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67.59 (CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.50 (CH<sub>2</sub>OH), 55.96 (OCH<sub>3</sub>), 38.17 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.00 (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.86 (CH<sub>3</sub>), 25.54 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -63.88 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3479.92 (m), 2988.16 (m), 2939.95 (m), 2895.59 (m), 2828.10 (w), 1473.35 (w), 1456.96 (w), 1442.49 (m), 1383.68 (m), 1374.03 (m), 1318.11 (w), 1257.36 (s), 1214.93 (m), 1139.72 (s), 1094.40 (s), 1032.69 (s), 963.27 (w), 919.88 (m), 853.35 (m), 794.53 (w), 515.87 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 303.1414; gefunden: 303.1412

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -11$  (c = 1.01; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

7.2.26 (2*R*,3*R*)-3-(Methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-en-1-yl-acetat (**96**)

9.30 g des Alkohols **88** (40.8 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 120 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 4.30 mL Acetanhydrid (**50**) (45.5 mmol, 1.11 Äq.), 3.70 mL Pyridin (45.9 mmol, 1.13 Äq.) und schließlich 50.0 mg (1 mol-%) DMAP zugesetzt. Der Ansatz wurde über 20 h auftauen gelassen und anschließend wurden der Reaktionsmischung 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und der Ansatz für eine halbe Stunde gerührt. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1), wobei 11.0 g des Esters **96** (40.7 mmol, 99 %) isoliert werden konnten.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.66 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 7.2 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.32 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.21 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>OAc, CHOMOM), 4.13 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc), 3.36 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.40 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.17 (m<sub>c</sub>, 2 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=O) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 170.85 (C=O), 135.01 (HC=CH<sub>2</sub>), 127.14 (q, *J* = 276.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.84 (HC=CH<sub>2</sub>), 94.25 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 76.08 (CHOMOM), 63.24 (CH<sub>2</sub>OAc), 56.05 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 37.14 (d, *J* = 2.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.05 (q, *J* = 28.9 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 20.91 (CH<sub>3</sub>C=O) ppm.

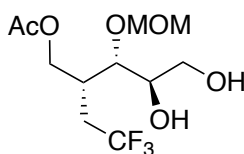
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -63.98 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3084.58 (w), 2955.38 (m), 2895.59 (m), 2847.38 (w), 2827.13 (w), 2782.78 (w), 1747.19 (s), 1644.98 (w), 1472.38 (m), 1440.56 (m), 1389.46 (s), 1368.25 (s), 1338.36 (m), 1240.97 (s), 1155.15 (s), 1098.26 (s), 1034.62 (s), 934.34 (m), 920.84 (m), 825.38 (w), 705.82 (w), 660.50 (w), 640.25 (w), 605.54 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 271.1152; gefunden: 271.1152

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -91$  ( $c = 1.23$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**7.2.27 (2R,3S,4R)-4,5-Dihydroxy-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (97)**



**Variante A:**

220 mg des Acetyl-geschützten Alkens **96** (814  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurden in 10 mL einer 8:1-Mischung aus Aceton und Wasser gelöst. Zu der eisgekühlten Lösung wurden 9.7 mg Kaliumosmat-Dihydrat (3 mol-%) und anschließend 191 mg NMO (1.62 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde über 34 h bei 0 °C gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz erzielt worden war, wurden dem Reaktionsgemisch 10 mL einer 45 %-igen  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung zugesetzt. Nach einer halben Stunde wurde die wässrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum blieb ein gelbes Öl zurück, das säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 19:1) gereinigt wurde. Es konnten 129 mg des Diols **97** isoliert werden (424  $\mu\text{mol}$ , 52 %, *d.r.* 12.5:1).

**Variante B:**

Zu einer Lösung von 5.84 g des Allylethers **96** (21.6 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL  $t\text{BuOH}$  wurden 25 mL einer 1 M wässrigen Acetatpuffer-Lösung pH4 gegeben und die Lösung zunächst auf -10 °C abkühlen gelassen. Es wurden anschließend 398 mg Kaliumosmat-Dihydrat (5 mol-%) und danach 4.98 g NMO (42.5 mmol, 1.97 Äq.) zugesetzt. Der Ansatz wurde für 6 d bei -10 °C gehalten und die Reaktion schließlich durch Zugabe von 20 mL einer gesättigten Natriumdisulfit-Lösung abgebrochen. Die Lösung wurde anschließend filtriert, dreimal mit jeweils 50 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über

## 7. Experimentalteil

---

Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 3:1→1:1) konnten 6.14 g des Diols **97** (20.2 mmol, *d.r.* 28:1, 93 %) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = 4.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.23 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.13 (dd, *J* = 11.1, 7.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 3.77 (m<sub>c</sub>, 2 H, CHOMOM, CH<sub>2</sub>OH), 3.70 (dt, *J* = 5.0, 3.1 Hz, 1 H, CHOH), 3.60 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.35 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.73 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.58 (m<sub>c</sub> 2 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH), 2.19 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=O) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = 170.89 (C=O), 128.74 (q, *J* = 275.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 98.40 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.39 (CHOMOM), 72.57 (CHOH), 64.44 (CH<sub>2</sub>OAc), 64.04 (CH<sub>2</sub>OH), 56.16 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 34.43 (q, *J* = 2.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.60 (q, *J* = 28.3 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 20.73 (CH<sub>3</sub>C=O) ppm.

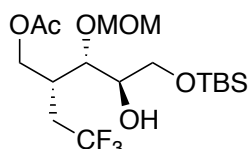
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = -64.45 ppm.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3430.74 (w), 2949.59 (w), 2901.38 (w), 2830.03 (w), 1740.44 (m), 1441.53 (w), 1396.21 (w), 1370.18 (w), 1255.43 (s), 1140.69 (m), 1096.33 (m), 1031.73 (s), 918.91 (w), 826.35 (w), 749.21 (w), 606.50 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 305.1206; gefunden: 305.1205

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -41$  (c = 1.15; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 7.2.28 (2*R*,3*S*,4*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (**98**)



Zu einer eisgekühlten Lösung von 4.58 g des Diols **97** (15.1 mmol, 1.00 Äq.) in 60 mL trockenem Dichlormethan wurden 2.57 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (17.1 mmol, 1.13 Äq.) und anschließend 1.17 g Imidazol (17.2 mmol, 1.14 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 6 h bei 0 °C gehalten und nach vollständigem Umsatz mit 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach einer halben Stunde wurde die wässrige Phase von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL einer gesättigten Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:Ethylacetat 10:1). Insgesamt konnten 6.10 g des terminalen TBS-Ethers **98** (14.6 mmol, 96 %) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.65 (d, 1 H, *J* = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.60 (d, 1 H, *J* = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.22 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>OAc), 4.17 (dd, 1 H, *J* = 11.1, 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>OAc), 3.78 (q, 1 H, *J* = 5.93 Hz, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.66 (m<sub>c</sub>, 3 H, CHOH, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.38 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.63 (d, 1 H, OH), 2.57 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=O), 0.91 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

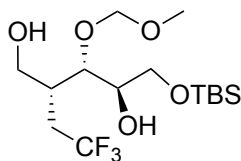
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 170.90 (s, CH<sub>3</sub>C=O), 127.34 (d, *J* = 276.7, CF<sub>3</sub>), 98.05 (s, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.36 (s, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 71.21 (s, CHOH), 63.90 (s, CH<sub>2</sub>OTBS), 63.81 (s, CH<sub>2</sub>OAc), 56.32 (s, OCH<sub>3</sub>), 33.98 (d, *J* = 2.6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.43 (q, *J* = 28.6 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.96 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.97 (s, CH<sub>3</sub>C=O), 18.36 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.32 (s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.33 (s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -63.89 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3502.10 (w), 2954.41 (m), 2932.23 (m), 2889.81 (m), 2858.95 (m), 1746.23 (s), 1472.38 (m), 1441.53 (w), 1391.39 (m), 1365.35 (m), 1255.43 (s), 1138.76 (s), 1099.23 (s), 1031.73 (s), 918.91 (m), 836.96 (s), 781.03 (m), 744.39 (w), 671.11 (w), 605.54 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 419.2071; gefunden: 419.2077

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -9.0$  (c = 1.32; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.29 (2R,3S,4R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pentane-1,4-diol (99)**

Zu einer Lösung von 3.89 g des Diacetats **101** (8.45 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL Dichlormethan wurden bei -78 °C tropfenweise 19 mL einer 1.0 M Lösung DIBAL-H in Toluol (19 mmol, 2.25 Äq.) zugesetzt. Nach 13 h wurde die Reaktion abgebrochen, indem das Reaktionsgemisch auf 100 mL einer halbgesättigten Ammoniumchlorid-Lösung geschüttet wurde. Es folgten 50 mL einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung. Sobald sich eine klare Phasengrenze ergab, wurde das Gemisch über Celite filtriert, anschließend die wässrige Phase abgetrennt und noch zweimal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Öl wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 4:1) gereinigt, wobei 3.07 g des 1,4-Diols **101** gewonnen wurden (8.15 mmol, 97 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = 4.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.88 (m<sub>c</sub>, 2 H, CHOMOM, CHOH), 3.75 (m<sub>c</sub>, 5 H, CH<sub>2</sub>OTBS, CHOH, CH<sub>2</sub>OH), 3.62 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.36 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.59 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.33 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.17 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = 129.11 (q, *J* = 275.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 98.56 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.68 (CHOMOM), 72.77 (CHOH), 65.58 (CH<sub>2</sub>OTBS), 61.84 (CH<sub>2</sub>OH), 56.08 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 37.51 (d, *J* = 2.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.33 (q, *J* = 27.8 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.30 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.89 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.19 (SiCH<sub>3</sub>), -5.23 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

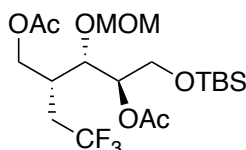
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sup>6</sup>):** δ = -64.25 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3419.79 (br w), 2953.02 (w), 2929.87 (w), 2889.37 (w), 2858.51 (w), 2358.94 (w), 1747.51 (w), 1463.79 (w), 1440.83 (w), 1390.68 (w), 1361.74 (w), 1253.73 (s), 1132.21 (s), 1097.50 (s), 1028.06 (s), 962.48 (w), 937.40 (m), 920.05 (w), 835.18 (s), 813.96 (m), 777.31 (s), 740.67 (w), 669.30 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet  $[M+H^+]$ : 377.1966; gefunden: 377.1963

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -17$  ( $c = 1.10$ ;  $CH_2Cl_2$ )

**7.2.30 (2R,3S,4R)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentan-1,4-diyl diacetat (101)**



Zu einer Lösung von 7.71 g des Silyl ethers **98** (18.4 mmol, 1.00 Äq.) in 70 mL trockenem Dichlormethan wurden bei 0 °C nacheinander 3.00 mL trockenes Triethylamin (21.5 mmol, 1.17 Äq.), 2.00 mL Acetanhydrid (**50**) (21.2 mmol, 1.15 Äq.) sowie 116 mg DMAP (5 mol-%) gegeben. Der Ansatz wurde über 24 h von 0 °C auf RT auftauen gelassen und anschließend mit 70 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 70 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ ;  $n$ -Hexan:Ethylacetat 10:1) konnten 8.40 g der Zielverbindung **101** isoliert werden (18.2 mmol, 99 %).

**$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 4.91$  (dt, 1 H,  $J = 6.6, 3.9$  Hz,  $CHOAc$ ), 4.74 (d, 1 H,  $J = 6.7$  Hz,  $CHOCH_2OCH_3$ ), 4.58 (d, 1 H,  $J = 6.7$  Hz,  $CHOCH_2OCH_3$ ), 4.22 (dd, 1 H,  $J = 11.1, 4.8$  Hz,  $CH_2OAc$ ), 4.09 (dd, 1 H,  $J = 11.5, 8.5$  Hz,  $CH_2OAc$ ), 4.06 (dd, 1 H,  $J = 11.5, 4.0$  Hz,  $CHOCH_2OCH_3$ ), 3.80 (dd, 1 H,  $J = 11.5, 4.0$  Hz,  $CH_2OTBS$ ), 3.76 (dd, 1 H,  $J = 11.5, 4.0$  Hz,  $CH_2OTBS$ ), 3.36 (s, 3 H,  $CH_2OCH_3$ ), 2.49 (mc, 1 H,  $CH_2CF_3$ ), 2.38 (dddd, 1 H,  $J = 11.2, 7.9, 5.0, 2.6$  Hz, 1 H,  $CHCH_2CF_3$ ), 2.06 (s, 3 H,  $CH_3CO$ ), 2.06 (s, 3 H,  $CH_3CO$ ), 1.99 (mc, 1 H,  $CH_2CF_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.04 (s, 6 H,  $SiMe$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 170.83$  ( $CH_2OC(=O)CH_3$ ), 170.04 ( $CHOC(=O)CH_3$ ), 127.23 (q,  $J = 276.34$ ,  $CF_3$ ), 97.82 ( $CHOCH_2OCH_3$ ), 74.74 ( $CHOCH_2OCH_3$ ), 73.65 ( $CHOAc$ ), 63.78 ( $CH_2OAc$ ), 61.16 ( $CH_2OTBS$ ), 56.36 ( $OCH_3$ ), 33.31 (q,  $J = 2.8$  Hz,  $CHCH_2CF_3$ ), 30.93 (q,  $J = 28.8$  Hz,  $CH_2CF_3$ ), 25.86 ( $C(CH_3)_3$ ), 21.09 ( $CH_3CO$ ), 20.89 ( $CH_3CO$ ), 18.30 ( $C(CH_3)_3$ ), -5.36 ( $SiCH_3$ ), -5.39 ( $SiCH_3$ ) ppm.

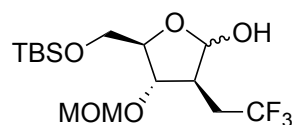
$^{19}\text{F-NMR}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -64.33$  ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu} = 2955.38$  (m), 2923.23 (m), 2889.81 (m), 2858.95 (m), 1747.19 (s), 1472.38 (m), 1440.56 (m), 1371.14 (m), 1230.36 (s), 1141.65 (s), 1103.08 (m), 1035.59 (s), 923.74 (m), 836.96 (s), 780.07 (m), 672.07 (w), 604.57 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 461.2177; gefunden: 461.2185

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -39$  (c = 1.39;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.2.31 (3S,4S,5R)-5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(methoxymethoxy)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-ol (**103**)



Zu einer Lösung von 800  $\mu\text{L}$  DMSO (11.3 mmol, 2.53 Äq.) in 50 mL Dichlormethan wurden bei  $-78$  °C tropfenweise 600  $\mu\text{L}$  Oxalylchlorid (7.00 mmol, 1.57 Äq.) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 40 min bei dieser Temperatur gerührt und schließlich 2.00 g des primären Alkohols **107** (4.46 mmol, 1.00 Äq.) zügig zugefügt. Es folgten im Anschluss direkt 4.0 mL Hünig-Base (23 mmol, 5.2 Äq.). Der Ansatz wurde über 23 h von  $-78$  °C auf  $0$  °C auftauen gelassen und durch Zugabe von 10 mL Methanol abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 5:1→3:1). Es konnten 1.15 g des Zuckers **103** (3.07 mmol, 70 %) sowie 0.57 g des Eduktes **107** (1.27 mmol, 28 %) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.27$  (m<sub>c</sub>, 1 H, H-1), 4.67 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.12 (dt,  $J = 4.8, 2.3$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 3.92 (dd,  $J = 8.2, 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.80 (m<sub>c</sub>, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.36 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.63 - 2.09 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ , OH), 0.92 (m<sub>c</sub>, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (m<sub>c</sub>, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 128.69 (d, *J* = 276.24 Hz, CF<sub>3</sub>), 97.82 (C-1), 97.69 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 84.40 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 81.94 (CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 63.03 (CH<sub>2</sub>OTBS), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 46.73 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.72 (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 25.97 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.50 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.44 (β-Anomer SiCH<sub>3</sub>), -5.57 (SiCH<sub>3</sub>), -5.70 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

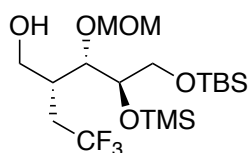
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -64.7 (β-CF<sub>3</sub>), -65.2 (α-CF<sub>3</sub>)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3421.10 (w), 2953.45 (m), 2933.20 (m), 2895.59 (m), 2858.95 (m), 1472.38 (w), 1441.53 (w), 1392.35 (w), 1360.53 (w), 1257.36 (s), 1151.29 (s), 1115.62 (s), 1044.26 (s), 940.13 (w), 919.88 (w), 836.96 (s), 780.07 (m), 750.17 (m), 668.21 (w), 622.90 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+Na<sup>+</sup>]: 397.1629; gefunden: 397.1624

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -2.8$  (c = 1.04; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 7.2.32 (2*R*,3*S*,4*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol (107)



**Teil a:** Zu einer Lösung von 1.02 g des Diols **99** (2.71 mmol, 1.00 Äq.) in 8.0 mL HMDS wurden 12.3 mg Magnesiumbromid-Diethyletherat (2 mol-%) gegeben. Das Gemisch wurde über 12 h bei RT gerührt. Das Magnesiumbromid-Diethyletherat wurde anschließend abfiltriert und der Ansatz im Vakuum eingengt. Es blieben 1.18 g des Di-TMS-Ethers **105** als farbloses Öl zurück.

**Teil b:** Eine Lösung von 1.00 g des Di-TMS-Ethers **105** (1.92 mmol, 1.00 Äq.) in *n*-Hexan wurde auf eine Säule von 50.0 g neutralem Aluminiumoxid der Brockmann-Stufe II aufgetragen und zunächst für zwei Stunden dort belassen. Danach wurde die Säule mit 500 mL *n*-Hexan gespült und anschließend der Ethylacetat-Anteil sukzessive bis auf 50 %

erhöht. Es konnten 827 mg des primären Alkohols **107** (1.84 mmol, 96 %) als farbloses Öl isoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 4.73 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.62 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.87 (dd,  $J$  = 5.1, 2.7 Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.83 (m<sub>c</sub>,  $J$  = 8.9, 4.5 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOTMS}$ ), 3.63 (m<sub>c</sub>, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.58 (dd,  $J$  = 10.5, 5.2 Hz, 1 H  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.40 (s, 3 H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.74 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.52 (ddq,  $J$  = 8.5, 5.6, 2.5 Hz, 1 H  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.25 (ddt, 1H,  $J$  = 10.0, 5.9, 3.0 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.17 (dp,  $J$  = 9.7, 6.1, 3.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0.90 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.13 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $^t\text{BuSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.07 (s, 3 H,  $^t\text{BuSi}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

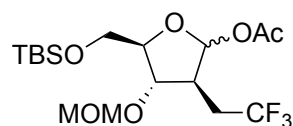
**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 127.82 (d,  $J$  = 276.5 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 97.53 ( $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 78.57 ( $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 74.33 ( $\text{CHOTMS}$ ), 64.56 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 63.03 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 56.20 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.71 ( $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 30.40 (d,  $J$  = 28.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.05 ( $^t\text{BuSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.43 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.36 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.26 ( $^t\text{BuSi}(\text{CH}_3)_2$ ), -5.29 ( $^t\text{BuSi}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = - 63.73 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3458.71 (w), 2955.38 (m), 2931.27 (m), 2895.59 (w), 2858.95 (w), 1472.38 (w), 1389.46 (w), 1253.50 (s), 1137.80 (s), 1036.55 (s), 913.13 (m), 838.88 (s), 778.14 (m), 746.32 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

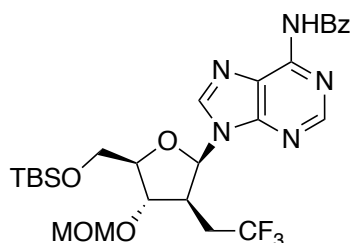
**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 449.2361; gefunden: 449.2362

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -44$  (c = 1.04;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**7.2.33 (3*S*,4*S*,5*R*)-5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(methoxymethoxy)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-yl-acetat (113)**

Zu einer Lösung von 104 mg des Zuckers **103** (278  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in 3 mL Dichlormethan wurden nacheinander bei 0 °C 42.0  $\mu\text{L}$  Triethylamin (301  $\mu\text{mol}$ , 1.08 Äq.) und 35.0  $\mu\text{L}$  Acetanhydrid (**50**) (370  $\mu\text{mol}$ , 1.33 Äq.) zugesetzt. Der Ansatz wurde über 24 h auftauen gelassen und schließlich durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Das Gemisch wurde für weitere 30 min bei RT gerührt und schließlich die wässrige von der organischen Phase getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit jeweils 1 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum und Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 10:1) lieferte die Zielverbindung **113** als Anomerengemisch zu 114 mg (273  $\mu\text{mol}$ , 98 %).

**Anmerkung:** Es erfolgte keine vollständige Charakterisierung der Verbindung, da sie sich insbesondere für längere Messungen wie  $^{13}\text{C}$ -NMR als zu instabil erwies. Anhand des Acetylsignals bei 2.0 ppm sowie der chemischen Verschiebung des anomeren Protons hin zu 6.0 ppm wurde die Verbindung identifiziert.

**7.2.34 2-Desoxy- $\beta$ -D-(2*S*)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-3-(methoxymethoxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*<sup>6</sup>-benzoyladenosenin (119)**

Zu einer Suspension von 141 mg *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**) (589  $\mu\text{mol}$ , 1.23 Äq.) in 2 mL Propionitril und 200  $\mu\text{L}$  HMDS (967  $\mu\text{mol}$ , 1.62 Äq.) wurden 200  $\mu\text{L}$  BSA (818  $\mu\text{mol}$ , 1.70 Äq.) gegeben und nachdem eine klare Lösung entstanden war, wurde diese im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde erneut in 2 mL Propionitril gelöst und mit 200 mg des

Glykosylacetats **113** (480  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) versetzt. Es folgten bei 0 °C 80.0  $\mu\text{L}$  Trimethylsilyltriflat (442  $\mu\text{mol}$ , 0.921  $\text{\AA}q.$ ). Der Ansatz wurde über 13 h zum Rückfluss erhitzt und die Reaktion anschließend mit 1 mL ges. Hydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum und HPLC-Chromatographie ( $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  90:10 $\rightarrow$ 0:100) über eine Umkehrsäule lieferte 30.1 mg des Adenosin-Analogons **119** (50.5  $\mu\text{mol}$ , 11%).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.81 (s, 1 H, H-2 Adenin), 8.46 (s, 1 H, H-8 Adenin), 8.06 ( $m_c$ , 2 H, *Ar*), 7.56 ( $m_c$ , 3 H, *Ar*), 6.27 (s, 1 H, H-1'), 4.69 (s, 2 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.39 (dt,  $J$  = 5.1, 2.7 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.32 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1 H,  $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.87 (dd, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.36 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.72 ( $m_c$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.49 ( $m_c$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0.93 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 164.82 (NC=O), 152.48 (C-2 Adenin), 152.09 (C-4 Adenin), 149.53 (C-6 Adenin) 141.85 (C-8 Adenin) 133.59 (*i*-C) 133.03 (*p*-C) 129.02 (*m*-C), 128.15 (*o*-C), 126.15 (d,  $J$  = 276.8,  $\text{CF}_3$ ), 123.02 (C-5 Adenin), 97.08 ( $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 89.00 (C-1'), 86.53 ( $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 82.28 ( $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$ ), 62.62 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 56.00 ( $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$ ), 46.50 ( $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ) 35.09 (d,  $J$  = 29.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.08 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) 18.60 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.20 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.38 ( $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

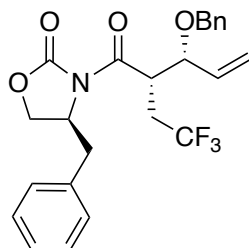
**$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = -64.40 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2953.45 (m), 2929.34 (m), 2857.02 (m), 1698.98 (m), 1611.23 (m), 1582.31 (m), 1513.85 (m), 1488.78 (m), 1455.99 (m), 1390.42 (m), 1255.43 (s), 1216.86 (m), 1150.33 (s), 1125.26 (s), 1101.15 (s), 1078.01 (s), 1045.23 (s), 973.88 (w), 949.77 (w), 913.13 (w), 835.99 (s), 781.02 (m), 734.75 (m), 709.68 (m), 686.53 (w), 646.04 (w), 560.22 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 596.2511; gefunden: 596.2515

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 20$  ( $c = 1.12$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Anmerkung:** Die Konfiguration am anomeren Zentrum konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

**7.2.35 (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enyl)oxazolidin-2-on (142)**


Zu einer Lösung von 24.0 g des Allylalkohols **12** (67.2 mmol, 1.00 Äq.) in 300 mL Dichlormethan wurden 20.3 g (133 mmol, 1.98 Äq.) Benzyltrichloracetimidat (**144**) gegeben. Es folgten bei 0 °C 600 µL Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (5 mol-%) und der Reaktionsansatz wurde langsam auf RT auftauen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde über 3 d gerührt und die Reaktion schließlich durch Zugabe von 150 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Öl wurde über Kieselgel (*n*-Hexan:EE 4:1→2:1) gereinigt. Insgesamt wurden 24.4 g des Benzylethers **142** isoliert (54.5 mmol, 81 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.31 (m<sub>c</sub>, 8 H, Ar), 7.19 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 5.82 (ddd, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.37 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.49 (m<sub>c</sub>, 2 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NCHCH<sub>2</sub>Ph), 4.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OC=O), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H, CHOBn), 3.89 (ddd, *J* = 8.8, 7.8, 0.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OC=O), 3.26 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>Ph), 2.87 (dp, *J* = 15.0, 10.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.67 (dd, *J* = 13.4, 9.8 Hz, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>Ph), 2.48 (ddq, *J* = 15.1, 11.2, 2.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.46 ((C=O)CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 153.17 (O(C=O)N), 137.79 (CH=CH<sub>2</sub>), 135.36 – 127.45 (Ar), 126.84 (d, *J* = 276.8, CF<sub>3</sub>), 120.05 (CH=CH<sub>2</sub>), 79.39 (CHOBn), 70.49 (OCH<sub>2</sub>Ph), 66.02 (CH<sub>2</sub>OC=O), 55.71 (NCHCH<sub>2</sub>Ph), 41.77 (d, *J* = 2.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 37.55 (NCHCH<sub>2</sub>Ph), 31.47 (q, *J* = 29.2 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -64.88 ppm.

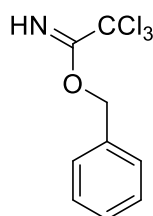
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3063.37 (w), 3029.62 (w), 2919.70 (w), 2868.59 (w), 1779.97 (s), 1700.91 (m), 1496.49 (w), 1454.06 (w), 1436.71 (w), 1390.42 (m), 1363.43 (m), 1350.89 (m), 1257.36 (m),

1211.08 (m), 1158.04 (m), 1137.80 (m), 1099.23 (s), 1071.26 (w), 1050.05 (w), 1014.37 (w), 937.24 (w), 835.99 (w), 746.32 (m), 700.03 (m), 652.79 (w), 599.75 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 448.1730; gefunden: 448.1734

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = 29$  ( $c = 0.81$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

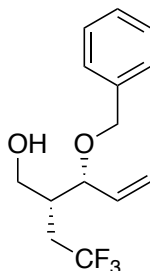
### 7.2.36 Benzyltrichloracetimidat (**144**)



Zu einer Suspension von 6.07 g Natriumhydrid (60 % in Mineralöl; 152 mmol, 0.96 Äq.) in 50 mL Diethylether wurden tropfenweise 16.5 mL Benzylalkohol (**143**) (159 mmol, 1.00 Äq.) zugesetzt, sodass keine zu starke Gasentwicklung einsetzte. Nachdem kein weiteres Gas mehr gebildet wurde, wurden unter Eiskühlung über 20 min tropfenweise 15.5 mL Trichloracetonitril (155 mmol, 0.97 Äq.) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen, die wässrige Phase von der organischen getrennt und noch dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat gewaschen, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ;  $n$ -Hexan:EE 49:1). Es konnten insgesamt 34.3 g des Benzyltrichloracetimidats (**144**) isoliert werden (136 mmol, 86 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.40$  (s, 2 H), 7.45 - 7.22 (m, 5 H), 5.34 (s, 1 H) ppm.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten<sup>408</sup>

**7.2.37 (2*R*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pent-4-en-1-ol (146)****Variante A:**

Zu einer Lösung von 10.7 g des Allylethers **142** (23.9 mmol, 1.00 Äq.) in 125 mL THF wurden bei -10 °C langsam 24.0 mL einer 2.0 M LiBH<sub>4</sub>-Lösung (48 mmol, 2.0 Äq.) in THF gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch für 1 h rühren gelassen und schließlich wurden tropfenweise 2.00 mL Methanol (49.4 mmol, 2.07 Äq.) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 4 h bei -10 °C gerührt und die Reaktion nach vollständigem Umsatz schließlich durch portionsweise Zugabe von 100 mL ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung abgebrochen. Das Gemisch wurde mit 100 mL Diethylether verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 4:1) lieferte 6.16 g des primären Alkohols **146** (22.5 mmol, 94 %).

**Variante B:**

12.0 mL einer 2.0 M Lösung von LiBH<sub>4</sub> in THF (24 mmol, 2.0 Äq.) wurden mit weiteren 50 mL THF verdünnt und auf 0 °C abgekühlt. Der eisgekühlten Lösung wurden tropfenweise 980 µL Methanol (23.9 mmol, 2.00 Äq.) zugesetzt und der Ansatz für eine halbe Stunde weiter rühren gelassen. Anschließend wurden 5.33 g des Allylethers **142** (11.9 mmol, 1.00 Äq.) in 15 mL THF über einen Zeitraum von 10 Minuten zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde schließlich über 3 d bei 0 °C rühren gelassen. Nachdem vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurde das Gemisch durch tropfenweise Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 4:1) lieferte 2.00 g des primären Alkohols **146**

(7.26 mmol, 61 %) sowie 0.90 g des endozyklisch gespaltenen Produktes **147** (2.14 mmol, 18 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.33 (m<sub>c</sub>, 5 H, Ar), 5.80 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 7.2 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.40 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.34 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.08 (dd, *J* = 7.3, 4.4 Hz, 1 H, CHOBn), 3.75 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.25 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.11 (ddq, *J* = 8.3, 5.8, 4.3 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 137.92 (*i*-C), 135.38 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.68 – 127.96 (Ar), 127.44 (d, *J* = 276.4 Hz, CF<sub>3</sub>) 119.70 (CH=CH<sub>2</sub>), 81.03 (CHOBn), 70.83 (CH<sub>2</sub>Ph), 62.78 (CH<sub>2</sub>OH), 39.55 (d, *J* = 2.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 30.14 (q, *J* = 28.5, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

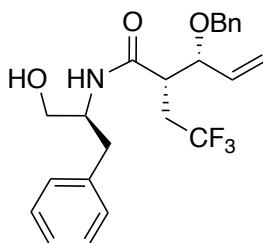
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -63.97 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3421.10 (m), 3066.26 (w), 3031.55 (w), 2872.45 (m), 1497.45 (w), 1455.03 (w), 1438.64 (w), 1388.50 (m), 1313.29 (w), 1257.36 (s), 1208.18 (w), 1137.80 (s), 1064.51 (s), 997.98 (w), 934.34 (m), 749.21 (s), 698.11 (s) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 275.1253 gefunden: 275.1254

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = -36$  (c = 0.51; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.37 b) (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-enamid (**147**)**



**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.29 (m<sub>c</sub>, 8 H, Ar), 7.15 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 6.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, NH), 5.72 (ddd, 17.0, 10.3, 8.4 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.36 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.18 (m<sub>c</sub>, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>Ph),

3.90 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 1 H,  $CHOBn$ ), 3.60 (dd,  $J = 11.2, 3.6$  Hz, 1 H,  $CH_2OH$ ), 3.45 (dd,  $J = 11.2, 5.2$  Hz, 1 H,  $CH_2OH$ ), 2.79 (m<sub>c</sub>, 2 H,  $NCHCH_2Ph$ ), 2.68 (m<sub>c</sub>, 2 H,  $CH_2CF_3$ ,  $CHCH_2CF_3$ ), 2.26 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $CH_2CF_3$ ), 2.07 (s, 1 H,  $OH$ ) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.53$  (C=O), 137.46 ( $OCH_2(i-C)$ ), 133.93 ( $CH=CH_2$ ), 129.27 – 126.80 (*Ar*), 126.79 (d,  $J = 276.8$  Hz,  $CF_3$ ), 121.64 ( $CH=CH_2$ ) 80.74 ( $CHOBn$ ), 70.77 ( $OCH_2Ph$ ), 64.01 ( $CH_2OH$ ), 52.94 ( $NCHCH_2Ph$ ), 45.48 (d,  $J = 2.3$  Hz,  $CHCH_2CF_3$ ), 37.00 ( $NCHCH_2Ph$ ), 32.26 (q,  $J = 29.0$  Hz,  $CH_2CF_3$ ) ppm.

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -64.58$  ppm.

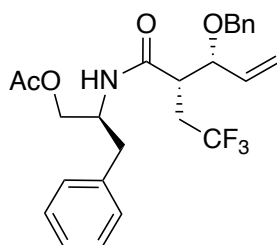
IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3302.50$  (m), 3087.48 (w), 3029.62 (w), 2951.52 (w), 2867.63 (w), 1644.98 (s), 1550.49 (m), 1497.45 (w), 1455.03 (w), 1438.64 (w), 1368.35 (w), 1267.97 (m), 1233.35 (m), 1163.83 (m), 1136.83 (m), 1105.01 (m), 1071.26 (m), 1030.77 (m), 1001.84 (w), 936.27 (w), 919.13 (w), 744.39 (m), 696.18 (m), 659.54 (w), 605.54 (w)  $cm^{-1}$ .

HRMS-ESI: berechnet  $[M+H^+]$ : 422.1938; gefunden: 422.1942

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{20} = 19$  (c = 1.00;  $CH_2Cl_2$ )

Schmelzpunkt: 123.5 – 127.5 °C

### 7.2.38 (S)-2-((2S,3R)-3-(Benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pent-4-enamido)-3-phenylpropylacetat (150)



Zu einer Lösung von 2.70 g des Amids **147** (6.41 mmol, 1.00 Äq.) in 25 mL Dichlormethan wurden nacheinander bei 0 °C 1.80 mL Triethylamin (12.9 mmol, 2.02 Äq.) und 1.40 mL Acetanhydrid (**50**) (14.8 mmol, 2.31 Äq.) gegeben. Es folgten 39.1 mg DMAP (5 mol-%). Das

Reaktionsgemisch wurde über 19 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und noch für eine halbe Stunde rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt, noch dreimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 9:1→4:1) lieferte 2.82 g des Acetesters **150** (6.08 mmol, 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.36 (m<sub>c</sub>, 2 H, *Ar*), 7.32 (m<sub>c</sub>, 1 H, *Ar*), 7.28 (m<sub>c</sub>, 4 H, *Ar*), 7.21 (m<sub>c</sub>, 1 H, *Ar*), 7.14 (m<sub>c</sub>, 2 H, *Ar*), 6.34 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, *NH*), 5.66 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 10.3, 8.2 Hz, *CH=CH*<sub>2</sub>), 5.34 (m<sub>c</sub>, 2 H, *CH=CH*<sub>2</sub>), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, *OCH*<sub>2</sub>Ph), 4.39 (m<sub>c</sub>, 1 H, *CHCH*<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, *OCH*<sub>2</sub>Ph), 3.96 (t, *J* = 4.7 Hz, 2 H, *AcOCH*<sub>2</sub>), 3.90 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1 H, *CHO*Bn), 2.85 (dd, *J* = 13.9, 6.6 Hz, 1 H, *NCHCH*<sub>2</sub>Ph), 2.74 (m<sub>c</sub>, 2 H, *NCHCH*<sub>2</sub>Ph, *CH*<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.68 (m<sub>c</sub>, 1 H, *CHCH*<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.27 (ddq, *J* = 14.4, 10.6, 10.2, 4.1 Hz, 1 H, *CH*<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3 H, *H*<sub>3</sub>CCOO) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 170.97 (*CH*<sub>3</sub>*C=O*), 169.78 (*NHC=O*), 137.56 (*OCH*<sub>2</sub>(*i*-*C*)), 136.94 (*NCHCH*<sub>2</sub>(*i*-*C*)), 133.75 (*CH=CH*<sub>2</sub>), 129.27 - 126.91 (*Ar*), 126.87 (d, *J* = 276.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.49 (*CH=CH*<sub>2</sub>), 80.63 (*CHO*Bn), 70.70 (*OCH*<sub>2</sub>Ph), 64.67 (*AcOCH*<sub>2</sub>), 49.64 (*CHCH*<sub>2</sub>Ph), 45.49 (d, *J* = 2.3 Hz, *CHCH*<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 37.50 (*CHCH*<sub>2</sub>Ph), 32.14 (q, *J* = 29.0 Hz, *CH*<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 20.83 (*CH*<sub>3</sub>*COO*) ppm.

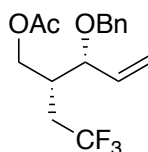
**<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -64.48 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3316.96 (m), 3065.30 (w), 3030.59 (w), 2954.41 (w), 2866.67 (w), 1741.41 (s), 1648.84 (s), 1545.67 (m), 1497.45 (w), 1455.03 (w), 1442.49 (w), 1367.28 (m), 1334.50 (w), 1267.00 (m), 1237.11 (s), 1162.87 (m), 1134.90 (m), 1103.08 (m), 1068.37 (m), 1042.34 (m), 1000.87 (w), 913.13 (m), 835.99 (w), 746.32 (m), 699.07 (m), 657.61 (w), 603.61 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 464.2043; gefunden: 464.2046

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = -23$  (c = 1.00; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Schmelzpunkt:** 100-108 °C

**7.2.39 (2R,3R)-3-(Benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pent-4-en-1-yl-acetat (152)**

Zu einer eisgekühlten Lösung von 7.20 g des primären Alkohols **146** (26.3 mmol, 1.00 Äq.) in 150 mL Dichlormethan wurden 4.00 mL Triethylamin (28.7 mmol, 1.09 Äq.) gegeben und schließlich 2.80 mL Acetanhydrid (**50**) (29.6 mmol, 1.13 Äq.). Es folgten 32.0 mg (4 mol-%) DMAP. Der Ansatz wurde unter Rühren über 14 h auf RT auftauen gelassen und die Reaktion schließlich durch Zugabe von 100 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Nach einer halben Stunde wurde die wässrige Phase von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 9:1) lieferte 8.30 g des primären Acetesters **152** (26.2 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.32 (m<sub>c</sub>, 5 H, Ar), 5.73 (ddd,  $J$  = 17.4, 10.5, 4.1 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.36 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.61 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph) 4.19 (dd,  $J$  = 11.2, 6.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.12 (dd, 1 H, CH<sub>2</sub>OAc), 3.91 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOBn), 2.43 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.16 (m<sub>c</sub>, 2 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=O) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 170.81 (C=O), 138.12 (*i*-C), 135.52 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.54 – 127.86 (Ar), 127.23 (d,  $J$  = 276.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.63 (CH=CH<sub>2</sub>), 78.65 (CHOBn), 70.70 (CH<sub>2</sub>Ph), 63.32 (CH<sub>2</sub>OAc), 37.31 (d,  $J$  = 2.2, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 30.86 (q,  $J$  = 28.8 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 20.88 (CH<sub>3</sub>C=O) ppm.

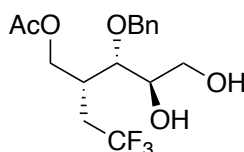
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -63.89 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3065.30 (w), 3031.55 (w), 2870.52 (w), 1745.26 (s), 1497.45 (w), 1455.03 (w), 1438.64 (w), 1388.50 (m), 1367.28 (m), 1238.08 (s), 1146.47 (m), 1040.41 (s), 997.02 (w), 913.13 (s), 744.39 (s), 699.07 (m), 656.64 (w), 605.54 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 317.1359 gefunden: 317.1359

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = -45$  ( $c = 1.02$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

#### 7.2.40 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-4,5-dihydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (**153**)



Zu einer Lösung von 7.00 g des Acetesters **152** (22.1 mmol, 1.00 Äq.) in einem Gemisch aus 200 mL  $t$ BuOH und 50 mL Puffer pH4 mit einer Kapazität von 1.0 M wurden bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  5.27 g NMO (45.0 mmol, 2.03 Äq.) und anschließend 163 mg Kaliumosmat-Dihydrat (2 mol-%) gegeben. Der Ansatz wurde über 7 d bei dieser Temperatur gerührt und nachdem vollständiger Umsatz erreicht worden war mit 20 mL ges. Natriumbisulfit-Lösung versetzt. Der Ansatz wurde nach der Zugabe langsam auf RT auftauen gelassen. Nach einer halben Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit 300 mL Dichlormethan verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 200 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ;  $n$ -Hexan:EE 2:1) lieferte 7.57 g des Diols **153** (21.7 mmol, 98 %, *d.r.* 49:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.36$  ( $m_c$ , 2 H, Ar), 7.31 ( $m_c$ , 3 H, Ar), 4.59 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.21 (dd,  $J = 11.1, 5.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.16 (dd,  $J = 11.1, 7.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 3.81 (dd,  $J = 10.9, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75 (ddd,  $J = 8.1, 5.1, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 3.70 (ddd,  $J = 10.8, 5.2, 1.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.63 (dd,  $J = 7.8, 2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CHOBn}$ ), 2.56 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.15 ( $m_c$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 170.90$  ( $\text{C=O}$ ), 137.75 ( $\text{OCH}_2(i\text{-C})$ ), 128.73 – 128.05 (Ar), 127.38 (q,  $J = 276.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 78.08 ( $\text{CHOBn}$ ), 73.89 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.83 ( $\text{CHOH}$ ), 64.22 ( $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 63.91 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 34.01 (d,  $J = 2.3$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 31.48 (q,  $J = 28.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 20.93 ( $\text{CH}_3\text{C=O}$ ) ppm.

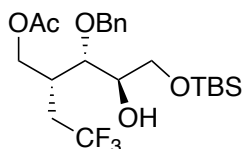
**$^{19}\text{F-NMR}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -64.09$  ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3406.29 (br w), 2929.87 (br w), 1716.65 (m), 1496.76 (w), 1456.26 (w), 1440.83 (w), 1392.61 (m), 1367.53 (m), 1251.80 (s), 1138.00 (s), 1089.78 (s), 1028.06 (s), 877.61 (w), 819.75 (w), 804.32 (w), 736.81 (m), 698.23 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[M+H]^+$ : 351.1414; gefunden: 351.1420

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = -7.9$  (c = 0.984;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.2.41 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentylacetat (**154**)



Zu einer Lösung von 3.85 g des Diols **153** (11.0 mmol, 1.00 Äq.) in 45 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C zunächst 843 mg Imidazol (12.4 mmol, 1.13 Äq.) und schließlich 1.88 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (12.5 mmol, 1.14 Äq.) gegeben. Der Ansatz wurde über 25 h auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit 40 mL gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung versetzt und für eine halbe Stunde gerührt, sodass die Gasentwicklung aussetzte. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit jeweils 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 9:1) lieferte den terminalen TBS-Ether **154** zu 4.90 g (10.6 mmol, 96 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.35 (m, 2 H, Ar), 7.30 (m, 3 H, Ar), 4.57 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.52 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.23 (dd,  $J$  = 11.0, 5.9 Hz, 1 H,  $\text{AcOCH}_2$ ), 4.18 (dd,  $J$  = 11.1, 7.1 Hz, 1 H,  $\text{AcOCH}_2$ ), 3.77 (dd,  $J$  = 9.6, 3.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.63 (m, 3 H,  $\text{CHOBn}$ ,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.59 (m, 2 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.15 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.04 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 0.91 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 170.79 (C=O), 138.04-127.93 (Ar), 127.47 (q,  $J$  = 276.6 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 77.93 ( $\text{CHOBn}$ ), 73.73 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.56 ( $\text{CHOH}$ ), 64.28-64.20 ( $\text{CH}_2\text{OAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ),

33.94 (d,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 31.58 (q,  $J = 28.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.01 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.92 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 18.39 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.26 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

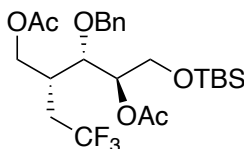
$^{19}\text{F}$ -NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.93$  ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2954.95$  (w), 2929.87 (w), 2885.51 (w), 2858.51 (w), 1743.65 (m), 1471.69 (w), 1438.90 (w), 1390.68 (w), 1365.60 (w), 1251.80 (s), 1236.37 (s), 1136.07 (s), 1089.78 (s), 1064.71 (s), 1037.70 (s), 1006.84 (m), 981.77 (w), 939.33 (w), 921.97 (w), 896.90 (w), 835.18 (s), 813.96 (m), 777.31 (s), 752.24 (m), 734.88 (m), 698.23 (s), 617.23 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS-ESI: berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 465.2279; gefunden: 465.2281

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{20} = -0.6$  (c = 0.80;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

#### 7.2.42 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentan-1,4-diyl diacetat (**155**)



Zu einer Lösung von 7.04 g des Acetats **154** (15.2 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL Dichlormethan wurden nacheinander bei 0 °C 2.30 mL Triethylamin (16.5 mmol, 1.09 Äq.) und 1.60 mL Acetanhydrid (**50**) (16.9 mmol, 1.11 Äq.) sowie 18.6 mg DMAP (1 mol-%) gegeben. Der Ansatz wurde über 19 h auf Raumtemperatur auftauen gelassen und schließlich mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde die wässrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 9:1) lieferte 7.30 g des Diacetats **155** (14.4 mmol, 95%).

$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35$  (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 7.30 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ar), 4.99 (dt,  $J = 6.8$ , 3.8 Hz, 1 H,  $\text{CHOAc}$ ), 4.71 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.20 (dd,  $J = 11.1$ , 4.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.02 (m<sub>c</sub>, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ,  $\text{CHOBn}$ ), 3.84 (d,  $J =$

## 7. Experimentalteil

---

3.8 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.48 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.36 (ddt,  $J = 8.0, 4.8, 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 1.97 (m<sub>c</sub>, 4 H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0.91 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.06 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 170.63$  (C=O), 169.97 (C=O), 137.99 ( $\text{OCH}_2(i\text{-C})$ ), 128.62 - 128.00 (Ar) 127.34 (q,  $J = 276.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 75.15 ( $\text{CHOBn}$ ), 73.82 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.32 ( $\text{CHOAc}$ ), 63.98 (d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 61.45 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 33.64 (q,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 30.93 (q,  $J = 28.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 25.93 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.05 ( $\text{H}_3\text{CC}=\text{O}$ ), 20.82 ( $\text{H}_3\text{CC}=\text{O}$ ), 18.35 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.29 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.33 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

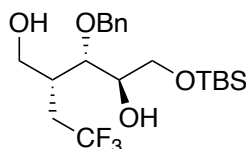
**$^{19}\text{F}$ -NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -64.27$  ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu} = 3031.55$  (w), 2955.38 (m), 2931.27 (m), 2884.99 (w), 2857.99 (w), 1747.19 (s), 1497 (w), 1472.38 (w), 1438.64 (w), 1371.14 (m), 1256.40 (s), 1229.40 (s), 1143.58 (m), 1100.19 (m), 1063.55 (m), 1041.37 (m), 984.48 (w), 914.09 (w), 836.96 (m), 813.81 (w), 779.10 (m), 748.25 (w), 699.07 (w), 671.11 (w), 602.65 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 507.2384; gefunden: 507.2388

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = -30$  ( $c = 1.04$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.2.43 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)pentan-1,4-diol (156)



Zu einer auf  $-78$  °C abgekühlten Lösung von 1.25 g des Diacetats **155** (2.47 mmol, 1.00 Äq.) in 20 mL Dichlormethan wurden 5.20 mL 1.0 M DIBAL-H-Lösung (5.2 mmol, 2.1 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach 1.5 h wurde der Ansatz auf 20 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung geschüttet. Es folgten 25 mL einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung. Nachdem sich über 17 h zwei klare Phasen gebildet hatten, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit jeweils 40 mL

Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 4:1) lieferte 1.04 g des 1,4-Diols **156** (2.46 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.33 (m<sub>c</sub>, 5 H, *Ar*), 4.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.87 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.77 (m<sub>c</sub>, 3 H, CH<sub>2</sub>OTBS, CHOH, CH<sub>2</sub>OH), 3.67 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOBn), 3.61 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.43 (m<sub>c</sub>, 3 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OH), 2.21 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OH), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

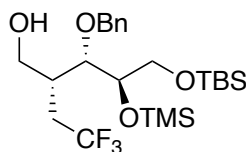
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 137.99 (OCH<sub>2</sub>(*i*-C)), 128.70 – 128.07 (*Ar*), 127.69 (d, *J* = 276.7 Hz, CF<sub>3</sub>) 78.83 (CHOBn), 73.43 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.89 (CHOH), 64.49 (CH<sub>2</sub>OTBS), 62.38 (CH<sub>2</sub>OH), 36.89 (d, *J* = 2.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 31.52 (q, *J* = 28.3 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.03 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.41 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.24 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -64.05

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3346.50 (br w), 2953.02 (w), 2929.87 (w), 2883.58 (w), 2858.51 (w), 1496.76 (w), 1438.90 (w), 1390.68 (w), 1361.74 (w), 1253.73 (s), 1211.30 (w), 1136.07 (s), 1087.85 (s), 1062.78 (s), 1028.06 (s), 939.33 (w), 908.47 (m), 835.18 (s), 813.96 (m), 777.31 (s), 750.31 (m), 732.95 (s), 698.23 (s), 671.23 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 423.2173; gefunden: 423.2177

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = 9.6$  (c = 0.50; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.44 (2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol (161)**


Zu einer Lösung von 5.83 g des 1,4-Diols **156** (13.2 mmol, 1.00 Äq.) in 5.0 mL Hexamethyldisilazan wurden 137 mg Magnesiumbromid-Diethyletherat (4 mol-%) gegeben und das Reaktionsgefäß dicht verschlossen. Das Gemisch wurde über 14 h bei Raumtemperatur gerührt und am nächsten Tag im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde auf eine Säule von 300 g Aluminiumoxid der Brockmannstufe II gegeben, die als mobile Phase reines *n*-Hexan enthielt, und dort für 2 h belassen. Schließlich wurde ein Laufmittelverhältnis von 9:1 eingestellt und Fraktionen gesammelt. Es konnten insgesamt 6.00 g des Monosilylethers **161** isoliert werden (12.1 mmol, 92 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.33 (m<sub>c</sub>, 5 H, Ar), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.96 (dt, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1 H, CHOBn), 3.74 (m<sub>c</sub>, 2 H, CHOTMS, CH<sub>2</sub>OH), 3.63 (m<sub>c</sub>, 3 H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.54 (ddt, *J* = 15.3, 12.5, 2.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.26 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

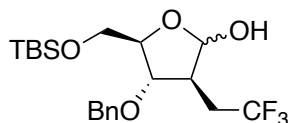
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 138.20 (C(Ar)), 129.10 – 125.98 (Ar, CF<sub>3</sub>), 78.71 (CHOBn), 73.92 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.82 (CHOTMS), 64.91 (CH<sub>2</sub>OTBS), 62.95 (CH<sub>2</sub>OH), 36.00 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 30.87 (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.09 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.44 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 (SiCH<sub>3</sub> (TMS)), 0.43 (Si(<sup>t</sup>Bu)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.26 (Si(<sup>t</sup>Bu)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -63.91 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2955.38 (m), 2930.31 (m), 2884.99 (m), 2858.95 (m), 2360.44 (m), 2341.16 (m), 1388.50 (w), 1253.50 (s), 1137.80 (m), 1072.23 (m), 1046.19 (m), 837.92 (s), 777.17 (m), 751.14 (m), 698.11 (m), 669.18 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 495.2568; gefunden: 495.2570

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{20} = -15$  (c = 0.64; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**7.2.45 (3S,4S,5R)-4-(Benzyloxy)-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-ol (162)**


Zu einer Lösung von 720  $\mu\text{L}$  Dimethylsulfoxid (10.1 mmol, 2.51 Äq.) in 30 mL Dichlormethan wurden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  380  $\mu\text{L}$  Oxalylchlorid (4.34 mmol, 1.07 Äq.) gegeben. Der Ansatz wurde für 1.5 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Sobald die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurden zunächst 522 mg Dinatriumhydrogenphosphat (3.68 mmol, 0.919 Äq.) und dann tropfenweise eine Lösung von 2.00 g des primären Alkohols **161** (4.04 mmol, 1.00 Äq.) in 10 mL Dichlormethan zugesetzt. Es folgten unmittelbar 120  $\mu\text{L}$  Diisopropylethylamin (10.3 mmol, 2.56 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde über 17 h langsam auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  aufwärmen gelassen und schließlich mit 20 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, sodass alle festen Bestandteile in Lösung gingen und die Lösung noch leicht sauer war. Nach einer halben Stunde wurde die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit jeweils 10 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrigen Phasen noch dreimal mit je 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:Ethylacetat 9:1) lieferte 1.37 g des Zuckers **144** (3.26 mmol, 81 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.34 (m, 5 H, Ar), 5.27 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1 H, H-1'), 4.62 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 0.75 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$   $\alpha$ -Anomer), 4.59 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 0.25 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$   $\beta$ -Anomer), 4.54 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 0.25 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$   $\beta$ -Anomer), 4.52 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 0.75 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$   $\alpha$ -Anomer), 4.29 (q,  $J$  = 3.4 Hz, 0.25 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$   $\beta$ -Anomer), 4.18 (ddd,  $J$  = 4.8, 3.3, 2.4 Hz, 0.75 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$   $\alpha$ -Anomer), 3.95 (dt,  $J$  = 7.8, 4.1 Hz, 1 H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.77 (dd,  $J$  = 10.8, 3.4 Hz, 0.75 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $\alpha$ -Anomer), 3.71 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 0.50 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$   $\beta$ -Anomer), 3.57 (dd,  $J$  = 10.8, 2.5 Hz, 0.75 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$   $\alpha$ -Anomer), 2.52 (m, 1.75 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.23 (m, 1.25 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0.92 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$   $\alpha$ -Anomer), 0.87 (s, 3 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$   $\beta$ -Anomer), 0.11 (s, 2.2 H,  $\text{SiCH}_3$   $\alpha$ -Anomer), 0.11 (s, 2.2 H,  $\text{SiCH}_3$   $\alpha$ -Anomer), -0.04 (s, 0.8 H,  $\text{SiCH}_3$   $\beta$ -Anomer), 0.03 (s, 0.8 H,  $\text{SiCH}_3$   $\beta$ -Anomer) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 137.95 ( $\text{CH}_2(i\text{-C})$   $\alpha$ -Anomer), 137.53 ( $\text{CH}_2(i\text{-C})$   $\beta$ -Anomer), 128.73 – 127.88 (Ar), 126.71 (d,  $J$  = 250.1 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 102.68 ( $\text{C-1}'$   $\beta$ -Anomer), 97.93 ( $\text{C-1}'$   $\alpha$ -Anomer), 84.86 ( $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$   $\beta$ -Anomer), 84.25 ( $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$   $\alpha$ -Anomer), 83.47 ( $\text{CHOBn}$ )

$\beta$ -Anomer), 82.27 (CHOBn  $\alpha$ -Anomer), 73.03 (CH<sub>2</sub>Ph  $\alpha$ -Anomer), 72.09 (CH<sub>2</sub>Ph  $\beta$ -Anomer), 64.69 (CH<sub>2</sub>OTBS  $\alpha$ -Anomer), 63.13 (CH<sub>2</sub>OTBS  $\beta$ -Anomer), 46.72 (q,  $J = 2.3$  Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 34.24 (q,  $J = 28.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>  $\beta$ -Anomer), 32.00 (q,  $J = 29.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>  $\alpha$ -Anomer), 26.08 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  $\beta$ -Anomer), 26.03 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  $\alpha$ -Anomer), 18.61 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  $\beta$ -Anomer), 18.52 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  $\alpha$ -Anomer), -5.31 (SiCH<sub>3</sub>  $\beta$ -Anomer), -5.38 (SiCH<sub>3</sub>  $\alpha$ -Anomer) ppm.

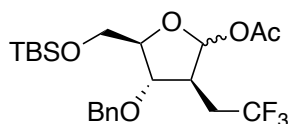
<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -64.47$  ( $\beta$ -Anomer),  $-65.09$  ( $\alpha$ -Anomer) ppm.

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3418.21$  (w), 2953.45 (m), 2930.31 (m), 2858.95 (m), 1471.42 (w), 1390.42 (w), 1361.50 (w), 1258.32 (s), 1105.01 (s), 1049.09 (s), 939.16 (w), 913.13 (m), 835.99 (s), 780.07 (m), 744.39 (s), 698.11 (w) cm<sup>-1</sup>.

HRMS-ESI: berechnet [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 438.2282; gefunden: 438.2284

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_{589}^{20} = 16$  (c = 0.502; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

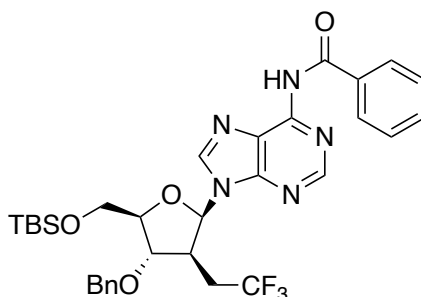
#### 7.2.46 (3S,4S,5R)-4-(Benzyloxy)-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(2,2,2-trifluorethyl)tetrahydrofuran-2-yl-acetat (**165**)



Zu einer Lösung von 3.40 g des Zuckers **162** (8.09 mmol, 1.00 Äq.) in 30 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C tropfenweise nacheinander 860  $\mu$ L Acetanhydrid (**50**) (9.10 mmol, 1.13 Äq.) und 1.20 mL Triethylamin (8.61 mmol, 1.06 Äq.) gegeben. Es folgten 100 mg DMAP (10 mol-%). Nach 2.5 h wurde die Reaktion durch Gabe von 30 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Nach einer weiteren halben Stunde wurde die wässrige Phase von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; *n*-Hexan:EE 9:1) lieferte 3.70 g des Glykosylacetats **165** als Anomerengemisch (8.00 mmol, 99 %).

**Anmerkung:** Aufgrund der Labilität der Verbindung in organischen Lösungsmitteln wurde auf eine vollständige Charakterisierung verzichtet und das Produkt **165** nach säulenchromatographischer Reinigung direkt weiter umgesetzt.

### 7.2.47 $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-butylidimethylsilyloxy- $N^6$ -benzoyl-adenosin (**168**)



Zu einer Suspension von 110 mg  $N^6$ -Benzoyladenin (**45**) (459  $\mu$ mol, 1.06 Äq.) in 5.0 mL HMDS wurden 5.0 mg Ammoniumsulfat (8 mol-%) gegeben und das Gemisch zum Rückfluss erhitzt. Nachdem alle unlöslichen Bestandteile in Lösung gegangen waren, wurde erneut für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Lösung bis zur Trockene im Vakuum eingeeengt und anschließend in 5 mL Diethylether aufgenommen. Die Lösung wurde zu einer Lösung von 200 mg des Glykosylacetats **165** (432  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in 5 mL Diethylether gegeben und auf  $-100$  °C abgekühlt. Es folgten 80.0  $\mu$ L TMSOTf (442  $\mu$ mol, 1.02 Äq.) und das Gemisch wurde langsam über 15 h auf  $-10$  °C auftauen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Phosphatpuffer abgebrochen, die wässrige Phase von der organischen getrennt und noch dreimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie über einen Gradienten ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-Hexan:EE 9:1 $\rightarrow$ 1:1, dann  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 20:1 $\rightarrow$  9:1) brachte 160 mg des Nucleosids **168** (249  $\mu$ mol, 58 %) hervor.

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{MeOH-d}^4$ ):**  $\delta$  = 8.66 (s, 1 H, H-8 Adenin), 8.26 (s, 1 H, H-2 Adenin), 8.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H, *o*-H von Bz), 7.51 ( $m_c$ , 1 H, *p*-H von Bz), 7.42 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H, *m*-H von Bz), 7.13 ( $m_c$ , 3 H, *m*- und *p*-H von Bn), 7.06 ( $m_c$ , 2 H, *o*-H von Bn), 6.50 (s, 1 H, H-1'), 4.86 ( $m_c$ , 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.46 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1 H  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.35 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.28 (s, 1 H,  $\text{CHOBN}$ ), 3.93 (dd,  $J$  = 11.5, 2.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.86 (dd,  $J$  = 11.5, 2.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.04 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.88 (dq,  $J$  = 10.8,

## 7. Experimentalteil

---

3.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.67 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0,92 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{MeOH-d}^4$ ):**  $\delta$  = 176.20 (C=O), 157.66 (C-5 Adenin), 149.93 (C-4 Adenin), 144.33 (C-2 Adenin, C-8 Adenin), 138.67 (*i*-C von Bn), 138.04 (*i*-C von Bz), 133.12 (*p*-C von Bz), 130.69 (*o*-C von Bz), 129.27—128.67 (Ph von Bn, *m*-C von Bz), 127.93 (q,  $J$  = 276.3 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 115.80 (C-6 Adenin), 97.43 (CH-1'), 91.84 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 83.39 (CHOBn), 72.40 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.75 (CH<sub>2</sub>OTBS), 49.56 (d,  $J$  = 20.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) 34.46 (q,  $J$  = 28.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.48 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.40 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.28 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.33 ( $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

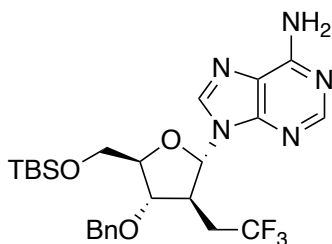
**$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{MeOH-d}^4$ ):**  $\delta$  = -65.10 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3216.68 (br w), 3094.23 (w), 3030.59 (w), 2954.41 (w), 2930.31 (w), 2858.95 (w), 1723.09 (w), 1636.30 (s), 1594.84 (m), 1573.63 (w), 1492.63 (s), 1479.13 (s), 1419.35 (s), 1364.39 (s), 1336.43 (m), 1311.36 (s), 1287.25 (s), 1260.25 (s), 1237.11 (s), 1202.40 (m), 1150.33 (s), 1094.40 (m), 1041.37 (m), 1034.02 (m), 968.09 (w), 935.31 (w), 863.95 (w), 835.99 (s), 808.03 (w), 784.89 (m), 718.35 (m), 697.14 (m), 671.11 (w), 638.32 (w), 618.07 (w), 563.11 (w), 527.44 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 642.2718; gefunden: 642.2717

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -54$  (c = 0.433;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Anmerkung:** Teilweise wurde bei längeren Rührzeiten der Reaktionslösung zusammen mit Phosphatpuffer oder Triethylamin in Methanol eine Entschützung der Benzoylgruppe erreicht. Die Methode erwies sich allerdings als wenig zuverlässig.

**7.2.48  $\alpha$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-butylidimethylsilyloxy-adenosin (171)**


Eine Suspension von 56.9 mg *N*<sup>6</sup>-Benzoyladenin (**45**) (238  $\mu$ mol, 1.10 Äq.) in 1.0 mL HMDS wurde mit 1.0 mg KHSO<sub>4</sub> (3 mol-%) versetzt und über 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Gemisch im Vakuum eingedunstet und anschließend in 1.5 mL Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde auf -100 °C abgekühlt und zu einer auf -100 °C abgekühlten Lösung von 100 mg des Glykosylacetats **165** (216  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in 1 mL Dichlormethan mit 250  $\mu$ L Propionitril gegeben. Das Gemisch wurde über 16 h bis auf -20 °C auftauen gelassen und durch Zugabe von 1 mL Methanol mit 40.0  $\mu$ L DIPEA (230  $\mu$ mol, 1.06 Äq.) abgebrochen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedunstet und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 20:1), wobei 71.0 mg des Nucleosids **171** (132  $\mu$ mol, 61 %) isoliert werden konnten.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, MeOH-d<sup>4</sup>):**  $\delta$  = 8.40 (s, 1 H, H-8 Adenin), 8.22 (s, 1 H, H-2 Adenin), 7.32 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 7.26 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ar), 6.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H-1'), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (dt, *J* = 4.3, 3.1 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 4.25 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H, CHOBn), 3.89 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.80 (dd, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.47 (tt, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.61 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, MeOH-d<sup>4</sup>)**  $\delta$  = 157.29 (C-6 Adenin), 153.91 (C-5 Adenin), 150.60 (C-4 Adenin), 141.04 (C-8 Adenin), 138.99 ((CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-C), 129.52-129.03 (Ar), 127.91 (d, *J* = 276.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.29 (C-6 Adenin), 90.22 (CH-1), 87.54 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 83.94 (CHOBn), 73.32 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.13 (CH<sub>2</sub>OTBS), 46.47 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 35.21 (d, *J* = 28.9 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.46 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.34 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.22 (SiCH<sub>3</sub>), -5.36 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, MeOH-d<sup>4</sup>):**  $\delta$  = -65.51 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3316.00 (w), 3161.72 (w), 2953.45 (w), 2929.34 (w), 2857.99 (w), 1652.70 (m), 1600.63 (m), 1575.56 (w), 1472.38 (m), 1456.96 (m), 1417.42 (m), 1362.46 (m),

1330.64 (m), 1297.86 (m), 1257.36 (s), 1149.37 (s), 1081.87 (s), 1025.94 (m), 943.02 (w), 835.99 (s), 781.99 (m), 749.21 (m), 699.07 (m), 648.93 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

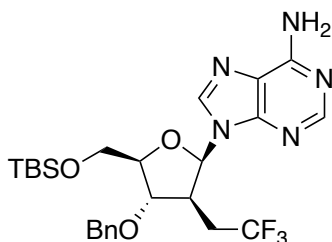
**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 538.2456; gefunden: 538.2458

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 27$  ( $c = 1.10$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Schmelzpunkt:** 134 - 136 °C \*

**\*Anmerkung:** Es erwies sich als schwierig, einen eindeutigen Schmelzpunkt zu bestimmen, da die Verbindung ab etwa 110 °C teilweise in einen glasartigen Zustand überging.

#### 7.2.49 $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-butylidimethylsilyloxy-adenosin (172)



150 mg des Benzoyladenosen-Analogons **168** (234  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) wurden über 7 d in einer gesättigten methanolischen Ammoniak-Lösung gerührt. Die Lösung wurde anschließend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$  20:1 $\rightarrow$ 9:1), wobei 41.7 mg des gewünschten Nucleosids **172** (77.6  $\mu\text{mol}$ , 33 %) gewonnen wurden.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.48$  (s, 1 H, H-2 Adenin), 8.23 (s, 1 H, H-8 Adenin), 7.34 ( $m_c$ , 5 H, Ar), 6.19 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6.06 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, H-1'), 4.63 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.55 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.21 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{CHOBn}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 3.86 (dd,  $J = 11.6$ , 2.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.65 (dd,  $J = 11.6$ , 2.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.25 (tt,  $J = 7.1$ , 2.2 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.43 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 0.90 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 161.49 (C-5 Adenin), 152.56 (C-2 Adenin), 151.29 (C-6 Adenin), 144.32 (C-8 Adenin), 136.66 (OCH<sub>2</sub>(*i*-C)), 128.95-128.02 (Ar), 125.95 (d, *J* = 276.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 111.56 (C-4), 90.76 (C-1'), 86.22 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 82.82 (CHOBn), 72.80 (CH<sub>2</sub>Ph), 63.01 (CH<sub>2</sub>OTBS), 44.61 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 34.74 (q, *J* = 29.0 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.03 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.57 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.30 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.38 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

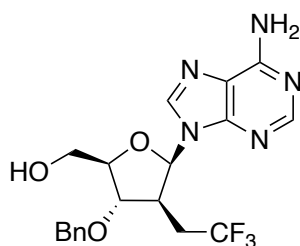
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -64.07 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3309.85 (w), 3116.97 (w), 3064.89 (w), 3034.03 (w), 2953.02 (w), 2929.87 (w), 2899.01 (w), 2883.58 (w), 2858.51 (w), 1737.86 (w), 1633.71 (m), 1597.06 (m), 1556.55 (m), 1498.69 (w), 1471.69 (m), 1442.75 (w), 1384.89 (m), 1361.74 (m), 1334.74 (w), 1298.09 (w), 1253.73 (s), 1226.73 (s), 1145.72 (s), 1124.50 (s), 1083.99 (s), 1070.49 (s), 1024.20 (s), 1004.91 (s), 939.33 (w), 910.40 (w), 891.11 (w), 831.32 (s), 813.96 (m), 779.24 (s), 734.88 (m), 698.23 (m), 640.37 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 538.2456; gefunden: 538.2456

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 86$  (c = 1.00; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 7.2.50 β-D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-adenosin (173)



Eine Lösung von 75.5 mg des Nucleosids **172** (140 μmol) in 4 mL Methanol wurde mit 90.7 mg Ammoniumfluorid (2.45 mmol, 17.4 Äq.) versetzt und über 18 h bei RT rühren gelassen. Die Reaktionslösung wurde schließlich mit 15 mL Dichlormethan verdünnt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde zweimal mit je 5 mL Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Einengen im Vakuum und Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1) lieferte 46.6 mg des gewünschten Nucleosids **173** (110 μmol, 78 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, MeOH-d<sup>4</sup>):**  $\delta$  = 8.53 (s, 1 H, H-8 Adenin), 8.27 (s, 1 H, H-2 Adenin), 7.34 (m<sub>c</sub>, 4 H, Ar), 7.29 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar), 6.27 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H, CH-1'), 4.67 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.28 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H, CHOBn), 4.24 (q,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.84 (dd,  $J$  = 12.4, 3.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.71 (dd,  $J$  = 12.4, 3.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.40 (ddt,  $J$  = 8.6, 6.0, 2.8 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.65 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, MeOH-d<sup>4</sup>):**  $\delta$  = 161.19 (C-5 Adenin), 154.09 (C-2 Adenin), 153.78 (C-6 Adenin), 145.95 (C-8 Adenin), 138.82 (CH<sub>2</sub>(*i*-C)), 129.55 - 128.98 (Ar), 127.89 (q,  $J$  = 276.1 Hz, CF<sub>3</sub>) 112.16 (C-4 Adenin), 92.36 (CH-1'), 87.65 (CHCH<sub>2</sub>OH), 84.62 (CHOBn), 73.36 (CH<sub>2</sub>Ph), 62.58 (CH<sub>2</sub>OH), 46.04 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 34.92 (q,  $J$  = 29.0 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

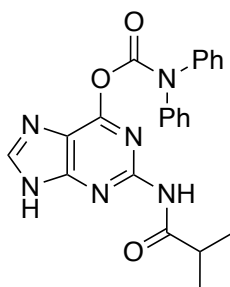
**<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, MeOH-d<sup>4</sup>):**  $\delta$  = -65.60

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2922.16 (w), 2355.08 (w), 1747.51 (w), 1734.01 (w), 1625.99 (m), 1597.06 (m), 1558.48 (m), 1471.69 (m), 1386.82 (m), 1361.74 (m), 1338.60 (m), 1296.16 (m), 1263.37 (m), 1224.80 (m), 1147.65 (s), 1124.50 (s), 1070.49 (s), 1028.06 (s), 898.18 (m), 866.04 (m), 833.25 (m), 819.75 (m), 779.24 (m), 736.81 (m), 700.16 (s), 642.30 (s), 611.43 (s) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 424.1591; gefunden: 424.1592

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 65$  (c = 1.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

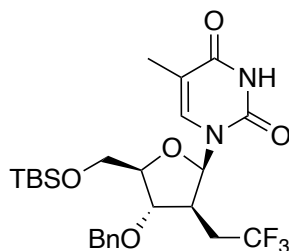
**Schmelzpunkt:** 90-95 °C

7.2.51 *N*<sup>2</sup>-Isobutyryl-*O*<sup>6</sup>-(*N,N*-diphenylcarbamoyl)guanin (**179**)

**Teil a:** Zu einer Suspension aus 433 mg *N*<sup>2</sup>-Isobutyrylguanin (**48**) (1.94 mmol, 1.00 Äq.) in 2.5 mL DMF wurden 1.00 mL Acetanhydrid (**50**) (10.6 mmol, 5.45 Äq.) gegeben und der Ansatz für 1 h bei 100 °C gerührt, sodass der Feststoff in Lösung ging. Nach Abkühlen wurde das DMF unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 10 mL Ethanol aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Es wurden 0.350 g eines weißen Feststoffes isoliert (1.33 mmol, 69 %).

**Teil b:** Das Produkt aus Teil a wurde in 10 mL Pyridin gelöst, mit 460 µL DIPEA (2.71 mmol, 2.03 Äq.) versetzt und schließlich wurden noch 349 mg *N,N*-Diphenylcarbamoylchlorid (1.51 mmol, 1.14 Äq.) dazugegeben. Der Ansatz wurde über 2 h bei RT gerührt und schließlich durch Zugabe von 0.25 mL H<sub>2</sub>O abgebrochen. Nach 10 min wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand dreimal mit 5 mL Toluol coevaporiert. Im Anschluss wurde der Rückstand in 10 mL eines 1:1-Gemisches aus Wasser und Ethanol für 1 h zum Rückfluss erhitzt. Filtration und Trocknung hinterließ 484 mg des *N*<sup>2</sup>-Isobutyryl-*O*<sup>6</sup>-(*N,N*-diphenylcarbamoyl)guanins (**179**). Dies entspricht über zwei Schritte einer Ausbeute von 60 % (1.15 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sup>6</sup>):** δ = 13.58 (s, 1H, NH), 10.59 (s, 1H, NH), 8.44 (s, 1 H, CH Guanin), 7.54-7.28 (m, 10 H, Ar), 2.78 (sept, 1 H, CHC=O), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**7.2.52  $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-butylidimethylsilyloxy-thymidin (181)**


Zu einer Suspension von 92.8 mg Thymin (**39**) (736  $\mu$ mol, 1.13 Äq.) in 5.0 mL HMDS wurden 2.2 mg Ammoniumsulfat (3 mol-%) gegeben und der Ansatz zum Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung ergab. Danach wurde erneut für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde schließlich abkühlen gelassen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 5 mL Diethylether aufgenommen, auf  $-100$  °C abgekühlt und zu einer auf  $-100$  °C gekühlten Lösung von 300 mg des Glykosylacetats **165** (649  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in 5 mL Diethylether gegeben. Es folgten 120  $\mu$ L TMSOTf (663  $\mu$ mol, 1.02 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde über 14 h auf  $-10$  °C auftauen gelassen und der Reaktionsansatz durch Zugabe von 5 mL Phosphat-Puffer abgebrochen. Die organische Phase wurde von der wässrigen getrennt und die wässrige noch dreimal mit jeweils 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 20:1) lieferte 292 mg des Nucleosids **181** (552  $\mu$ mol, 85 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.56 (s, 1 H, NH), 7.36 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ar, H-6), 7.32 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar), 7.29 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 6.02 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, H-1'), 4.54 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.52 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (dt,  $J$  = 3.8, 2.7 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.17 (t,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H,  $\text{CHOBN}$ ), 3.79 (dd,  $J$  = 11.2, 3.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.69 (dd,  $J$  = 11.2, 3.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.66 (ddt,  $J$  = 9.6, 4.8, 3.1 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.57 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.46 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 1.89 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.10 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.10 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 163.96 (C-4 Thymin), 150.72 (C-2 Thymin), 137.24 ( $\text{CH}_2$ (*i*-C)), 135.42 (C-6 Thymin), 128.72 – 127.92 (Ar), 126.25 (d,  $J$  = 277.3 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 111.38 (C-5 Thymin), 90.42 (C-1'), 87.14 ( $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 83.51 ( $\text{CHOBN}$ ), 72.29 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 64.36 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 46.96 ( $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 34.18 (q,  $J$  = 29.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.06 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.59 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.69 ( $\text{CH}_3$ -Thymidin), -5.24 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.42 ( $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

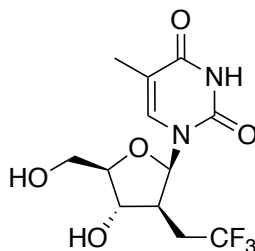
**$^{19}\text{F}$ -NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -64.33$  ppm

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3180.62$  (br w), 3064.89 (w), 3037.89 (w), 2953.02 (w), 2929.87 (w), 2885.51 (w), 2856.58 (w), 1683.86 (s), 1456.26 (m), 1436.97 (w), 1386.82 (w), 1363.67 (w), 1315.45 (w), 1261.45 (s), 1151.50 (m), 1095.57 (s), 1037.70 (m), 1028.06 (m), 1006.84 (m), 966.34 (w), 937.40 (w), 906.54 (w), 833.25 (s), 813.96 (m), 777.31 (s), 756.10 (m), 734.88 (m), 713.66 (m), 698.23 (m), 669.30 (m), 646.15 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 529.2340; gefunden: 529.2335

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 0.3$  ( $c = 1.1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.2.53 $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-thymidin (182)



Zu einer Lösung von 40.0 mg des Nucleosids **181** (75.7  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in 2.5 mL Dichlormethan wurden tropfenweise bei  $-78$  °C 800  $\mu\text{L}$  einer 1.0 M Lösung von  $\text{BCl}_3$  in *n*-Hexan (0.80 mmol, 10.6 Äq.) gegeben. Der Ansatz wurde über 14 h auf RT auftauen gelassen und mit 1.0 mL Methanol abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde nach einer halben Stunde im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 20:1 $\rightarrow$ 9:1). Es konnten 17.0 mg der Zielverbindung isoliert werden (52.4  $\mu\text{mol}$ , 69 %)

**$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{MeOH-d}^4$ ):**  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ), 5.96 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H,  $H-1'$ ), 4.15 (ddd,  $J = 7.0, 4.3, 2.6$  Hz, 1 H,  $H-4'$ ), 4.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H,  $H-3'$ ), 3.80 (dd,  $J = 12.2, 4.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.64 (dd,  $J = 12.2, 4.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.71 (dq,  $J = 7.7, 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.63 (mc, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.54 (mc, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 1.93 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, MeOH- $d^4$ ):**  $\delta$  = 166.26 (C-4 Thymin), 152.59 (C-2 Thymin), 138.33 (C-6 Thymin), 127.99 (q,  $J$  = 276.1 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 112.06 (C-5 Thymin), 90.29 (C-1'), 86.85 ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 75.29 (C-3'), 62.41 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 47.14 ( $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 34.46 (q,  $J$  = 29.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) 12.35 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

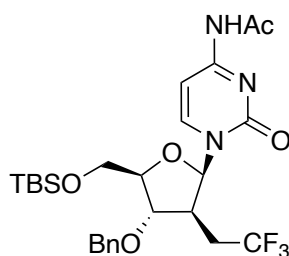
**$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz, MeOH- $d^4$ ):**  $\delta$  = -65.97 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3199.91 (m), 3061.03 (w), 2987.74 (m), 2947.23 (m), 2929.87 (m), 2802.57 (w), 2694.56 (w), 2497.82 (w), 1681.93 (s), 1465.90 (m), 1458.18 (m), 1436.97 (m), 1394.53 (m), 1361.74 (m), 1330.88 (w), 1267.23 (s), 1209.37 (m), 1180.44 (w), 1130.29 (s), 1099.43 (s), 1062.78 (s), 1051.20 (s), 918.12 (w), 837.11 (w), 771.53 (w), 694.37 (w), 634.58 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 347.0825; gefunden: 347.0824

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = 0.2$  (c = 1.0; MeOH)

#### 7.2.54 $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-butylidimethylsilyloxy-cytidin (183)



Zu einer Suspension von 67.2 mg  $N^4$ -Acetylcytosin (**47**) (439  $\mu\text{mol}$ , 1.01 Äq.) in 3.0 mL HMDS wurden 2.3 mg Ammoniumsulfat (4 mol-%) gegeben und der Ansatz zum Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung ergab. Danach wurde erneut für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde schließlich abkühlen gelassen und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 4 mL Diethylether aufgenommen, auf  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und zu einer auf  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlten Lösung von 202 mg des Glykosylacetats **165** (437  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in 4 mL

Diethylether gegeben. Es folgten 80.0  $\mu\text{L}$  TMSOTf (442  $\mu\text{mol}$ , 1.01 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde über 14 h auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  auftauen gelassen und der Reaktionsansatz durch Zugabe von 5 mL Phosphat-Puffer abgebrochen. Die organische Phase wurde von der wässrigen getrennt und die wässrige noch dreimal mit jeweils 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 20:1) lieferte 199 mg des Nucleosids **183** (357  $\mu\text{mol}$ , 82 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.90 (d, 1 H,  $J$  = 7.5 Hz,  $H$ -6 Base), 7.45 (d, 1 H,  $J$  = 7.5 Hz,  $H$ -5 Base), 7.30 ( $m_c$ , 3 H,  $Ar$ ), 7.17 (dd, 2 H,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz,  $Ar$ ), 5.88 (d, 1 H,  $J$  = 2.5 Hz,  $H$ -1'), 4.52 (q, 1 H,  $J$  = 3.2 Hz,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.47 (d,  $J$  = 11.9, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.39 (d,  $J$  = 11.9, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.17 ( $m_c$ , 1 H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.81 (dd,  $J$  = 11.3, 4.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.71 (dd,  $J$  = 11.3, 3.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.80 (ddd,  $J$  = 9.8, 4.6, 2.3 Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 2.66 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.28 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}=\text{O}$ ), 0.90 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 171.26 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 163.06 ( $C$ -4 Base), 155.21 ( $C$ -2 Base), 144.06 ( $C$ -6 Base), 137.24 ( $\text{CH}_2(i\text{-C})$ ), 128.62 - 127.72 ( $Ar$ ), 126.46 (d,  $J$  = 277.0 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 96.55 ( $C$ -5 Base), 93.96 ( $\text{CH}$ -1'), 89.65 ( $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 82.71 ( $\text{CHOBn}$ ), 71.70 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.83 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 47.78 ( $\text{CHCH}_2\text{CF}_3$ ), 34.08 (d,  $J$  = 29.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.06 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.95 ( $\text{H}_3\text{CC}=\text{O}$ ), 18.64 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$ ), -5.31 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)$ ), -5.40 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)$ ) ppm.

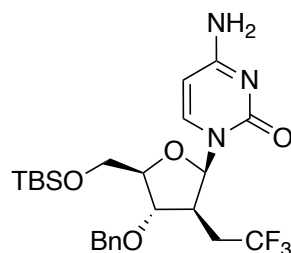
**$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = -63.87 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3229.22 (w), 3142.44 (w), 3066.26 (w), 3031.55 (w), 2955.38 (m), 2930.31 (m), 2858.95 (m), 1715.37 (m), 1661.37 (s), 1622.80 (m), 1558.20 (m), 1497.45 (s), 1472.38 (w), 1455.99 (w), 1435.74 (m), 1392.35 (m), 1371.14 (m), 1318.11 (s), 1256.40 (s), 1152.26 (s), 1100.19 (s), 1026.91 (m), 1004.73 (m), 976.77 (w), 939.16 (w), 835.99 (s), 809.96 (m), 785.85 (s), 749.21 (s), 698.11 (m), 670.14 (w), 651.82 (w), 637.36 (w), 594.93 (w), 573.72 (w), 539.01 (w), 525.51 (w), 503.33 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 556.2449; gefunden: 556.2442

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -20$  (c = 0.5;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Schmelzpunkt:** 131-133  $^\circ\text{C}$

**7.2.55  $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosyl-3-benzyloxy-5-tert-butylidimethylsilyloxy-Cytidin (184)**


31.3 mg des Nucleosids **165** (56.3  $\mu$ mol) wurden in 3 mL einer 4.0 M methanolischen Ammoniak-Lösung gegeben. Das Gemisch wurde für 2 h bei RT gerührt und schließlich im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 20:1 $\rightarrow$ 10:1) lieferte 28.4 mg des Nucleosids **166** (55.3  $\mu$ mol, 98 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.56 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, H-5 Base), 7.30 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ar), 7.21 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 5.90 (m<sub>c</sub>, 2 H, H-1', H-6 Base), 4.49 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.42 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 4.15 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, CHOBn), 3.77 (dd,  $J$  = 11.2, 4.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.68 (dd,  $J$  = 11.2, 3.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.74 (dq,  $J$  = 10.3, 3.4 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2.59 (dp,  $J$  = 10.6, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 165.18 (C-4 Base), 155.37 (C-2 Base), 140.79 (C-6 Base), 137.39 (CH<sub>2</sub>(*i*-C)), 128.61 - 127.82 (Ar), 126.48 (d,  $J$  = 277.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 94.83 (C-5), 92.63 (C-1'), 88.57 (CHCH<sub>2</sub>OTBS), 83.01 (CHOBn), 71.87 (CH<sub>2</sub>Ph), 63.95 (CH<sub>2</sub>OTBS), 47.54 (CHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 34.12 (d,  $J$  = 28.2 Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 26.07 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.61 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.28 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.41 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

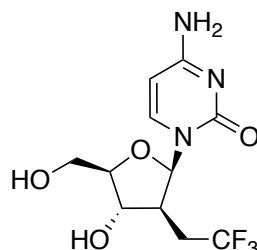
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -63.87 ppm.

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3331.43 (br w), 3170.40 (br w), 3033.48 (w), 2954.41 (m), 2930.31 (m), 2857.99 (m), 1718.26 (m), 1649.80 (s), 1523.49 (m), 1488.78 (s), 1410.67 (w), 1362.46 (m), 1282.43 (s), 1257.36 (s), 1151.29 (s), 1028.84 (m), 972.91 (w), 939.16 (w), 912.17 (w), 835.99 (s), 812.85 (w), 783.92 (m), 736.67 (w), 698.11 (w), 676.89 (w), 652.79 (w), 598.79 (w), 540.94 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS-ESI:** berechnet [M+H<sup>+</sup>]: 514.2343; gefunden: 514.2343

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -17$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.2.56 $\beta$ -D-2-Desoxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)arabinosylcytidin (**185**)



Zu einer Lösung von 101 mg des Nucleosids **184** (197  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in 5 mL Dichlormethan wurden zunächst 40.0  $\mu\text{L}$  DIPEA (230  $\mu\text{mol}$ , 1.16 Äq.) und anschließend tropfenweise bei  $-78$  °C 2.00 mL einer 1.0 M Lösung von  $\text{BCl}_3$  in *n*-Hexan (2.0 mmol, 10 Äq.) gegeben. Der Ansatz wurde über 14 h auf RT auftauen gelassen und mit 2.00 mL Methanol abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde nach einer halben Stunde im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 20:1 $\rightarrow$ 5:1). Es konnten 31.0 mg des Cytidin-Analogons **185** isoliert werden (100  $\mu\text{mol}$ , 51 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOH- $d^4$ ):**  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, *H*-6 Cytosin), 5.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, *H*-5 Cytosin), 5.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H, *CH*-1'), 4.18 (ddd,  $J = 6.9, 4.3, 2.7$  Hz, 1 H, *CHCH}\_2\text{OH}), 4.10 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H, *CHOH*), 3.81 (dd,  $J = 12.2, 2.7$  Hz, 1 H, *CH}\_2\text{OH}), 3.66 (dd,  $J = 12.3, 4.3$  Hz, 1 H, *CH}\_2\text{OH}), 2.70 ( $m_c$ , 1 H, *CHCH}\_2\text{CF}\_3) 2.62 ( $m_c$ , 2 H, *CH}\_2\text{CF}\_3) ppm.*****

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOH- $d^4$ ):**  $\delta = 167.57$  (C-4 Base), 158.61 (C-2 Base), 143.10 (C-6 Base), 128.03 (d,  $J = 275.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 96.50 (C-5 Base), 91.88 (*CH*-1'), 87.49 (*CHCH}\_2\text{OH}), 75.64 (*CHOH*), 62.47 (*CH}\_2\text{OH}), 48.16 (*CHCH}\_2\text{CF}\_3), 34.71 (q,  $J = 29.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) ppm.***

**$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz, MeOH- $d^4$ ):**  $\delta = -65.84$  ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3338.78$  (w), 3199.91 (w), 2922.16 (w), 2852.72 (w), 1643.35 (s), 1600.92 (s), 1521.84 (m), 1490.97 (s), 1406.11 (w), 1400.32 (w), 1363.67 (m), 1257.59 (s), 1192.01 (w), 1118.71 (s), 1087.85 (s), 1043.49 (s), 1020.34 (s), 898.83 (w), 860.25 (w), 786.96 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS-ESI:** berechnet  $[M+H^+]$ : 310.1009; gefunden: 310.1012

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{589}^{20} = -10$  (c = 0.75; MeOH)

**Schmelzpunkt:** 136 – 138 °C\*

**\*Anmerkung:** Es erwies sich als schwierig, einen eindeutigen Schmelzpunkt auszumachen, da die Verbindung ab 100 °C teilweise in einen glasartigen Zustand überging.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> N. D. Grubaugh, J. T. Ladner, P. Lemey, O. G. Pybus, A. Rambaut, E. C. Holmes, K. G. Andersen, "Tracking virus outbreaks in the twenty-first century", *Nat. Microbiol.* **2018**, 4, 10-19.
- <sup>2</sup> J. Liu, X. Liao, S. Qian, J. Yuan, F. Wang, Y. Liu, Z. Wang, F.-S. Wang, L. Liu, Z. Zhang, "Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020", *Emerg. Infect. Dis.* **2020**, 26, 1320-1323.
- <sup>3</sup> J. F.-W. Chan, S. Yuan, K.-H. Kok, K. K.-W. To, H. Chu, J. Yang, F. Xing, J. Liu, C. C.-Y. Yip, R. W.-S. Poon, H.-W. Tsoi, S. K.-F. Lo, K.-W. Chan, V. K.-M. Poon, W.-M. Chan, J. D. Ip, J.-P. Cai, V. C.-C. Cheng, H. Chen, C. K.-M. Hui, K.-Y. Yuen, "A familiar cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster", *Lancet* **2020**, 514-523.
- <sup>4</sup> N. I. Stilianakis, Y. Drossinos, "Dynamics of infectious disease transmission by inhalable respiratory droplets", *J. R. Soc. Interface* **2010**, 7, 1355-1366.
- <sup>5</sup> J. J. Corbett, J. Winebrake, "The impacts of globalisation on international maritime transport activity", *Global Forum on Transport and Environment in a Globalising World* **2008**
- <sup>6</sup> K. Button, "The impacts of globalisation on international air transport activity", *Global Forum on Transport and Environment in a Globalising World* **2008**
- <sup>7</sup> United Nations, *World Urbanization Prospects* **2018**.
- <sup>8</sup> C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, G. Bretzel, G. Froeschl, C. Wallrauch, T. Zimmer, V. Thiel, C. Janke, W. Guggemos, M. Seilmaier, C. Drosten, P. Vollmar, K. Zwirgmaier, S. Zange, R. Wölfel, M. Hoelscher, "Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany", *N. Engl. J. Med.* **2020**, 382, 970-971.
- <sup>9</sup> S. M. Moghadas, A. Shoukat, A. L. Espindola, "Asymptomatic transmission and the dynamics of zika infection", *Sci. Rep.* **2017**, 7, 5829-5836.
- <sup>10</sup> G. Rezza, "Avian influenza: a human pandemic threat?", *J. Epidemiol. Community Health* **2004**, 58, 807-808.
- <sup>11</sup> N. Naffakh, S. van der Werf, "April 2009: An outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus with evidence for human-to-human transmission", *Microbes and Infection* **2009**, 11, 725-728.
- <sup>12</sup> Robert-Koch-Institut, Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18, S. 52. Abgerufen von: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2017.pdf>
- <sup>13</sup> WHO, Fact sheet: Influenza (seasonal), 06.11.2018. Abgerufen von: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- <sup>14</sup> WHO, Coronavirus Disease Report, 21.09.2020. Abgerufen von: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---21-september-2020>

- <sup>15</sup> A. Gambotti, S. M. Barratt-Boyes, M. D. de Jong, G. Neumann, Y. Kawaoka, "Human infection with highly pathogenic H5N1 virus", *The Lancet* **2008**, 371, 1464-1475.
- <sup>16</sup> WHO, Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2009, 10.07.2020. Abgerufen von:  
[https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/H5N1\\_cumulative\\_table\\_archives/en/](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/)
- <sup>17</sup> M. I. Nelson, M. R. Gramer, A. L. Vincent, E. C. Holmes, "Global transmission of influenza viruses from humans to swine", *J. Gen. Virol.* **2012**, 93, 2195-2203.
- <sup>18</sup> T. T. Wang, P. Palese, „Unraveling the mystery of swine influenza virus”, *Cell* **2009**, 137, 983-985.
- <sup>19</sup> C. Manickam, S. Sugawara, R. K. Reeves, "Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020", *PLOS Pathog.* **2020**, 16.
- <sup>20</sup> Robert-Koch-Institut, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 29.09.2020.
- <sup>21</sup> Robert-Koch-Institut, SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19).
- <sup>22</sup> Z. Y. Zu, M. D. Jiang, P. P. Xu, W. Chen, Q. Q. Ni, G. M. Lu, L. J. Zhang, „Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China", *Radiology* **2020**, 296, 15-25.
- <sup>23</sup> WHO, "Epidemiological summary of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus – Ontario, Canada, June 2009", *Weekly epidemiological record* **2009**, 84, 485-492.
- <sup>24</sup> WHO, "Update on human cases of influenza at the human-animal interface, 2012", *Weekly epidemiological record* **2013**, 88, 137-144.
- <sup>25</sup> WHO, "Zika Epidemiology Update", July 2019. Abgerufen von:  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/zika-epidemiology-update-july-2019.pdf?ua=1>
- <sup>26</sup> WHO, *Weekly epidemiological record* **2019**, 94, 17-44.
- <sup>27</sup> WHO, *Polio global eradication initiative – Annual report 2010*, S. 4-6. Abgerufen von:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70849/WHO\\_POLIO\\_11.02\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70849/WHO_POLIO_11.02_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- <sup>28</sup> WHO, "Global yellow fever update 2019", *Weekly epidemiological record* **2020**, 95, 393-408.
- <sup>29</sup> WHO, Fact sheet: Zika, 20.07.2018. Abgerufen von:  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
- <sup>30</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "Zika transmission", 24.07.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/zika/prevention/transmission-methods.html>
- <sup>31</sup> WHO, Fact sheet: Yellow fever, 07.05.2019. Abgerufen von:  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>

- <sup>32</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "Transmission of yellow fever virus", 15.01.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/yellowfever/transmission/index.html>
- <sup>33</sup> WHO, Fact sheet: Ebola, 10.02.2020. Abgerufen von: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- <sup>34</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "Ebola (Ebola Virus Disease): Transmission", 05.11.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/index.html>
- <sup>35</sup> WHO, Fact sheet: Poliomyelitis, 22.07.2019. Abgerufen von: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>
- <sup>36</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "What is polio?: Transmission", 24.10.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/polio/what-is-polio/index.htm#Transmission>
- <sup>37</sup> National Health Service, "Health A to Z: Zika virus", 10.12.2018. Abgerufen von: <https://www.nhs.uk/conditions/zika/>
- <sup>38</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "Zika Virus: Symptoms", 21.05.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/zika/symptoms/symptoms.html>
- <sup>39</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "Yellow Fever: Symptoms, Diagnosis and Treatment", 15.01.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/yellowfever/symptoms/index.html>
- <sup>40</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "Ebola (Ebola Virus Disease): Signs and Symptoms", 05.11.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/symptoms/index.html>
- <sup>41</sup> Centers for Disease Control and Prevention, "What is Polio?: Symptoms", 24.10.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/polio/what-is-polio/index.htm#symptoms>
- <sup>42</sup> UNAIDS, „Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet“, 06.07.2020. Abgerufen von: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- <sup>43</sup> UNAIDS, "UNAIDS Data 2020", 06.07.2020. Abgerufen von: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2020\\_aids-data-book\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf)
- <sup>44</sup> WHO, „Number of people (all ages) living with HIV – Estimates by WHO region“, 07.09.2020. Abgerufen von: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en>
- <sup>45</sup> WHO, "Fact sheet: HIV/AIDS", 06.07.2020. Abgerufen von: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- <sup>46</sup> R. Yarchoan, T. S. Uldrick, "HIV-associated cancers and related diseases", *N. Engl. J. Med.* **2018**, 378, 1029-1041.
- <sup>47</sup> R. Weston, B. Marett, „HIV infection pathology and disease progression“, *Clin. Pharm.* **2009**, 1, 387-392.
- <sup>48</sup> A. A. Okoye, L. J. Picker, "CD4+T cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure", *Immunol. Rev.* **2013**, 254, 54-64.

- <sup>49</sup> R. V. Luckheeram, R. Zhou, A. D. Verma, B. Xia, „CD4+T cells: Differentiation and functions”, *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, 925135, 1-12.
- <sup>50</sup> C. Isel, C. Ehresmann, P. Walter, B. Ehresmann, R. Marquet, „The emergence of different resistance mechanisms toward nucleoside inhibitors is explained by the properties of the wild type HIV-1 reverse transcriptase”, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 48725-48732.
- <sup>51</sup> B. A. Larder, S. D. Kemp, „Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT)”, *Science* **1989**, 246, 1155-1158.
- <sup>52</sup> M. H. St. Clair, J. L. Martin, G. Tudor-Williams, M. C. Bach, C. L. Vavro, D. M. King, P. Kellam, S. D. Kemp, B. A. Larder, “Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase”, *Science* **1991**, 253, 1557-1559.
- <sup>53</sup> K.-A. Williams, P. Pennings, “Drug resistance evolution in HIV in the late 1990s: hard sweeps, soft sweeps, clonal interference and the accumulation of drug resistance mutations”, *G3: Genes, Genomes, Genetics* **2020**, 10, 1213-1223.
- <sup>54</sup> R. W. Shafer, S.-Y. Rhee, D. Pillay, V. Miller, P. Sandstrom, J. M. Schapiro, D. R. Kuritzkes, D. Bennett, „HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance”, *AIDS* **2007**, 21, 215-233.
- <sup>55</sup> E. O. Freed, “HIV-1 gag proteins: Diverse functions in the virus life cycle”, *Virology* **1998**, 251, 1-15.
- <sup>56</sup> S.-Y. Rhee, J. Taylor, W. J. Fessel, D. Kaufman W. Towner, P. Troia, P. Ruane, J. Hellinger, V. Shirvani, A. Zolopa, R. W. Shafer, “HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance”, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 4253-4261.
- <sup>57</sup> Y.-M. Zhang, H. Imamichi, T. Imamichi, H. C. Lane, J. Falloon, M. B. Vasudevachari, N. P. Salzman, „Drug resistance during Indinavir therapy is caused by mutations in the protease gene and in its gag substrate cleavage sites”, *J. Virol.* **1997**, 71, 6662-6670.
- <sup>58</sup> M. S. Hirsch, F. Brun-Vézinet, R. T. D’Aquila, S. M. Hammer, V. A. Johnson, D. R. Kuritzkes, C. Loveday, J. W. Mellors, B. Clotet, B. Conway, L. M. Demeter, S. Vella, D. M. Jacobsen, D. D. Richman, “Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection”, *J. Am. Med. Assoc.* **2000**, 283, 2417-2426.
- <sup>59</sup> M. Nijhuis, R. Schuurmann, D. de Jong, J. Erickson, E. Gustchina, J. Albert, P. Schipper, S. Gulnik, C. A. B. Boucher, „Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy”, *AIDS* **1999**, 13, 2349-2359.
- <sup>60</sup> D. Pillay, M. Zambon, „Antiviral drug resistance“, *BMJ* **1998**, 317, 660-662.
- <sup>61</sup> F. Zoulim, „Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going?”, *Liver Int.* **2011**, 1, 111-116.
- <sup>62</sup> C. Gilbert, J. Bestman-Smith, G. Boivin, “Resistance of herpesvirus to antiviral drugs: Clinical impacts and molecular mechanisms”, *Drug Resist Updat.* **2002**, 5, 88-114.

- <sup>63</sup> E. van der Vries, M. Schutten, P. Fraaij, C. Boucher, A. Osterhaus, „Influenza virus resistance to antiviral therapy“, *Adv. Pharmacol.* **2013**, *67*, 217-246.
- <sup>64</sup> A. J. Alanis, „Resistance to Antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?“, *Archives of Med. Res.* **2005**, *36*, 697-705.
- <sup>65</sup> C. Kårström, „Entering a post-antibiotic era?“, *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 146.
- <sup>66</sup> Centers for Disease Control and Prevention, “About antibiotic resistance”, 13.03.2020. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
- <sup>67</sup> WHO, „WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics“, 27.02.2017. Abgerufen von: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
- <sup>68</sup> Centers for Disease Control and Prevention, “ Antifungal Resistance”, 18.05.2020. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html>
- <sup>69</sup> WHO, „No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections“, 29.04.2019. Abgerufen von: [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1)
- <sup>70</sup> M. J. Struelens, „The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions“, *BMJ* **1998**, *317*, 652-654.
- <sup>71</sup> S. S. Grant, D. T. Hung, „Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response“, *Virulence* **2013**, *4*, 273-283.
- <sup>72</sup> Center for Disease Control and Prevention, Pneumococcal Disease: Symptoms and Complications”, 06.09.2017. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html>
- <sup>73</sup> WHO, “Fact sheet: Pneumonia”, 02.08.2019. Abgerufen von: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- <sup>74</sup> F. J. Erbguth, “Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin”, *Mov. Disord.* **2004**, *19*, 2-6.
- <sup>75</sup> J. Fernandez, B. L. Erstad, W. Patty, D. E. Nix, „Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections“, *Diagn. Micr. Infec. Dis.* **2009**, *64*, 402-407.
- <sup>76</sup> S. R. Lockhart, B. R. Jackson, S. Vallabhaneni, L. Ostrosky-Zeichner, P. G. Pappas, T. Chiller, „Thinking beyond the common *candida* species: Need for species-level identification of *Candida* due to the emergence of multidrug-resistant *Candida auris*“, *J. Clin. Microbiol.* **2017**, *55*, 3324-3327.
- <sup>77</sup> Centers for Disease Control and Prevention, “Fungal Diseases: Symptoms of invasive candidiasis”, 12.04.2019. Abgerufen von: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/symptoms.html>

- <sup>78</sup> W. C. Reygaert, "An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria", *AIMS Microbiol.* **2018**, *4*, 482-501.
- <sup>79</sup> S. Singh, S. K. Singh, I. Chowdhury, R. Singh, "Understanding the mechanism of bacterial biofilms resistance to antimicrobial agents", *Open Microbiol. J.* **2017**, *11*, 53-62.
- <sup>80</sup> L. E. Cowen, D. Sanglard, D. S. Perlin, "Mechanism of antifungal drug resistance", *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2015**, *5*.
- <sup>81</sup> WHO, "Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018", 12.09.2018. Abgerufen von:  
<https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf?ua=1>
- <sup>82</sup> D. M. Parking, "Global cancer statistics in the year 2000", *The Lancet Oncology* **2001**, *2*, 533-543.
- <sup>83</sup> L. A. Torre, R. L. Siegel, E. M. Ward, A. Jemal, "Global cancer incidence and mortality rates and trends – An update", *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2016**, *25*, 16-27.
- <sup>84</sup> M. C. White, D. M. Holman, J. E. Boehm, L. A. Peipins, M. Grossman, S. J. Henley, "Age and cancer risk", *Am. J. Prev. Med.* **2014**, *46*, 7-15.
- <sup>85</sup> WHO, "Fact sheet: Cancer", 12.09.2018. Abgerufen von:  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- <sup>86</sup> B. Mansoori, A. Mohammadi, S. Davudian, S. Shirjang, B. Baradaran, "The different mechanisms of cancer drug resistance: A brief history", *Adv. Pharm. Bull.* **2017**, *3*, 339-348.
- <sup>87</sup> M. M. Gottesmann, "Mechanisms of cancer drug resistance", *Annu Rev. Med.* **2002**, *53*, 615-627.
- <sup>88</sup> G. Housman, S. Byler, S. Heerboth, K. Lipinska, M. Longacre, N. Snyder, S. Sarkar, "Drug resistance in cancer: An overview", *Cancers* **2014**, *6*, 1769-1792.
- <sup>89</sup> W. Saenger, "Structure and function of nucleosides and nucleotides", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 591-682.
- <sup>90</sup> R. Seifert, K. Beste, H. Burhenne, U. Voigt, S. Wolter, A. Hammerschmidt, D. Reinecke, P. Sandner, A. Pich, F. Schwede, H. G. Genieser, V. Kaefer, "Cyclic CMP and cyclic UMP: New (old) second messengers", *BMC Pharmacol.* **2011**, *11*, O34.
- <sup>91</sup> S. H. Francis, J. D. Corbin, "Cyclic nucleotide-dependent protein kinases: Intracellular receptors for cAMP and cGMP action", *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **1999**, *36*, 275-328.
- <sup>92</sup> P. Belenky, K. L. Bogan, C. Brenner, "NAD<sup>+</sup> metabolism in health and disease", *Trends Biochem. Sci.* **2007**, *32*, 12-19.
- <sup>93</sup> S. K. Spaans, R. A. Weusthuis, J. v. d. Oost, S. W. M. Kengen, "NADPH-generating systems in bacteria and archaea", *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 742.
- <sup>94</sup> M. de Villiers, E. Strauss, "Jump-starting CoA biosynthesis", *Nature Chem. Biol.* **2015**, *11*, 757-758.

- <sup>95</sup> F. Pietrocola, L. Galluzzi, J. M. Bravon-San Pedro, F. Madeo, G. Kroemer, "Acetyl Coenzyme A: A central metabolite and second messenger", *Cell Metab.* **2015**, *21*, 805-821.
- <sup>96</sup> F. H. C. Crick, L. Barnett, S. Brenner, R. J. Watts-Tobin, „General nature of the genetic code for proteins”, *Nature* **1961**, *192*, 1227-1232.
- <sup>97</sup> A. L. Karamyshev, Z. N. Karamysheva, "Lost in translation: Ribosome-associated mRNA and protein quality controls", *Front. Genet.* **2018**, *9*, 431.
- <sup>98</sup> M. Bonora, S. Patergnani, A. Rimessi, E. De Marchi, J. M. Suski, A. Bononi, C. Giorgi, S. Marchi, S. Missiroli, F. Poletti, M. R. Wieckowski, P. Pinton, "ATP synthesis and storage", *Purinergic Signal.* **2012**, *8*, 343-357.
- <sup>99</sup> L. Berliocchi, D. Bano, P. Nicotera, "Ca<sup>2+</sup> signals and death programmes in neurons", *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **2005**, *360*, 2255-2258.
- <sup>100</sup> M. E. dos Santos Frizzo, D. R. Lara, A. de Souza Prokopiuk, C. R. Vargas, C. G. Salbego, M. Wajner, D. Onofre Souza, "Guanosine enhances glutamate uptake in brain cortical slices at normal and excitotoxic conditions", *Cell. Mol. Neurobiol.* **2002**, *22*, 353-363.
- <sup>101</sup> M. J. Bell, P. M. Kochanek, J. A. Carcillo, Z. Mi, J. K. Schiding, S. R. Wisniewski, R. S. B. Clark, C. E. Dixon, D. W. Marion, E. Jackson, "Interstitial adenosine, inosine, and hypoxanthine are increased after experimental traumatic brain injury in the rat", *J. Neurotraum.* **1998**, *15*, 163-170.
- <sup>102</sup> S. V. Gudkov, I. N. Shtarkman, V. S. Smirnova, A. V. Chernikov, V. I. Bruskov, "Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA, in vitro from oxidative damage induced by reactive oxygen species and serve as radioprotectors in mice", *Rad. Res.* **2006**, *165*, 538-545.
- <sup>103</sup> A. G. Orr, E. C. Hsiao, M. M. Wang, K. Ho, D. H. Kim, X. Wang, W. Guo, J. Kang, G.-Q. Yu, A. Adame, N. Devidze, D. B. Dubal, E. Masliah, B. R. Conklin, L. Mucke, „Astrocytic adenosine receptor A<sub>2A</sub> and G<sub>s</sub>-coupled signaling regulate memory", *Nature Neuroscience* **2015**, *18*, 423-434.
- <sup>104</sup> G. Haskó, P. Pacher, E. S. Vizi, P. Illes, „Adenosine receptor signaling in the brain immune system", *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 511-516.
- <sup>105</sup> S. C. Holst, H.-P. Landolt, "Sleep homeostasis, metabolism, and adenosine", *Curr. Sleep Medicine Rep.* **2015**, *1*, 27-37.
- <sup>106</sup> M. Lazarus, Y. Oishi, T. E. Bjorness, R. W. Greene, "Gating and the need for sleep: Dissociable effects of adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors", *Front. Neurosci.* **2019**, *13*, 740.
- <sup>107</sup> E. S. Haugaard, K. B. Frantz, N. Haugaard, „Effect of uridine on cellular UTP and glycogen synthesis in skeletal muscle: stimulation of UTP formation by insulin", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 2339-2342.

- <sup>108</sup> E. P. Kennedy, S. B. Weiss, „The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids”, *J. Biol. Chem.* **1956**, 222, 193-214.
- <sup>109</sup> F. Gibellini, T. K. Smith, „The Kennedy Pathway- De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine”, *IUBMB Life* **2010**, 62, 414-428.
- <sup>110</sup> V. Larosa, C. Remacle, „Insights into the respiratory chain and oxidative stress”, *Biosci. Rep.* **2018**, 38, BSR20171492.
- <sup>111</sup> J. K. Hiltunen, K. J. Autio, M. S. Schonauer, V. A. S. Kursu, C. L. Diekmann, A. J. Kastaniotis, „Mitochondrial fatty acid synthesis and respiration”, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, 1797, 1195-1202.
- <sup>112</sup> T. Ito, A. Takatsuki, K. Kawamura, K. Sato, G. Tamura, “Isolation and structures of components of tunicamycin”, *Agric. Biol. Chem.* **1980**,
- <sup>113</sup> A. Takatsuki, K. Arima, G. Tamura, “Tunicamycin, a new antibiotic I, Isolation and characterization of tunicamycin”, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 215-223.
- <sup>114</sup> J. R. Doroghazi, K.-S. Ju, D. W. Brown, D. P. Labeda, Z. Deng, W. W. Metcalf, W. Chen, N. P. J. Price, “ Genome sequence of three tunicamycin-producing streptomyces strains, *S. chartreusis*, NRRL 12338, *S. chartreusis* NRRL 3882, and *S. lysosuperificus* ATCC 31396”, *J. Bacteriol.* **2011**, 193, 7021-7022.
- <sup>115</sup> W. Chen, D. Qu, L. Zhai, M. Tao, Y. Wang, S. Lin, N. P. J. Price, Z. Deng, „Characterization of the tunicamycin gene cluster unveiling unique steps involved in its biosynthesis”, *Protein Cell.* **2010**, 1, 1093-1105.
- <sup>116</sup> X. Zhu, D. Liu, A. K. Singh, R. Drolia, X. Bai, S. Tenguria, A. K. Bhunia, „Tunicamycin mediated inhibition of wall teichoic acid affects *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* cell morphology, biofilm formation and virulence”, *Front. Microbiol.* **2018**, 9, 1352.
- <sup>117</sup> J. Hakulinen, J. Hering, G. Brändén, „MraY-antibiotic complex reveals details of tunicamycin mode of action”, *Nat. Chem. Biol.* **2017**, 13, 265-267.
- <sup>118</sup> J. Y. Chang, V. V. Korolev, „Specific toxicity of tunicamycin in induction of programmed cell death of sympathetic neurons”, *Exp. Neurol.* **1996**, 137, 201-211.
- <sup>119</sup> K. Eckardt, “Tunicamycins, streptoviridins, and corynetoxins, a special subclass of nucleoside antibiotics”, *J. Nat. Prod.* **1983**, 46, 544-550.
- <sup>120</sup> J. W. Finnie, „Review of corynetoxins poisoning of livestock, a neurological disorder produced by a nematode-bacterium complex”, *Aust. Vet. J.* **2006**, 84, 271-277.
- <sup>121</sup> M. V. Jago, A. L. Payne, J. E. Peterson, T. J. Bagust, “Mechanism of action of corynetoxins, the causative agents of annual ryegrass toxicity”, *Toxicon* **1983**, 3, 195-197.
- <sup>122</sup> D. E. Nix, R. R. Swezey, R. Hector, J. N. Galgiani, “Pharmacokinetics of nikkomycin Z after single rising oral doses”, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53, 2517-2521.

- <sup>123</sup> R. Kovacs, F. Nagy, Z. Toth, A. Bozó, B. Balazs, L. Majoros, "Synergistic effect of nikkomycin Z with caspofungin and micafungin against *candida albicans* and *candida parapsilosis* biofilms", *Lett. Appl. Microbiol.* **2019**, *69*, 271-278.
- <sup>124</sup> R. K. Li, M. G. Rinaldi, "In vitro antifungal activity of nikkomycin Z in combination with fluconazole or itraconazole", *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1401-1405.
- <sup>125</sup> D. Wiegmann, S. Koppermann, M. Wirth, G. Niro, K. Leyerer, C. Ducho, "Muraymycin nucleoside-peptide antibiotics: Uridine-derived natural products as lead structures for the development of novel antibacterial agents", *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 769-795.
- <sup>126</sup> A. T. Tran, E. E. Watson, V. Pujari, T. Conroy, L. J. Dowman, A. M. Giltrap, A. Pang, W. R. Wong, R. G. Linington, S. Mahapatra, J. Saunders, S. A. Charman, N. P. West, T. D. H. Bugg, J. Tod, C. G. Dowson, D. I. Roper, D. C. Crick, W. J. Britton, R. J. Payne, "Sansanmycin natural product analogues as potent and selective anti-mycobacterials that inhibit lipid I biosynthesis", *Nature Comm.* **2017**, *8*, 14414.
- <sup>127</sup> K. Kimura, "Liposidomycin, the first reported nucleoside antibiotic inhibitor of peptidoglycan biosynthesis translocase I: The discovery of liposidomycin and related compounds with a perspective on their application to new antibiotics", *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 877-889.
- <sup>128</sup> N. Shimada, S. Hagegawa, T. Harada, T. Tomisawa, A. Fujii, T. Takita, "Oxetanocin, a novel nucleoside from bacteria", *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1623-1625.
- <sup>129</sup> Y. Nishiyama, N. Yamamoto, K. Takahashi, N. Shimada, "Selective inhibition of human cytomegalovirus replication by a novel nucleoside, Oxetanocin G", *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1053-1056.
- <sup>130</sup> H. Hoshino, N. Shimizu, "Inhibition of infectivity of human immunodeficiency virus by oxetanocin", *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1077-1078.
- <sup>131</sup> J. Seki, N. Shimada, K. Takahashi, T. Takita, T. Takeuchi, H. Hoshino, "Inhibition of infectivity of human immunodeficiency virus by a novel nucleoside, oxetanocin, and related compounds", *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 773-775.
- <sup>132</sup> E. G. Mueller, A. R. Ferré-D'Amaré, "Pseudouridine formation, the most common transglycosylation in RNA", Madame Curie Bioscience Database.
- <sup>133</sup> D. R. Davis, "Stabilization of RNA stacking by pseudouridine", *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 5020-5026.
- <sup>134</sup> H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, Y. Tanaka, "Showdomycin, a new antibiotic from a *streptomyces* sp." *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 148-155.
- <sup>135</sup> Y. Komatsu, K. Tanaka, "Mechanism of action of showdomycin", *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 1021-1027.

- <sup>136</sup> W. Bergmann, R. J. Feeney, „The isolation of a new thymine pentoside from sponges”, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2809-2810.
- <sup>137</sup> W. Bergmann, D. C. Burke, „Contributions to the study of marine products. XXXIX. The nucleosides of sponges. III. Spongothymidine and spongouridine”, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1501-1507.
- <sup>138</sup> G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, “Antiviral agents from a gorgonian, *Eunicella cavolini*”, *Experientia* **1984**, *40*, 339-340.
- <sup>139</sup> W. W. Lee, A. Benitez, L. Goodman, B. R. Baker, “Potential anticancer agents. XL. Synthesis of the  $\beta$ -anomer of 9-(D-arabinofuranosyl)-adenine”, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2648-2649.
- <sup>140</sup> J. F. Aswell, G. P. Allen, A. T. Jamieson, D. E. Campbell, G. A. Gentry, “Antiviral activity of arabinosylthymine in herpesviral replication: Mechanism of action in vivo and in vitro”, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *12*, 243-254.
- <sup>141</sup> E. DeClercq, J. Descamps, G. Vernhelst, R. T. Walker, A. S. Jones, P. F. Torrence, D. Shugar, “Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus”, *J. Infect. Dis.* **1980**, *141*, 563-574.
- <sup>142</sup> P. A. Searle, T. F. Molinski, “Isolation of spongosine and 2'-deoxyspongosine from a western Australian sponge of the order hadromerida (tethyidae)”, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1452-1454.
- <sup>143</sup> L. F. Christensen, A. D. Broom, „Synthesis and biological activity of selected 2,6-disubstituted-(2-deoxy- $\alpha$ - and - $\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl)purines”, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 735-739.
- <sup>144</sup> K. Kondo, H. Shigemori, M. Ishibashi, J. Kobayashi, “Aplysidine, a new nucleoside from the Okinawan marine sponge *aplysina* sp.”, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7145-7148.
- <sup>145</sup> G. Lidgren, L. Bohlin, „Studies of Swedish marine organisms, Part X. Biologically active compounds from the marine sponge *geodia baretii*”, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1277-1280.
- <sup>146</sup> K. A. Francesconi, R. V. Stick, J. S. Edmond, “An arsenic-containing nucleoside from the kidney of the giant clam, *Tridacna maxima*”, *J. Chem. Soc.* **1991**, 928-929.
- <sup>147</sup> W. B. Kremer, “Drugs five years later: cytarabine”, *Ann. Intern. Med.* **1975**, *82*, 684-688.
- <sup>148</sup> WHO, „Model List of Essential Medicines”, 21<sup>st</sup> list **2019**, 28.
- <sup>149</sup> N. D. Reese, G. J. Schiller, „High-dose cytarabine (HD araC) in the treatment of leukemias: a review”, *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **2013**, *8*, 141-148.
- <sup>150</sup> Z. Li, J.-R. Guo, Q.-Q. Chen, C.-Y. Wang, W.-J. Zhang, M.-C. Yao, W. Zhang, „ Exploring the antitumor mechanism of high-dose cytarabine through the metabolic perturbations of ribonucleotide in human promyelocytic leukemia HL-60 cells”, *Molecules* **2017**, *22*, 499-460.

- <sup>151</sup> E. De Clerq, G. Li, "Approved antiviral drugs over the past 50 years", *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, 29, 695-747.
- <sup>152</sup> S. S. Cohen, „The mechanism of lethal action of arabinosyl cytosine (araC) and arabinosyl adenine (araA)", *Cancer* **1977**, 40, 509-518.
- <sup>153</sup> D. Woods, J. J. Turchi, "Chemotherapy induced DNA damage response; Convergence of drugs and pathways", *Canc. Biol Ther.* **2013**, 14, 379-389.
- <sup>154</sup> V. Heinemann, "Gemcitabine in metastatic breast cancer", *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2005**, 5, 429-443.
- <sup>155</sup> D. Lorusso, A. Di Stefano, F. Fanfani, G. Scambia, „Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment", *Ann. Oncol.* **2006**, 17, 188-194.
- <sup>156</sup> H. Hayashi, T. Kurata, K. Nakagawa, "Gemcitabine: Efficacy in the treatment of advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer", *Clin. Med. Insights-On* **2011**, 5, 177-184.
- <sup>157</sup> V. Heinemann, "Gemcitabine: Progress in the treatment of pancreatic cancer", *Oncology* **2001**, 60, 8-18.
- <sup>158</sup> W. Plunkett, P. Huang, Y. Z. Xu, V. Heinemann, R. Grunewald, V. Gandhi, „Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential", *Semin Oncol.* **1995**, 22, 3-10.
- <sup>159</sup> C. M. Perry, S. Noble, „Didanoine; An updated review of its use in HIV infection", *Drugs* **1999**, 58, 1099-1135.
- <sup>160</sup> D. E. Gomez, R. G. Armado, D. F. Alonso, "AZT as a telomerase inhibitor", *Front. Oncol.* **2012**, 2, 113.
- <sup>161</sup> H. Li, T. Song, W. Xu, Y. Yu, X. Xin, D. Hui, „Effect of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) on telomerase activity and proliferation of HO-8910 cell line of ovarian cancer", *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, 2, 34-40.
- <sup>162</sup> S. M. Melana, J. F. Holland, B. G.-T. Pogo, "Inhibition of cell growth and telomerase activity of breast cancer cells *in vitro* by 3'-azido-3'-deoxythymidine", *Clin. Cancer Res.* **1998**, 4, 693-696.
- <sup>163</sup> Y. Ghodka, P. L. Anderson, K. Sangkuhl, J. Lamba, R. B. Altman, T. E. Klein, „PharmGKB summary: zidovudine pathway", *Pharmacogenet. Genomics* **2013**, 22, 891-894.
- <sup>164</sup> Y. Yoshimura, Y. Saito, Y. Natori, H. Wakamatsu, "Synthesis of 4'-thionucleosides as antitumor and antiviral agents", *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 139-146.
- <sup>165</sup> H. Lee, D. B. Jarhad, J. Yu, C. Lee, L. S. Jeong, "Asymmetric synthesis of 2'-C-methyl-4'-selenonucleosides as anti-hepatitis c virus agents", *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14414-14426.
- <sup>166</sup> W. B. Parker, S. C. Shaddix, B. J. Bowdon, L. M. Rose, R. Vince, W. M. Shannon, L. L. Bennett Jr., "Metabolism of Carbovir, a potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1, and its effects on cellular metabolism", *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 1004-1009.

- <sup>167</sup> R. Vince, M. Hua, J. Browell, G. C. Lavelle, J. Qualls, W. M. Shannon, "Carbovir: A carbocyclic nucleoside with potent and selective activity against human immunodeficiency virus (HIV) in vitro", *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, *8*, 1127-1128.
- <sup>168</sup> G. A. Kicska, L. Long, H. Hörig, C. Fairchild, P. C. Tyler, R. H. Furneaux, V. L. Schramm, H. L. Kaufman, „Immucillin H, a powerful transition-state analog inhibitor of purine nucleoside phosphorylase, selectively inhibits human t lymphocytes", *PNAS* **2001**, *98*, 4593-4598.
- <sup>169</sup> S. Makita, A. M. Maeshima, D. Maruyama, K. Izutsu, K. Tobinai, "Forodesine in the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: an evidence-based review", *Onco Targets Ther.* **2018**, *11*, 2282-2293.
- <sup>170</sup> R. Alonso, M. López-Guerra, R. Upshaw, S. Bantia, C. Smal, F. Bontemps, C. Manz, T. Mehrling, N. Villamor, E. Campo, E. Montserrat, D. Colomer, "Florodesine has high antitumor activity in chronic lymphocytic leukemia and activates p53-independent mitochondrial apoptosis by induction of p73 and BIM", *Blood* **2009**, *114*, 1563-1575.
- <sup>171</sup> K. Balakrishnan, J. A. Burger, M. P. Quiroga, M. Henneberg, M. L. Ayres, W. G. Wierda, V. Gandhi, „Influence of bone marrow stromal microenvironment on forodesine-induced responses in CLL primary cells", *Blood* **2010**, *116*, 1083-1091.
- <sup>172</sup> B. P. Mookerjee, G. Vogelsang, "Human herpes virus-6 encephalitis after bone marrow transplantation: successful treatment with ganciclovir", *Bone Marrow Transplant.* **1997**, *20*, 905-906.
- <sup>173</sup> J. M. Goodrich, M. Mori, C. A. Gleaves, C. Du Mond, M. Cays, D. F. Ebeling, W. C. Buhles, B. DeArmond, J. D. Meyers, "Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation", *N. Engl. J. Med.* **1991**, *325*, 1601-1607.
- <sup>174</sup> T. Matthews, R. Boehme, "Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir", *Rev. Infect. Dis.* **1988**, *10*, 490-494.
- <sup>175</sup> H. Chen, G. P. Beardsley, D. M. Coen, "Mechanism of ganciclovir-induced chain termination revealed by resistant viral polymerase mutants with reduced exonuclease activity", *PNAS* **2014**, *111*, 17462-17467.
- <sup>176</sup> Y.-L. Qiu, A. Hempel, N. Camerman, A. Camerman, F. Geiswer, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, T. Kira, L. Li, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, J. Zemlicka, „(R)-(-) and (S)-(+)-synadenol: Synthesis , absolute configuration, and enantioselectivity of antiviral effect", *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5257-5264.
- <sup>177</sup> F. Baldanti, A. Sarasini, J. C. Drach, J. Zemlicka, G. Gerna, „Z-isomers of 2-hydroxymethylcyclopropylidene methyl adenine (synadenol) and guanine (synguanol) are active against ganciclovir- and foscarnet-resistant human cytomegalovirus UL97 mutants" *Antivir. Res.* **2002**, *56*, 273-278.

- <sup>178</sup> R. Wang, S. Harada, H. Mitsuya, J. Zemlicka, „Inhibition of human immunodeficiency virus reverse transcriptase by synadenol triphosphate and its *E*-enantiomer”, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4799-4802.
- <sup>179</sup> M. Seifer, R. K. Hamatake, R. J. Colonno, D. N. Standring, “In vivo inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and Lobucavir”, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 3200-3208.
- <sup>180</sup> E. V. Genovesi, L. Lamb, I. Medina, D. Taylor, M. Seifer, S. Innaimo, R. J. Colonno, J. M. Clark, “Antiviral efficacy of lobucavir (BMS-180194), a cyclobutyl-guanosine nucleotide analogue, in the woodchuck (*Marmota monax*) model of chronic hepatitis B virus (HBV) infection”, *Antivir. Res.* **2000**, *48*, 197-2003.
- <sup>181</sup> C. Ying, E. DeClerq, W. Nicholson, P. Furman, J. Neyts, “Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir”, *J. Viral Hepatitis* **2000**, *7*, 161-165.
- <sup>182</sup> T. Nagahata, M. Kitagawa, K. Matsubaru, „Effect of Oxetanocin G, a novel nucleoside analog, on DNA synthesis y hepatitis B virus virions”, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 707-712.
- <sup>183</sup> Y. Nishiyama, N. Yamamoto, K. Takahash, N. Shimada, “Selective inhibition of human cytomegalovirus replication by a novel nucleoside, oxetanocin G”, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1053-1056.
- <sup>184</sup> T. Daikoku, N. Yamamoto, S. Saito, M. Kitagawa, N. Shimada, Y. Nishiyama, “Mechanism of inhibition of human cytomegalovirus replication by oxetanocin G”, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1991**, *176*, 805-812.
- <sup>185</sup> N. Ikeda, S. Kaneko, A. Shimoda, Y. Inagaki, M. Unoura, M. Okada, Y. Yonekawa, K. Takahashi, K. Kobayashi, “Efficiency of oxetanocin-G, a novel nucleoside against the woodchuck hepatitis virus”, *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**, *33*, 83-89.
- <sup>186</sup> S. Shigeta, T. Yokota, E. DeClercq, “Therapy of varicella-zoster virus infection – mechanism of action of (*E*)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine, *Antivir. Res.* **1985**, *1*, 35-44.
- <sup>187</sup> O. Vij, N. Bornfeld, M. Roggendorf, M. Fiedler, H. Schilling, “Brivudine as an alternative systemic therapy to acyclovir and ganciclovir in acute retinal necrosis syndrome due to varicella-zoster virus”, *Klin. Monbl. Augenheilkd.* **2003**, *220*, 710-715.
- <sup>188</sup> S. Abraham, A. Jones, L. Toutous-Trellu, K. Kerl-Bullani, P. Chavaz, J.-H. Saurat, V. Piguet, “Linear Darier disease with herpes zoster superinfection treated successfully by brivudine”, *Br. J. Dermatol.* **2006**, *154*, 365-367.
- <sup>189</sup> H. Ishitsuka, M. Miwa, K. Takemoto, K. Fukuka, A. Itoga, H. B. Maruyama, „Role of uridine phosphorylase for antitumor activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine”, *Gann* **1980**, *71*, 112-123.

- <sup>190</sup> J. A. Houghton, P. J. Houghton, R. S. Wooten, "Mechanism of induction of gastrointestinal toxicity in the mouse by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine, and 5-fluoro-2'-deoxyuridine", *Canc. Res.* **1979**, *39*, 2406-2413.
- <sup>191</sup> S. S. Cohen, J. G. Flaks, H. D. Barner, M. R. Loeb, J. Lichtenstein, "The mode of action of 5-fluorouracil and its derivatives", *PNAS* **1958**, *44*, 1004-1012.
- <sup>192</sup> W. B. Parker, Y. C. Cheng, "Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil", *Pharmacol. Ther.* **1990**, *48*, 381-395.
- <sup>193</sup> D. Hua, Z.-H. Huang, Y. Mao, J.-Z. Deng, "Thymidylate synthase and thymidine phosphorylase gene expression as predictive parameters for the efficacy of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for gastric cancer", *World J. Gastroenterol.* **2007**, *13*, 5030-5034.
- <sup>194</sup> D. B. Longley, D. P. Harkin, P. G. Johnson, "5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies", *Nature* **2003**, *3*, 330-338.
- <sup>195</sup> A. F. Cook, M. J. Holmer, M. J. Kramer, P. W. Trown, "Fluorinated Pyrimidine Nucleosides. 3. Synthesis and antitumor activity of a series of 5'-deoxy-5-fluoropyrimidine nucleosides", *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1330-1335.
- <sup>196</sup> J. Balzarini, C. McGuigan, "Bicyclic pyrimidine nucleoside analogues (BCNAs) as highly selective and potent inhibitors of varicella-zoster virus replication", *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, *50*, 5-9.
- <sup>197</sup> M. Hysell, J. S. Siegel, Y. Tor, "Synthesis and stability of exocyclic triazine nucleosides", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2946-2952.
- <sup>198</sup> J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin, G. Diaz, E. Asperges, A. Castagna, T. Feldt, G. Green, M. L. Green, F.-X. Lescure, E. Nicastri, R. Oda, K. Yo, E. Quiros-Roldan, A. Studemeister, J. Redinski, S. Ahmed, J. Bennett, D. Chelliah, D. Chen, S. Chihara, S. H. Cohen, J. Cunningham, A. D'Arminio Monforte, S. Ismail, H. Kato, G. Lapadula, E. L'Her, T. Maeno, S. Majumder, M. Massari, M. Mora-Rillo, Y. Mutoh, D. Nguyen, E. Verweij, A. Zoufaly, A. O. Osinusi, A. DeZure, Y. Zhao, L. Zhong, A. Chokkalingam, E. Elboudwarej, L. Telep, L. Timbs, I. Henne, S. Sellers, H. Cao, S. K. Tan, L. Winterbourne, P. Desai, R. Mera, A. Gaggar, R. P. Myers, D. M. Brainard, R. Childs, T. Flanigan, "Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19", *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2327-2336.
- <sup>199</sup> A. Saha, A. R. Sharma, M. Bhattacharya, G. Sharma, S.-S. Lee, C. Chakraborty, "Probable molecular mechanism of remdesivir for the treatment of COVID-19: Need to know more", *Arch. Med. Res.* **2020**,
- <sup>200</sup> E. P. Tchesnokov, J. Y. Feng, D. P. Porter, M. Götte, "Mechanism of inhibition of ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir", *Viruses* **2019**, *11*, 326.

- <sup>201</sup> M. K. Lo, F. Feldmann, J. M. Gary, R. Jordan, R. Bannister, J. Cronin, N. R. Patel, J. D. Klena, S. T. Nichol, T. Cihlar, S. R. Zaki, H. Feldmann, C. F. Spiropoulou, E. de Wit, "Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge", *Sci. Transl. Med.* **2019**, *11*, 494.
- <sup>202</sup> M. L. Agostini, E. L. Andres, A. C. Sims, R. L. Graham, T. P. Sheahan, X. Lu, E. C. Smith, J. B. Case, J. Y. Feng, E. Jordan, A. S. Ray, T. Cihlar, D. Siegel, R. L. Mackman, M. O. Clarke, R. S. Bari, M. R. Denison, "Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease", *mBio* **2018**, *9*, 1-18.
- <sup>203</sup> L. Pauling, "The nature of the chemical bond. IV. The energy of single bonds and the relative electronegativity of atoms", *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3570-3582.
- <sup>204</sup> A. L. Allred, "Electronegativity values from thermochemical data", *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *17*, 215-221.
- <sup>205</sup> A. L. Allred, E. G. Rochow, "A scale of electronegativity based on electrostatic force", *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *5*, 264-268.
- <sup>206</sup> R. S. Mulliken, "A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities", *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 728-793.
- <sup>207</sup> E. Clementi, D. L. Raimondi, "Atomic screening constants from SCF functions", *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2686-2689.
- <sup>208</sup> E. Clementi, D. L. Raimondi, W. P. Reinhardt, "Atomic screening from SCF functions. II. Atoms with 37 to 86 electrons", *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 1300-1307.
- <sup>209</sup> A. F. Hollemann, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin **2010**, S. 430-433.
- <sup>210</sup> R. Geanangel, A. A. Wolf, L. O. Smith, R. H. Stonestreet, "Oxidation number of fluorine", *J. Chem. Ed.* **1972**, *49*, 299-300.
- <sup>211</sup> A. Bondi, "Van der Waals volume and radii", *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451.
- <sup>212</sup> D. M. Lemal, "Perspective on Fluorocarbon Chemistry", *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1-11.
- <sup>213</sup> F. A. Martins, M. P. Freitas, "The fluorine *gauche* effect and a comparison with other halogens in 2-haloethanes and 2-haloethanols", *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6401-6406.
- <sup>214</sup> C. R. S. Briggs, M. J. Allen, D. O'Hagan, D. J. Tozer, A. M. Z. Slawin, A. E. Goeta, J. A. K. Howard, "The observation of a large *gauche* preference when 2-fluoroethylamine and 2-fluoroethanol become protonated", *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732-740.
- <sup>215</sup> G. I. Birnbaum, M. Cygler, K. A. Watanabe, J. J. Fox, "Structure and conformation of the antiviral nucleoside 2'-fluoro-5-iodoarabinosylcytosine (FIAC). The *gauche* effect in nucleosides", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7626-7630.

- <sup>216</sup> V. E. Marquez, C. K. H. Tseng, H. Mitsuya, S. Aoki, J. A. Kelley, H. Ford Jr., J. S. Roth, S. Broder, D. G. Johns, J. S. Driscoll, "Acid-stable 2'-fluoro purine dideoxynucleosides as active agents against HIV", *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 978-985.
- <sup>217</sup> J. J. Barchi Jr., R. G. Karki, M. C. Nicklaus, M. A. Siddiqui, C. George, I. A. Mikhailopulo, V. E. Marquez, "Comprehensive structural studies of 2',3'-difluorinated nucleosides", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9048-9057.
- <sup>218</sup> A. G. Myers, J. K. Barbay, B. Zhong, "Asymmetric synthesis of chiral organofluorine compounds: Use of nonracemic fluoridoacetic acid as a practical electrophile and its application to the synthesis of monofluoro hydroxyethylene dipeptide isosters within a novel series of HIV protease inhibitors", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7207-7219.
- <sup>219</sup> G. M. Anderson III, P. A. Kollman, L. N. Domelsmith, K. N. Houk, "Methoxy group nonplanarity in *o*-dimethoxybenzenes, simple predictive models for conformations and rotational barriers in alkoxyaromatics", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2344-2352.
- <sup>220</sup> L. Xing, D. C. Blakemore, A. Narayanan, R. Unwalla, F. Lovering, R. A. Denny, H. Zhou, M. E. Bunnage, "Fluorine in drug design: A case study with fluoroanisoles", *ChemMedChem* **2015**, *10*, 715-726.
- <sup>221</sup> F. R. Leroux, B. Manteau, J.-P. Vors, S. Pazenok, "Trifluoromethyl ethers – synthesis and properties of an unusual substituent", *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 13.
- <sup>222</sup> J. Klocker, A. Karpfen, P. Wolschann, "On the structure and torsional potential of trifluoromethoxybenzene: an ab initio and density functional study", *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *367*, 566-575.
- <sup>223</sup> M. A. Massa, D. P. Spangler, R. C. Durley, B. S. Hickory, D. T. Connolly, B. J. Witherbee, M. E. Smith, J. A. Sikorski, "Novel heteroaryl replacements of aromatic 3-tetrafluoroethoxy substituents in Trifluoro-3-(tertiaryamino)-2-propanols as potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1625-1628.
- <sup>224</sup> R. C. Durley, M. L. Grapperhaus, B. S. Hickory, M. A. Massa, J. L. Wang, D. P. Spangler, D. A. Mischke, B. L. Parnas, Y. M. Fobian, N. P. Rath, D. D. Honda, M. Zeng, D. T. Conolly, D. M. Heuvelman, B. J. Witherbee, M. A. Melton, K. C. Glenn, E. S. Krul, M. E. Smith, J. A. Sikorski, "Chiral *N,N*-disubstituted trifluoro-3-amino—propanols are potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein", *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3891-3904.
- <sup>225</sup> J. W. Banks, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, D. O'Hagan, H. S. Rzepa, S. Martin-Santamaria, "The preferred conformations of  $\alpha$ -fluoroamides", *J. Chem. Soc. Perk. Trans 2* **1999**, 2409-2411.
- <sup>226</sup> B. J. van der Veken, S. Truyen, W. A. Herrebout, G. Watkins, "Vibrational conformational analysis of methyl fluoroacetate and methyl difluoroacetate", *J Mol. Struct.* **1993**, *293*, 55-58.

- <sup>227</sup> R. J. Abraham, A. D. Jones, M. A. Warne, R. Rittner, C. F. Tormena, "Conformational analysis. Part 27. NMR, solvation and theoretical investigation of conformational isomerism in fluoro- and 1,1-difluoro-acetone", *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **1996**, 533-539.
- <sup>228</sup> H.V. Phan, J. R. Durig, "Conformational stability, structural parameters, and vibrational frequencies from ab initio calculations on fluoroacetaldehyde", *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1990**, 209, 333-347.
- <sup>229</sup> D. O'Hagan, "Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C—F-Bond", *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.
- <sup>230</sup> F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, „A weak attractive interaction between organic fluorine and an amide group", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5056-5059.
- <sup>231</sup> J. Pollock, D. Borkin, G. Lund, T. Purohit, E. Dyguda-Kazimierowicz, J. Grembecka, T. Cierpicki, "Rational Design of Orthogonal multipolar interactions with fluorine in protein-ligand complexes", *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7465-7474.
- <sup>232</sup> K.-U. Goss, „The pK<sub>a</sub> values of PFOA and other highly fluorinated carboxylic acids", *Environ. Sci. Technol.* **2008**, 42, 456-458.
- <sup>233</sup> D. Gimenez, A. Dose, N. L. Robson, G. Sandford, S. L. Cobb, C. R. Coxon, "2,2,2-Trifluoroethanol as a solvent to control nucleophilic peptide arylation", *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 4081-4085.
- <sup>234</sup> P. Ballinger, F. A. Long, "Acid ionization constants of alcohols. I. Trifluoroethanol in the solvents H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O.", *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1050-1053.
- <sup>235</sup> M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, „Predicting and tuning physicochemical properties in lead optimization: Amine basicity", *ChemMedChem* **2007**, 2, 1100-1115.
- <sup>236</sup> J. Graton, C. Laurence, M. Berthelot, J.-Y. Le Questel, F. Besseau, E. D. Raczynska, "Hydrogen-bond basicity pK<sub>HB</sub> scale of aliphatic primary amines", *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2*, **1999**, 997-1001.
- <sup>237</sup> D. G. Waller, A. P. Sampson, „*Medical Pharmacology and Therapeutics*", 5<sup>th</sup> Ed., S.33-62 Elsevier, Amsterdam **2018**.
- <sup>238</sup> B. E Smart, "Fluorine substituent effects (on bioactivity)", *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3-11.
- <sup>239</sup> E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, "Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry", *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315-8359.
- <sup>240</sup> C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, 23, 3-25.

- <sup>241</sup> T. Lynch, A. Price, „Metabolism on drug response, interactions, and adverse effects”, *Am. Fam. Physician* **2007**, *76*, 391-396.
- <sup>242</sup> K. Kivistö, H. K. Kroemer, M. Eichelbaum, „The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions.”, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1995**, *40*, 523-530.
- <sup>243</sup> A. M. McDonnell, C. H. Dang, „Basic review of the Cytochrome P450 system”, *J. Adv. Pract. Oncol.* **2013**, *4*, 263-268.
- <sup>244</sup> F. P. Guengerich, „Mechanism of cytochrome P450 substrate oxidation: MiniReview”, *J. Biochem. Molecular Toxicology* **2007**, *21*, 163-168.
- <sup>245</sup> B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill, „Metabolism of fluorine-containing drugs”, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443-470.
- <sup>246</sup> S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H. R. Davis Jr., N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, „Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3*R*)-[3-(4-fluorophenyl)-(3*S*)-hydroxypropyl]-(4*S*)-(4-hydroxyphenyl)-2-acetidinone”, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973-980.
- <sup>247</sup> Y. Carcenac, M. Tordeaux, C. Wakselman, P. Diter, „Experimental determination of the conformational free energies (A values) of fluorinated substituents in cyclohexane by dynamic <sup>19</sup>F-NMR spectroscopy. Part 2. Extension to fluoromethyl, difluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethylthio and trifluoromethoxy group” *New J. Chem.* **2006**, *30*, 447-457.
- <sup>248</sup> N. A. Meanwell, „Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design”, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.
- <sup>249</sup> C.-H. Li, X.-M. Ren, L.-Y. Cao, W.-P. Qin, L.-H. Guo, „Investigation of binding and activity of perfluoroalkyl substances to the human peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$ ”, *Envi. Sci.: Processes Impacts* **2019**, *21*, 1908-1914.
- <sup>250</sup> J. T. Welsh, D. S. Lim, „The synthesis and biological activity of pentafluorosulfanyl analogs of fluoxetine, fenfluramine, and norfenfluramine”, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6659-6666.
- <sup>251</sup> Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner, N. A. Kratochwil, H. Fischer, M. Kansy, D. Zimmerli, E. M. Carreira, K. Müller, „Fluorination patterning: A study of structural motifs that impact physicochemical properties of relevance to drug discovery”, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9041-9060.
- <sup>252</sup> D. Wu, A. Tian, H. Sun, „Conformational properties of 1,3-difluoropropane”, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 9901-9905.
- <sup>253</sup> D. O'Hagan, „Organofluorine chemistry: Synthesis and conformation of vicinal fluoromethyl motifs”, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3689-3699.

- <sup>254</sup> P. Wipf, T. Mo, S. J. Geib, D. Caridha, G. S. Dow, L. Gerena, N. Roncal, E. E. Milner, "Synthesis and biological evaluation of the first pentafluorosulfanyl analogs of mefloquine", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4163-4165.
- <sup>255</sup> B. Stumpf, C. Eberle, B. Schweizer, M. Kaiser, R. Brun, R. L. Krauth-Siegel, D. Lentz, F. Diederich, „Pentafluorsulfanyl as a novel building block for enzyme inhibitors: trypanothione reductase inhibition and antiprotozoal activities of diarylamines”, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 79-83.
- <sup>256</sup> J. H. Williams, "The molecular electric quadrupole moment and solid-state architecture", *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 593-598.
- <sup>257</sup> E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, N. Shibata, "Understanding the thalidomide chirality in biological processes by the self-disproportionation of enantiomers", *Scientific Reports* **2018**, *8*, 17131.
- <sup>258</sup> M. Reist, P.-A. Carrupt, E. Francotte, B. Testa, "Chiral inversion and hydrolysis of thalidomide: Mechanisms and catalysis by bases and serum albumin, and chiral stability of teratogenic metabolites", *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1521-1528.
- <sup>259</sup> C. Tian, P. Xiu, Y. Meng, W. Zhao, Z. Wang, R. Zhou, "Enantiomerization mechanism of thalidomide an the role of water and hydroxide ions", *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14305-14313.
- <sup>260</sup> H.-W. Man, L. G. Corral, D. I. Stirling, G. W. Muller, "α-Fluoro-substituted thalidomide analogues" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3415-3417.
- <sup>261</sup> E. Tokunaga, H. Akiyama, V. A. Soloshonok, Y. Inoue, H. Hara, N. Shibata, "Biological evaluation of both enantiomers of fluoro-thalidomide using human myeloma cell line H929 and others", *PLoS One* **2017**, *12*.
- <sup>262</sup> B. Imperiali, R. H. Abeles, „Inhibition of Serine Proteases by Peptidyl fluoromethyl ketones”, *Biochemistry* **1986**, *25*, 3760-3767.
- <sup>263</sup> T. C. Liang, R. H. Abeles, „pH dependence of the inhibition of chymotrypsine by a peptidyl trifluoromethyl ketone”, *Biochemistry* **1989**, *28*, 9066-9070.
- <sup>264</sup> T. C. Liang, R. H. Abeles, „Complex of α-chymotrypsin an N-acetyl-L-leucyl-L-phenylalanyl trifluoromethyl ketone: structural studies with NMR spectroscopy”, *Biochemistry* **1987**, *26*, 7603-7608.
- <sup>265</sup> J. Granander, R. Sott, G. Hilmerson, „Asymmetric addition of *n*-butyllithium to aldehydes: new insights into the reactivity and enantioselectivity of the chiral amino ether accelerated reaction”, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4717-4725.
- <sup>266</sup> M. Wolfe, "The quantitative determination of amino acids by paper chromatography. A solvent to replace phenol" *Biochim. Biophys. Acta*, **1957**, *23*, 186-191.
- <sup>267</sup> E. C. Ashby, J. R. Boone, "Mechanism of lithium aluminium hydride reduction of ketones. Kinetics of reduction of mesityl phenyl ketone", *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5524-5531.

- <sup>268</sup> L. W. Trevoy, W. G. Brown, "Mechanism of lithium aluminium hydride reductions", *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1675-1678.
- <sup>269</sup> R. F. Nystrom, W. G. Brown, "Reduction of organic compounds by lithium aluminium hydride. II. Carboxylic acids", *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *10*, 2548-2549.
- <sup>270</sup> D. A. Evans, A. E. Weber, „Asymmetric glycine enolate aldol reactions: Synthesis of cyclosporin's unusual amino acid, MeBmt", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.
- <sup>271</sup> H. Erdbrink, C. Czekelius, "Stereoselective synthesis of fluoroalkylated butanolides" *Synlett* **2013**, 2383-2388.
- <sup>272</sup> D. B. Kimball, R. Michalczyk, E. Moody, M. Ollivault-Shiflett, K. De Jesus, L. A. Silks, III, "Determining the solution state orientation of a Ti enolate via stable isotope labeling, NMR spectroscopy, and modeling studies", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14666-14667.
- <sup>273</sup> D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, „Stereoselective aldol reactions of chlorotitanium enolates. An efficient method for the assemblage of polypropionate-related synthons", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049.
- <sup>274</sup> M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, "Asymmetric aldol reactions. Use of titanium enolate of a chiral *N*-acyloxazolidinone to reverse diastereofacial selectivities", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *56*, 2489-2498.
- <sup>275</sup> M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, "Asymmetric aldol additions with titanium enolates of acyloxazolidinethiones: dependence of selectivity on amine base and Lewis acid stoichiometry", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.
- <sup>276</sup> M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
- <sup>277</sup> V. Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, "An improved catalytic OsO<sub>4</sub> oxidation of olefins to *cis*-1,2,-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant", *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.
- <sup>278</sup> D. V. Deubel, G. Frenking, „[3+2] versus [2+2] addition of metal oxides across C=C bonds. Reconciliation of experiment and theory", *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645-651.
- <sup>279</sup> D. W. Nelson, A. Gypser, P. T. Ho, H. C. Kolb, T. Kondo, H.-L. Kwong, D. V. McGrath, A. E. Rubin, P.-O. Norrby, K. P. Gable, K. B. Sharpless, "Toward an understanding of the high enantioselectivity in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation. 4. Electronic effects in amine-accelerated osmylations",
- <sup>280</sup> E. N. Jacobsen, I. Marko, M. B. France, J. S. Svendsen, K. B. Sharpless, "Kinetic role of the alkaloid ligands in asymmetric catalytic dihydroxylation", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 737-739.
- <sup>281</sup> J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, "On stereochemistry of osmium tetroxide oxidation of allylic alcohol systems: empirical rule", *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3946.

- <sup>282</sup> W. J. Christ, J. K. Cha, Y. Kishi, "On stereochemistry of osmium tetroxide oxidation of allylic alcohol systems: examples", *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947-3950.
- <sup>283</sup> J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, "On stereochemistry of osmium tetroxide oxidation of allylic alcohol systems. Empirical rule", *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255.
- <sup>284</sup> E. Vedejs, C. K. McClure, "Hyperconjugative effects of allylic substituents are not important in osmylations", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096.
- <sup>285</sup> J. Haller, T. Strassner, K. N. Houk, "Models for stereoselective additions to chiral allylic ethers: Osmium tetroxide bis-hydroxylations", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8031-8034.
- <sup>286</sup> J. E. Baldwin, "Rules for ring closure", *J. Chem. Comm.* **1976**, *18*, 734-736.
- <sup>287</sup> D. J. Hotchkiss, S. F. Jenkinson, R. Storer, T. Heinz, G. W. J. Fleet, "Amadori ketoses with calcium hydroxide and the Kiliani reaction on 1-deoxy ketoses: two approaches to the synthesis of saccharinic acids", *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 315-318.
- <sup>288</sup> J. F. Cairns, H. L. Roberts, "Osmium tetroxide-catalysed oxidation of olefins", *J. Chem. Soc.* **1968**, 640-642.
- <sup>289</sup> E. J. Corey, A. Venkatesvarlu, "Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- <sup>290</sup> Masterarbeit Alexander Neuenhausen **2014**.
- <sup>291</sup> P. Patschinski, C. Zhang, H. Zipse, "The Lewis base-catalyzed silylation of alcohols- A mechanistic study", *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8348-8357.
- <sup>292</sup> Bachelorarbeit Philipp Reuther **2015**
- <sup>293</sup> W. Wierenga, H. I. Skulnick, "Stereochemical control as a function of protecting-group participation in 2-deoxy-d-erythro-pentofuranosyl nucleosides", *Carbohydr. Res.* **1981**, *90*, 41-52.
- <sup>294</sup> J. Branalt, I. Kvarnström, G. Niklasson, S. C. T. Svensson, "Synthesis of 2',3'-Dideoxy-3'-C-(hydroxymethyl)-4'-thionucleosides as potential inhibitors of HIV", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1783-1788.
- <sup>295</sup> H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, B. Bennua, "Nucleoside syntheses, XII; Nucleoside synthesis with trimethyl silyl triflate and perchlorate as a catalyst", *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234-1255.
- <sup>296</sup> V. Shukla, S. Mishra, G. Watal, K. Misra, "Design, development and synthesis of a novel labeled PNA monomer incorporated in DNA-hexamer to act as a hybridization probe by FRET", *IJC-B* **2005**, *44B (01)*, 121-129.
- <sup>297</sup> Q. Liu, X. Cai, D. Yang, Y. Chen, Y. Wang, L. Shao, M.-W. Wang, "Cycloalkane analogues of simefungin as EHMT1/2 inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4579-4594.
- <sup>298</sup> T. Nasr, Y. Taniguchi, S. Sasaki, "Synthesis of 1'-phenyl substituted nucleoside analogues", *Heterocycles* **2007**, *71*, 2659-2668.

- <sup>299</sup> M. Okabe R. Chu, G. B. Zenchoff, „Synthesis of 1- $\beta$ -2,3-dideoxy-2-fluoro-D-threopentofuranosyl)cytosine (F-ddC). A promising agent for the treatment of acquired immune deficiency syndrome”, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4392-4397.
- <sup>300</sup> A. Claraz, “N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide”, *Synlett* **2013**, *24*, 0657-0658.
- <sup>301</sup> J. Sun, Y. Dou, H. Ding, R. Yang, Q. Sun, Q. Xiao, “First total synthesis of a naturally occurring iodinated 5'-deoxyxylofuranosyl marine nucleoside”, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 881-889.
- <sup>302</sup> D. Critch, M. Patel, “On the nitrile effect in L-rhamnopyranosylation”, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1461-1475.
- <sup>303</sup> A. V. Demchenko, “1,2-*cis* O-glycosylation methods, strategies, principles”, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 35-79.
- <sup>304</sup> K. Fukase, I. Kinoshita, T. Kanoh, Y. Nakai, A. Hasuoka, S. Kusumoto, “A novel method for stereoselective glycosidation with thioglycosides: Promotion by hypervalent iodine reagents prepared from PhIO and various acids”, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3897-3904.
- <sup>305</sup> S. Manabe, Y. Ito, T. Ogawa, “Solvent effects in glycosylation reaction on polymer support”, *Synlett* **1998**, *6*, 628-630.
- <sup>306</sup> R. R. Schmidt, J. C. Castro-Palomino, O. Retz, “New aspects of glycoside bond formation”, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 729-744.
- <sup>307</sup> G. Mugunthan, D. Sriram, P. Yogeeswari, K. P. R. Kartha, „Synthesis and biological evaluation of sugar-derived chiral nitroimidazoles as potential antimycobacterial agents”, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1760-1766.
- <sup>308</sup> C.-W. Lin, S.-W. Liu, D.-R. Hou, “Formation of tetrahydrofurans *via* a 5-*endo-tet* cyclization of aziridines – synthesis of (-)-pachastrissamine”, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5292-5299.
- <sup>309</sup> M. G. Finn, K. B. Sharpless, “Mechanism of asymmetric epoxidation. 2. Catalyst structure”, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126.
- <sup>310</sup> R. M. Hanson, K. B. Sharpless, “Procedure for the catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols in the presence of molecular sieves”, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- <sup>311</sup> V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, „Kinetic resolution of racemic allylic alcohols by enantioselective epoxidation. A route to substances of absolute enantiomeric purity?”, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240.
- <sup>312</sup> E. S. Gould, R. R. Hiatt, K. C. Irwin, “Metal ion catalysis of oxygen transfer reactions. I. Vanadium catalysis of the epoxidation of cyclohexane”, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4573-4579.

- <sup>313</sup> T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi, „Vanadium-catalyzed epoxidation of cyclic allylic alcohols. Stereoselectivity and stereocontrol mechanism”, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159-169.
- <sup>314</sup> M. T. Crimmins, K. Chaudhary, “Titanium Enolates of thiazolidinethione chiral auxiliaries: Versatile tools for asymmetric aldol additions”, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777.
- <sup>315</sup> D. A. Evans, “Contrasteric carboxamide hydrolysis with lithium hydroperoxide”, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144.
- <sup>316</sup> D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, “Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -substituted carboxylic acid derivatives”, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- <sup>317</sup> S. Nahm, S. M. Weinreb, „*N*-methoxy-*N*-methyamides as effective acylating agents”, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- <sup>318</sup> J.-A. Funel, J. Prunet, “Enyne versus diene RCM in the synthesis of cyclopentene derivatives toward the ring of FR182877”, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555-4558.
- <sup>319</sup> M. Yun, H. R. Moon, H. O. Kim, W. J. Choi, Y.-C. Kim, C.-S. Park, L. S. Jeong, “A highly efficient synthesis of unnatural L-sugars from D-ribose”, *Tetrahedron* **2005**, *46*, 5903-5905.
- <sup>320</sup> T. Shimizu, K. Osako, T. Nakata, „Efficient method for preparation of *N*-methoxy-*N*-methyl amides by reaction of lactones or esters with  $\text{Me}_2\text{AlCl}\cdot\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$ ”, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685-2688.
- <sup>321</sup> C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, “A stereoselective total synthesis of the guaiazulenic sesquiterpenoids  $\alpha$ -bulnesene and bulnesol”, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757.
- <sup>322</sup> K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, “On the selectivity of deprotection of benzyl, MPM (4-methoxybenzyl), and DMPM (3,4-dimethoxybenzyl) protecting groups for hydroxy functions”, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021-3028.
- <sup>323</sup> J. L. Marco, J. A. Hueso-Rodríguez, “Synthesis of optically pure 1-(3-furyl)-1,2-dihydroxyethane derivatives”, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2459-2462.
- <sup>324</sup> R. Kuhn, I. Löw, H. Trischmann, „Die Konstitution der Lycotetraose“, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 203-218.
- <sup>325</sup> P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, „A useful application of benzyl trichloroacetimidate for the benzylation of alcohols”, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619-1624.
- <sup>326</sup> G. Gumina, G.-Y. Song, C. K. Chu, “L-Nucleosides as chemotherapeutic agents”, *FEMS Microbiol. Lett.* **2001**, *202*, 9-15.
- <sup>327</sup> W. Kinzy, R. R. Schmidt, “Application of the trichloroacetimidate method to the synthesis of glycopeptides of the mucin type containing a  $\beta$ -D-Glyp-(1 $\rightarrow$ 3)-D-GalpNAc unit”, *Carbohydr. Res.* **1987**, *166*, 265-276.

- <sup>328</sup> C. S. Stauffer, A. Datta, "Synthetic studies on amipurimycin: Total synthesis of a thymine nucleoside analogue", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4166-4176.
- <sup>329</sup> B. Wegemann, R. R. Schmidt, „The Application of the trichloroacetimidate method to the synthesis of  $\alpha$ -D-gluco- and  $\alpha$ -D-galactopyranosides", *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 357-375.
- <sup>330</sup> B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem, *Glycoscience*, 2<sup>nd</sup> ed., S. 452-524, Springer, Berlin **2008**.
- <sup>331</sup> J. Eames, H. J. Mitchell, A. Nelson, P. O'Brian, S. Warren, P. Wyatt, "An efficient protocol for Sharpless-style racemic dihydroxylation", *J. Chem. Soc.* **1999**, 1095-1103.
- <sup>332</sup> M. H. Junttila, O. O. E. Hormi, "Methanesulfonamide a cosolvent and a general acid catalyst in Sharpless asymmetric dihydroxylations", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038-3047.
- <sup>333</sup> G.V.N. Sharma, K. Laxma Reddy, P. Sree Lakshmi, P. R. Krishna, "An efficient protocol for the preparation of MOM ethers and their deprotection using zirconium(IV) chloride", *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 9229-9232.
- <sup>334</sup> C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, „Osmium-catalyzed dihydroxylation of olefins using dioxygen or air as the terminal oxidant", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10289-10297.
- <sup>335</sup> C. Döbler, G. Mehlretter, M. Beller, "Atom-efficient oxidation of alkenes with molecular oxygen: Synthesis of diols", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3026-3028.
- <sup>336</sup> M. A. Andersen, R. Eppe, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, "A new approach to osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation and aminohydroxylation of olefins", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 490-493.
- <sup>337</sup> H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, „Catalytic asymmetric dihydroxylation", *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- <sup>338</sup> E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, „Asymmetric Dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- <sup>339</sup> E. Erdik, D. Kahya, „Kinetic role of *tert*-amines in the osmium tetroxide catalyzed trimethylamine *N*-oxide dihydroxylation of cyclohexene", *Int. J. Chem. Kin.* **1997**, *29*, 359-366.
- <sup>340</sup> T. D. Penning, S. W. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Miyashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, "Improved procedure for the reduction of *N*-acyloxazolidinones", *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307-312.
- <sup>341</sup> A. N. Lowell, M. D. DeMars, S. D. Slocum, F. Yu, K. Anand, J. A. Chemler, N. Korakavi, J. K. Priessnitz, S. R. Park, A. A. Koch, P. J. Schultz, D. H. Sherman, "Chemoenzymatic total synthesis and structural diversification of tylactone-based macrolide antibiotics through late-

stage polyketide assembly, tailoring, and C-H functionalization”, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* 7913.

<sup>342</sup> Y. Wu, J.-H. Huang, X. Shen, Q. Hu, C.-J. Tang, L. Li, „Facile cleavage of triethylsilyl (TES) ethers using *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) without affecting *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) ethers”, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141-2144.

<sup>343</sup> A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, „Selective oxidation of primary silyl ethers and its application to the synthesis of natural products”, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161-5164.

<sup>344</sup> L. R. Subbaraman, J. Subbaraman, E. J. Behrman, „Studies on the formation and hydrolysis of osmate(VI) esters”, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2621-2627.

<sup>345</sup> R. Criegee, B. Marchand, H. Wannowius, “Zur Kenntnis der organischen Osmiumverbindungen“, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 99-133.

<sup>346</sup> M. M. Heravi, V. Zadsirjan, M. Esfandyari, T. B. Lashaki, „Applications of Sharpless asymmetric dihydroxylation in the total synthesis of natural products”, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 987-1043.

<sup>347</sup> P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, “Osmium-catalyzed dihydroxylation of olefins in acidic media: old processes, new tricks”, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421-433.

<sup>348</sup> V. Dimakos, M. S. Taylor, “Site-selective functionalization of hydroxyl groups in carbohydrate derivatives”, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11457-11517.

<sup>349</sup> E. J. Corey, A. Palani, “A method for the selective oxidation of 1,4-diols to lactols”, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485-3488.

<sup>350</sup> E. J. Corey, A. Palani, “A mechanistic model for the selective oxidation of 1,4-diols to  $\gamma$ -lactols by *o*-iodoxybenzoic acid”, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7945-7948.

<sup>351</sup> S. D. Meyer, S. L. Schreiber, “Acceleration of the Dess-Martin oxidation by water”, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.

<sup>352</sup> J. M. Bueno, J. M. Coterón, J. L. Chiara, A. Fernández-Mayoralas, J. M. Fiandor, N. Valle, “Stereoselective synthesis of the antifungal GM222712”, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4379-4382.

<sup>353</sup> K. Omura, D. Swern, “Oxidation of alcohols by “activated” dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study”, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

<sup>354</sup> C. M. Afonso, M. T. Barros, C. D. Maycock, “The reactivity of silyl ethers to the Swern reagent”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, *6*, 1221.

<sup>355</sup> D. T. Hurst, A. G. McInnes, “The alcoholysis of trialkoxysilanes: Part II. The preparation and chemistry of methyl-2,3,4-tri-*O*-trimethylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside”, *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2004.

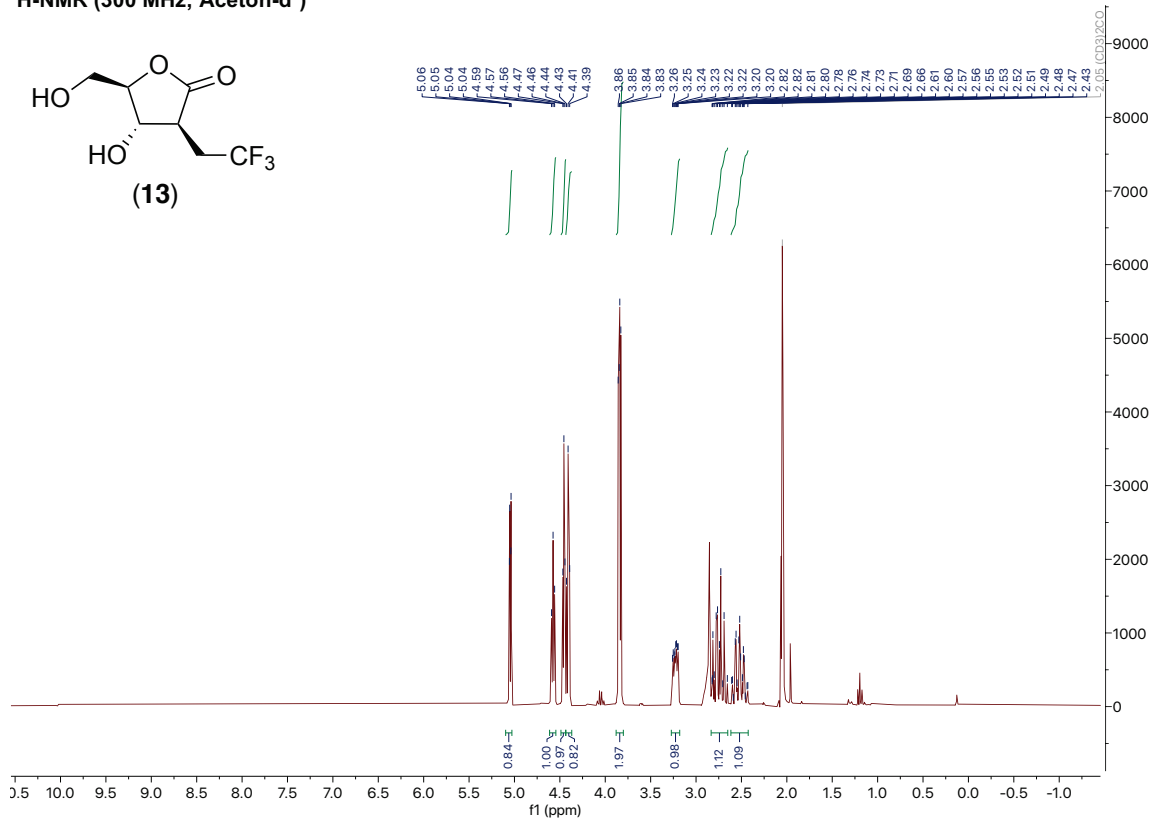
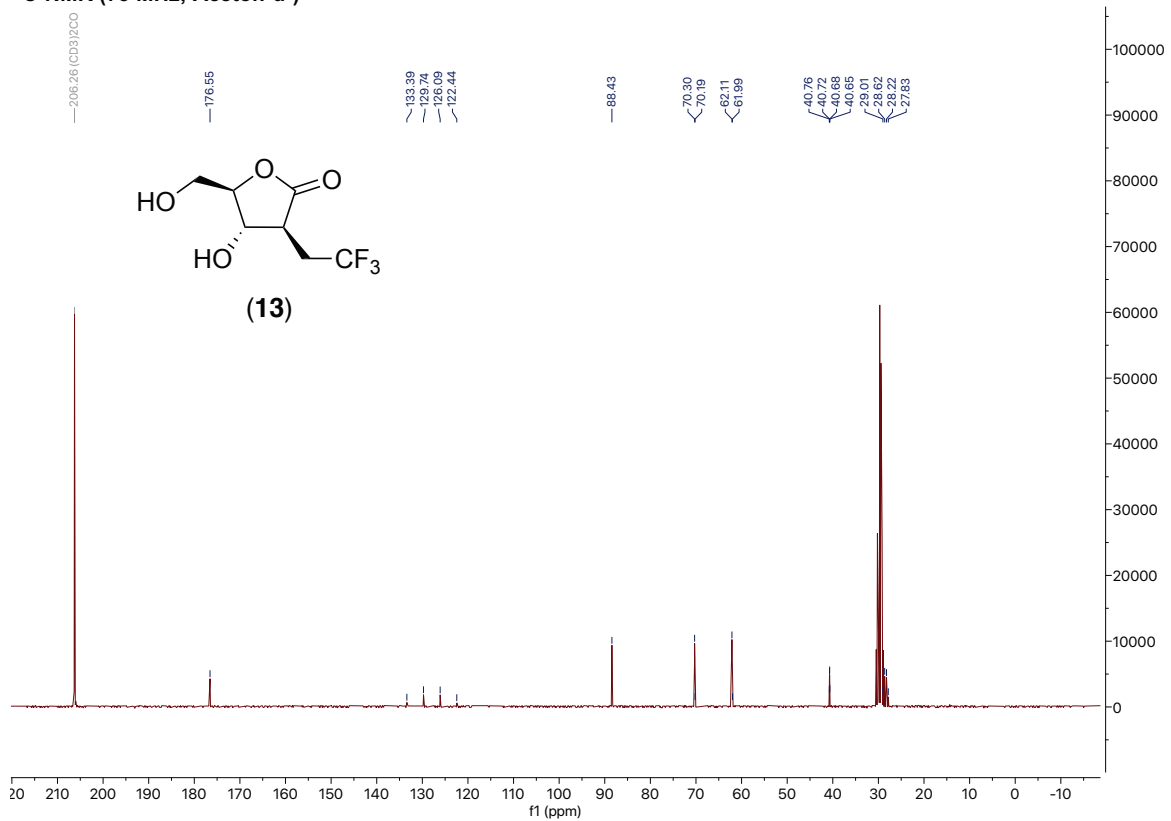
- <sup>356</sup> J. Feixas, A. Capdevilla, A. Guerrero, "Utilization of neutral alumina as a mild reagent for the selective cleavage of primary and secondary silyl ethers", *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8539.
- <sup>357</sup> H. Fujioka, Y. Minamitsuji, O. Kubo, K. Senami, T. Maegawa, „The reaction of acetal-type protective groups in combination with TMSOTf and 2,2'-bipyridyl; mild and chemoselective deprotection and direct conversion to other protective groups", *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2949-2960.
- <sup>358</sup> J. Gervay-Hague, "Taming the reactivity of glycosyl iodides to achieve stereoselective glycosidationen", *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 35-47.
- <sup>359</sup> J. H. Han, Y. E. Kwon, J.-H. Sohn, D. H. Ryu, „A facile method for the rapid and selective deprotection of methoxymethyl (MOM) ethers", *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673-1677.
- <sup>360</sup> S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, J. H. Park, "Selective cleavage of acetal-type ethers with magnesium bromide and butyl mercaptan in diethyl ether", *Synlett* **1991**, *3*, 183-184.
- <sup>361</sup> L. N. Mander, R. J. Thompson, "Total synthesis of sordaricin", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654-1670.
- <sup>362</sup> E. J. Corey, D. H. Hua, B.-C. Pan, S. P. Seitz, "Total synthesis of aplasmomycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818-6820.
- <sup>363</sup> L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, "Synthetic studies on spinosyn A. Convenient enantioselective construction of a suitably functionalized *trans,anti,cis*-decahydro-as-indacene intermediate via [3.3] sigmatropy and double configurational inversion", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1271-1274.
- <sup>364</sup> R. S. Venkat, R. S. Jagadeeshwar, K. U. Sampath, R. J. Madhusudana, „Highly efficient and convenient deprotection of methoxymethyl ethers and esters using bismuth triflate in an aqueous media", *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1038-1039.
- <sup>365</sup> H. Seto, L. N. Mander, „A refined method for the removal of the methoxymethyl (MOM) protecting group for carbinols with acidic ion-exchange resin", *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2823-2828.
- <sup>366</sup> R. B. Woodward *et al.*, „Asymmetric total synthesis of erythromycin. 1. Synthesis of an erythronolide A seco acid derivative via asymmetric induction", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.
- <sup>367</sup> M. P. Bosch, I. Petschen, A. Guerrero, „A direct, straightforward conversion of methoxymethyl ethers into acetates", *Synthesis* **2000**, *2*, 300-304.
- <sup>368</sup> H. Miyake, T. Tsumura, M. Sasaki, "Simple chemoselective deprotection of acetal type protecting groups under neutral conditions", *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7213-7215.
- <sup>369</sup> P. Naus, O. Caletková, P. Perliková, L. P. Slavetínská, E. Tloustova, J. Hodek, J. Weber, P. Dzubak, M. Hajduch, M. Hocek, "Synthesis and biological profiling of 6- or 7-(het)aryl-7-deazapurine 4'-C-methylribonucleosides", *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7422-7438.

- <sup>370</sup> S. W. Kshirsagar, M. S. Deshpande, S. P. Sonawane, G. C. Maikap, M. K. Gurjar, „Simple modification to obtain high quality fludarabine”, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 840-842.
- <sup>371</sup> N. Ikemoto, S. L. Schreiber, “Total synthesis of (-)-hikizimycin employing strategy of two-directional chain synthesis”, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524-2536.
- <sup>372</sup> E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, “Reductive deprotection of allyl, benzyl and sulfonyl substituted alcohols, amines and amides using a naphthalene-catalysed lithiation”, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368.
- <sup>373</sup> D. C. Johnson, T. S. Widlanski, “Facile deprotection of O-Cbz-protected nucleosides by hydrogenolysis: An alternative to O-benzyl ether-protected nucleosides”, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4643-3646.
- <sup>374</sup> S. Pétursson, “Protecting groups in carbohydrate chemistry”, *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 1297-1303.
- <sup>375</sup> P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, “Preparation, structure, derivatization and NMR data of cyclohexane-1,2-diacetal protected carbohydrates”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 351-364.
- <sup>376</sup> H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, „Acid-catalysed benzylation and allylation by alkyl trichloroacetimidates”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2247-2250.
- <sup>377</sup> P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, „A useful application of benzyl trichloroacetimidate for the benzylation of alcohols”, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619-1624.
- <sup>378</sup> R. T. LaLonde, C. B. Davis, “Triamides prepared by the diacylation of amides”, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 771-774.
- <sup>379</sup> N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, „A new selective method of oxidation. The conversion of alkyl halides and alkyl tosylates to aldehydes”, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113-4114.
- <sup>380</sup> J. P. Issa, C. S. Bennett, “A reagent-controlled S<sub>N</sub>2-glycosylation for the direct synthesis of β-linked 2-deoxy-sugars”, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5740-5744.
- <sup>381</sup> A. Kafle, J. Liu, L. Cui, “Controlling stereoselectivity of glycosylation via solvent effects”, *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 894-901.
- <sup>382</sup> H. Satoh, H. S. Hansen, S. Manabe, W. F. van Gunsteren, P. H. Hünenberger, „Theoretical investigation of solvent effects on glycosylation reactions: stereoselectivity controlled by preferential conformations of the intermediate oxacarbenium-counterion complex”, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1783-1797.
- <sup>383</sup> M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello, A. Iadonisi, “Facile cleavage of carbohydrate benzyl ethers and benzylidene acetals using NaBrO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> reagent under two-phase conditions”, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439-8441.

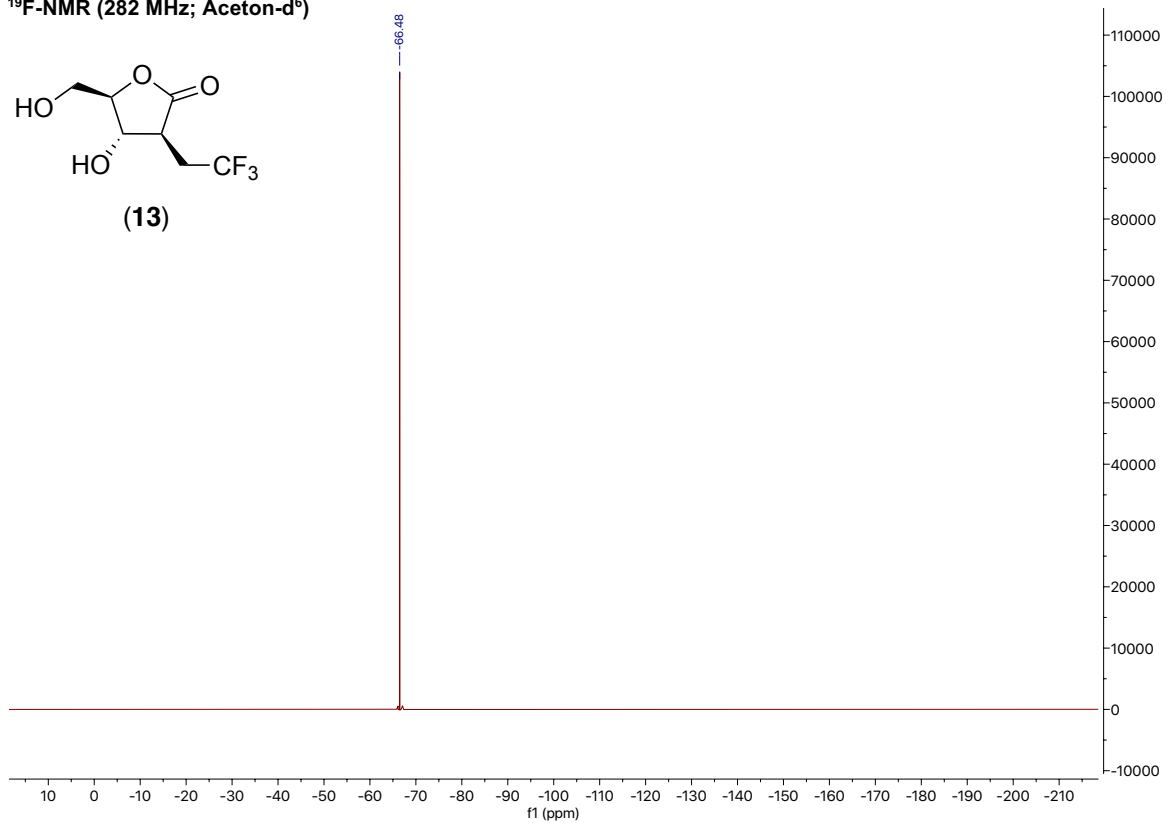
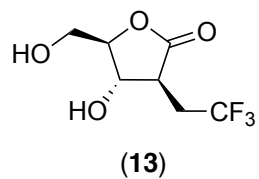
- <sup>384</sup> R. Kierzek, H. Ito, R. Bhatt, K. Itakura, „Selective N-deacylation of N,O-protected nucleosides by zinc bromide”, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3761-3764.
- <sup>385</sup> R. E. Johnson, J. J. Bogojeski, M. J. Damha, “An evaluation of selective deprotection conditions for the synthesis of RNA on a light labile solid support”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2146-2149.
- <sup>386</sup> M. Gupta, V. Nair, “Facile chemoenzymatic synthesis of the potent antiviral compound 2-acetylinosine”, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1165-1167.
- <sup>387</sup> C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, “Stereoselective total synthesis of the guaiazulenic sesquiterpenoids  $\alpha$ -bulnesene and bulnesol”, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1746-1757.
- <sup>388</sup> C. Murali, M. S. Shshidar, C. S. Gopinath, “Hydroxyl group deprotection reactions with Pd(OH)<sub>2</sub>/C: a convenient alternative to hydrogenolysis of benzyl ethers and acid hydrolysis of ketals”, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4149-4155.
- <sup>389</sup> Y. Li, „More efficient palladium catalyst for hydrogenolysis of benzyl groups”, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 925-928.
- <sup>390</sup> H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hattori, K. Hirota, “A remarkable solvent effect toward the Pd/C-catalyzed cleavage of silyl ethers”, *Chem. Comm.* **2003**, 5, 654-655.
- <sup>391</sup> H. Sajiki, K. Hirota, „A novel type of PDMC-catalyzed hydrogenation using a catalyst poison: Chemoselective inhibition of the hydrogenolysis for O-benzyl protective group by the addition of a nitrogen-containing base”, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13981-13996.
- <sup>392</sup> B. P. Czech, R. A. Bartsch, „Effect of amines on O-benzyl group hydrogenolysis”, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4076-4078.
- <sup>393</sup> S. W. Kshirsagar, M. S. Deshpande, S. P. Sonawane, G. C. Maikap, „Simple modification to obtain high quality fludarabine”, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 840-842.
- <sup>394</sup> M. J. Robins, R. Zou, Z. Guo, S. F. Wnuk, “Nucleic acid related compounds. 93. A solution for the historic problem of regioselective sugar-base coupling to produce 9-glycosylguanines or 7-glycosylguanines”, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9207-9212.
- <sup>395</sup> R. Zou, M. R. Robins, “High-yield regioselective synthesis of 9-glycosyl guanine nucleosides and analogues via coupling with 2-N-acetyl-6-O-diphenylcarbamoylguanine”, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1436-1437.
- <sup>396</sup> Y.-Y. Yang, W.-B. Yang, C.-F. Teo, C.-H. Lin, “Regioselective deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl ethers by boron trichloride”, *Synlett* **2000**, 11, 1634-1636.
- <sup>397</sup> A. C. Rios, H. T. Yu, Y. Tor, “Hydrolytic fitness of N-glycosyl bonds: Comparing the deglycosylation kinetics of modified, alternative and native nucleosides”, *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, 28, 173-180.

- <sup>398</sup> J. R. Gage, D. A. Evans, "Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary: (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid" *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-82.
- <sup>399</sup> D. A. Evans, A. E. Weber, "Asymmetric glycine enolate aldol reactions: Synthesis of cyclosporin's unusual amino acid, MeBmt" *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.
- <sup>400</sup> H. Erdbrink, E. K. Nyakatura, S. Huhmann, U. I. M. Gerling, D. Lentz, B. Koksche C. Czekelius, "Synthesis of enantiomerically pure (2*S*,3*S*)-5,5,5-trifluoroisoleucine and (2*R*,3*S*)-5,5,5-trifluoro-*allo*-isoleucine", *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2009-2014.
- <sup>401</sup> V. Shukla, S. Mishra, G. Watal, K. Misra, "Design, development and synthesis of a novel labeled PNA monomer incorporated in DNA-hexamer to act as a hybridization probe by FRET" *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry* **2005**, *44*, 121-129.
- <sup>402</sup> Q. Liu, X. Cai, D. Yang, Y. Chen, Y. Wang, L. Shao, M.-W. Wang, "Cycloalkane analogues of sinefungin as EHMT1/2 inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4579-4594.
- <sup>403</sup> K. Nagasawa, Y. Kato, "The preparation of acylated derivatives of 2-amino-6-purinethiol and related compounds" *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1674-1679.
- <sup>404</sup> R. Nery, "Acylation of cytosine by ethyl *N*-hydroxycarbamate and its acyl derivatives and the binding of these agents to nucleic acids and proteins" *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 1860-1865.
- <sup>405</sup> H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, "Selective reductions. 30. Effect of cation and solvent on the reactivity of saline borohydrides for reduction of carboxylic esters. Improved procedures for the conversion of esters to alcohols by metal borohydrides" *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.
- <sup>406</sup> H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, "Acid-catalysed benzylation and allylation by alkyl trichloroacetimidates" *J. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.
- <sup>407</sup> V. Bernat, C. André-Barrès, M. Baltas, N. Saffon, H. Vial, "Synthesis of antimalarial G-factors endoperoxides: relevant evidence of the formation of a biradical during the autoxidation step" *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9216-9224.
- <sup>408</sup> C. Li, W. Li, J. Wang, "Gold(I)-catalyzed arylmethylation of terminal alkynes" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533-2535.

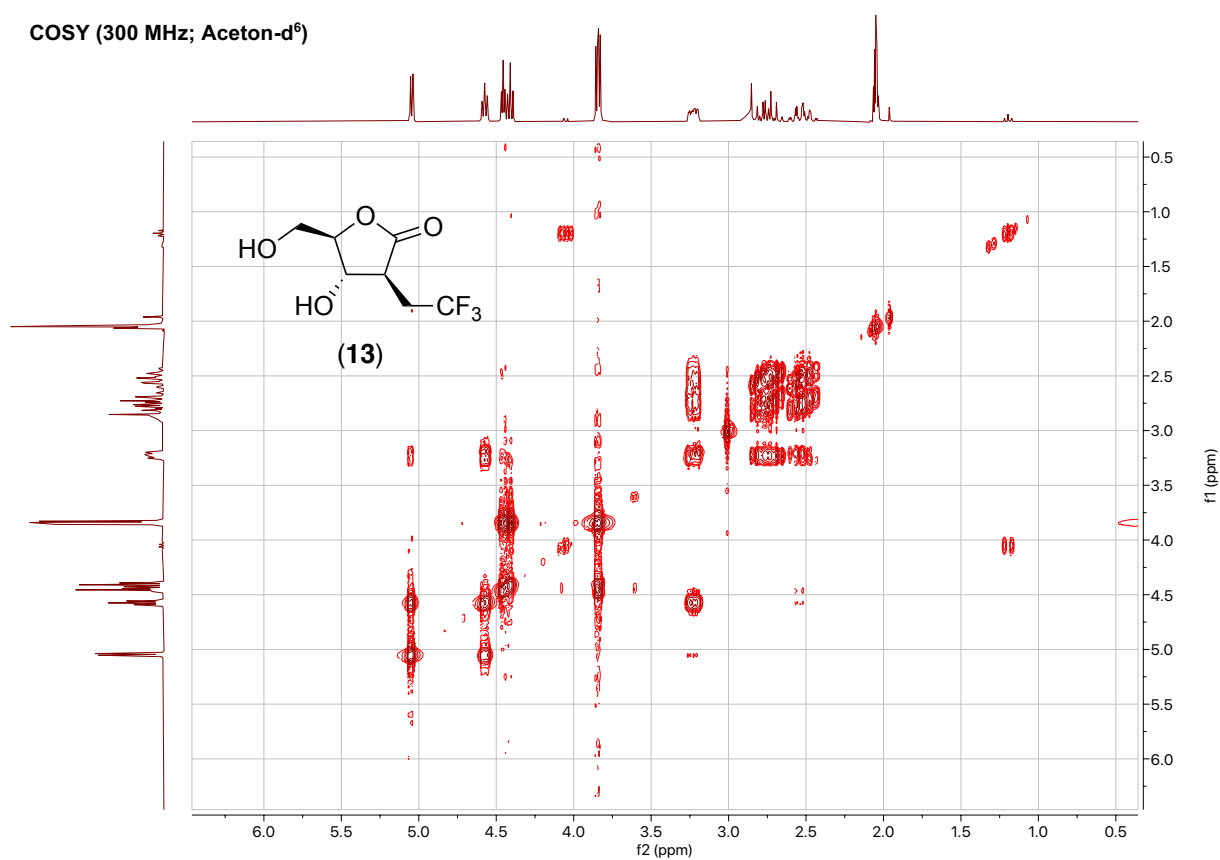
## 9. Spektroskopischer Anhang

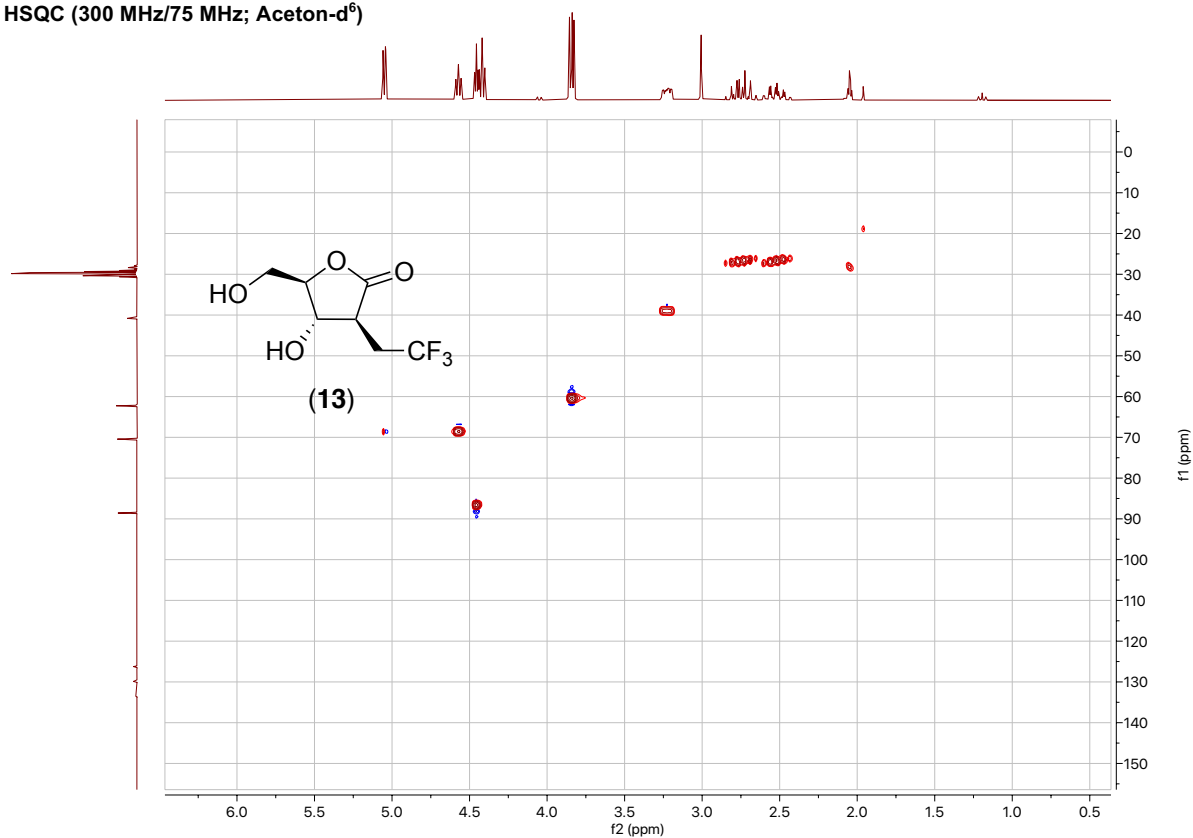
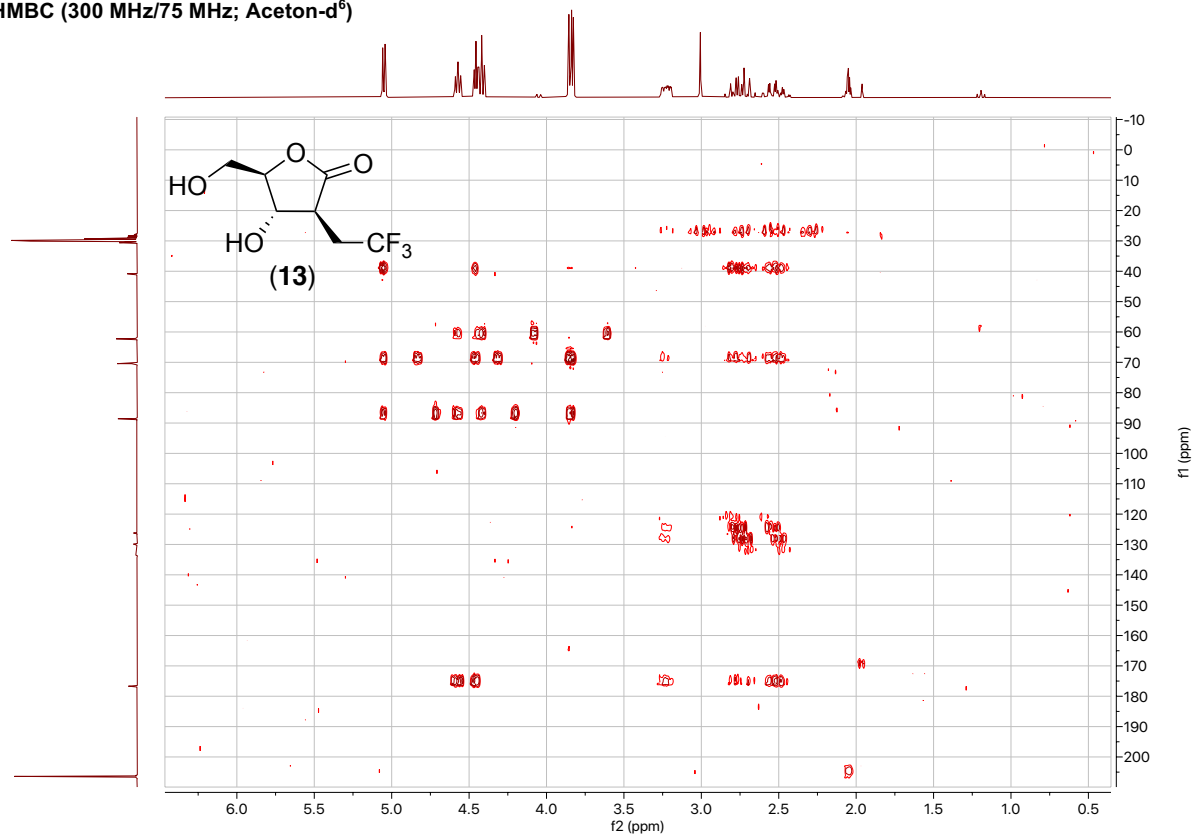
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



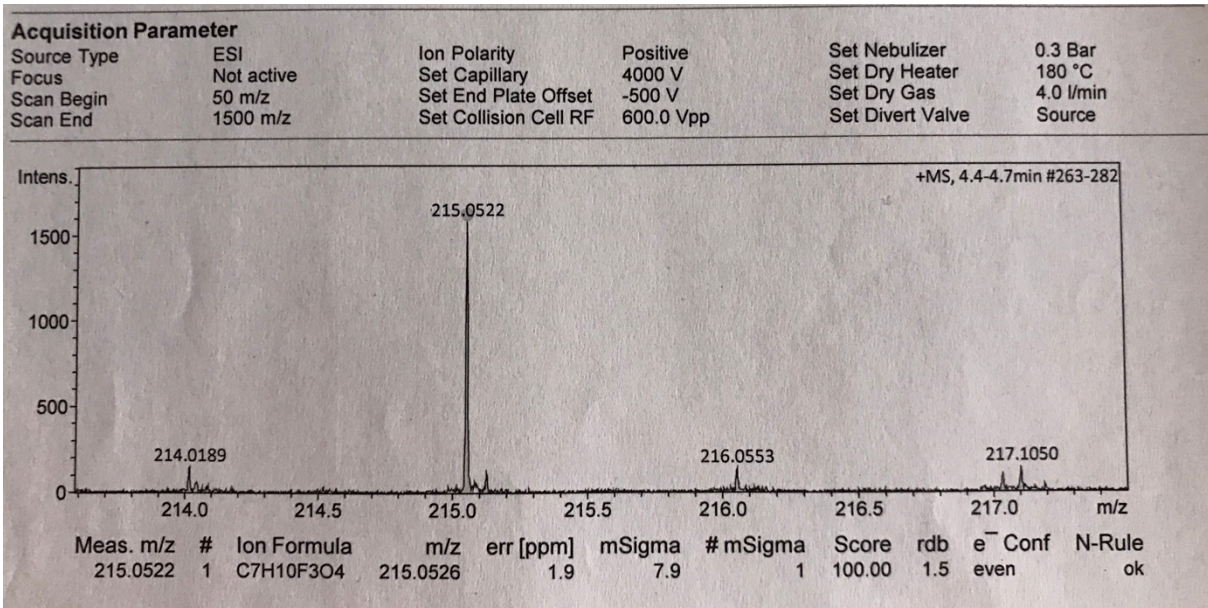
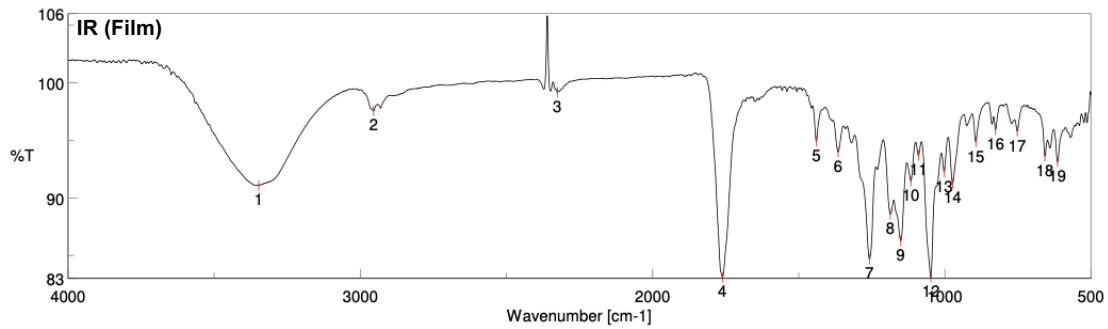
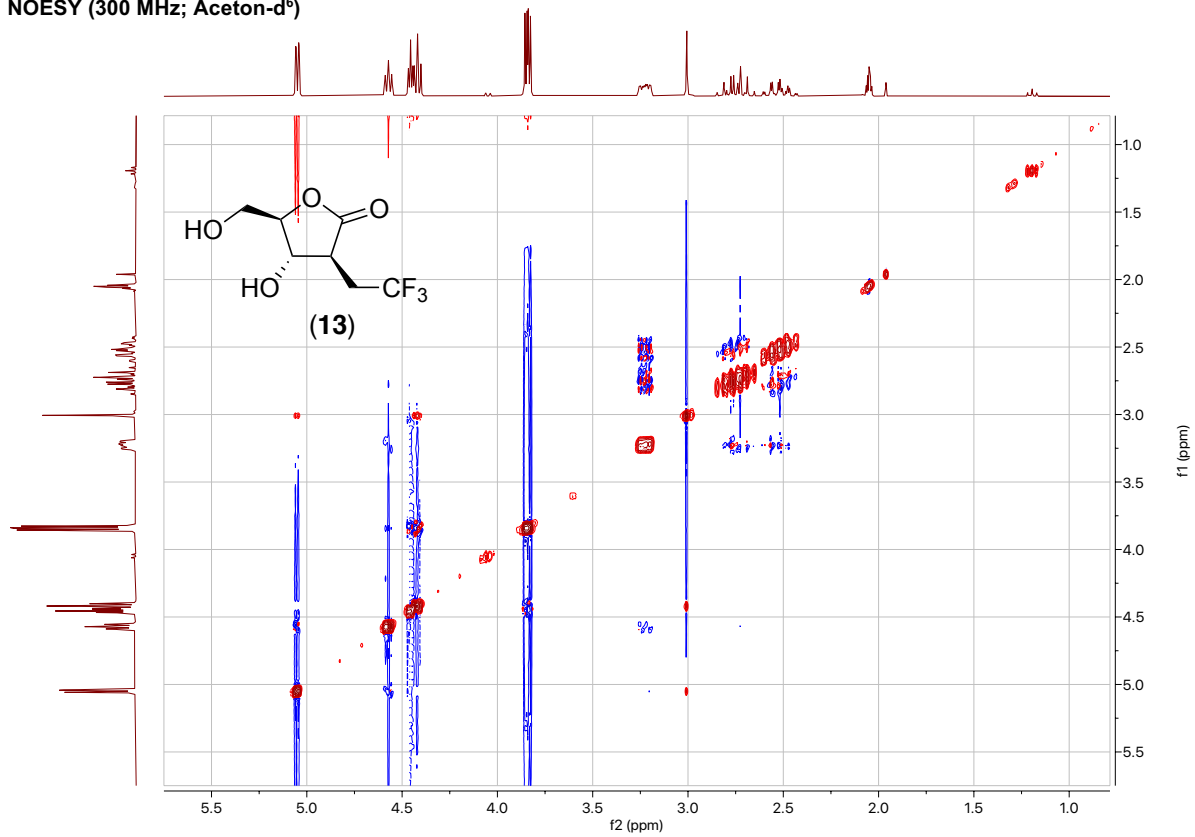
COSY (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



HSQC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)HMBC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

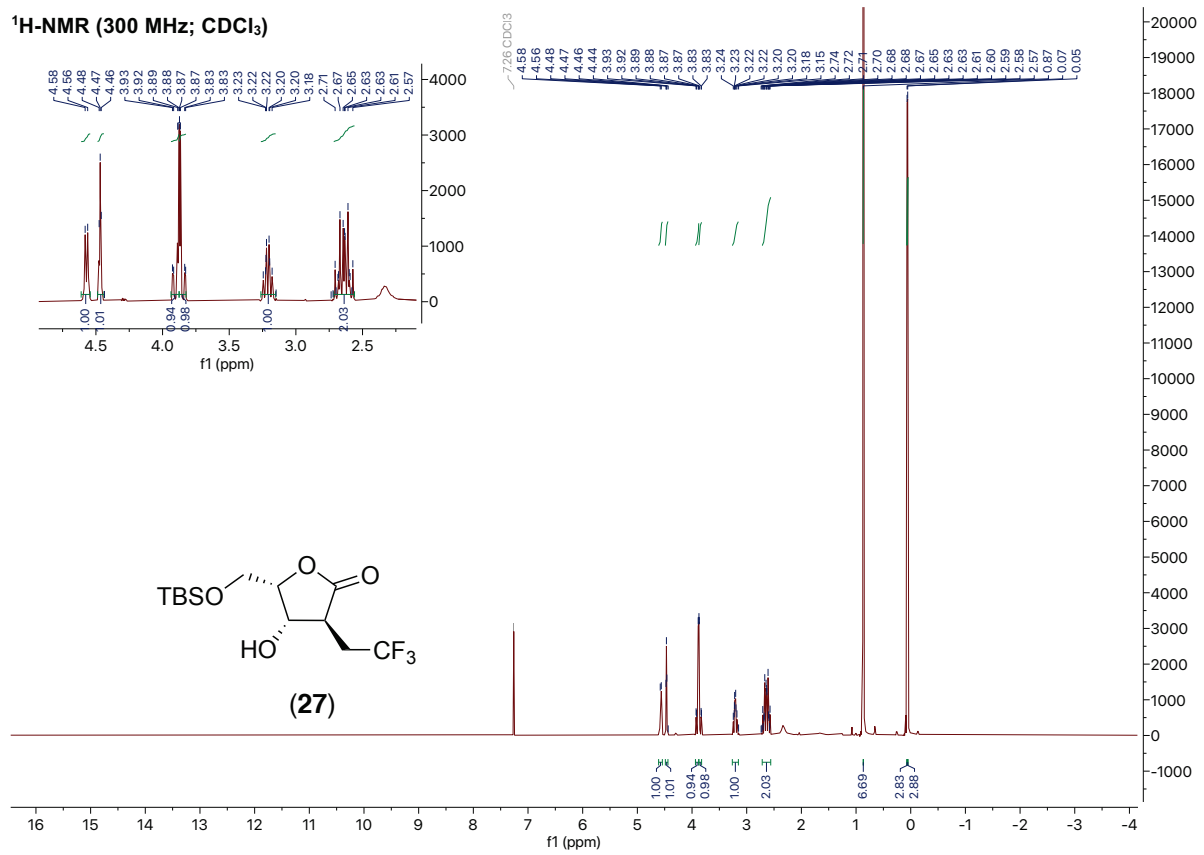
# 9. Spektroskopischer Anhang

NOESY (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

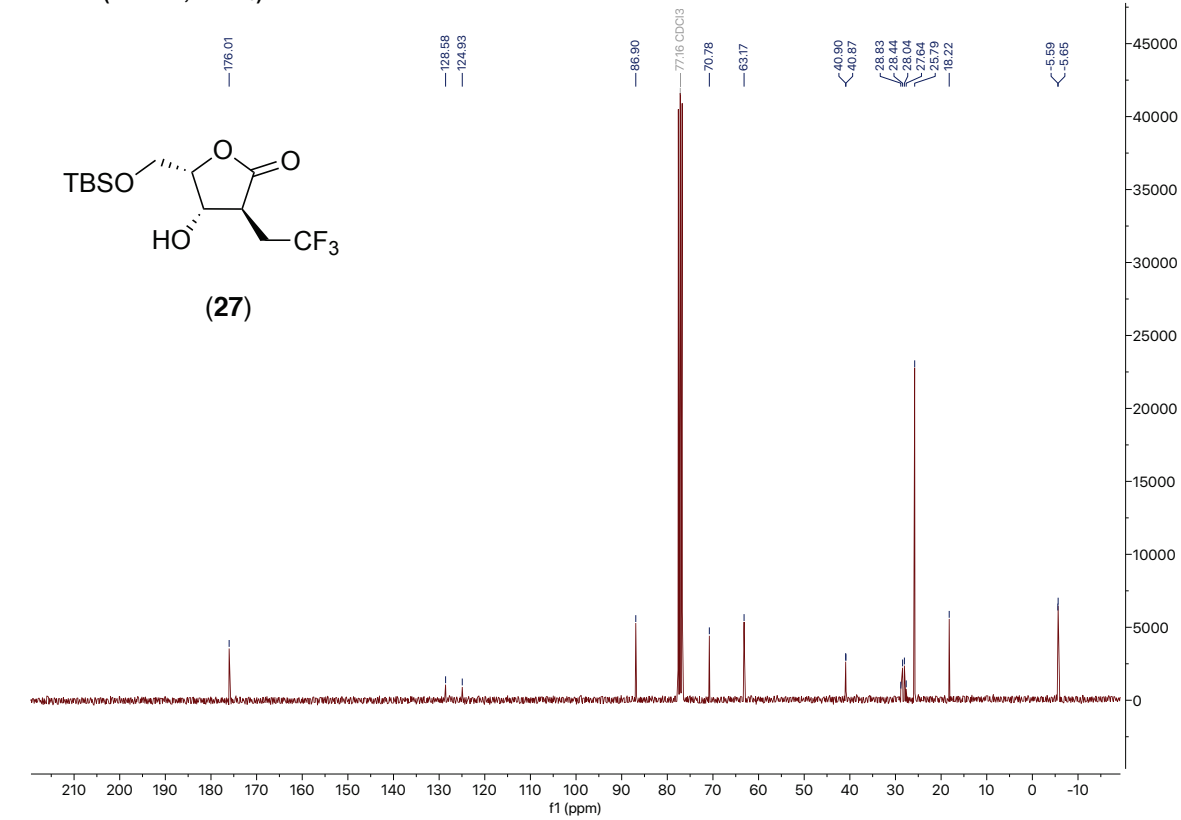


# 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

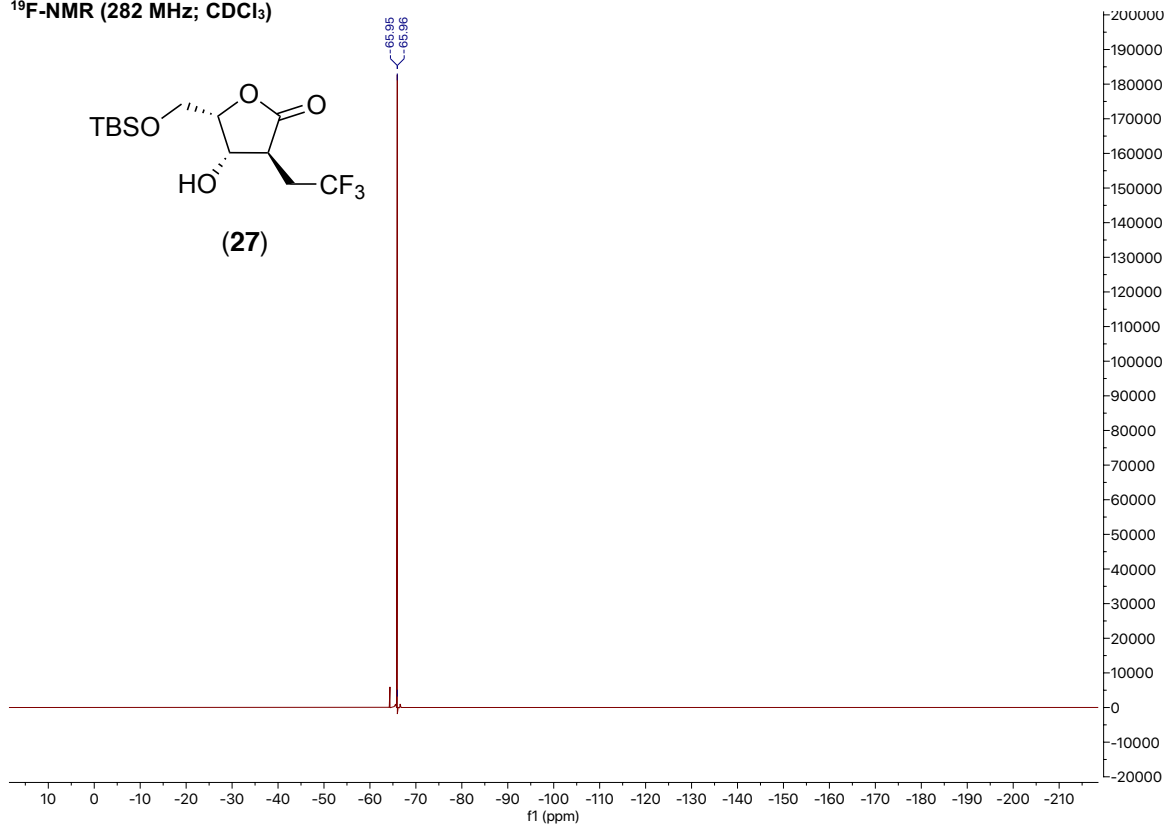
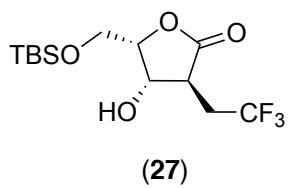


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

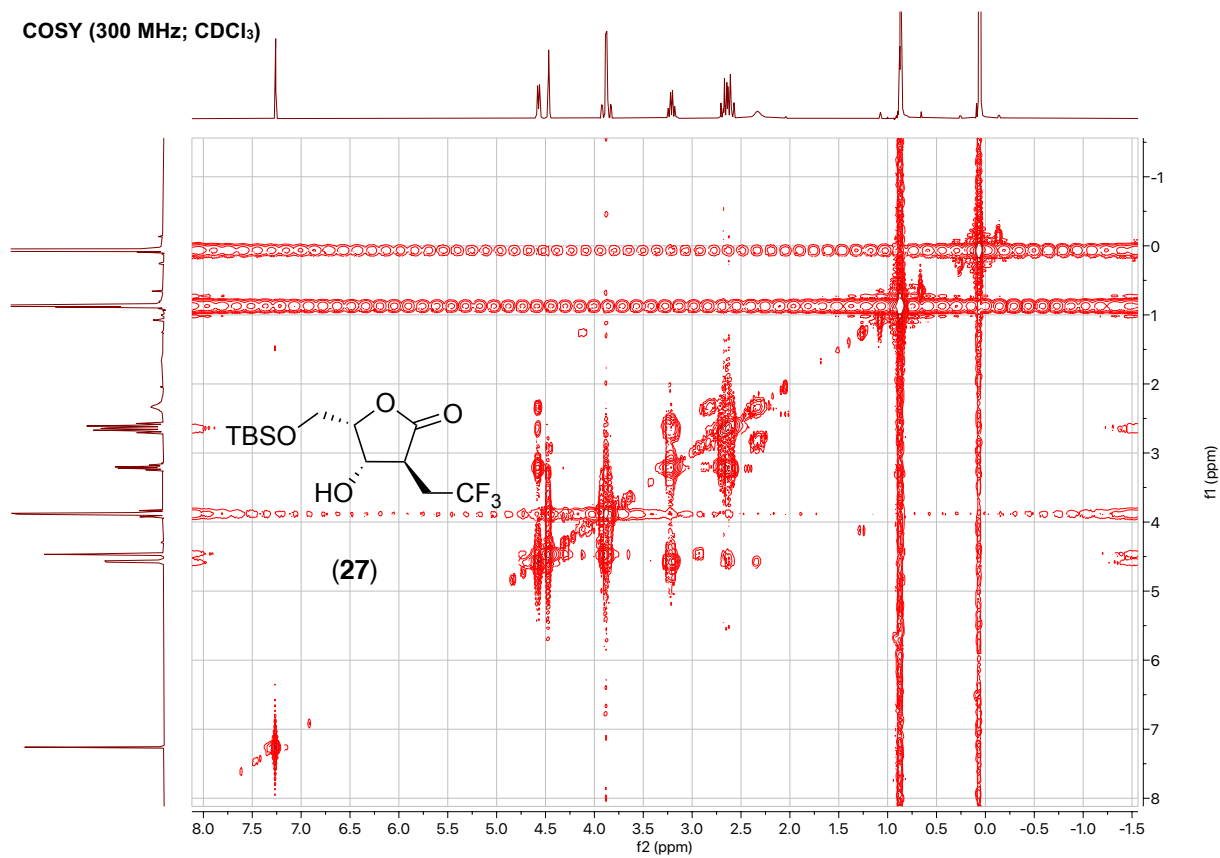


## 9. Spektroskopischer Anhang

$^{19}\text{F}$ -NMR (282 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

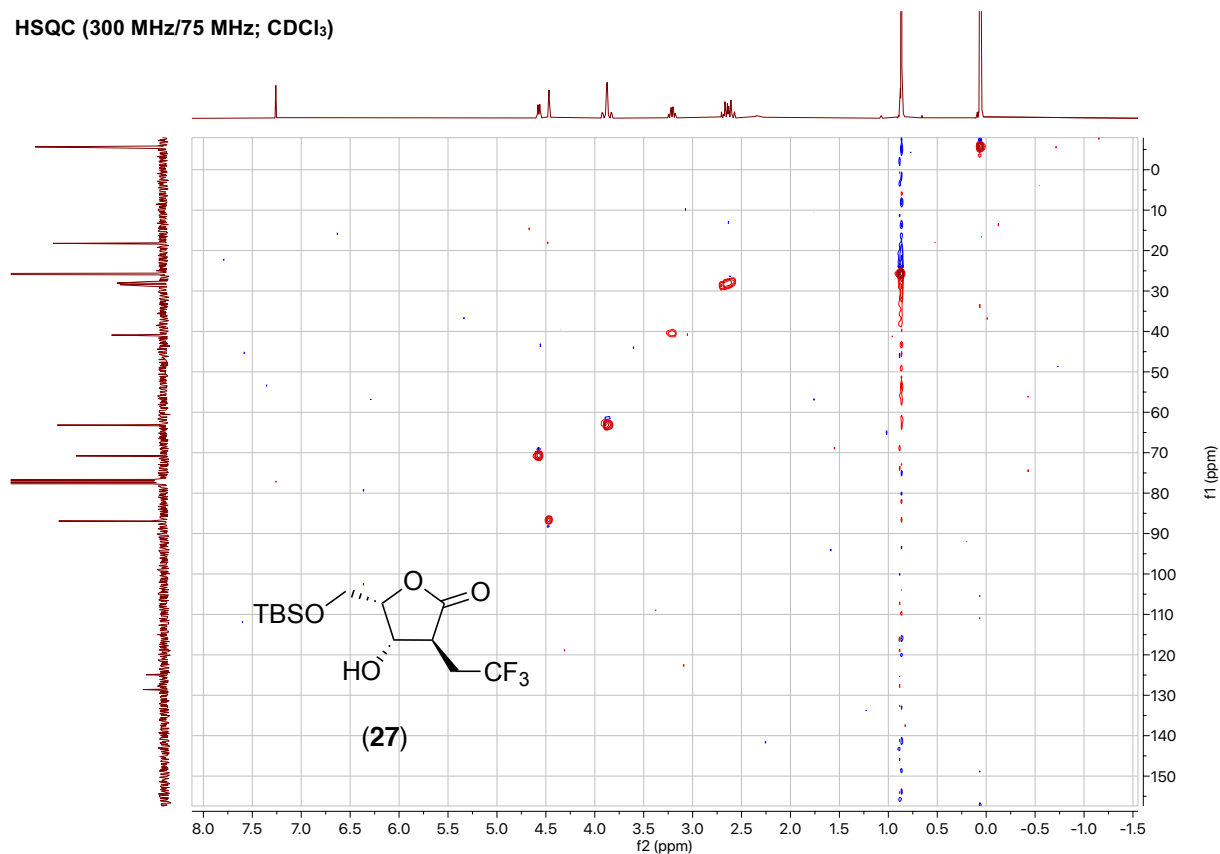


COSY (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

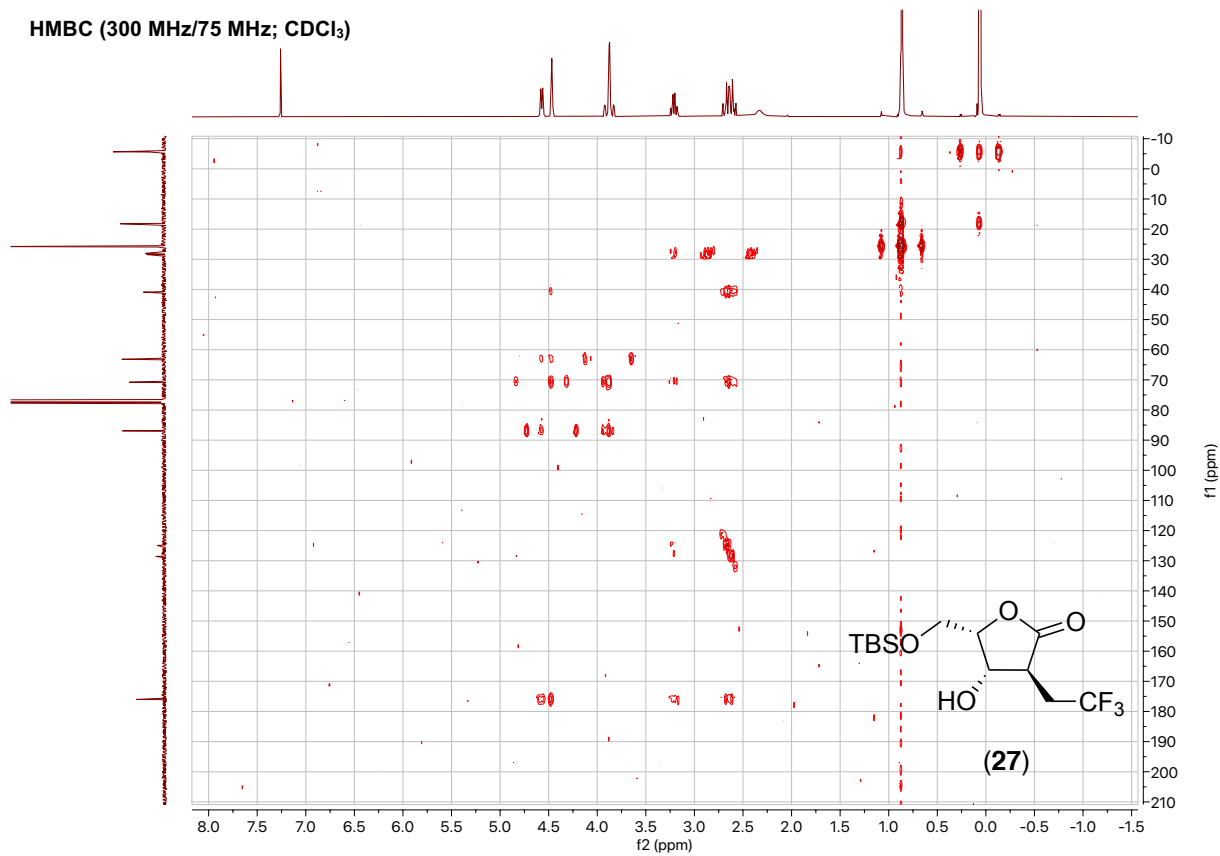


## 9. Spektroskopischer Anhang

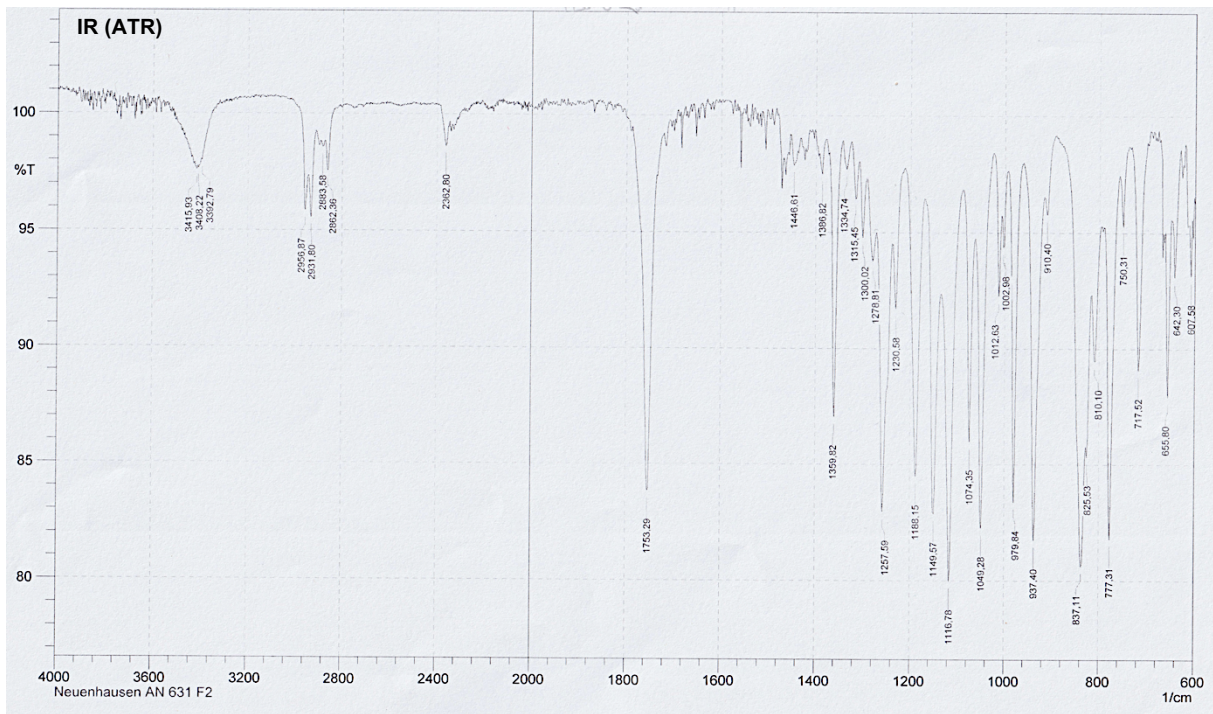
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

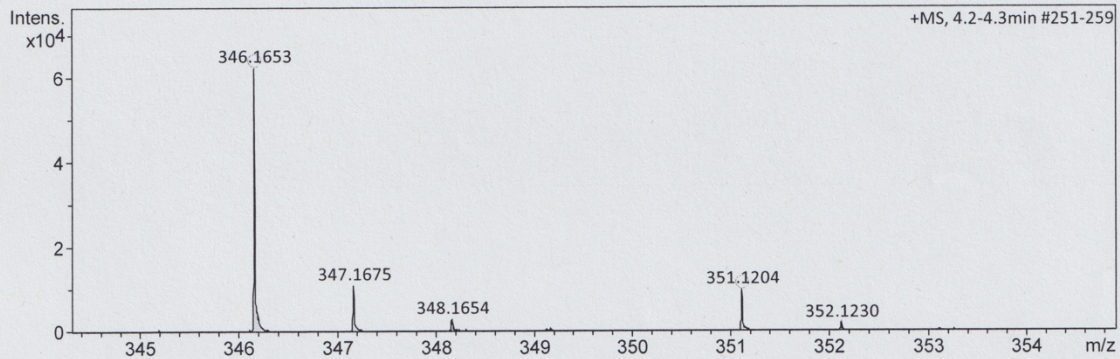


## 9. Spektroskopischer Anhang



### Acquisition Parameter

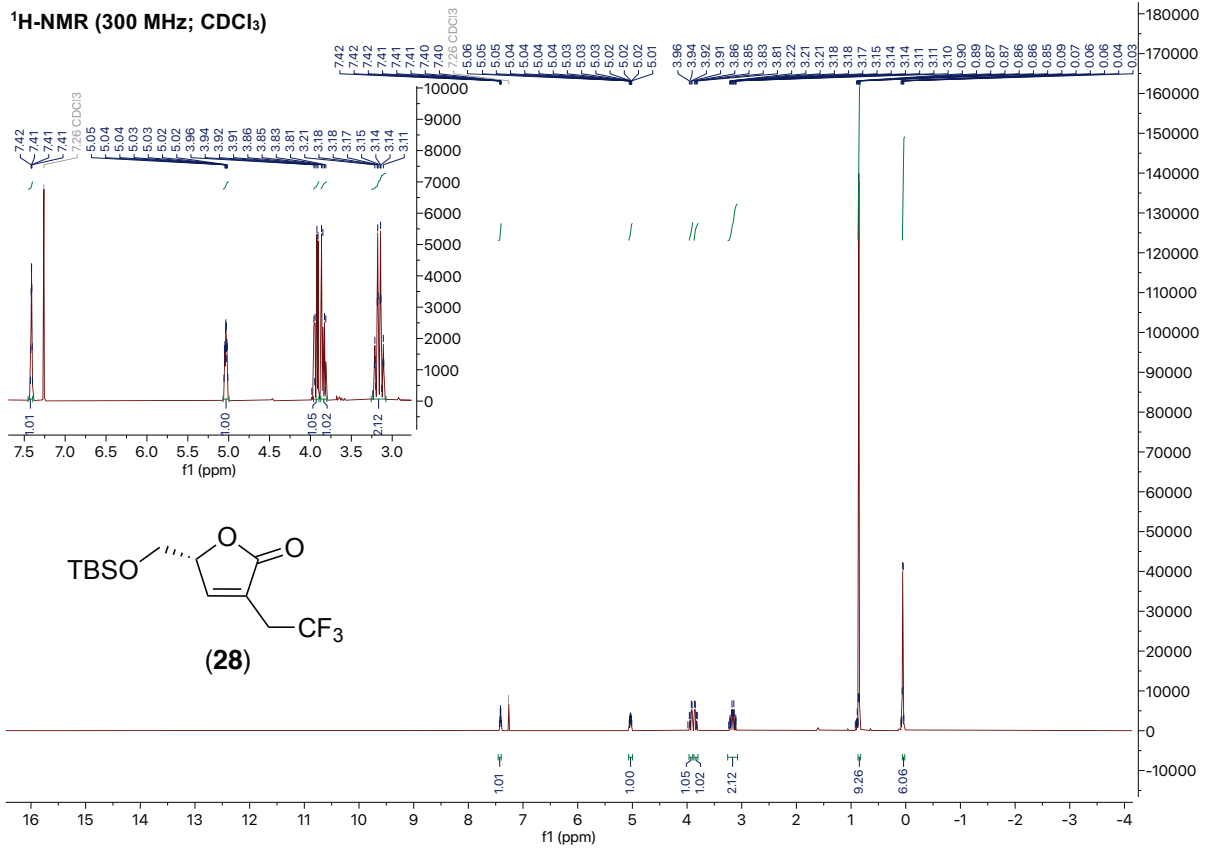
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



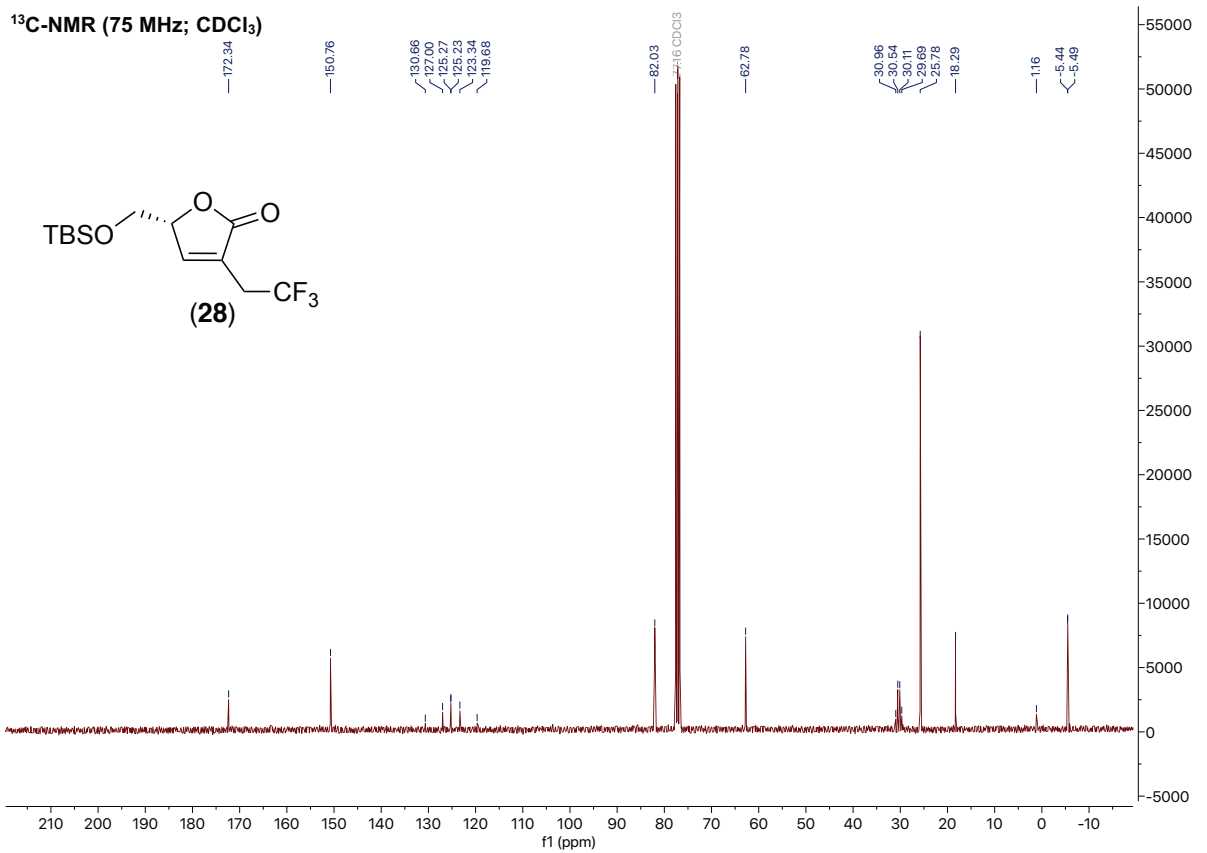
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
346.1653	1	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> Si	346.1656	0.8	14.2	1	100.00	0.5	even	ok
	2	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> Si	346.1669	4.6	24.6	2	37.98	5.5	even	ok
351.1204	1	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> Si	351.1210	1.6	12.9	1	100.00	1.5	even	ok
	2	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> NaSi	351.1223	5.5	22.7	2	35.69	6.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**

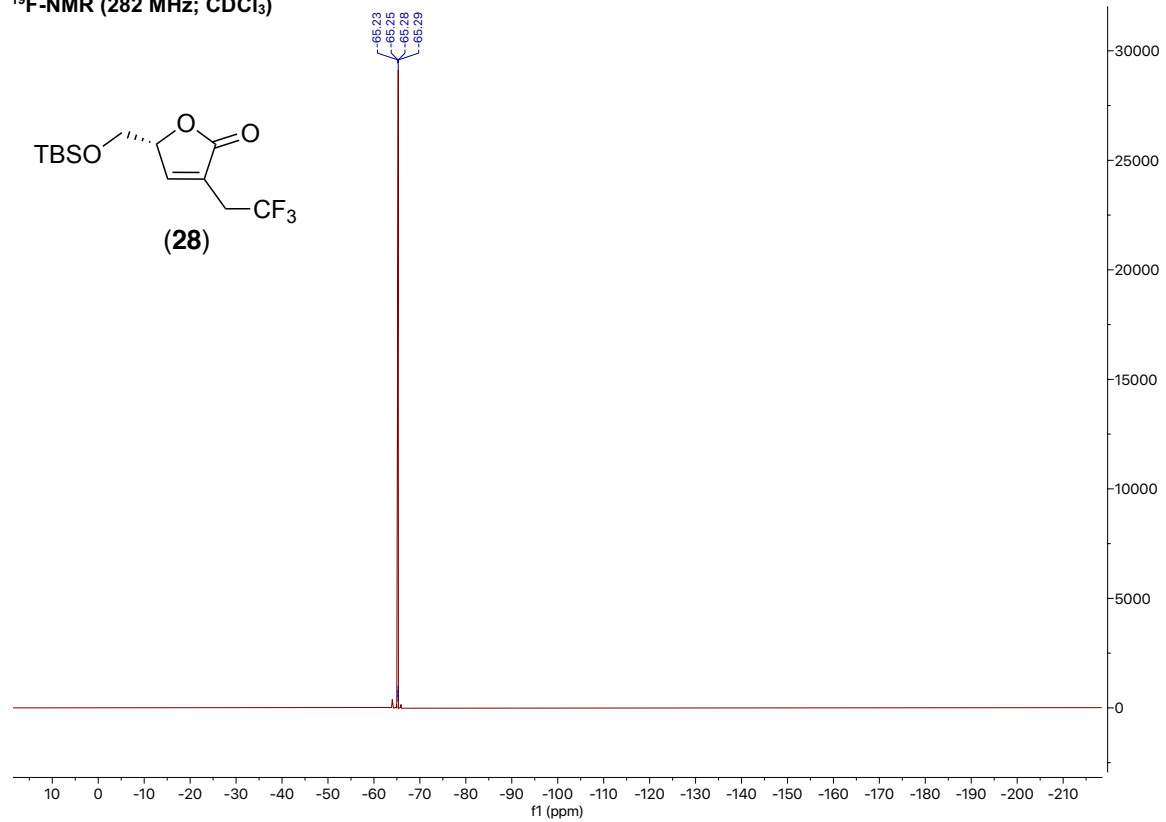


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**

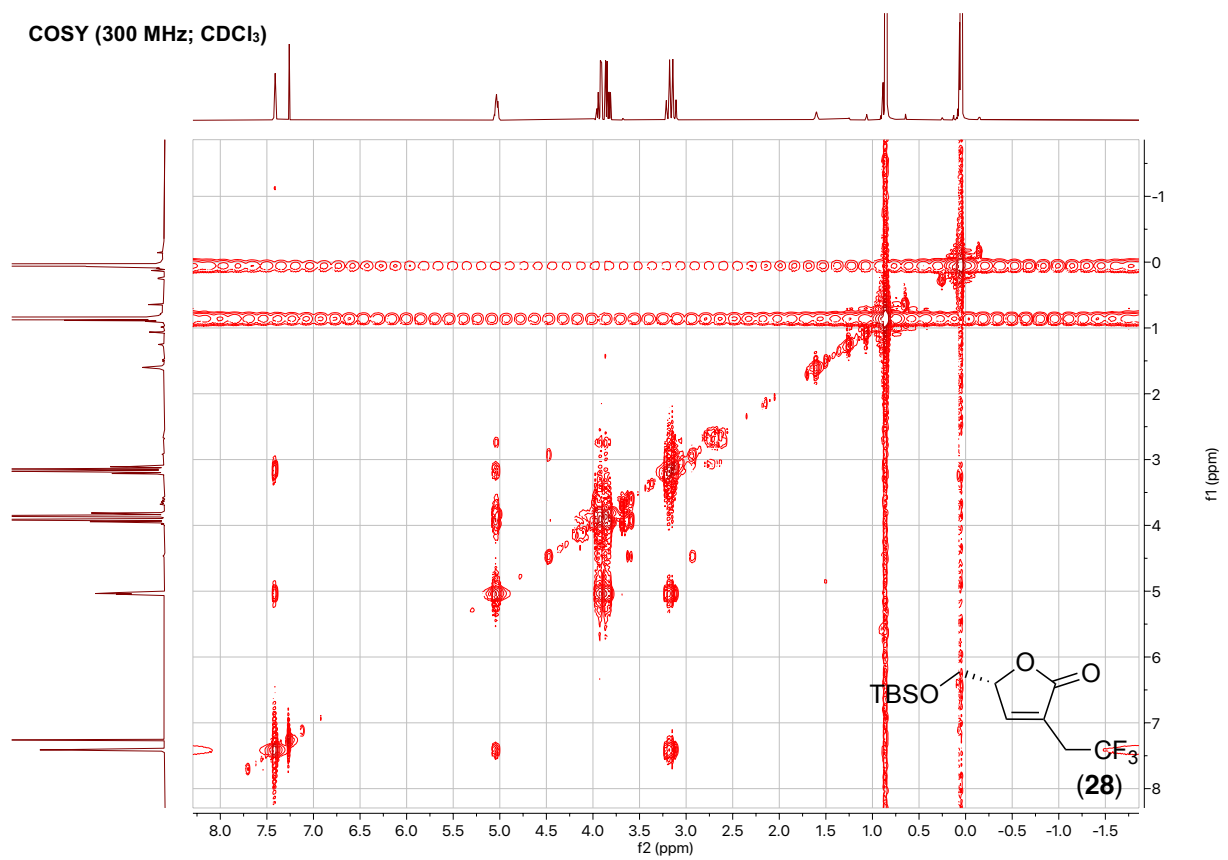


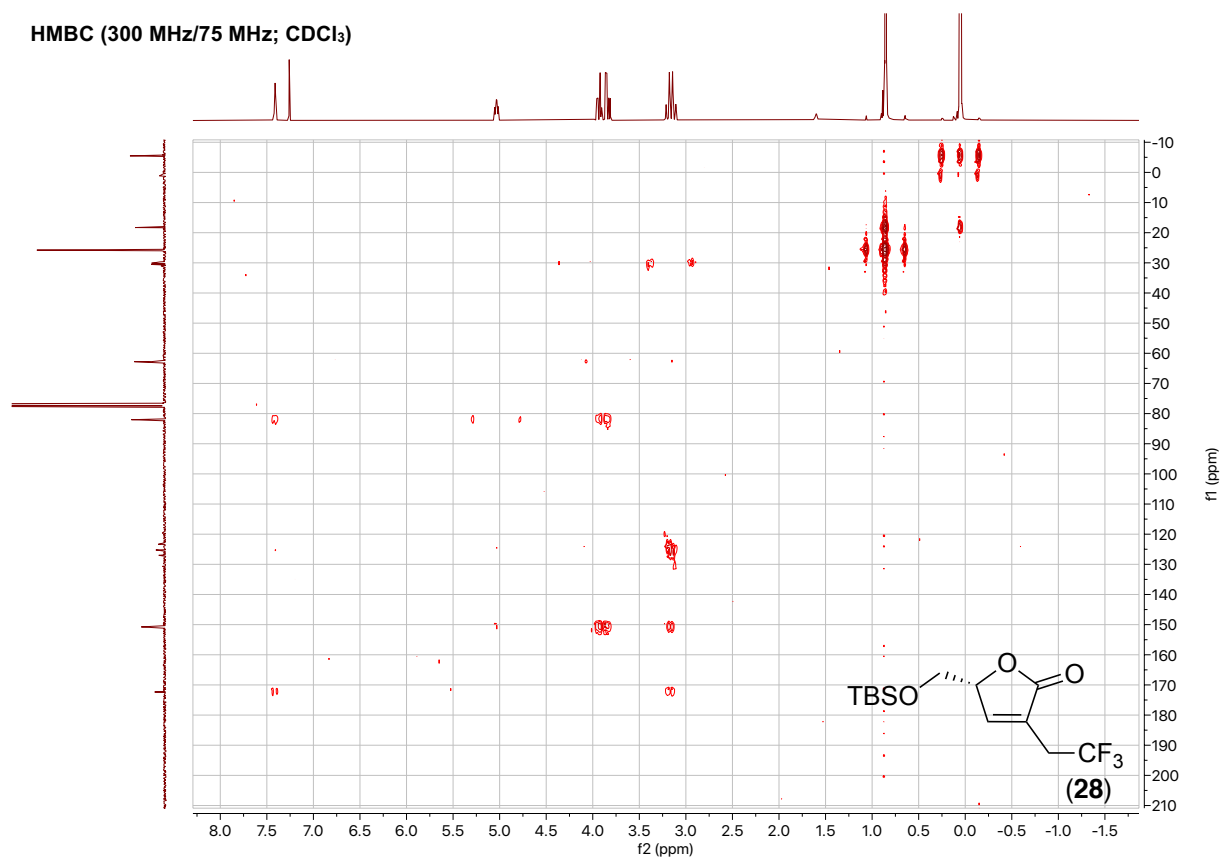
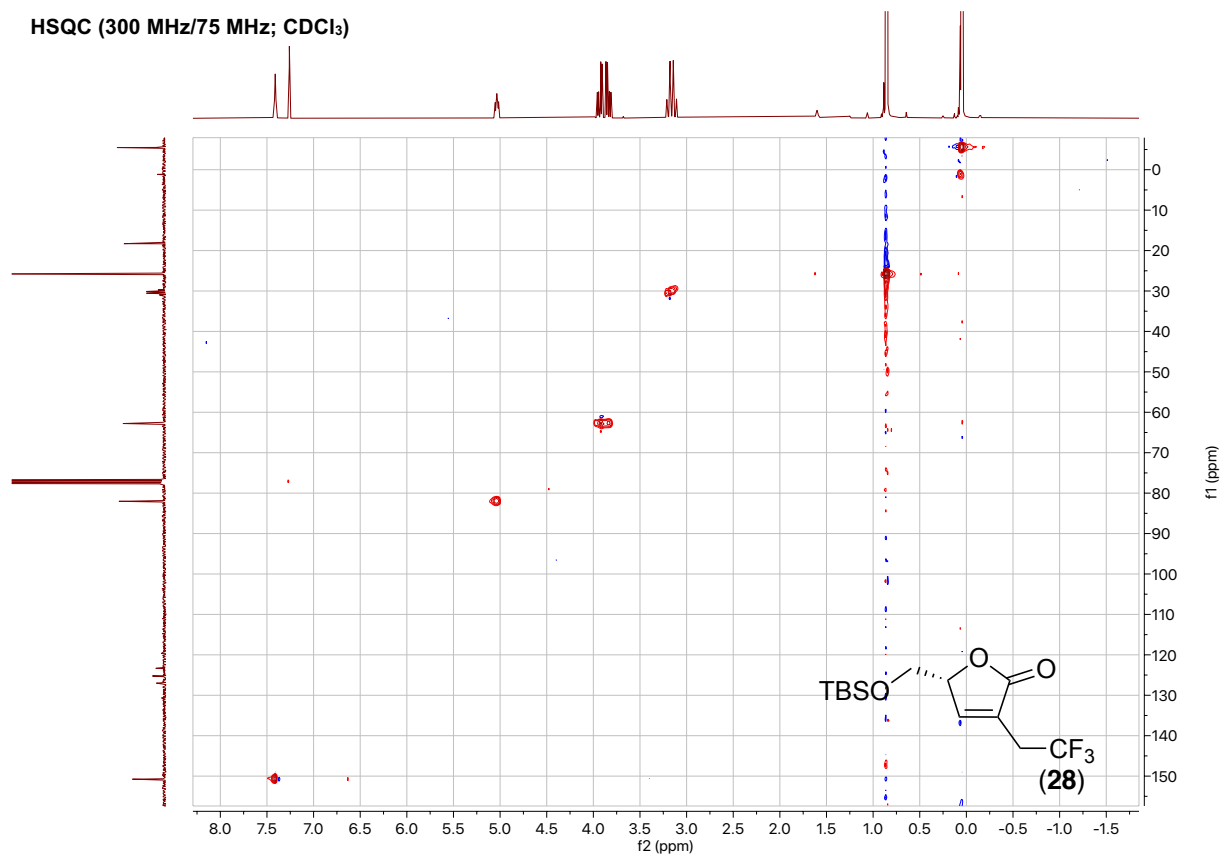
## 9. Spektroskopischer Anhang

$^{19}\text{F}$ -NMR (282 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

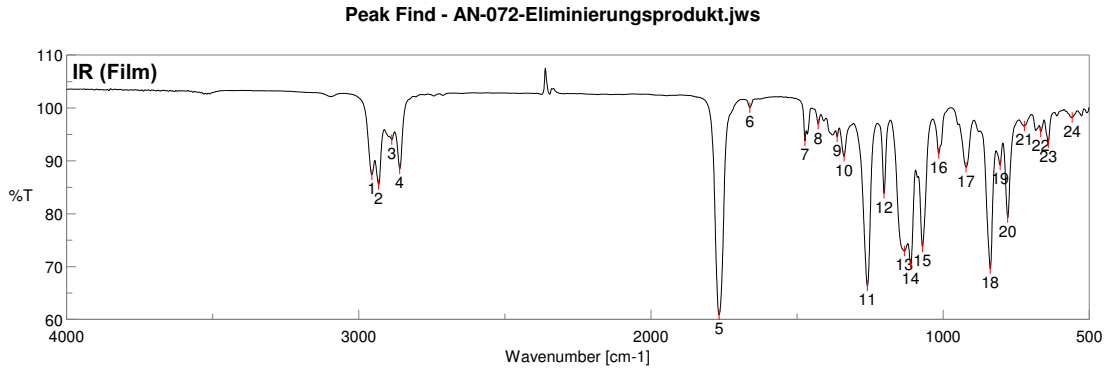


COSY (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )



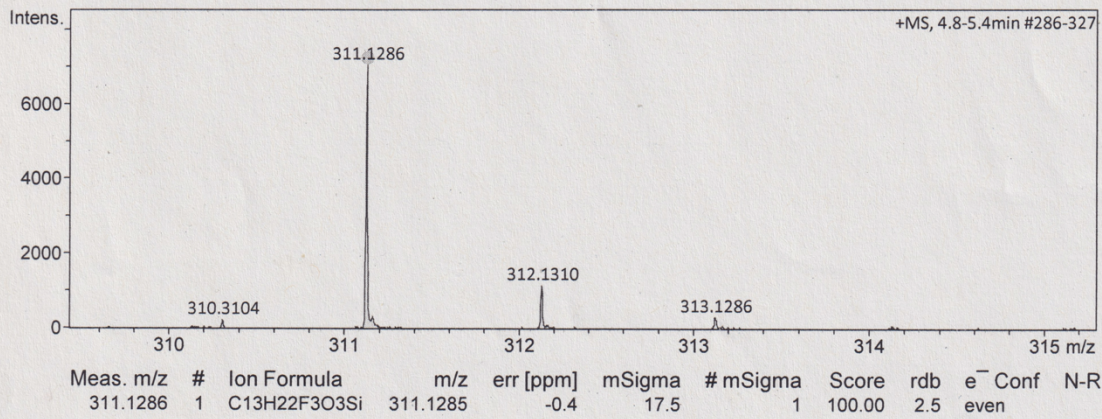


## 9. Spektroskopischer Anhang



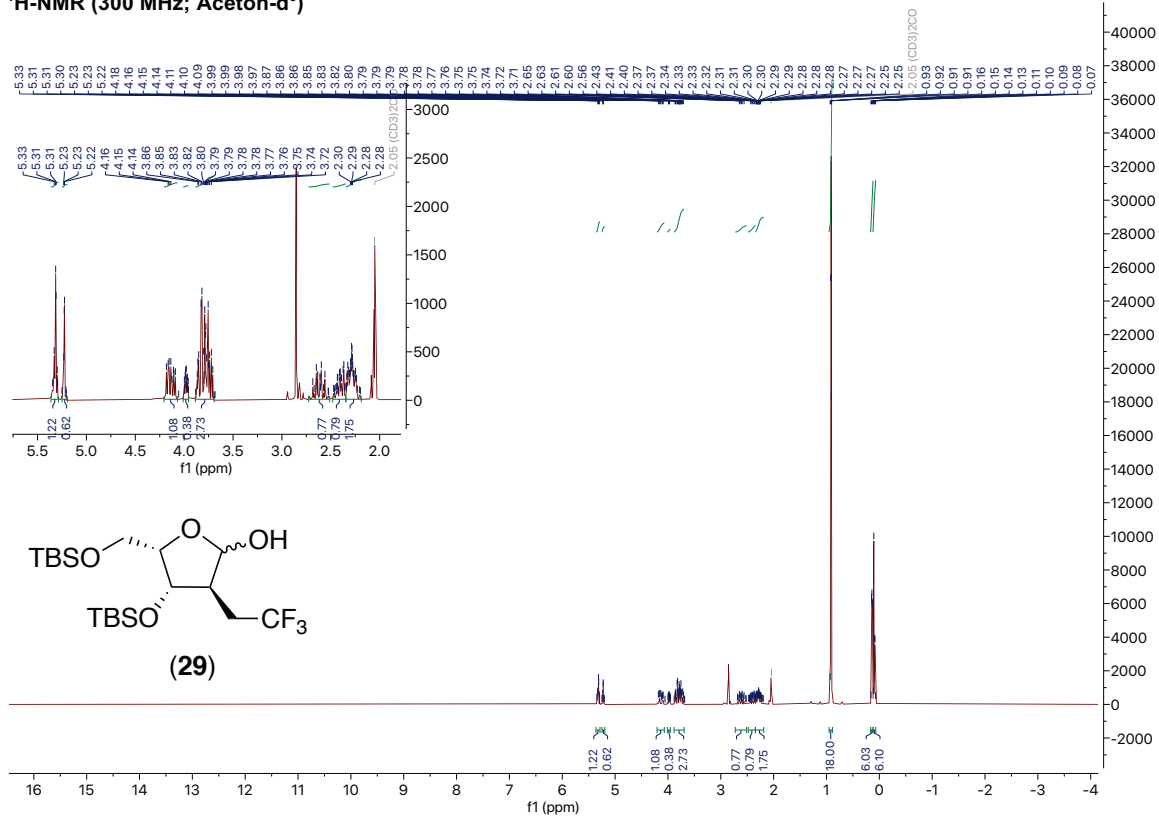
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

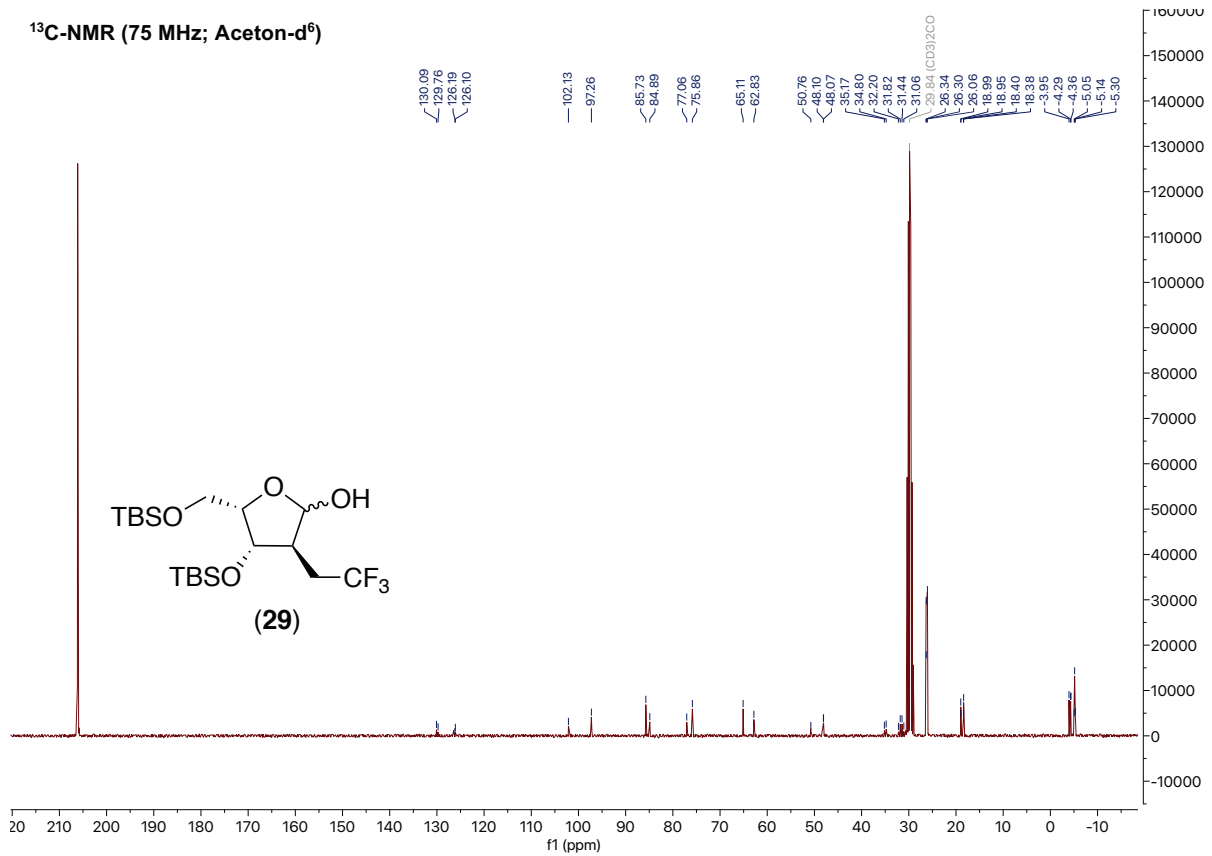


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

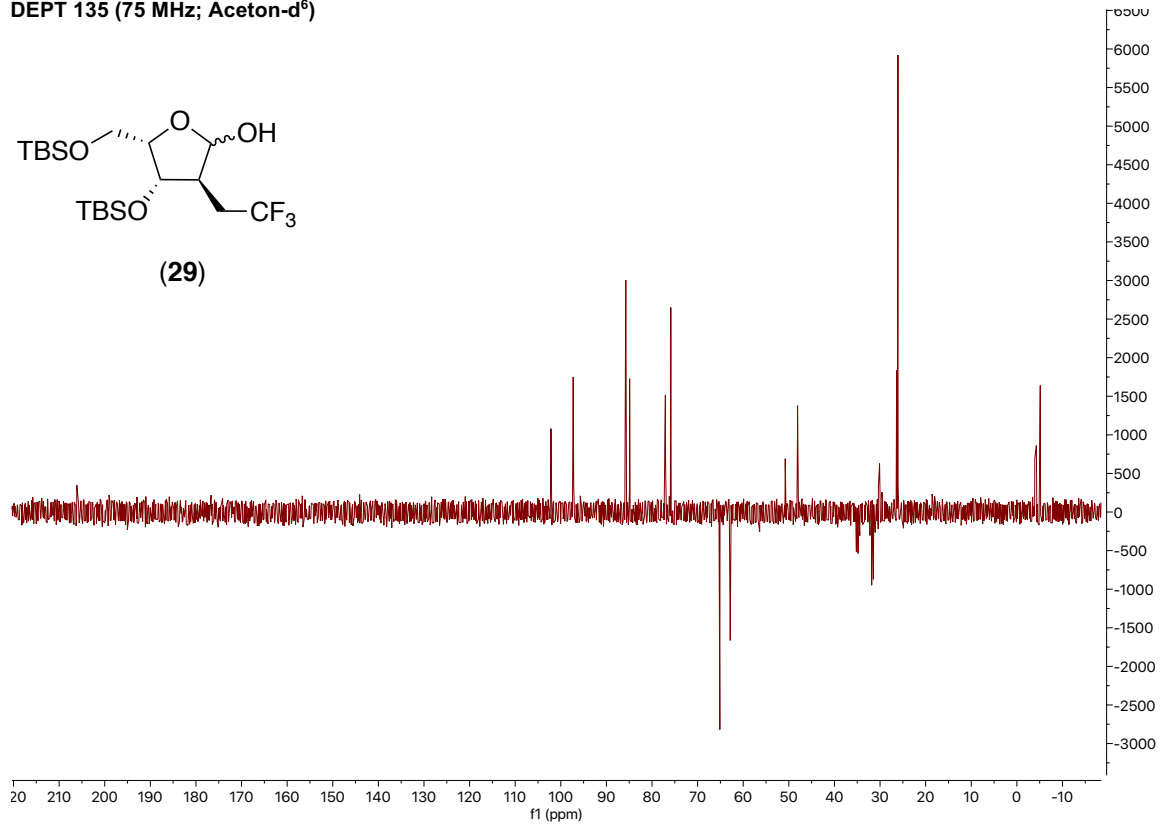
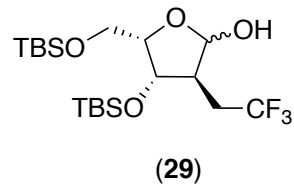


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

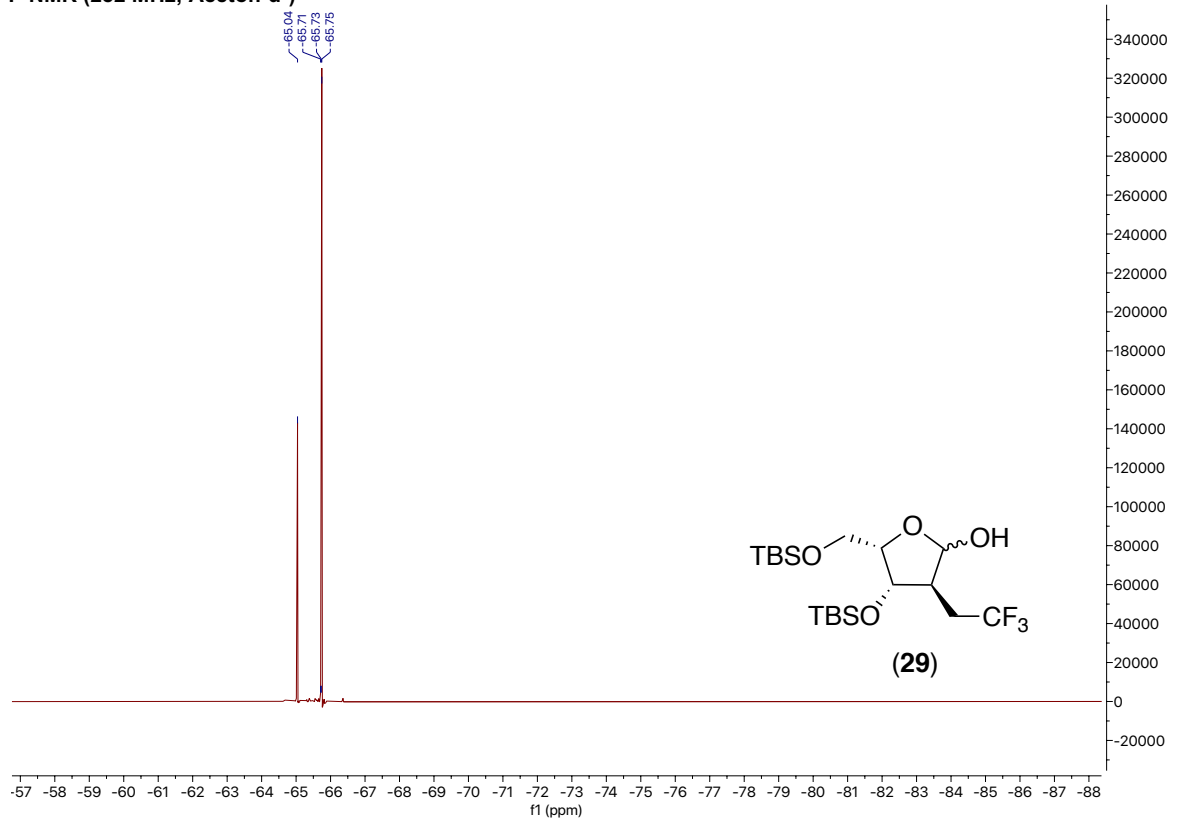


## 9. Spektroskopischer Anhang

DEPT 135 (75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

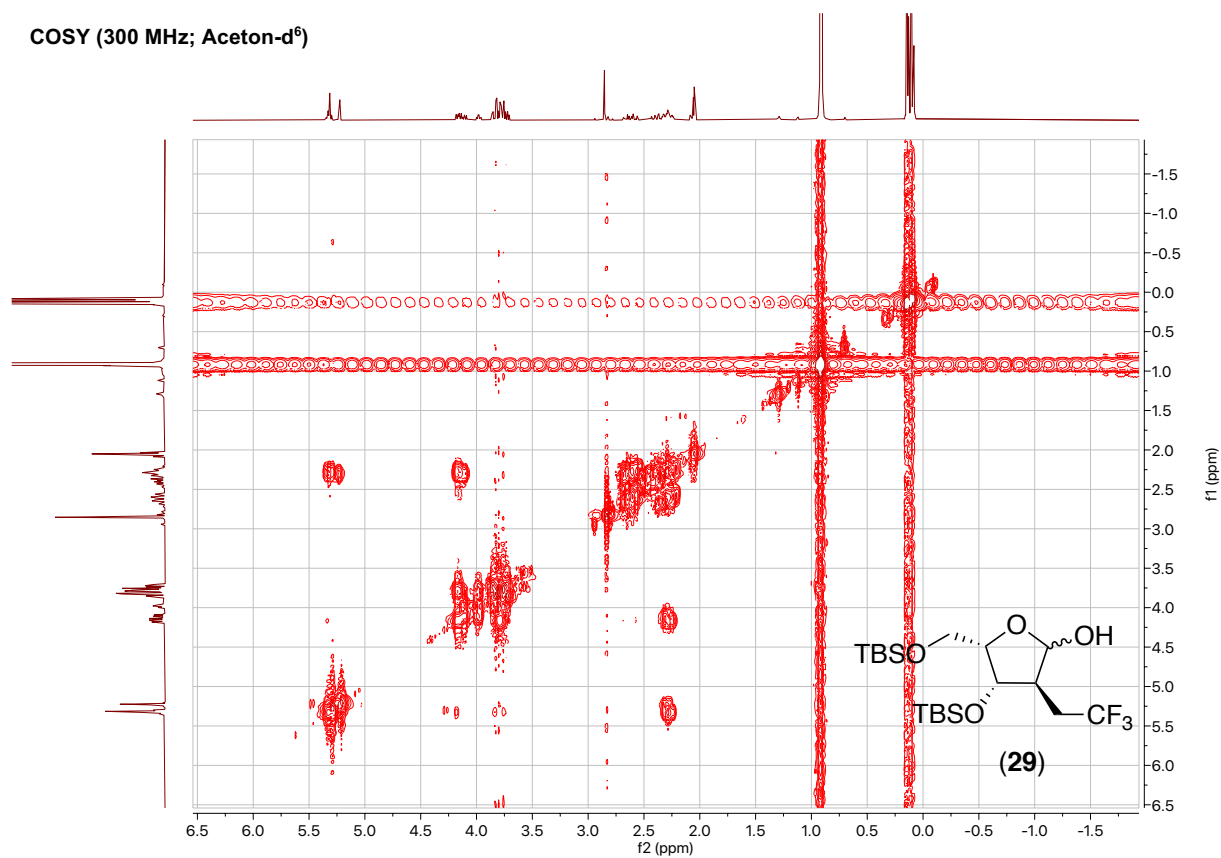


<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

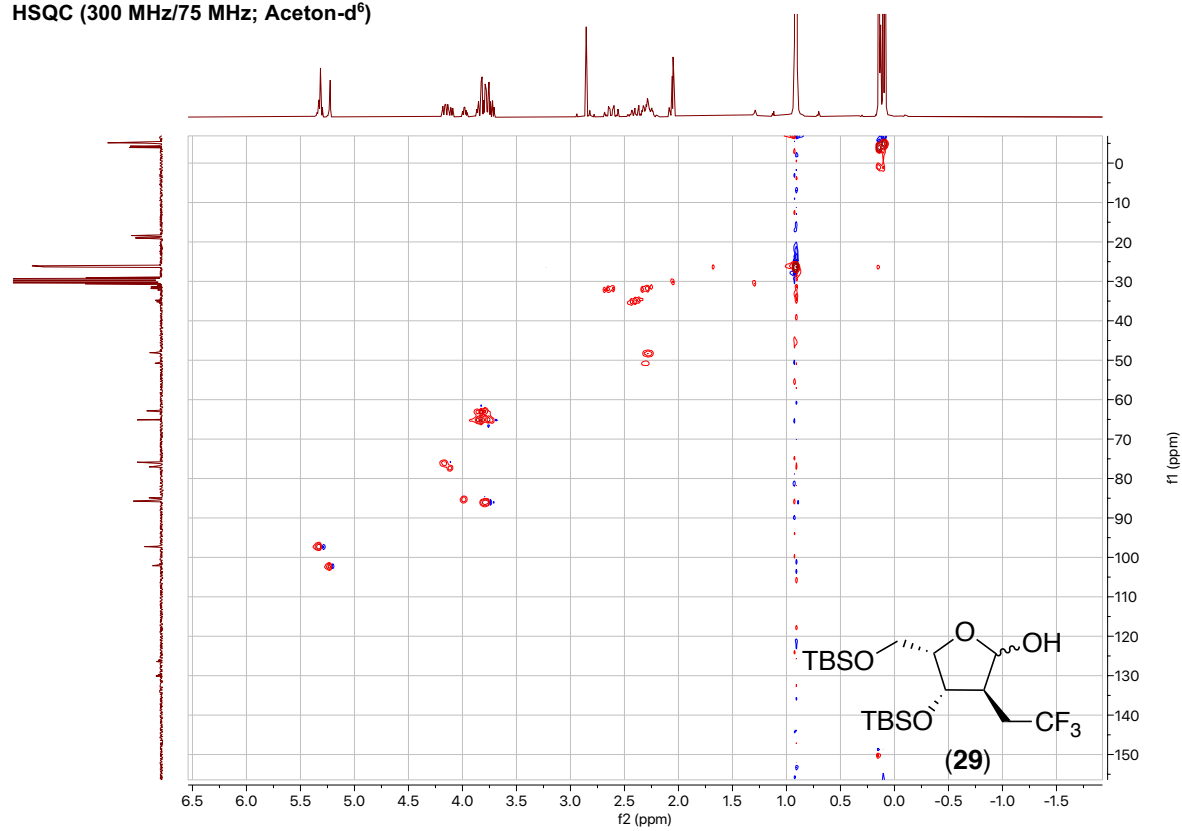


## 9. Spektroskopischer Anhang

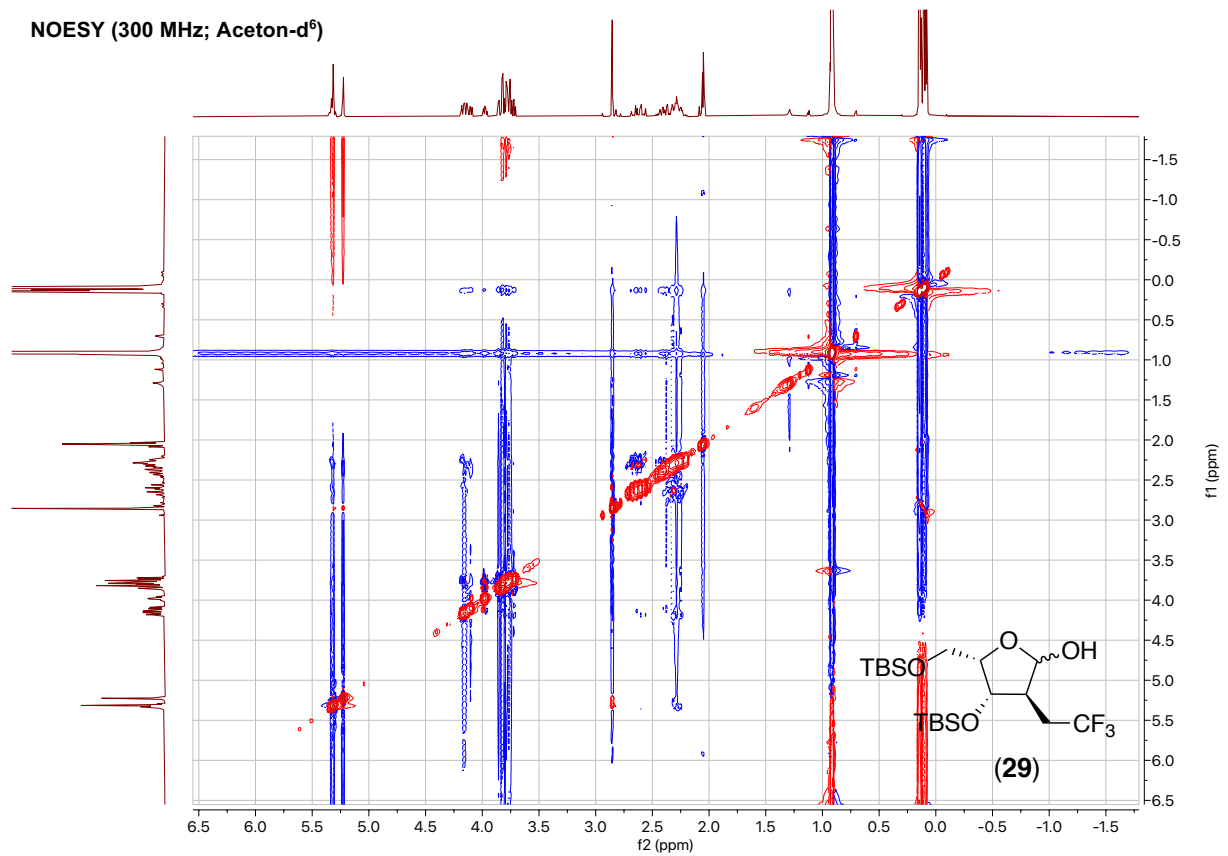
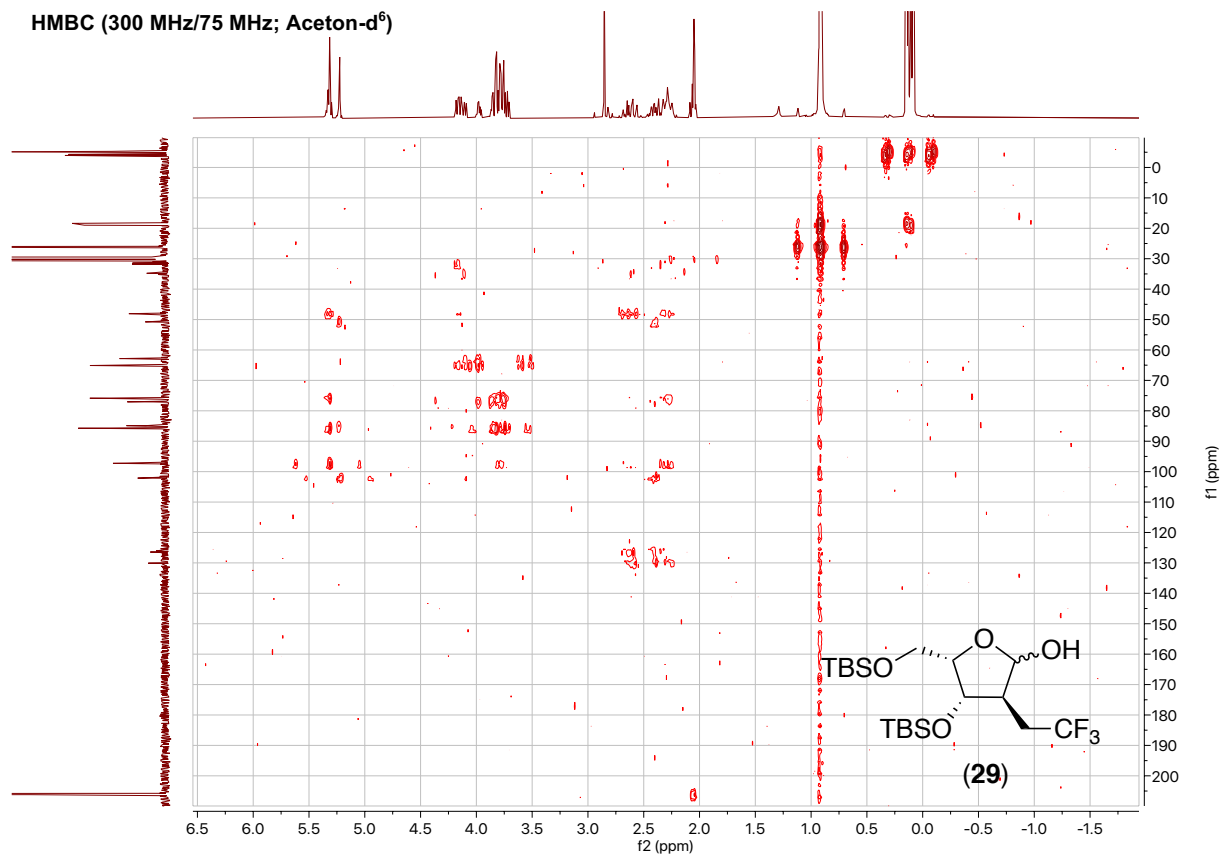
COSY (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



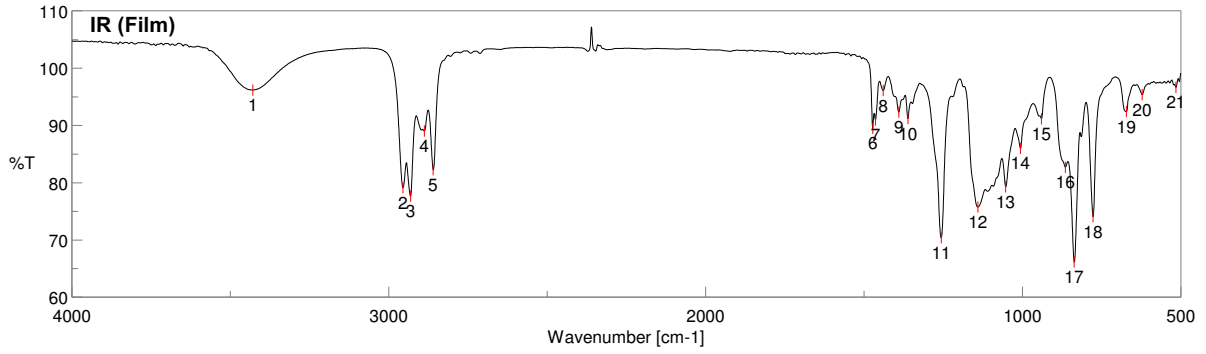
HSQC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



## 9. Spektroskopischer Anhang

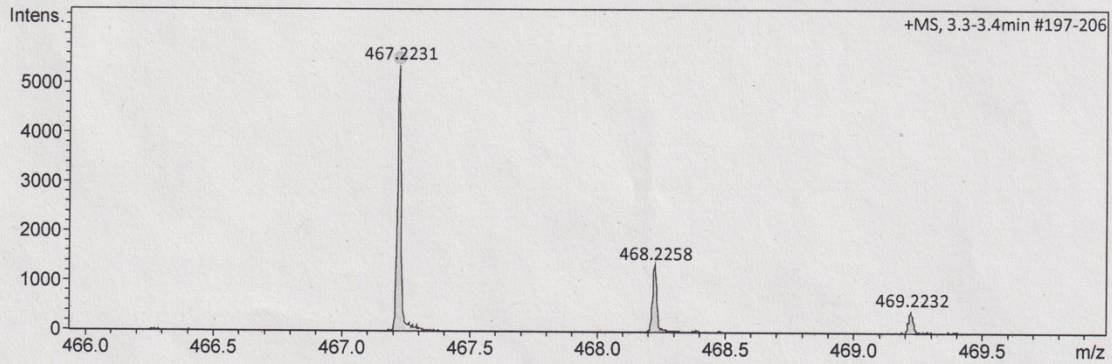


## 9. Spektroskopischer Anhang



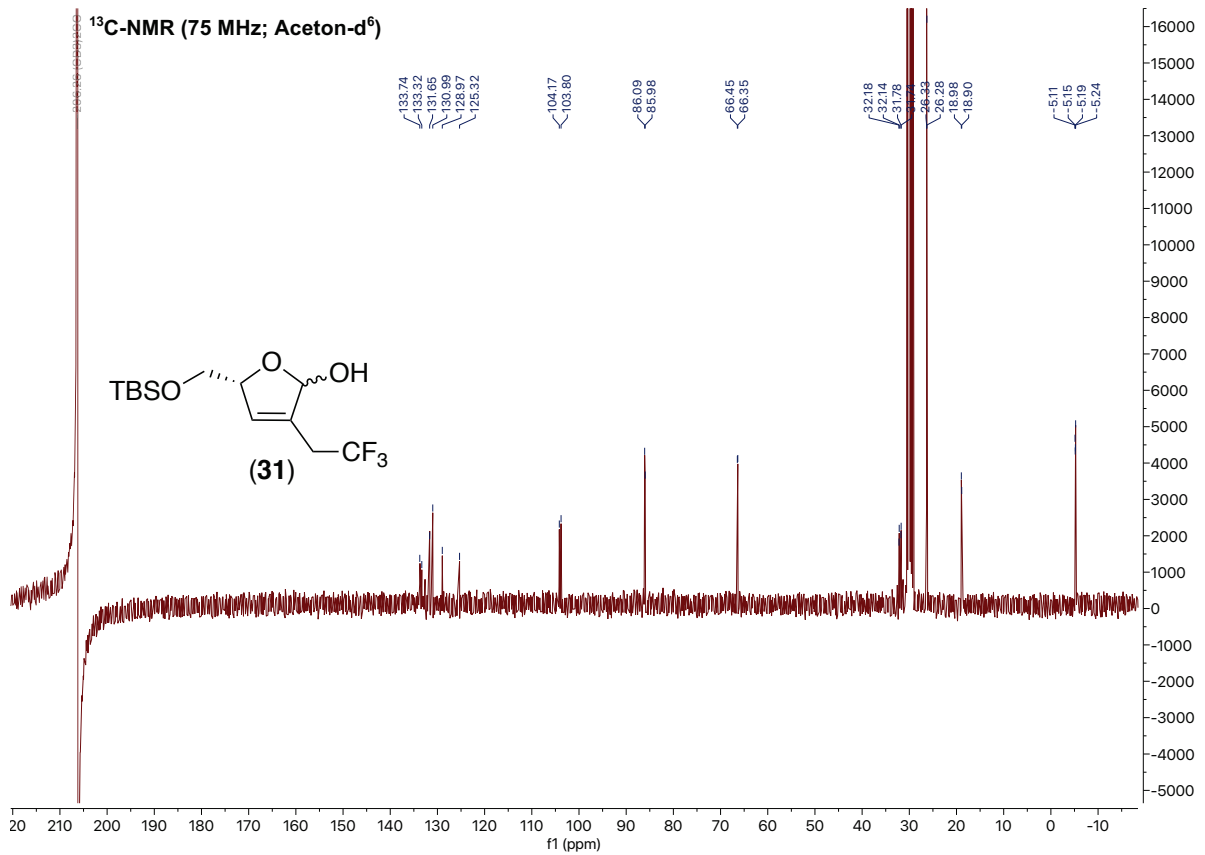
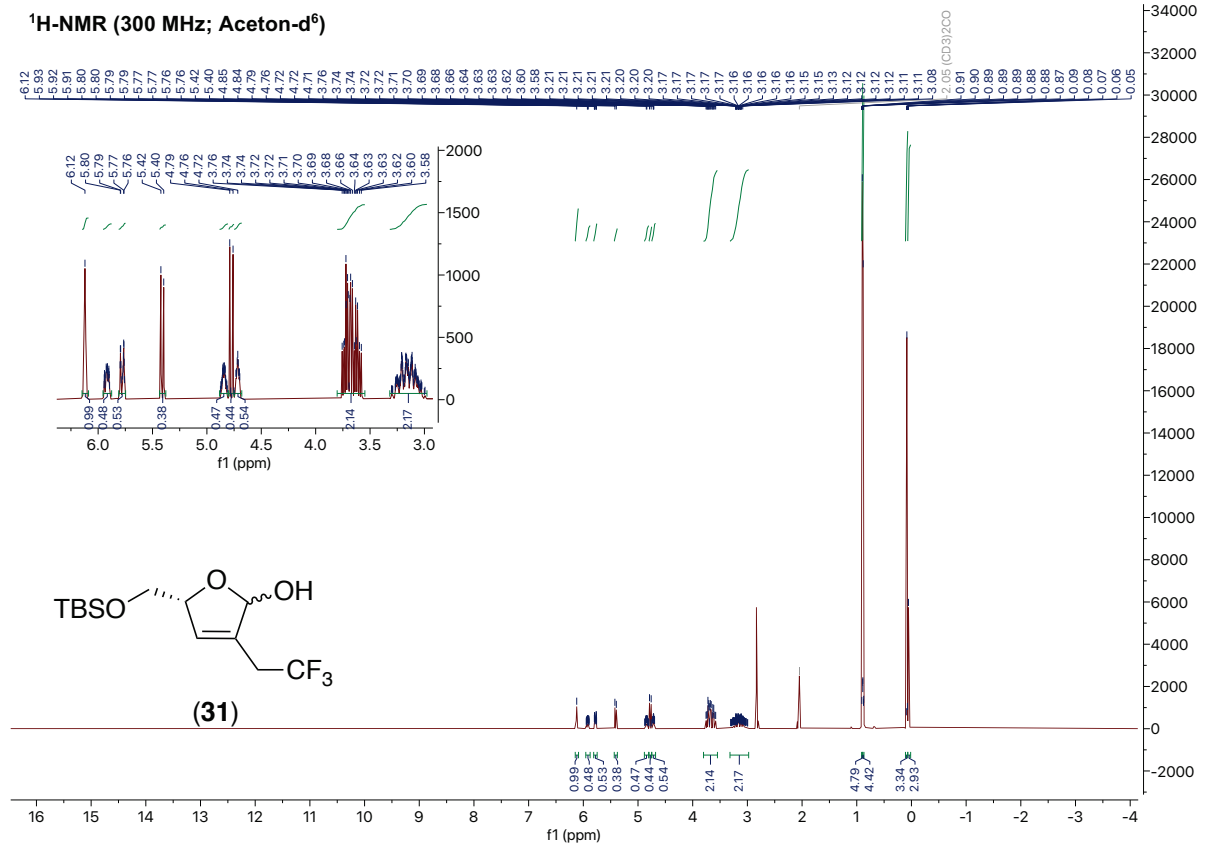
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



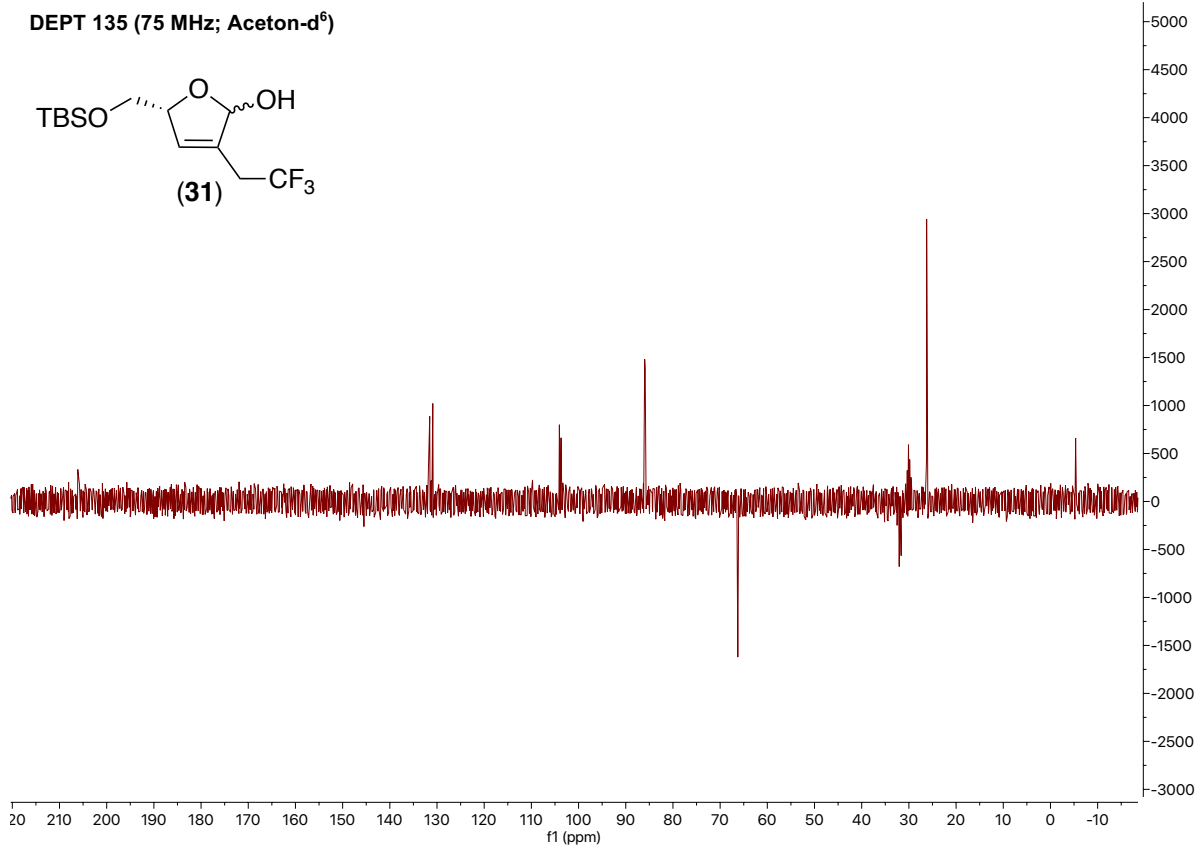
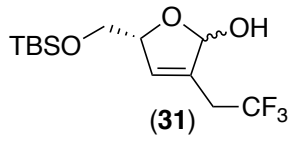
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
467.2231	1	C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> Si <sub>2</sub>	467.2231	-0.1	37.0	1	100.00	0.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

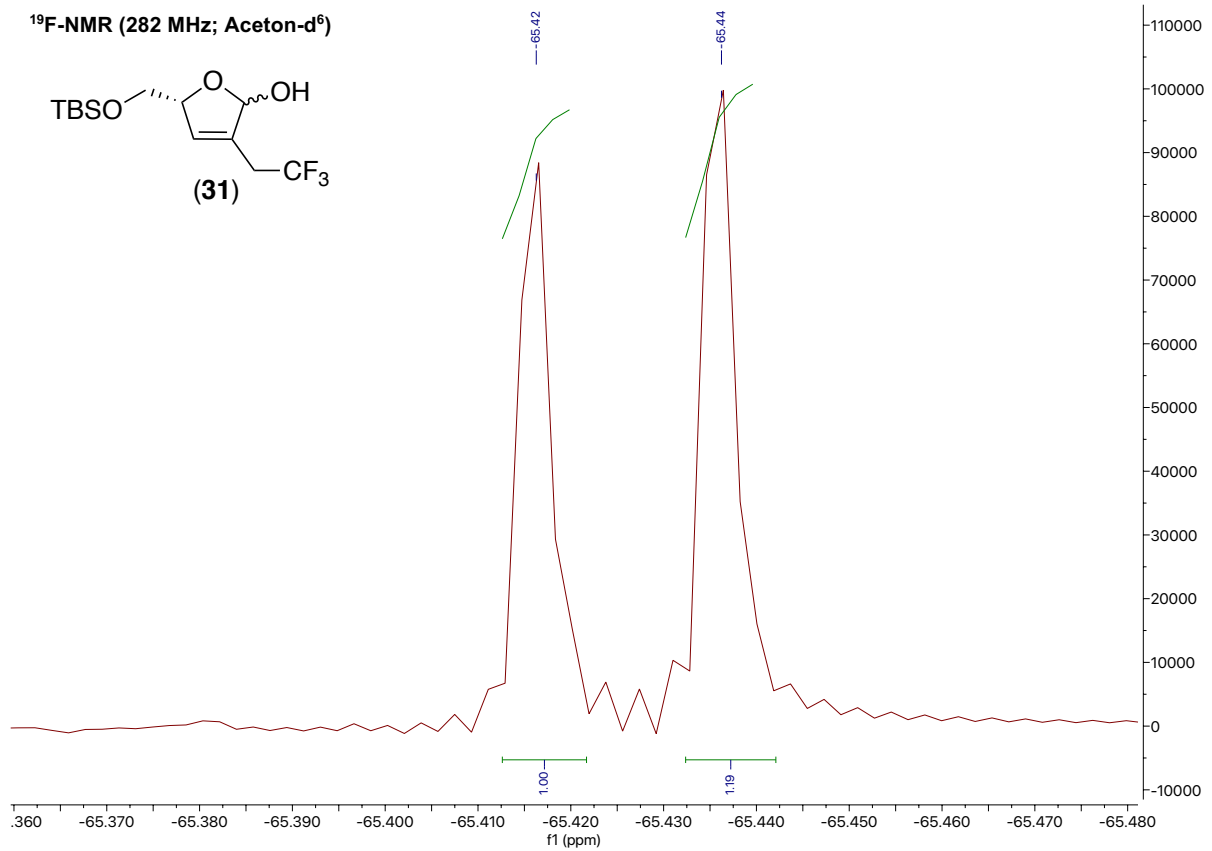
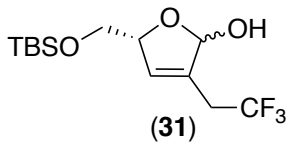


## 9. Spektroskopischer Anhang

DEPT 135 (75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

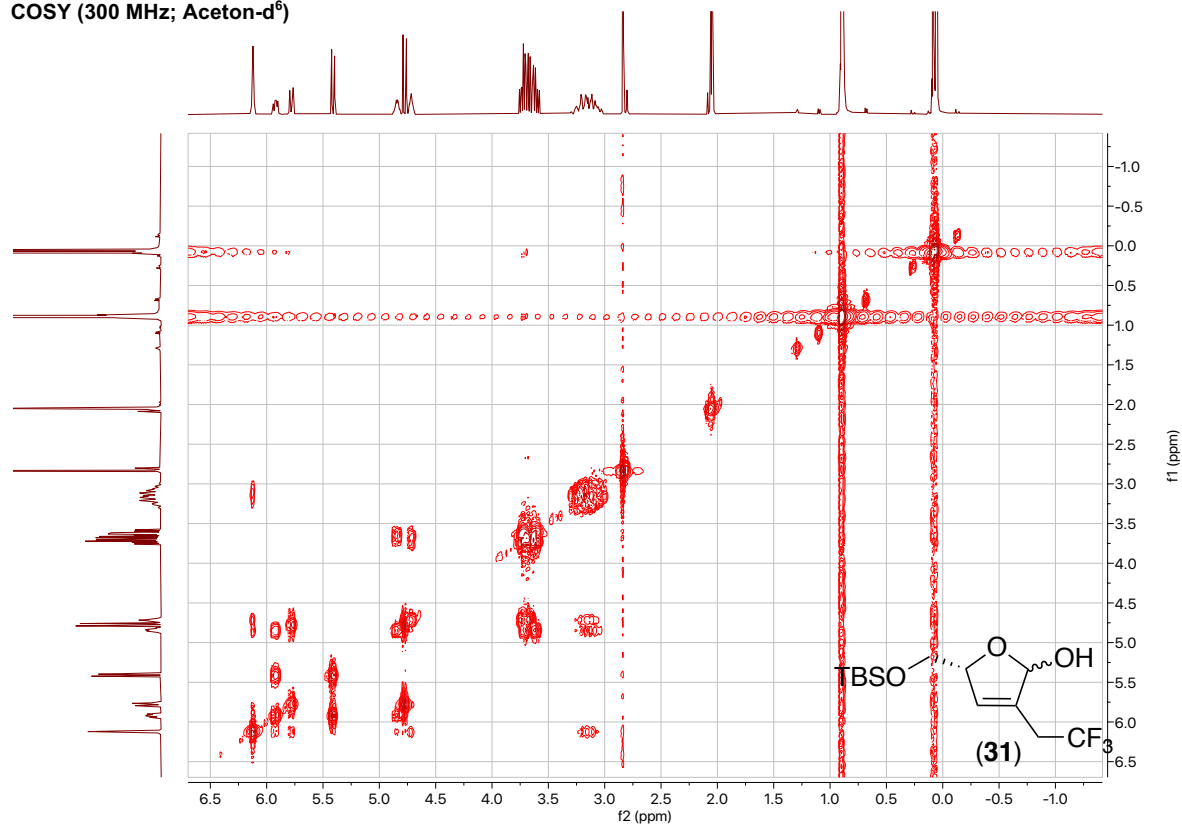


<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

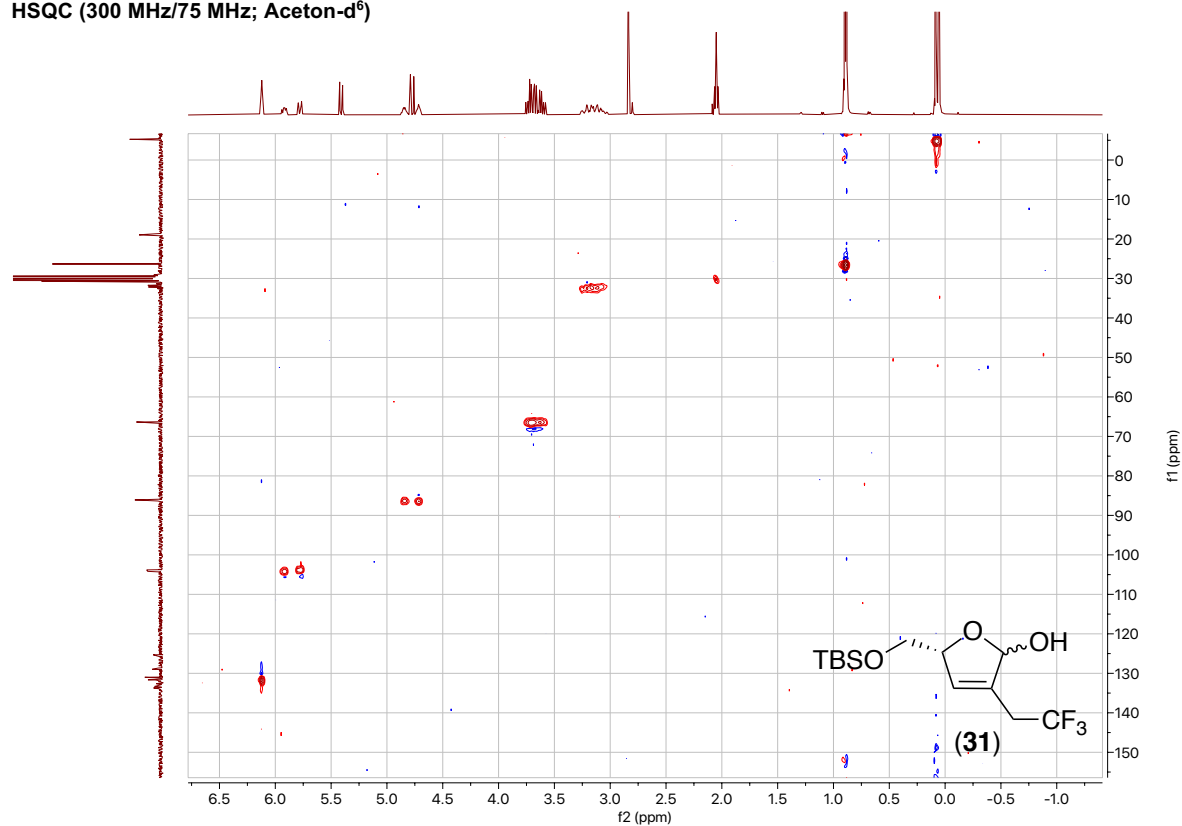


## 9. Spektroskopischer Anhang

COSY (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

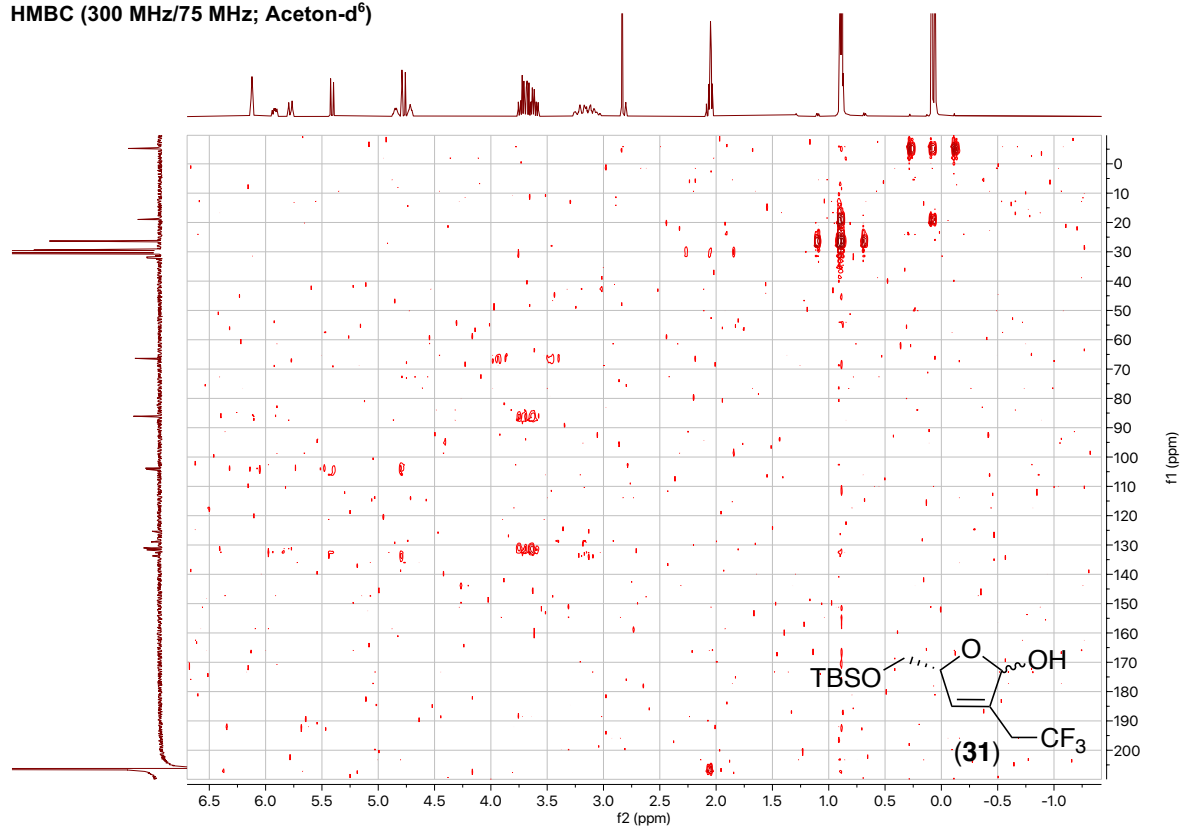


HSQC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

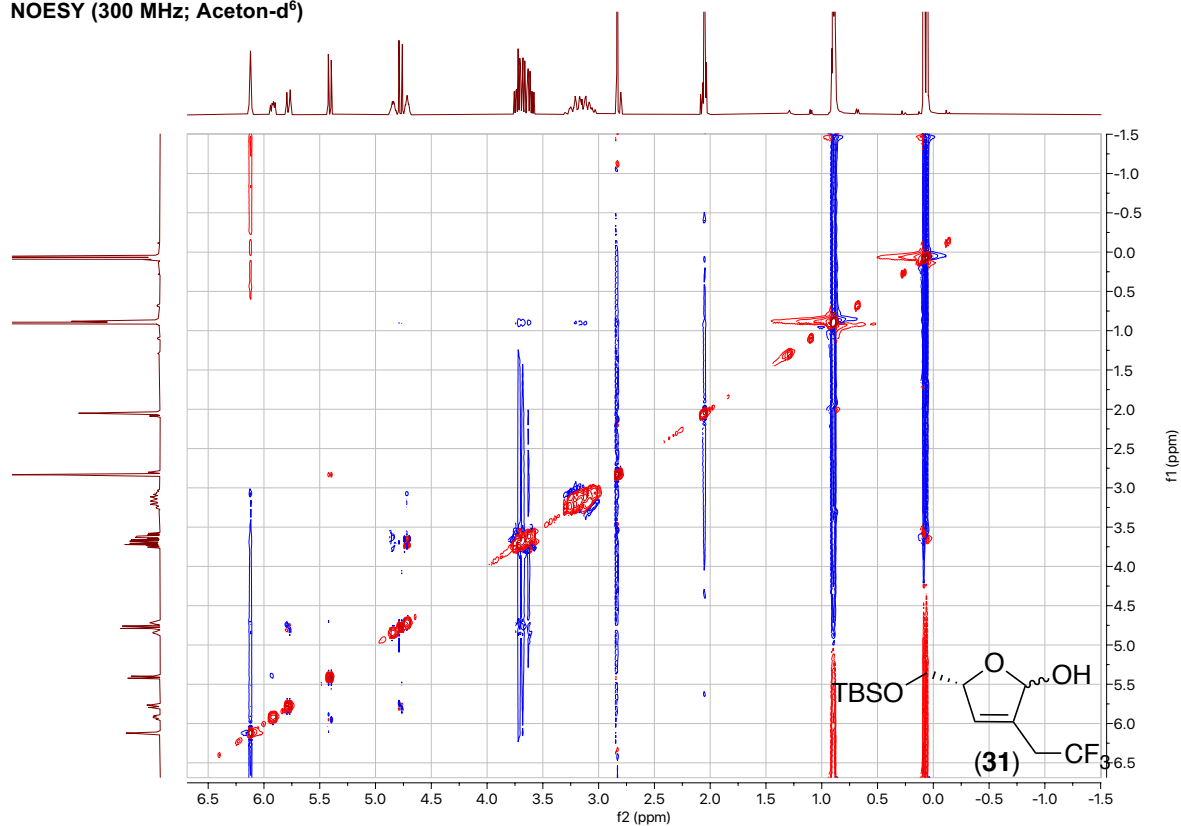


## 9. Spektroskopischer Anhang

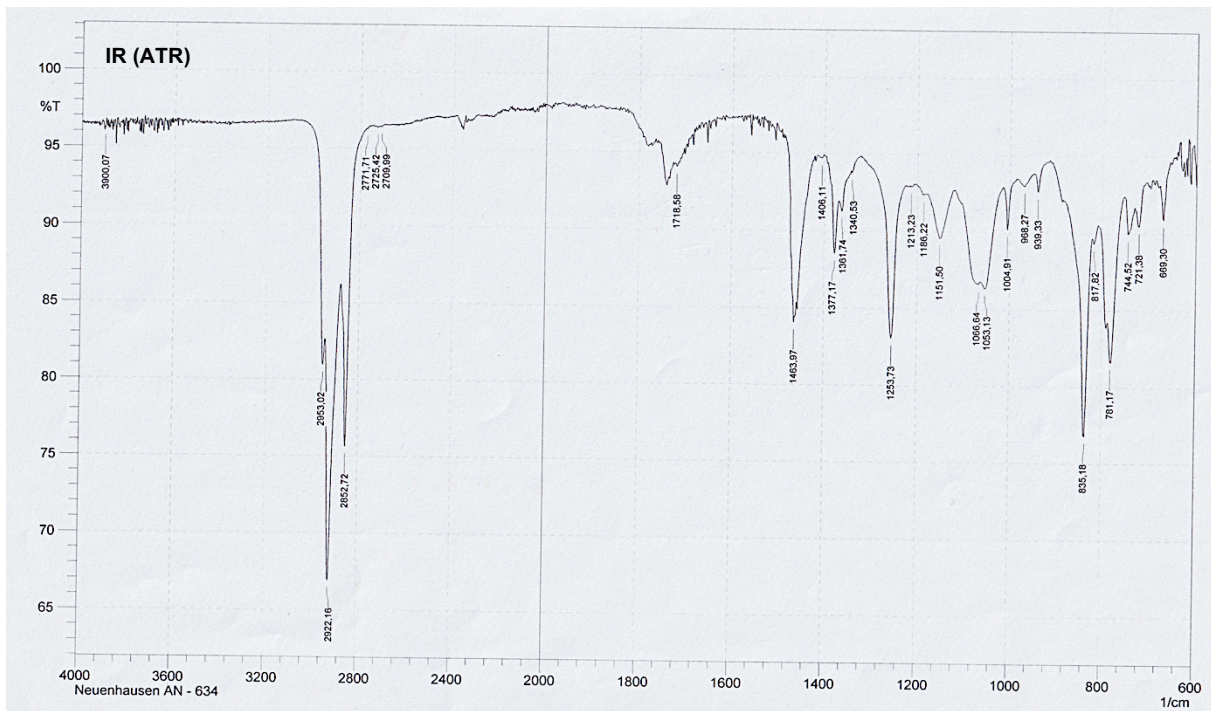
HMBC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



NOESY (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

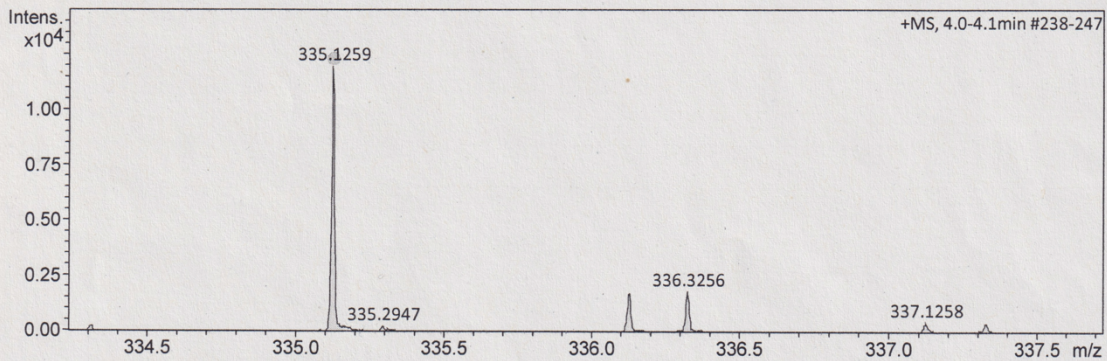


## 9. Spektroskopischer Anhang



### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

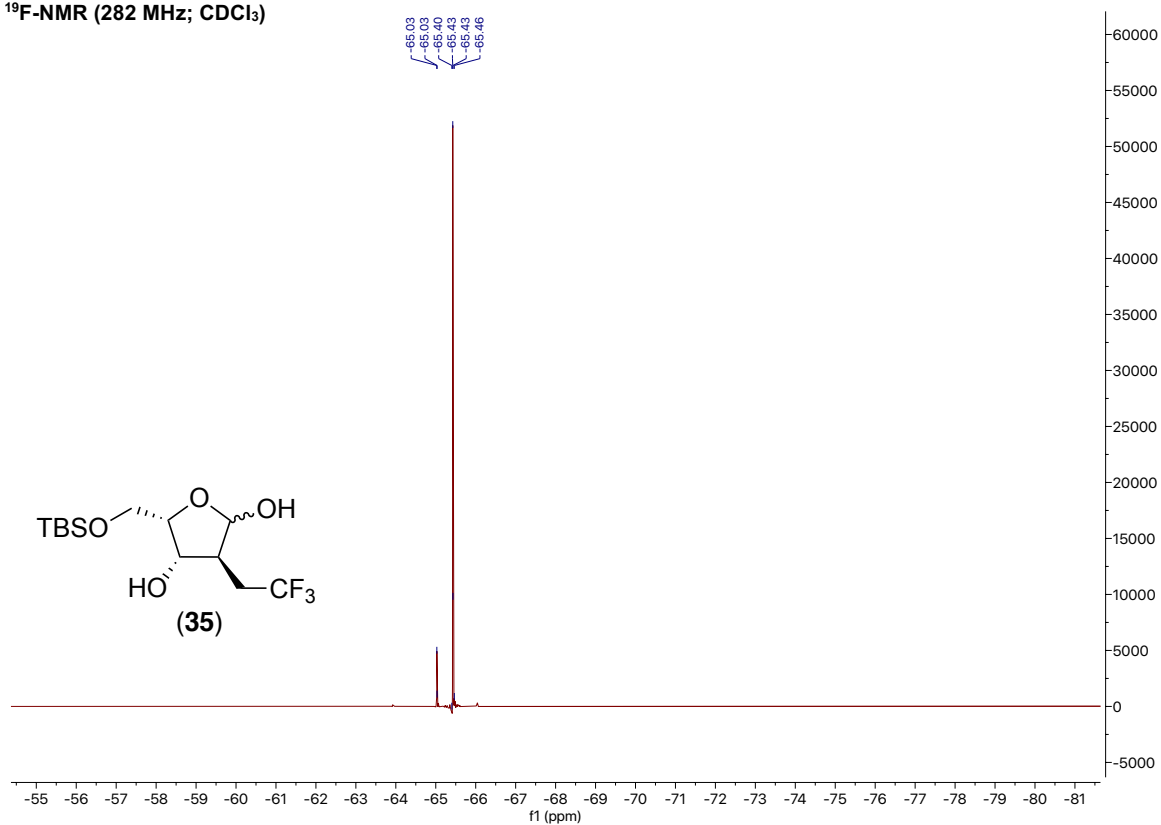


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
335.1259	1	C <sup>13</sup> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>3</sub> Si	335.1261	0.6	27.7	1	100.00	1.5	even	ok

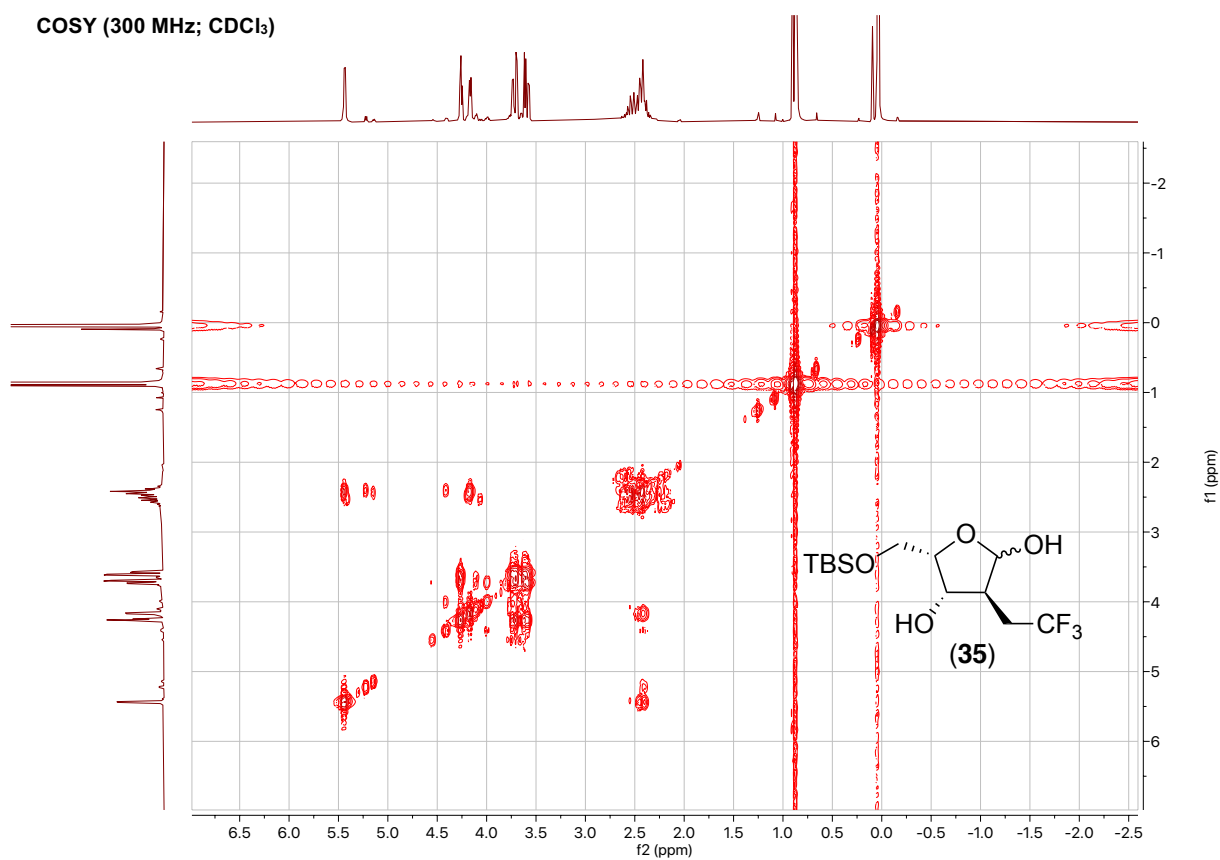


## 9. Spektroskopischer Anhang

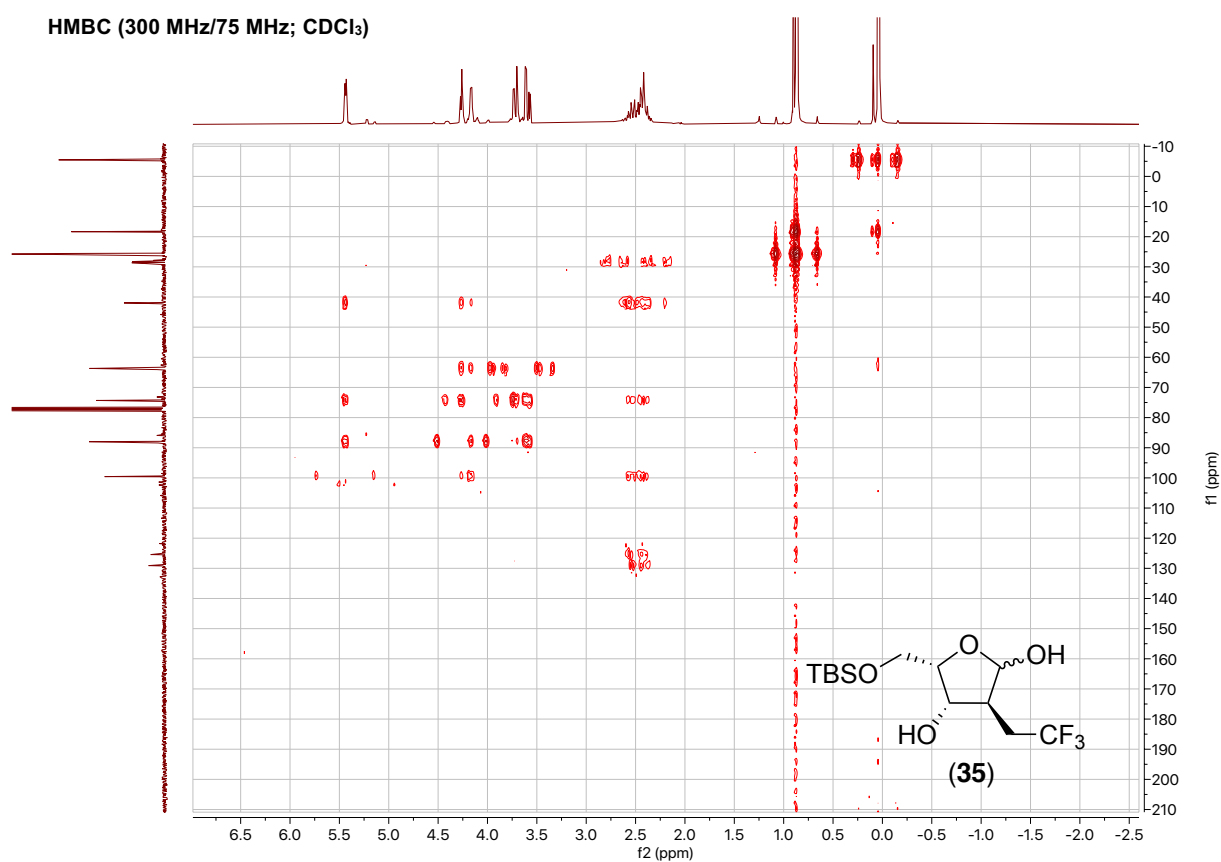
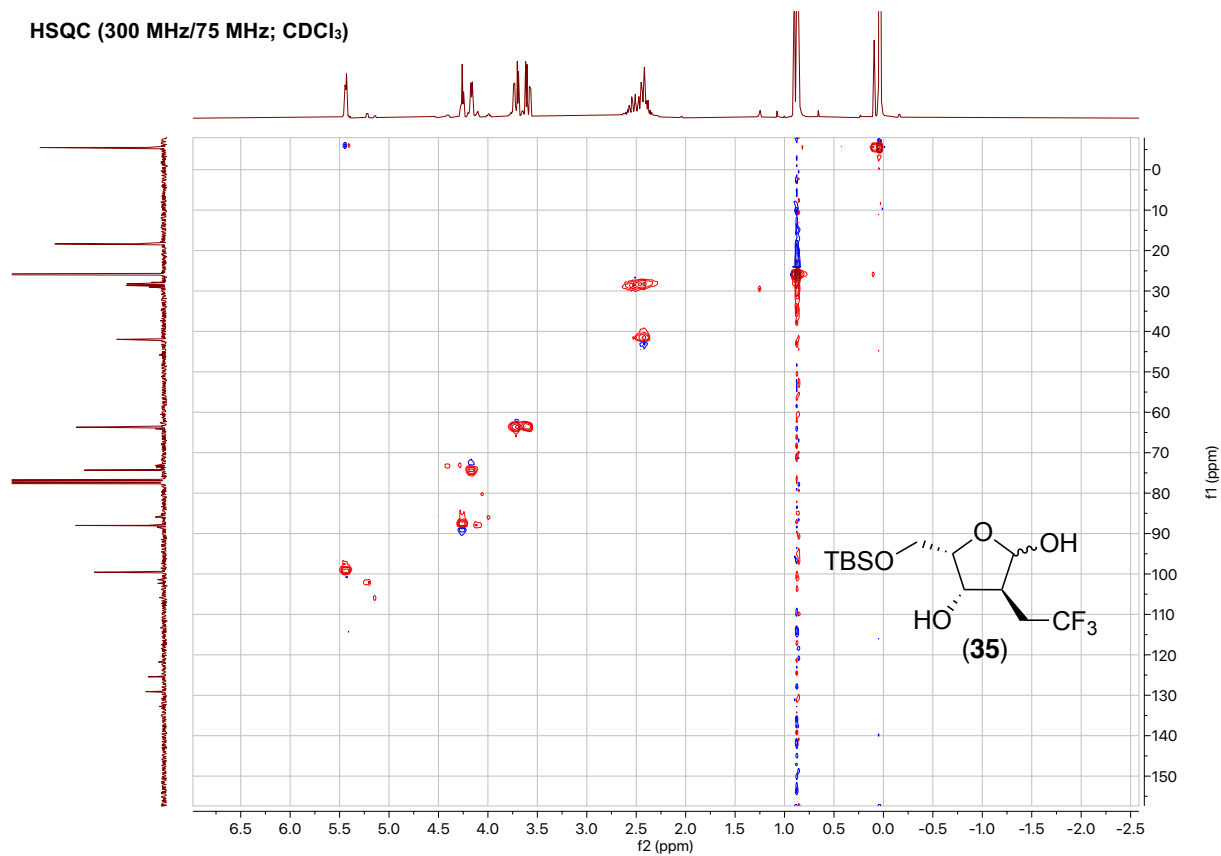
$^{19}\text{F}$ -NMR (282 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )



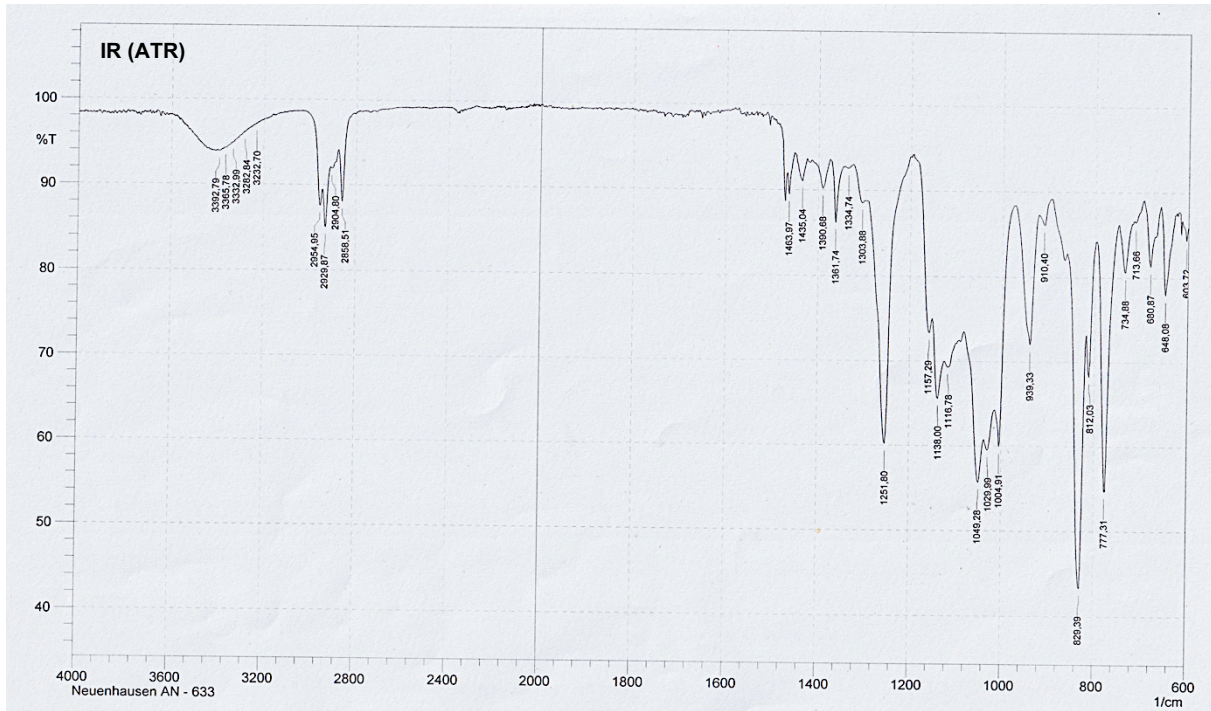
COSY (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )



## 9. Spektroskopischer Anhang

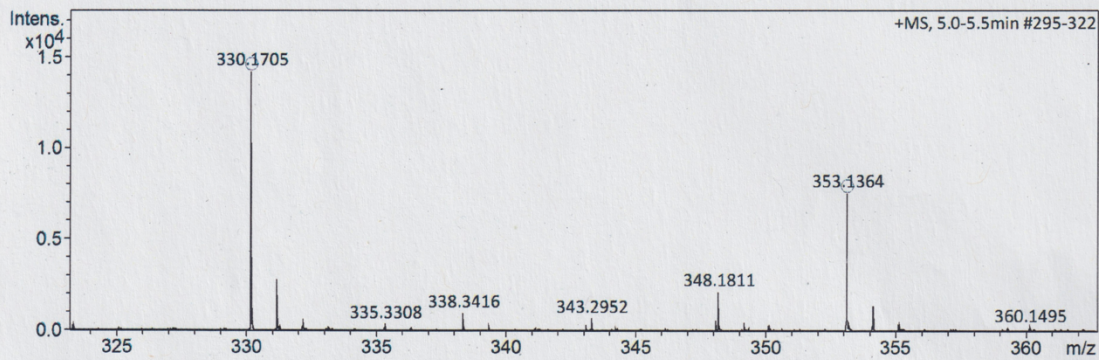


## 9. Spektroskopischer Anhang



### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

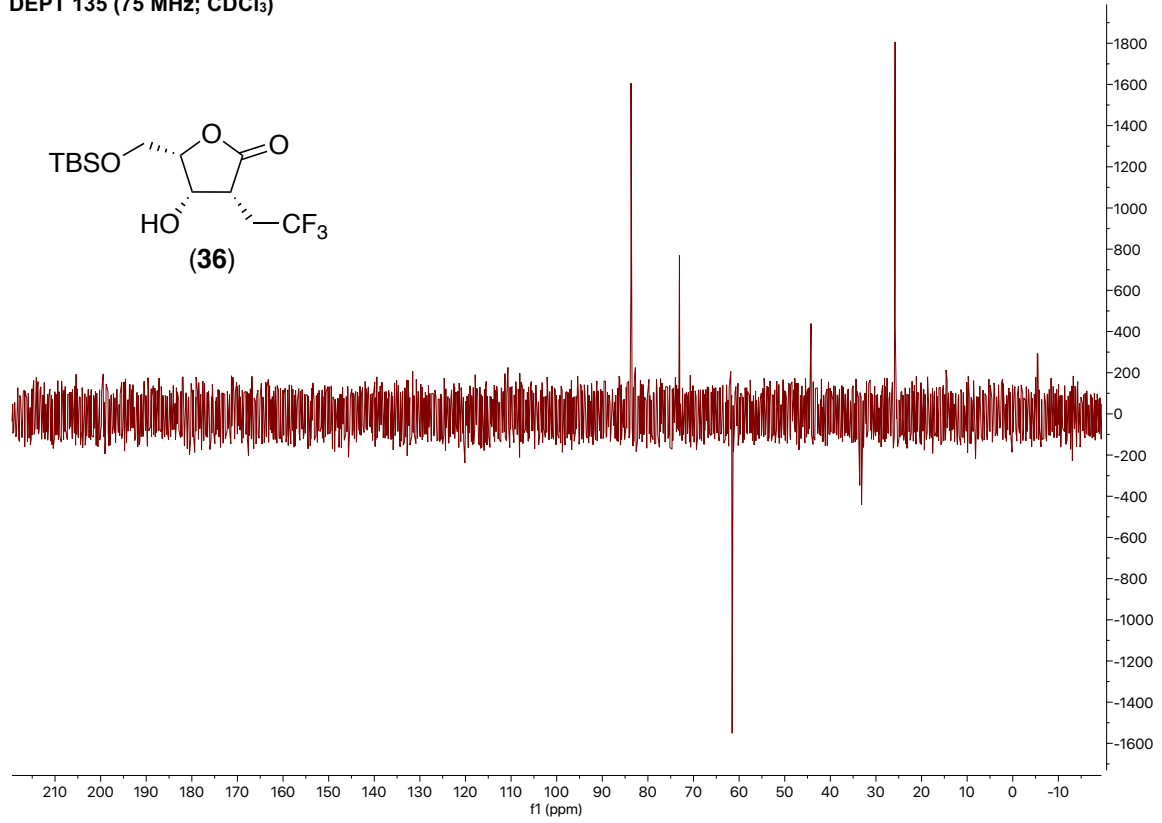


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
330.1705	1	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> Si	330.1707	0.6	6.4	1	100.00	0.5	even	ok
353.1364	1	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> Si	353.1366	0.7	11.1	1	100.00	0.5	even	ok

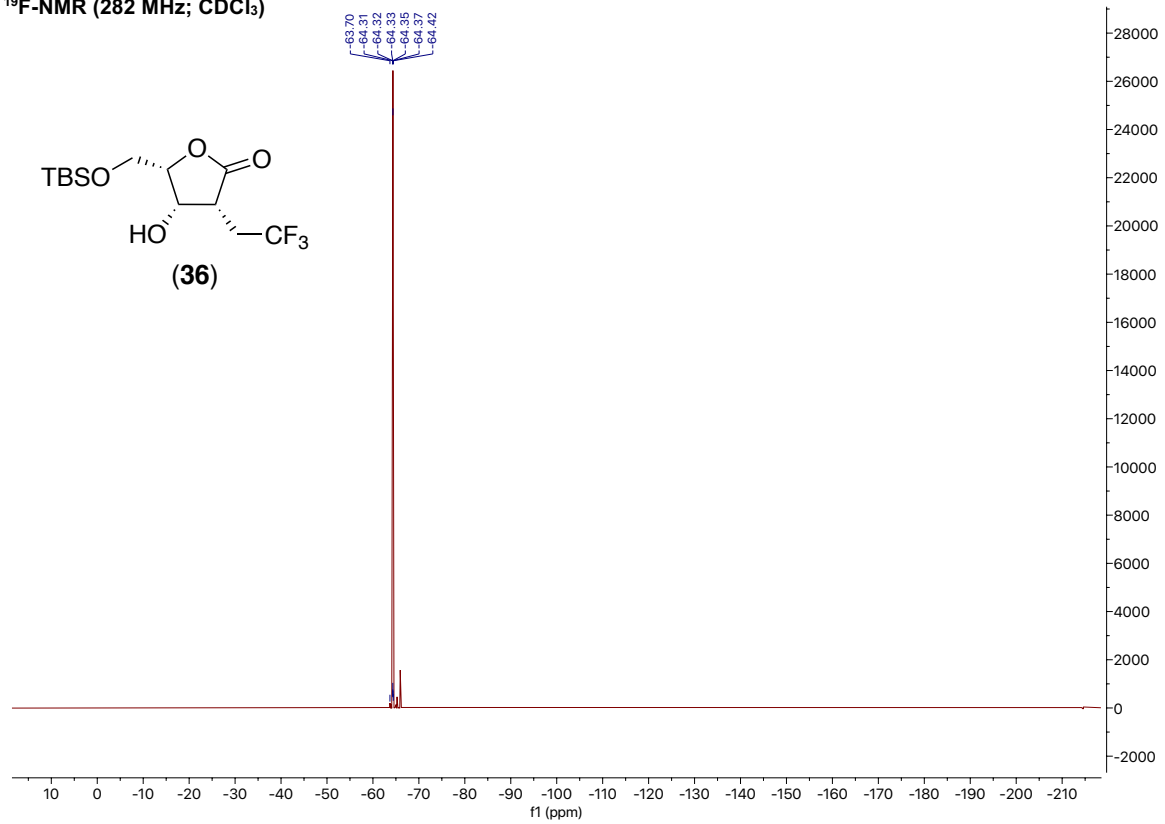


## 9. Spektroskopischer Anhang

DEPT 135 (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

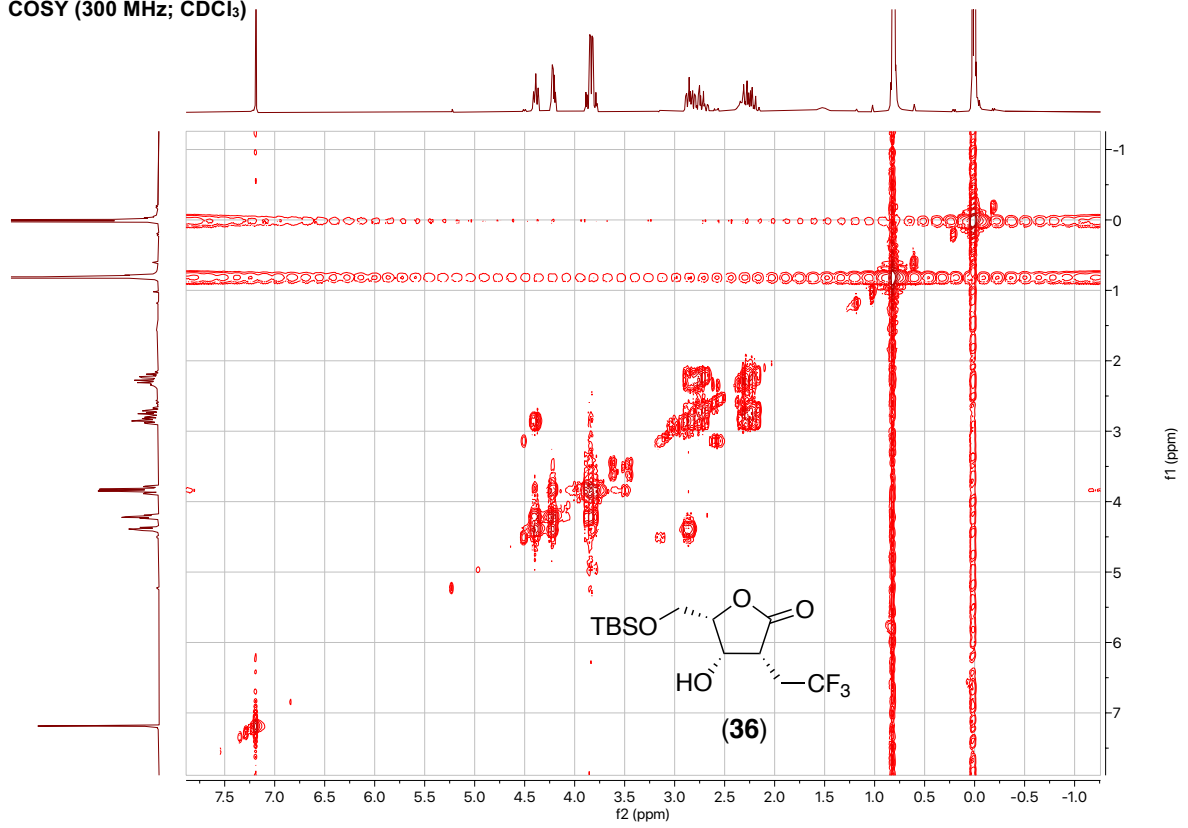


<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

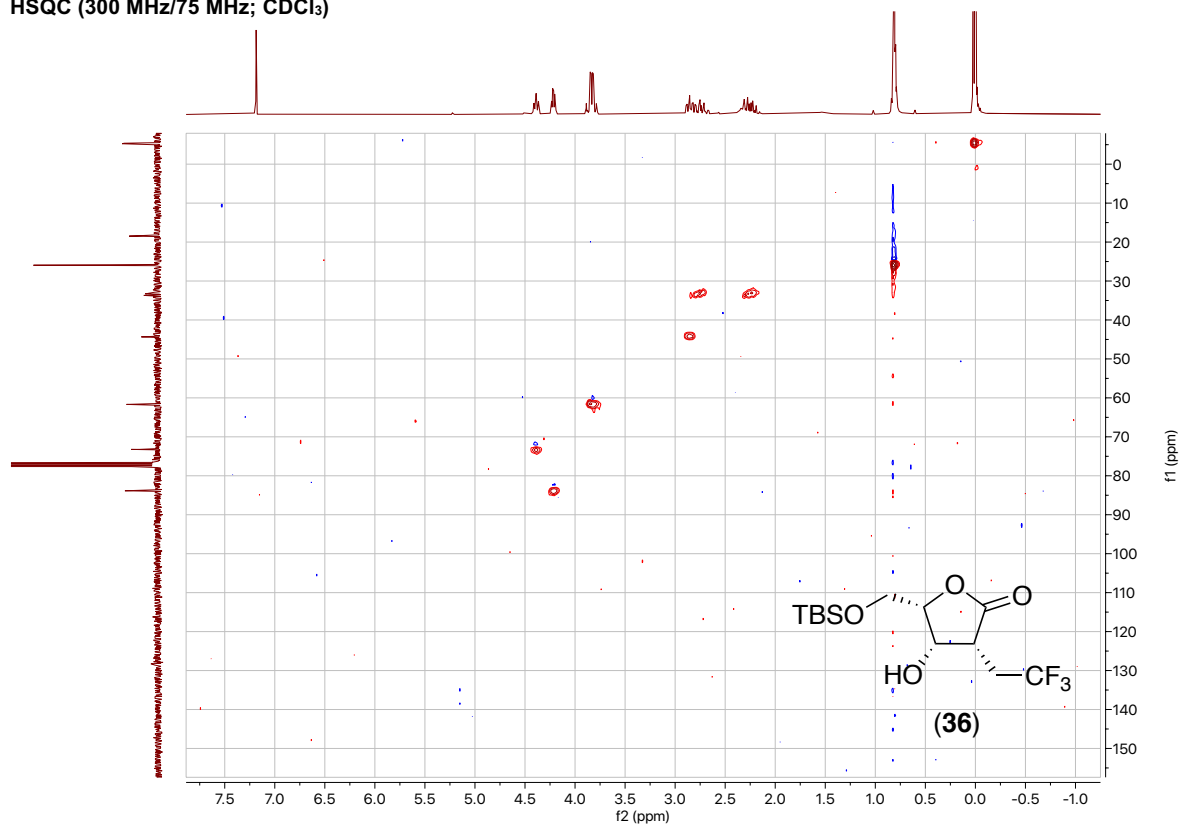


## 9. Spektroskopischer Anhang

COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

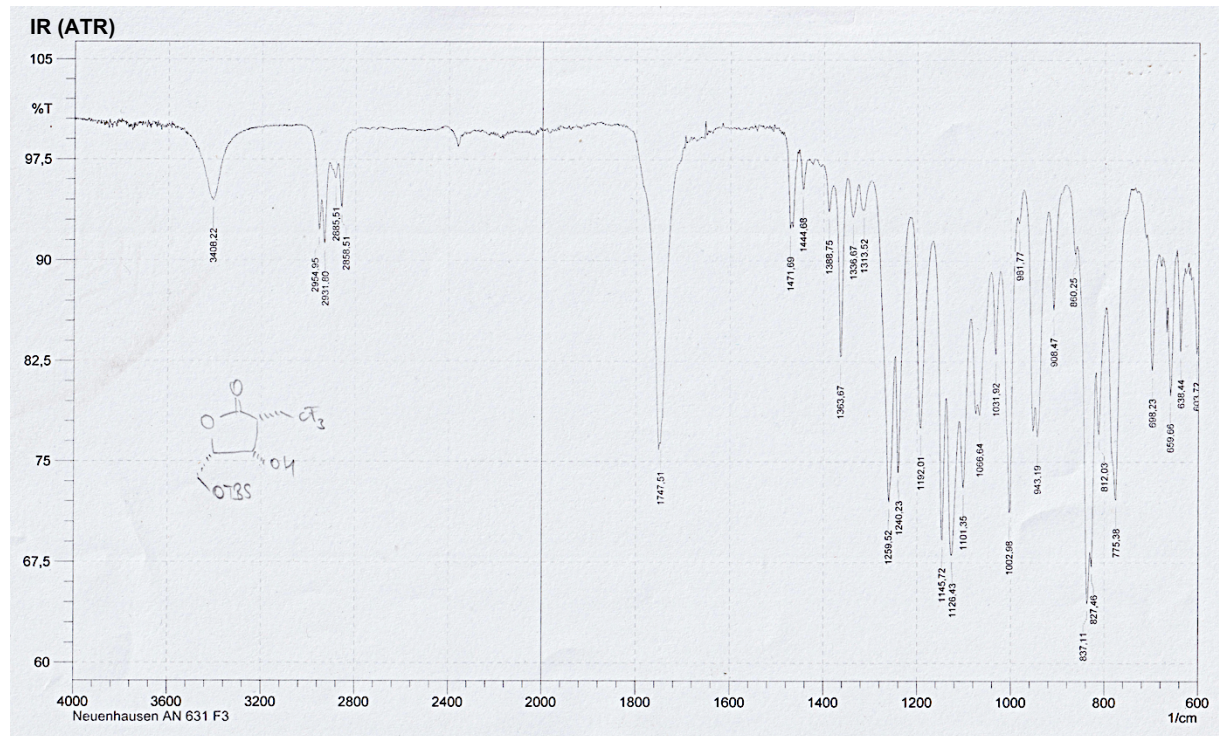
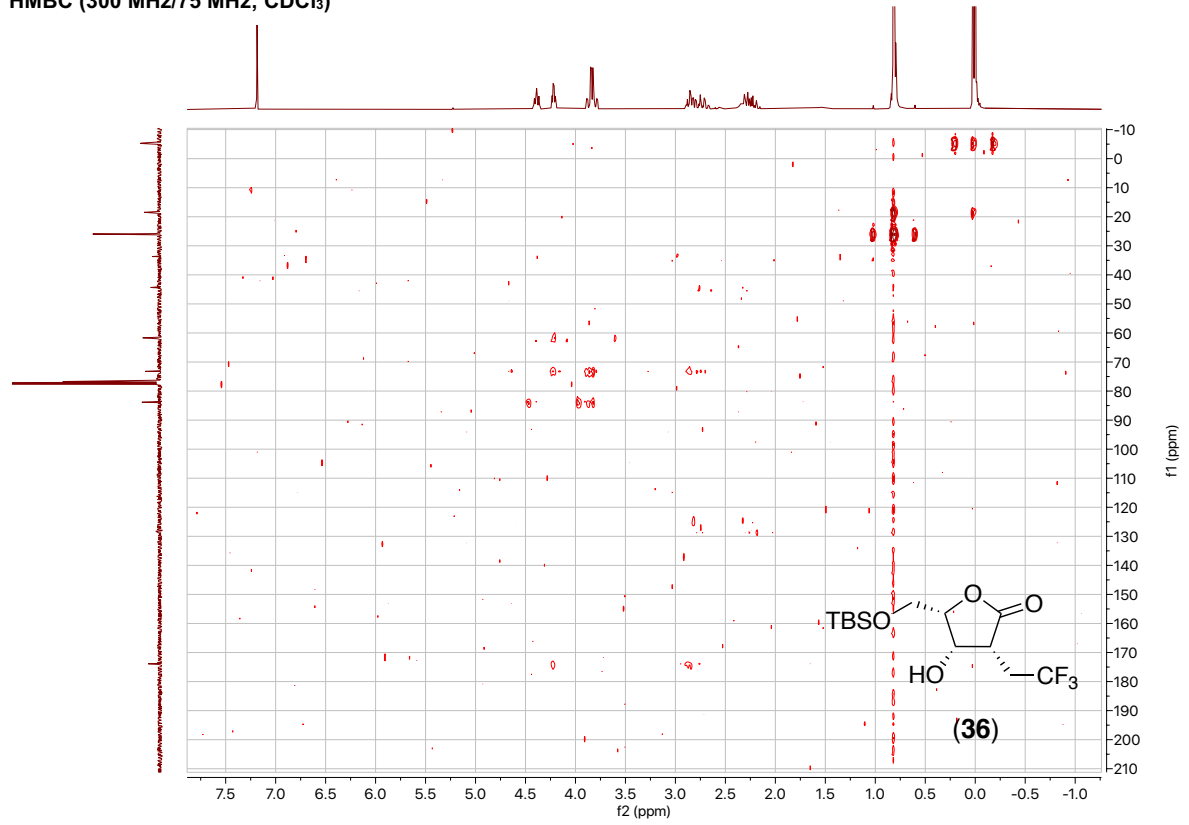


HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

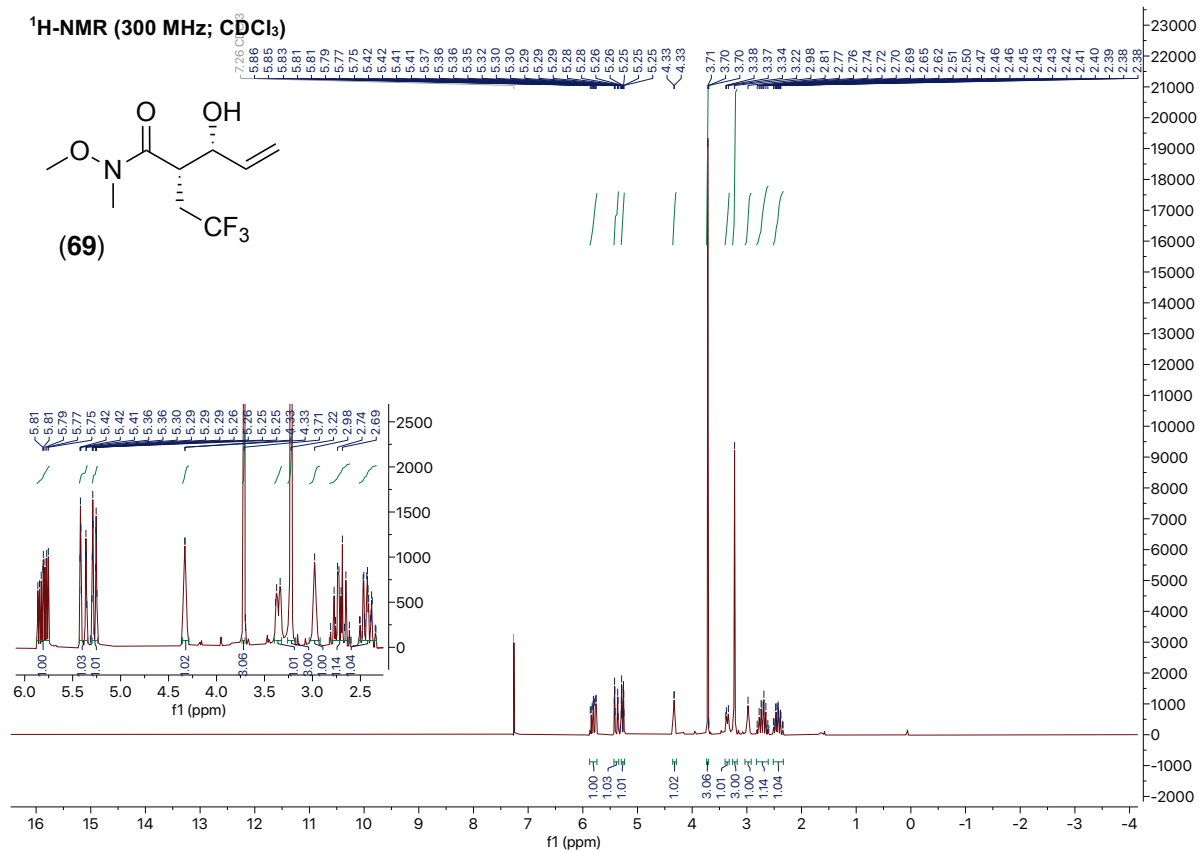
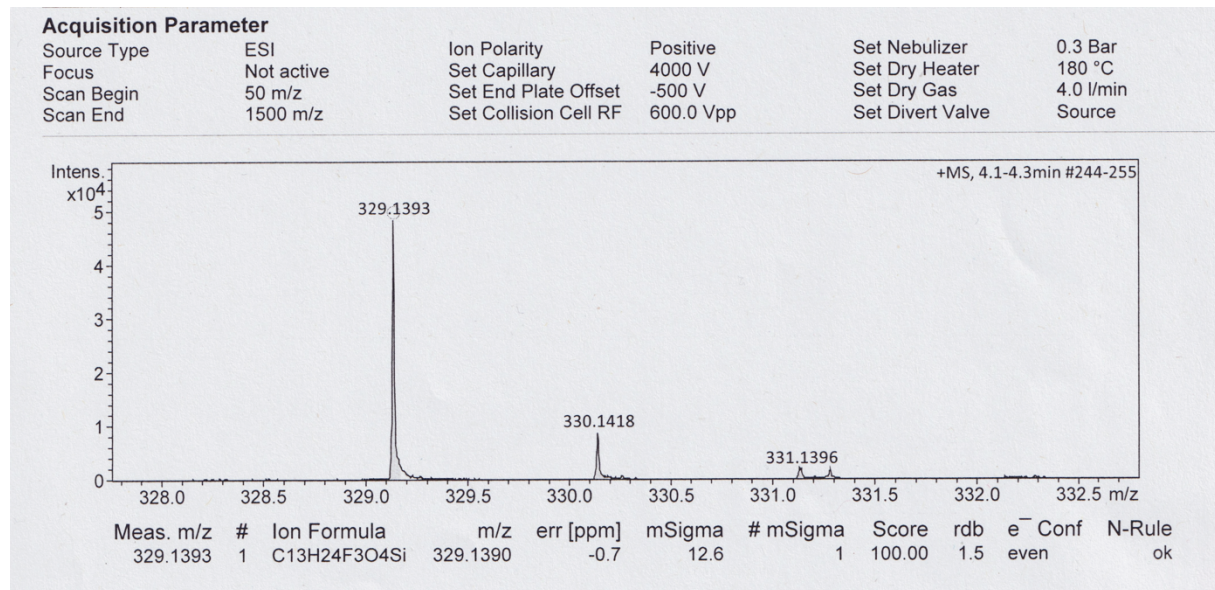


# 9. Spektroskopischer Anhang

HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

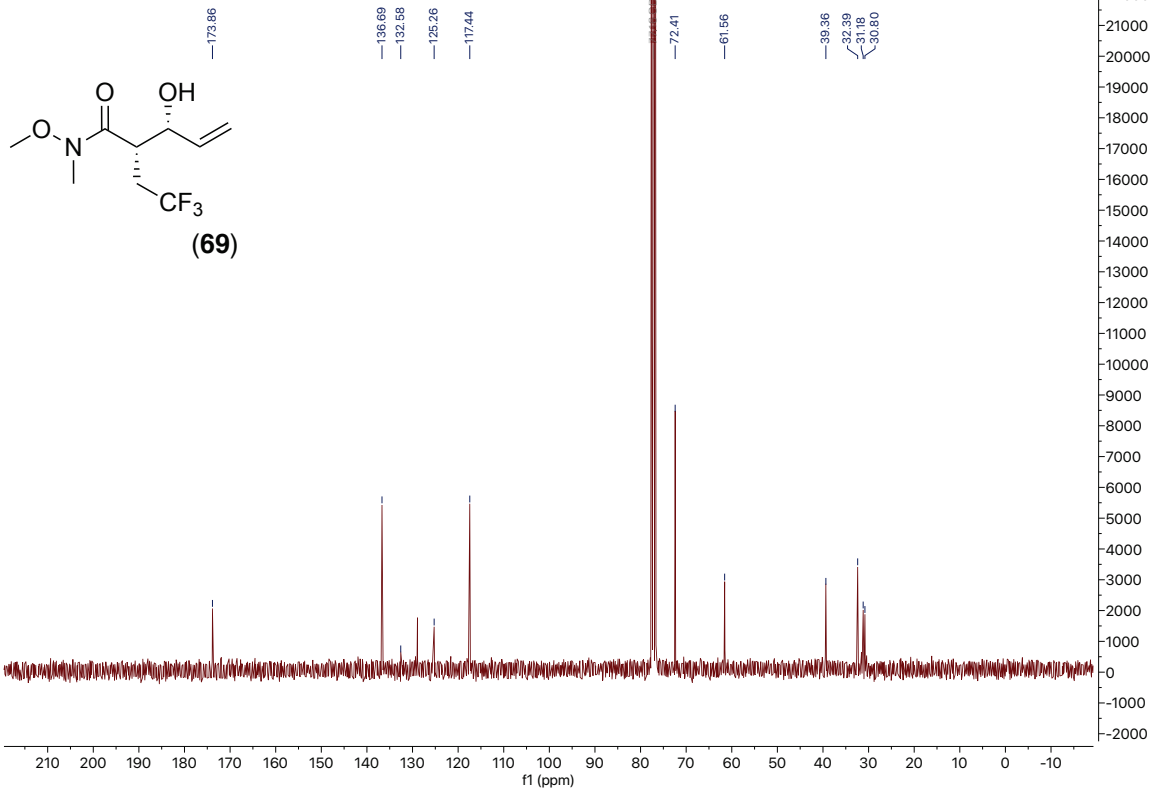


## 9. Spektroskopischer Anhang

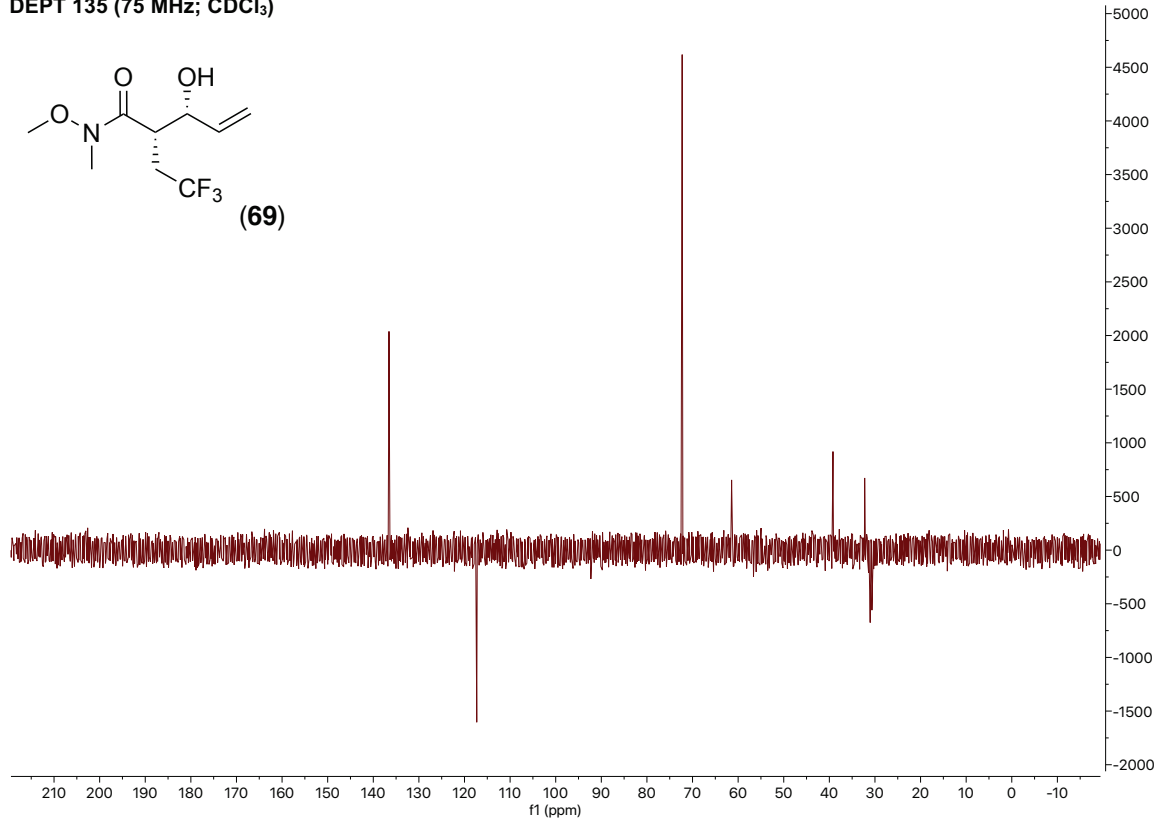


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

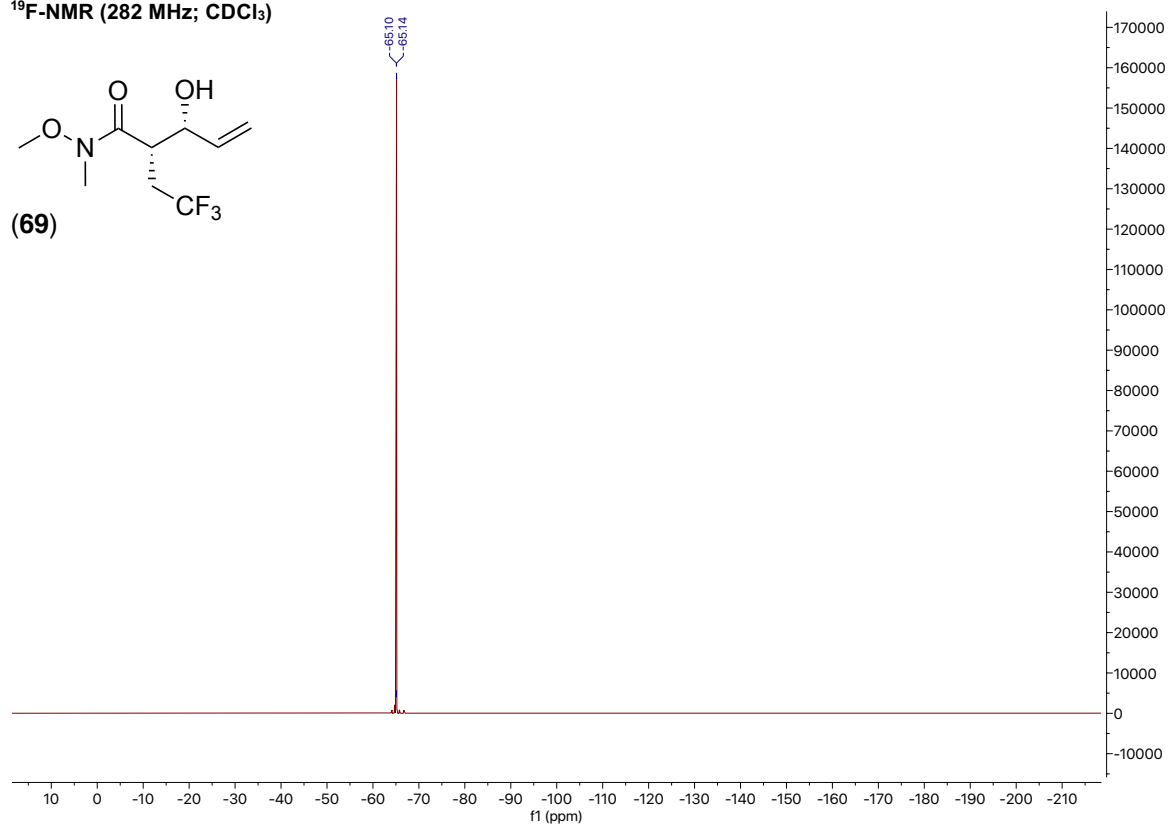
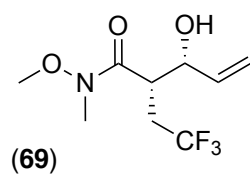


DEPT 135 (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

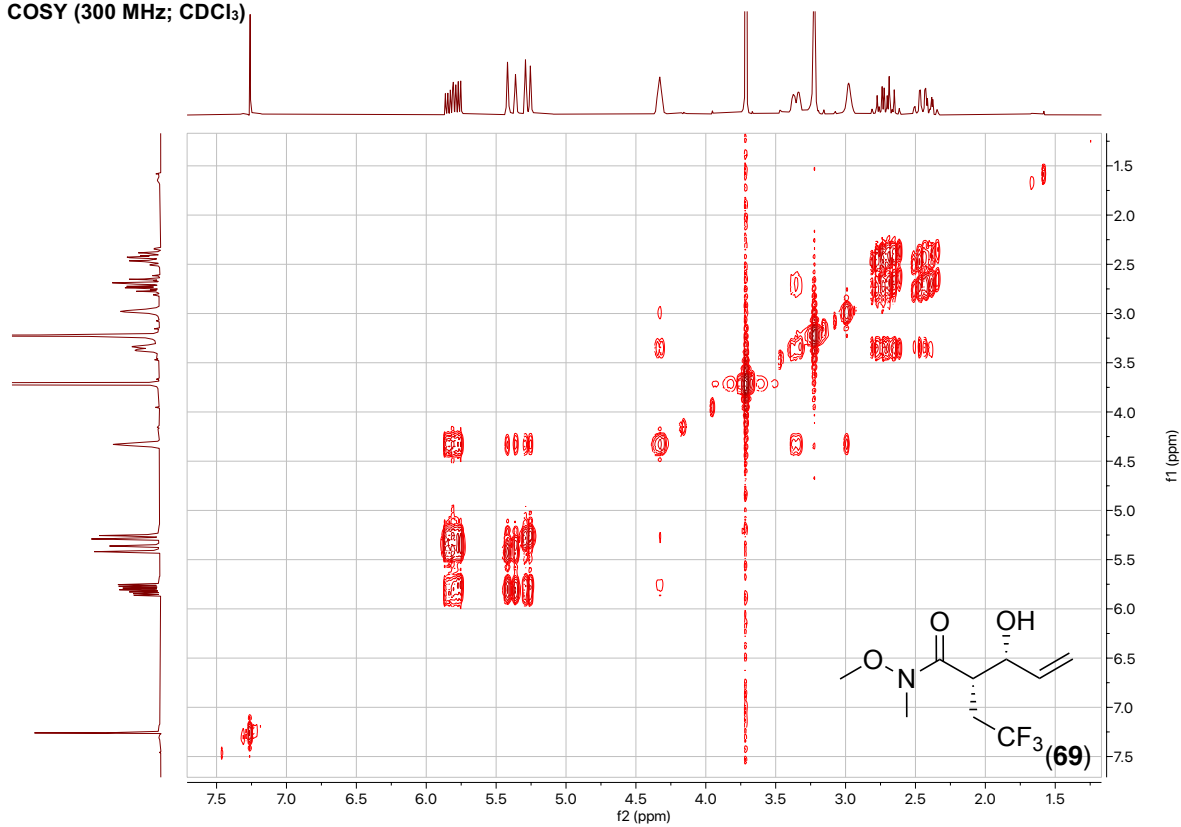


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

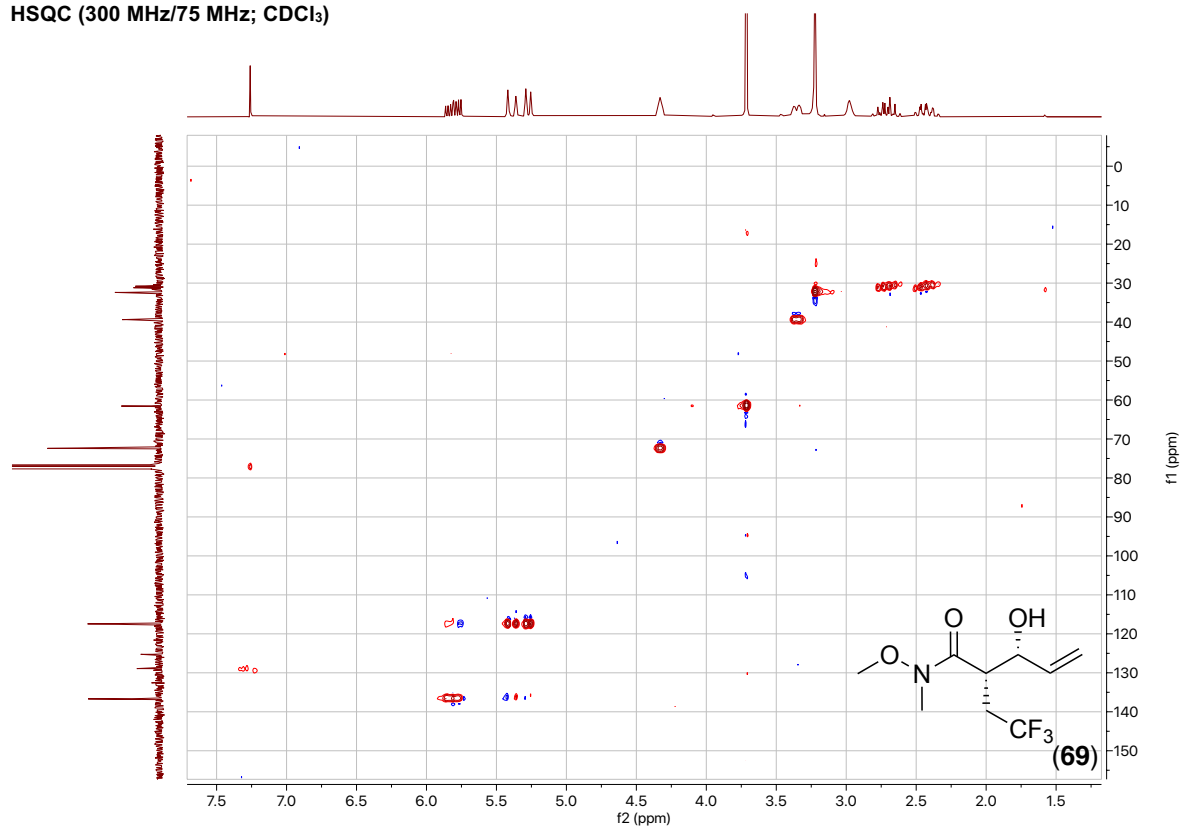


COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

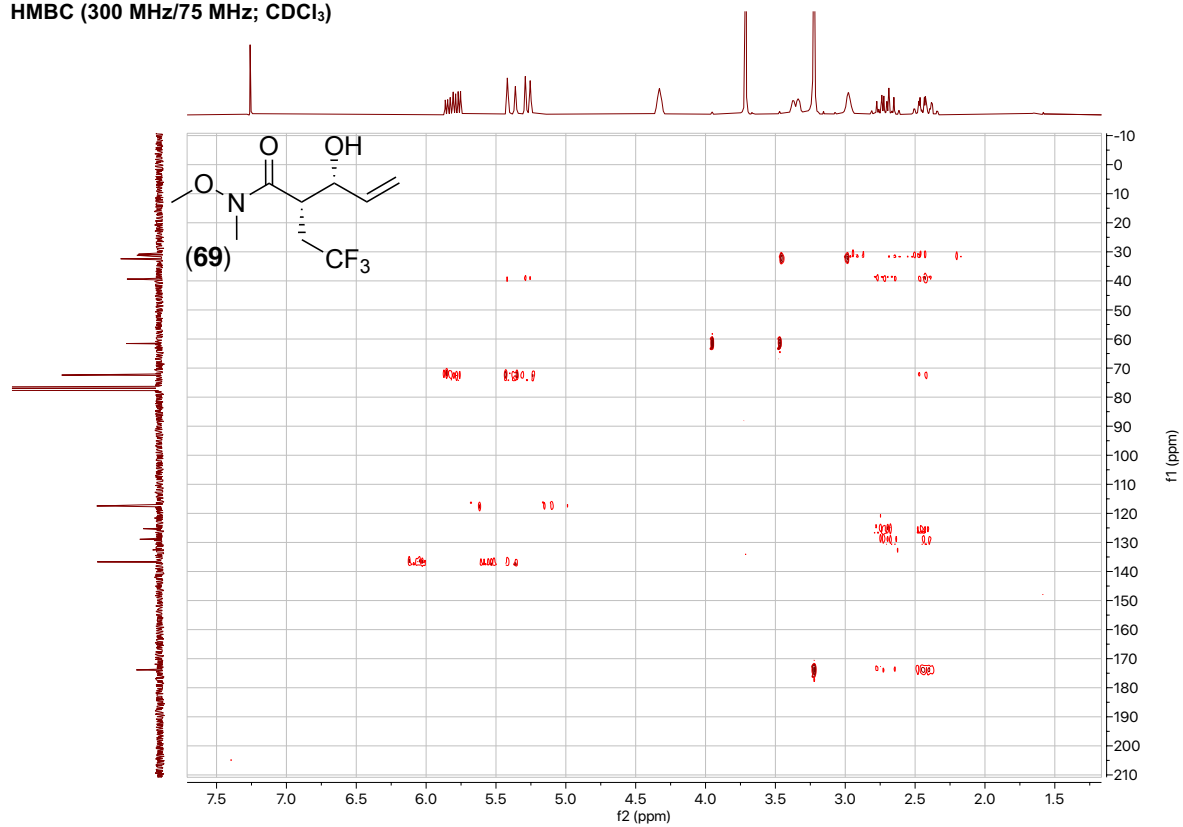


## 9. Spektroskopischer Anhang

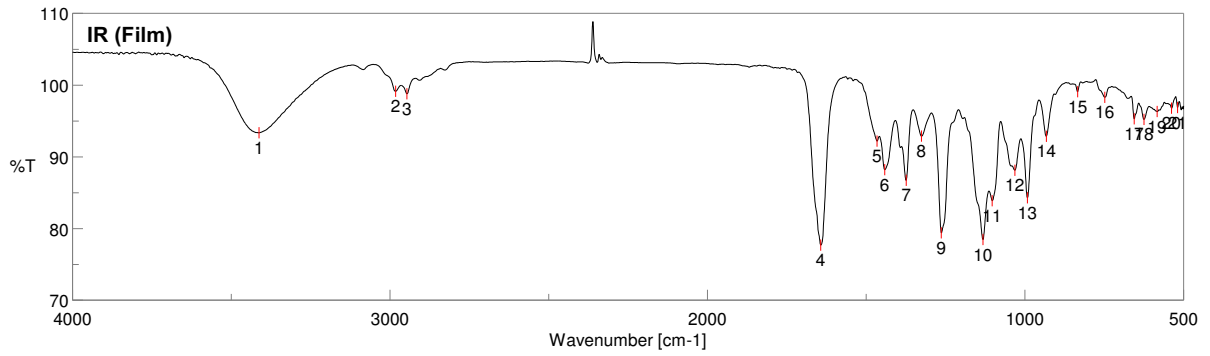
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

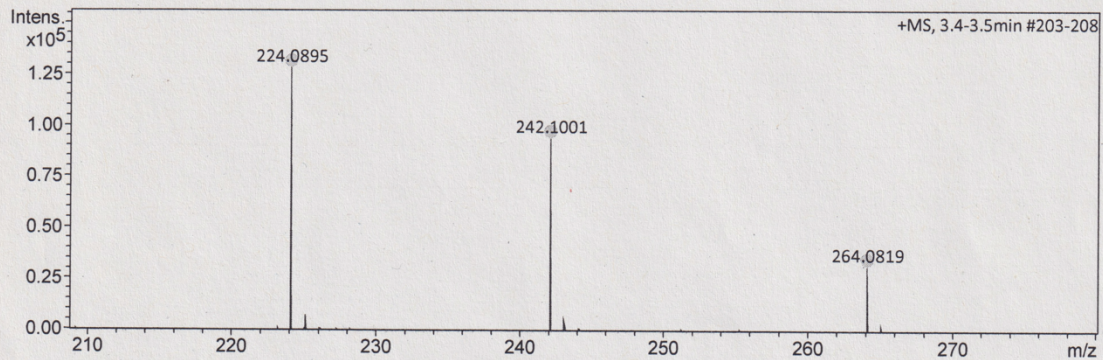


## 9. Spektroskopischer Anhang



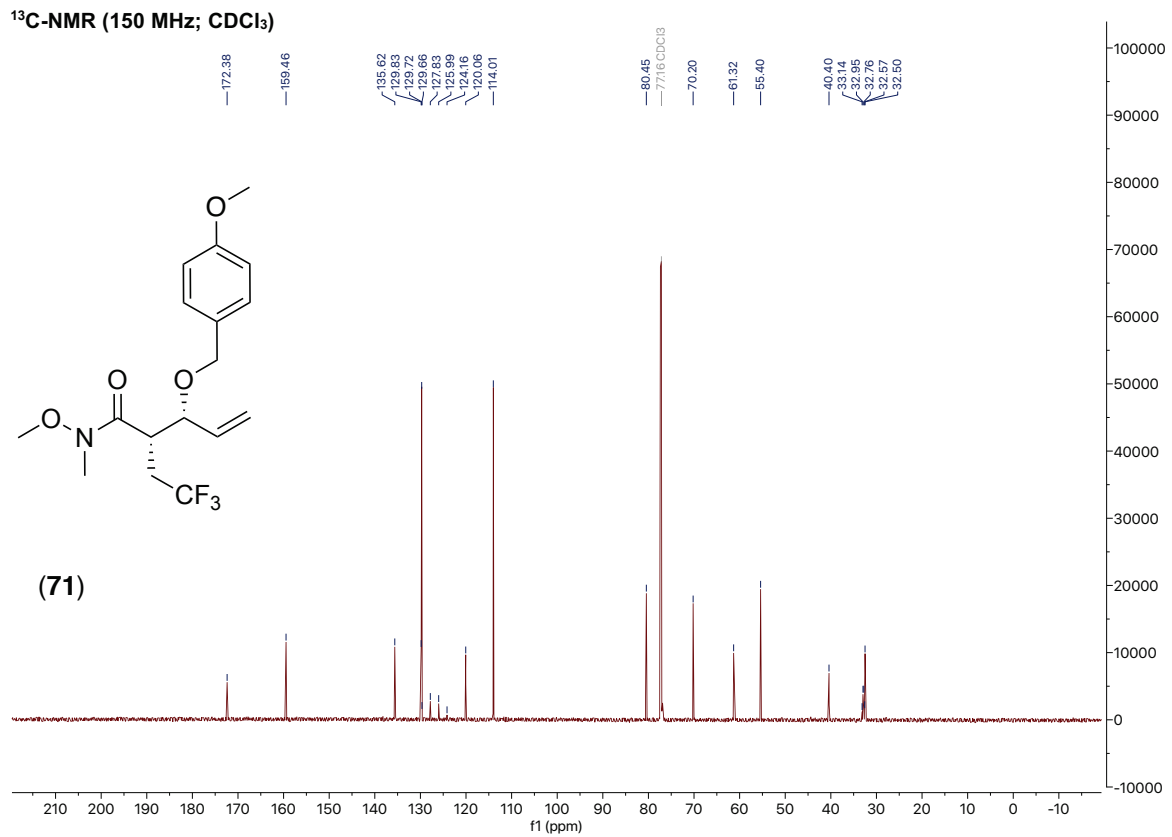
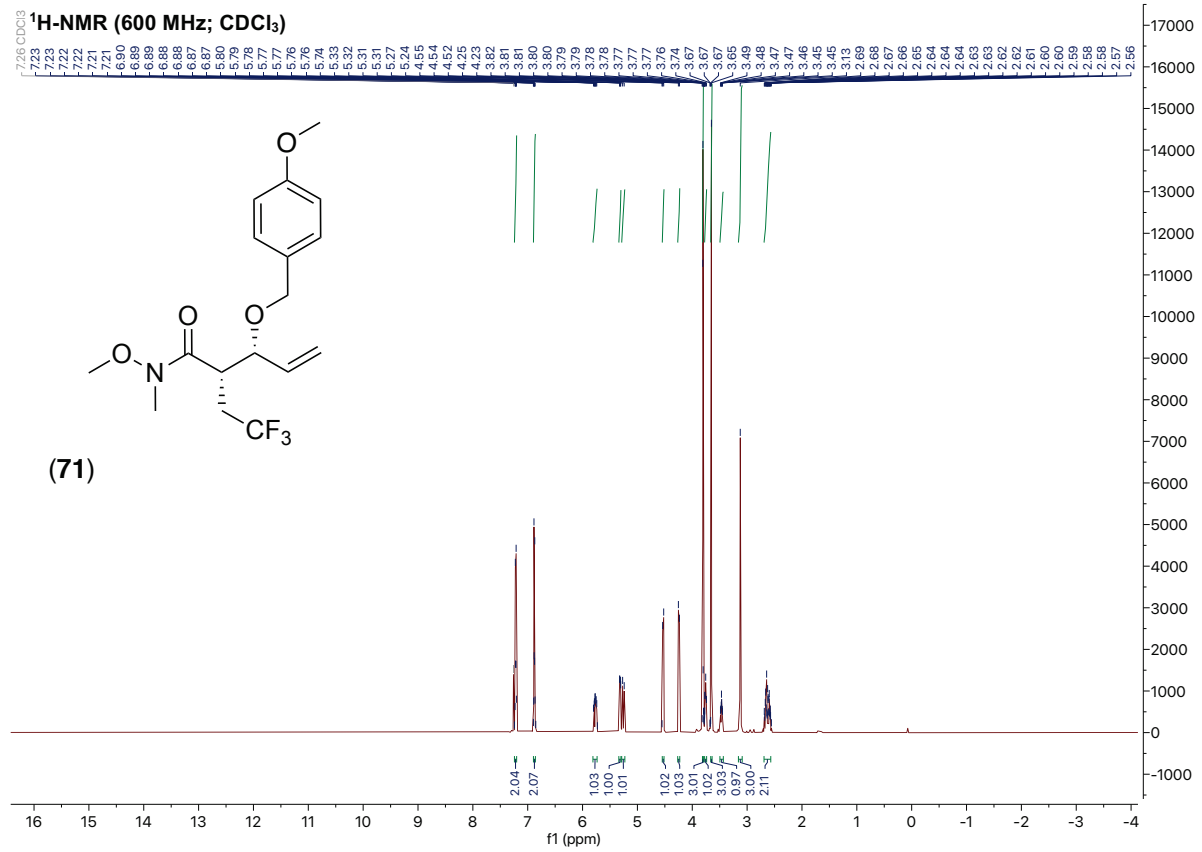
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



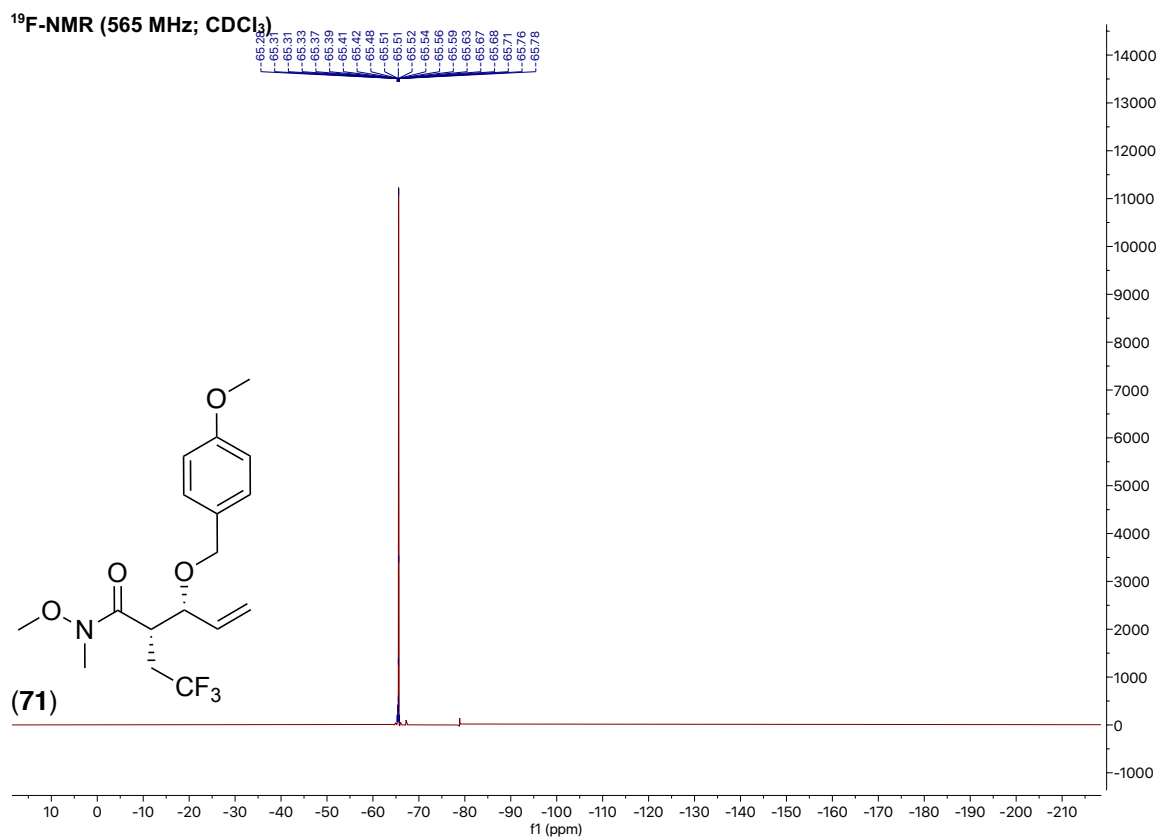
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
224.0895	1	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	224.0893	-1.0	27.7	1	100.00	2.5	even	ok
242.1001	1	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	242.0999	-0.8	27.3	1	100.00	1.5	even	ok
264.0819	1	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NNaO <sub>3</sub>	264.0818	-0.5	21.1	1	100.00	1.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

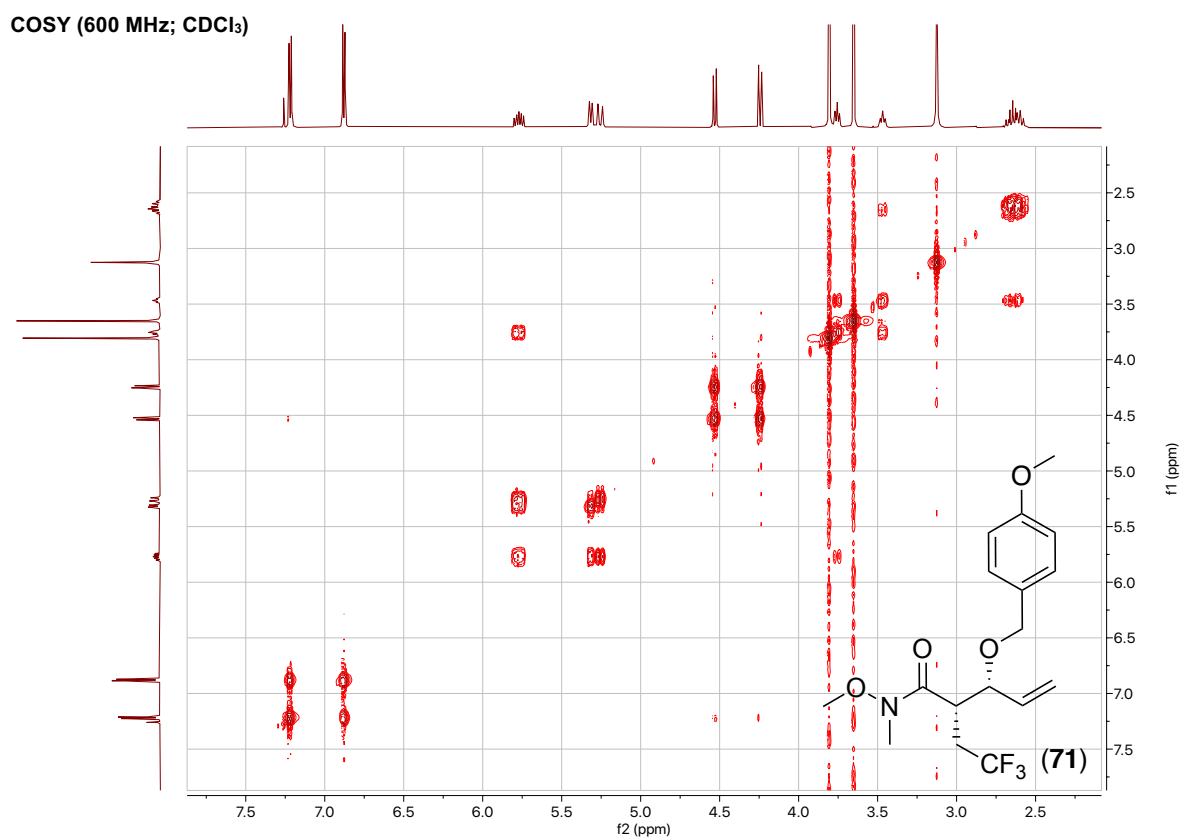


# 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

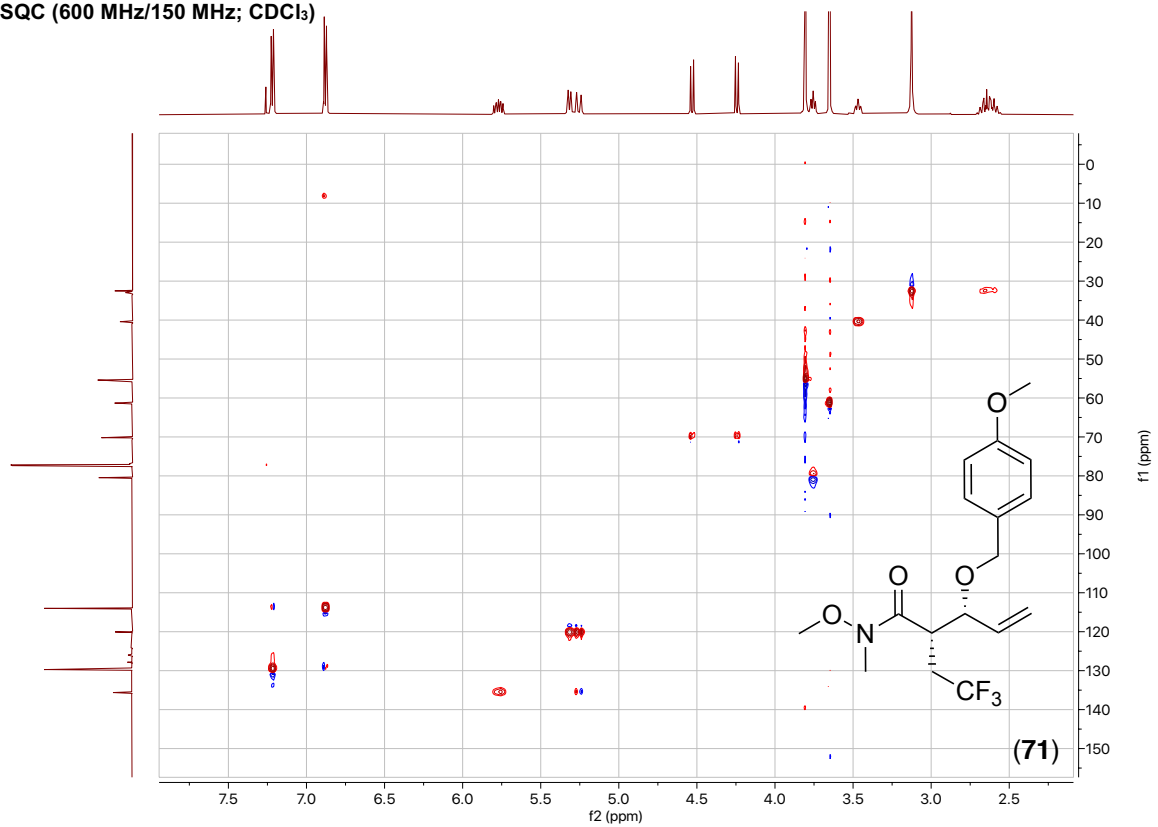


COSY (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

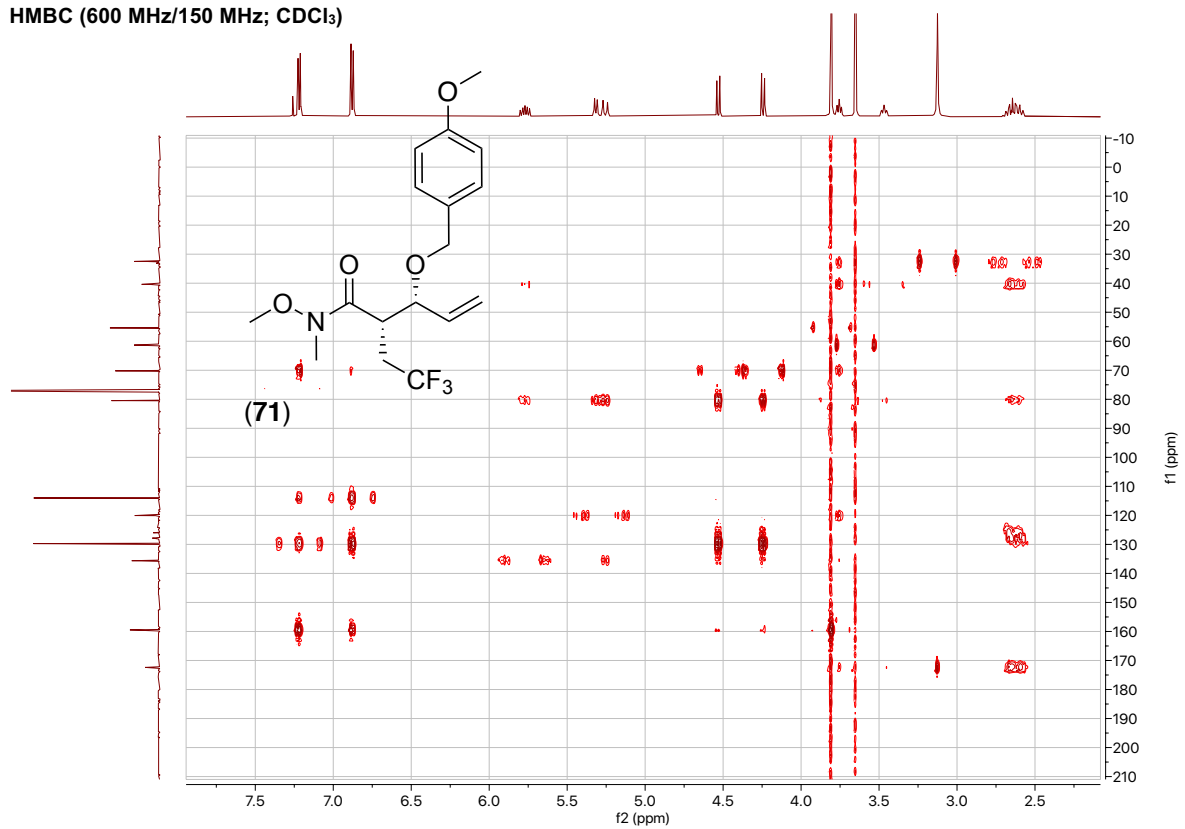


## 9. Spektroskopischer Anhang

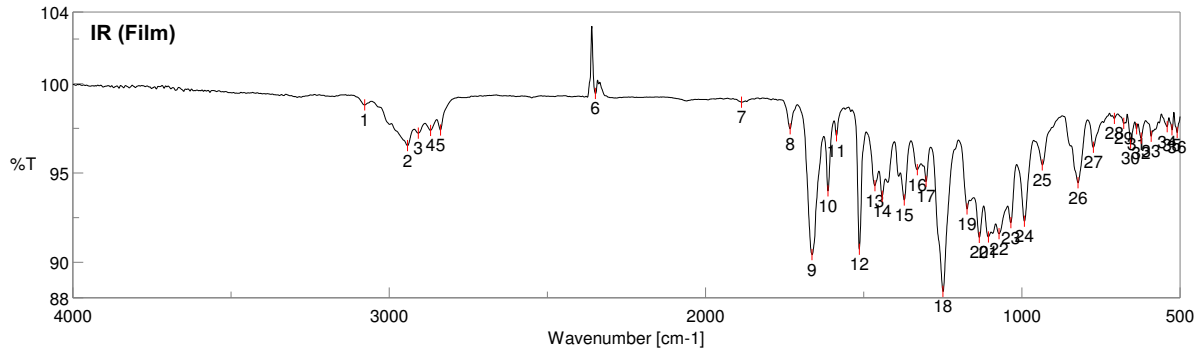
HSQC (600 MHz/150 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (600 MHz/150 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

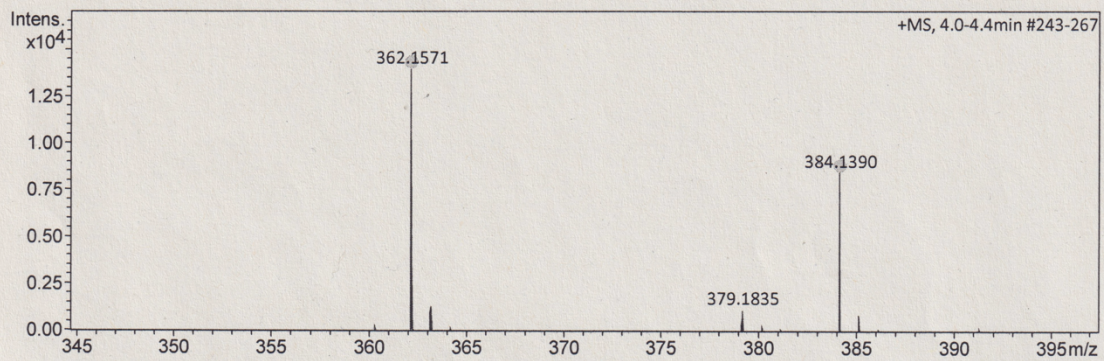


## 9. Spektroskopischer Anhang



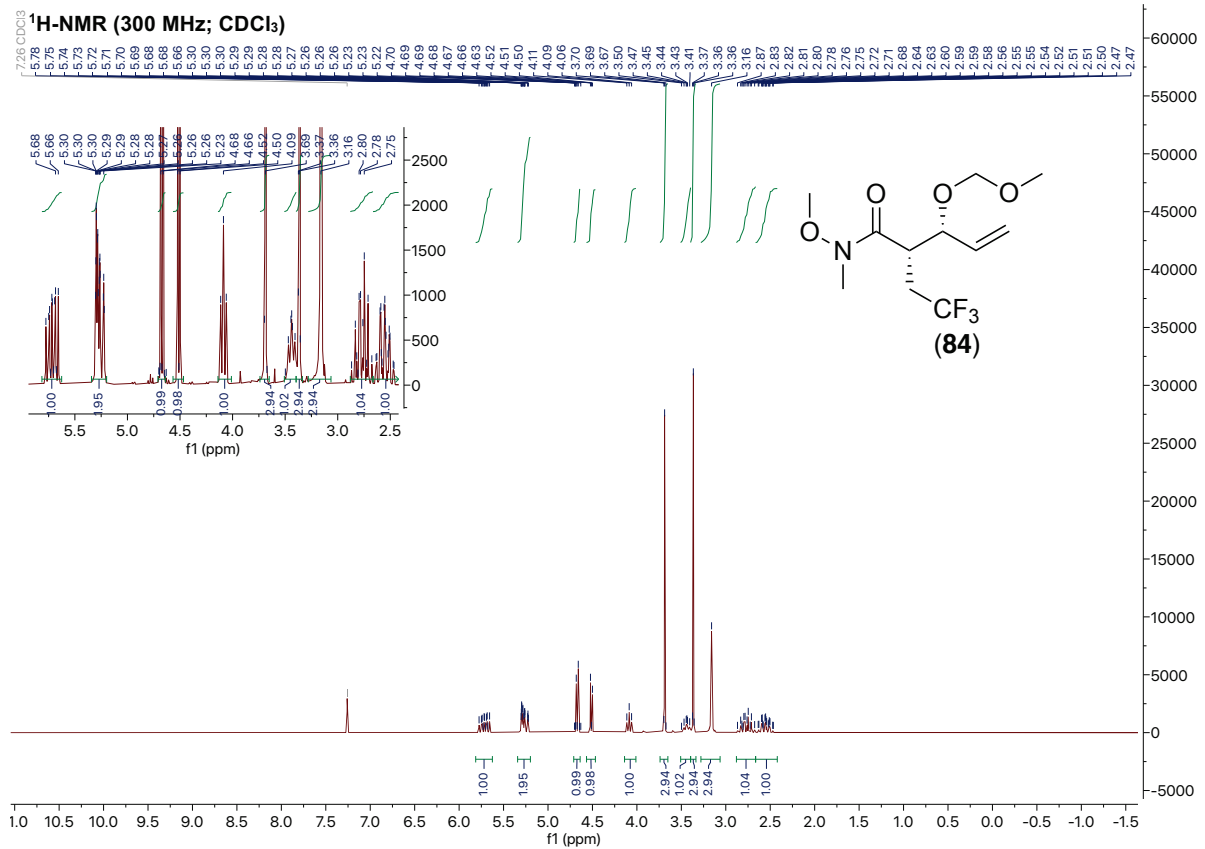
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

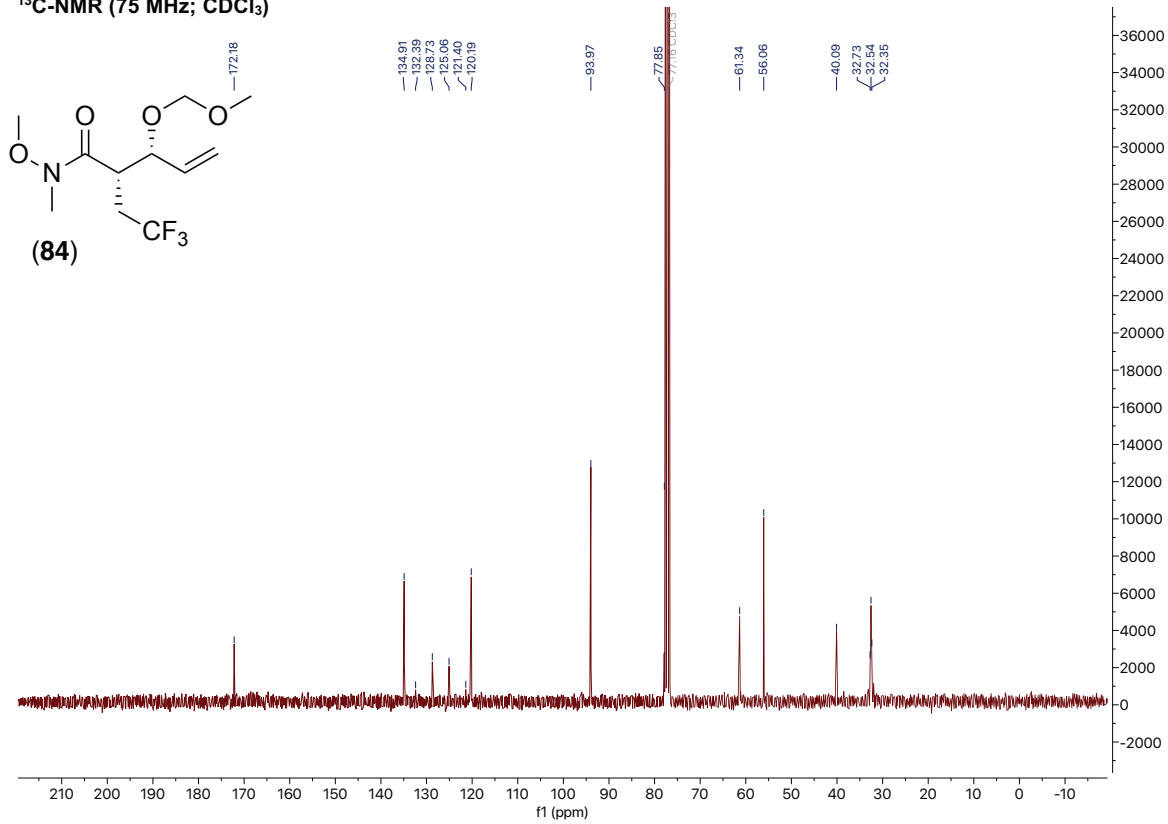


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
362.1571	1	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	362.1574	0.8	57.7	1	100.00	5.5	even	ok
384.1390	1	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> NNaO <sub>4</sub>	384.1393	0.7	51.6	1	100.00	5.5	even	ok

## 9. Spektroskopischer Anhang

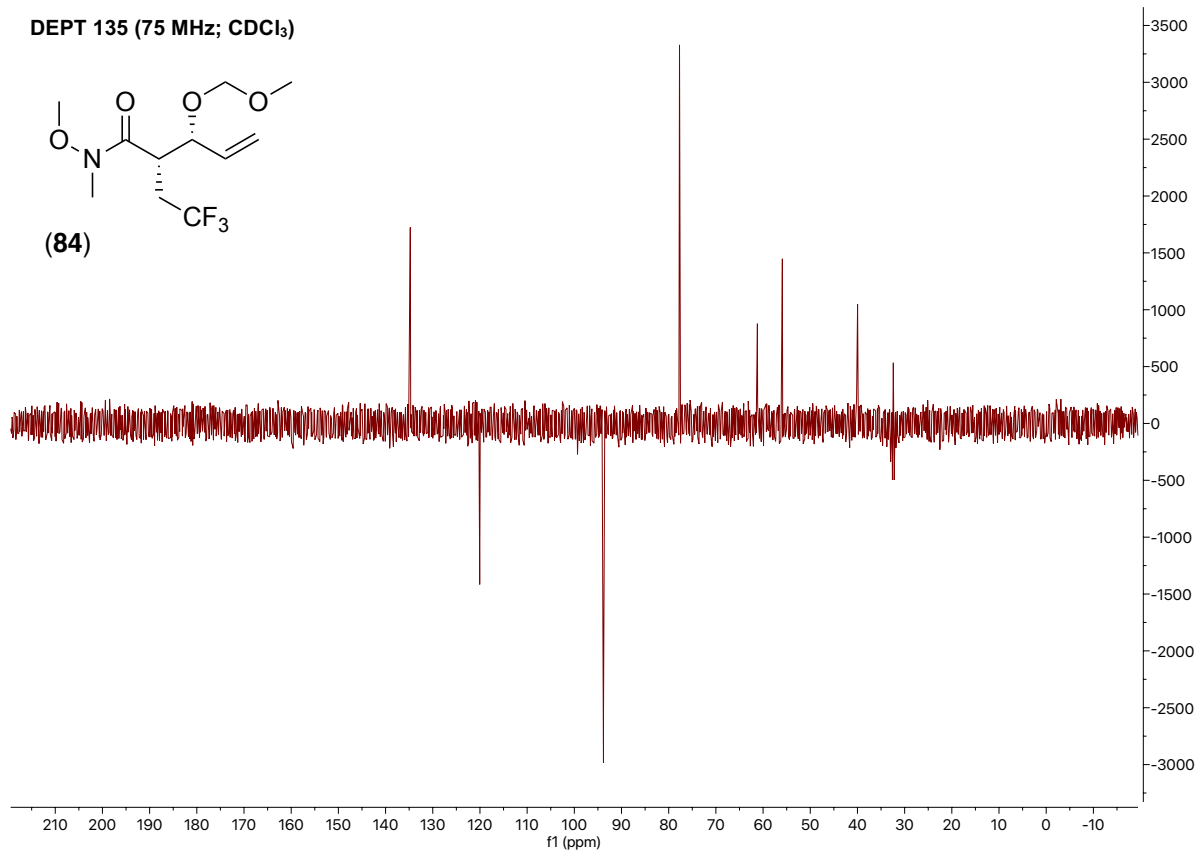
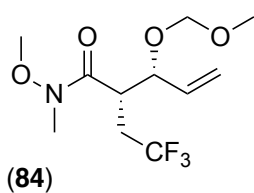


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**

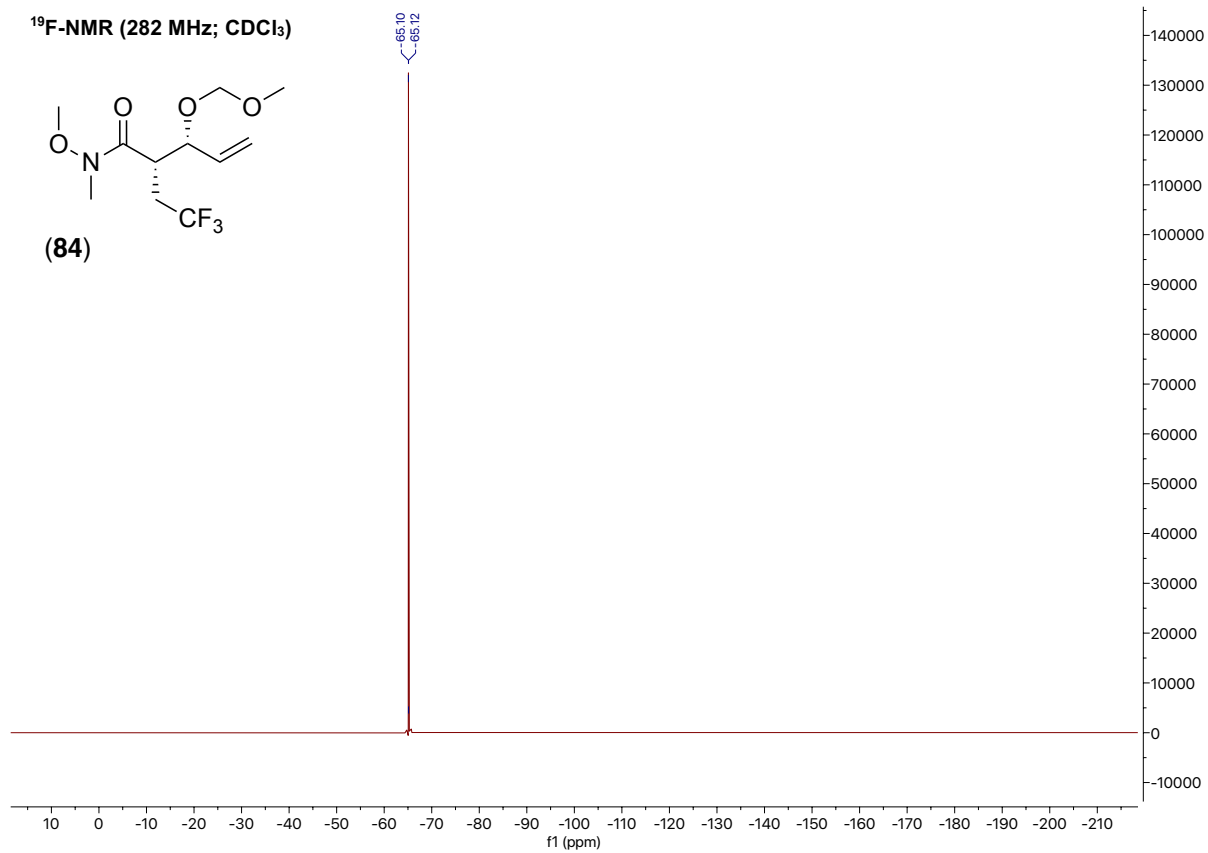
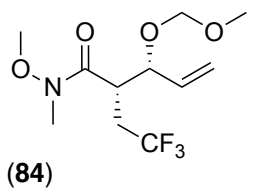


## 9. Spektroskopischer Anhang

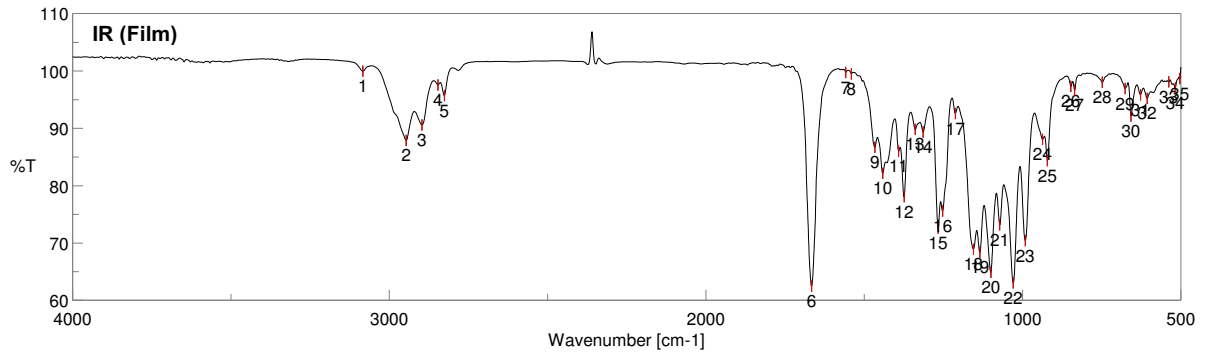
DEPT 135 (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

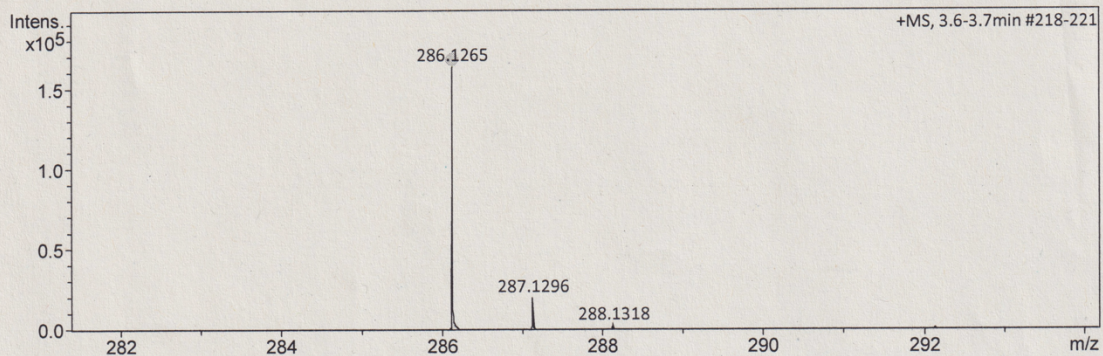


## 9. Spektroskopischer Anhang



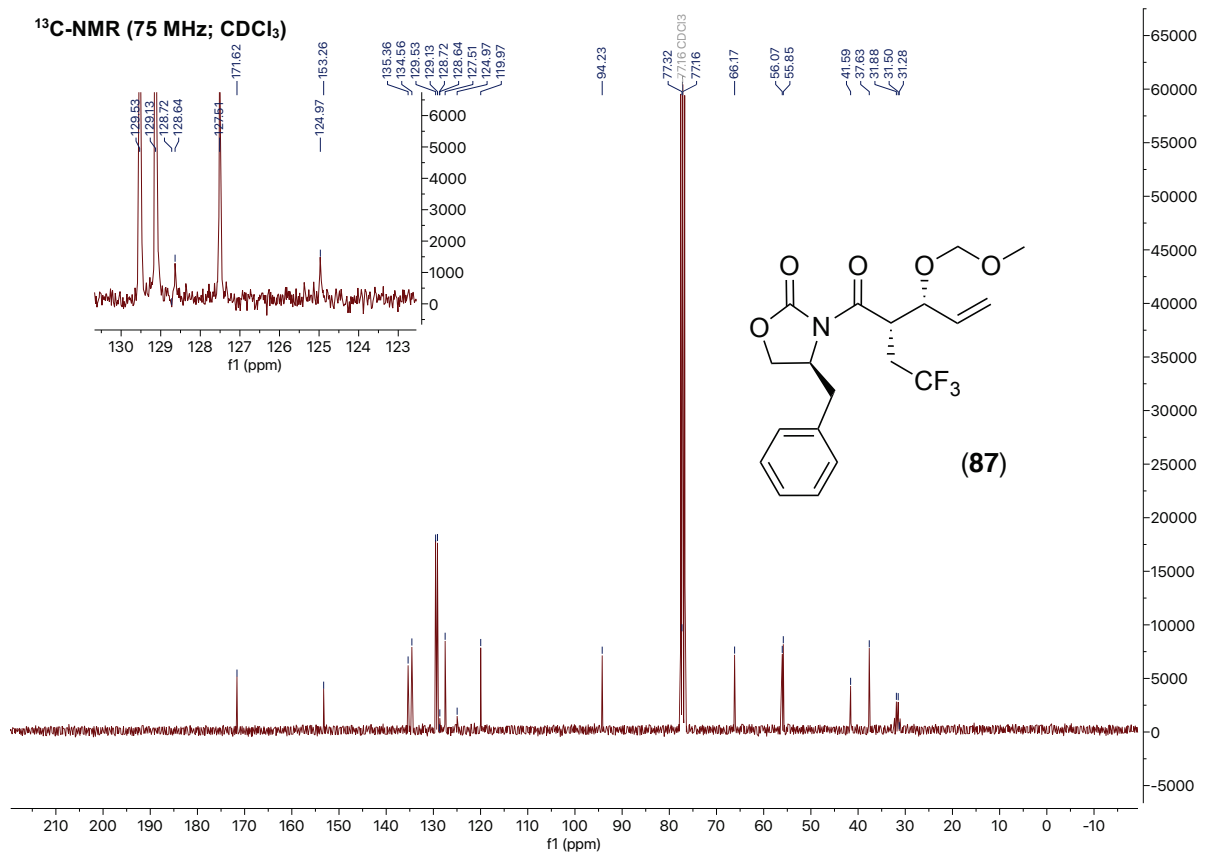
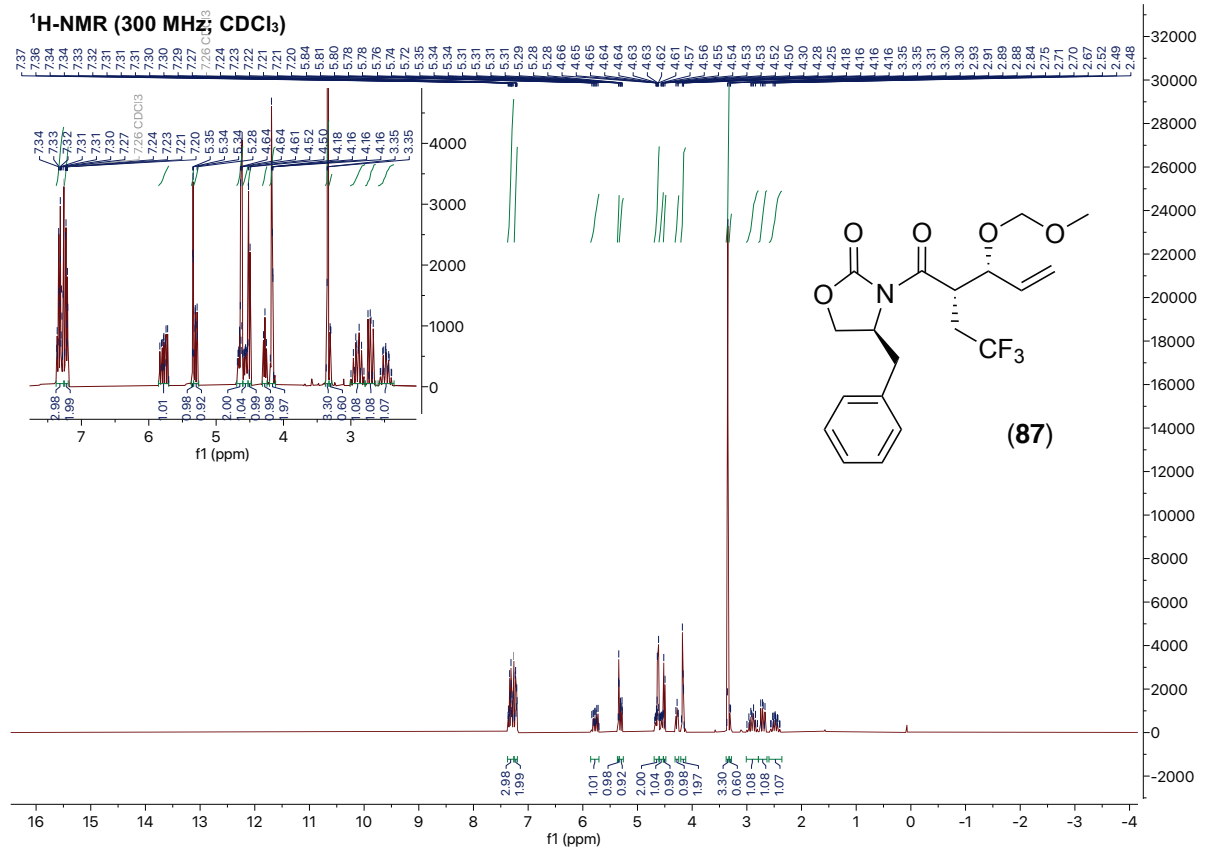
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



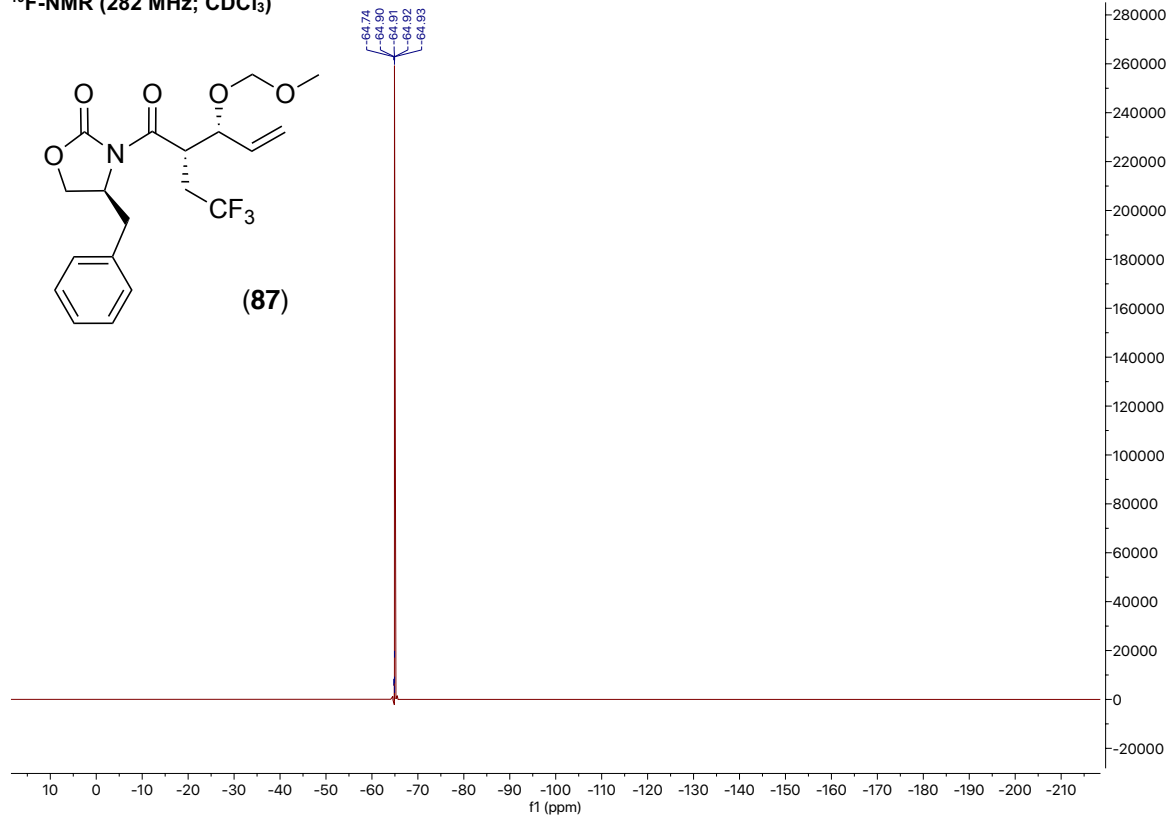
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
286.1265	1	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	286.1261	-1.4	3.1	1	100.00	1.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

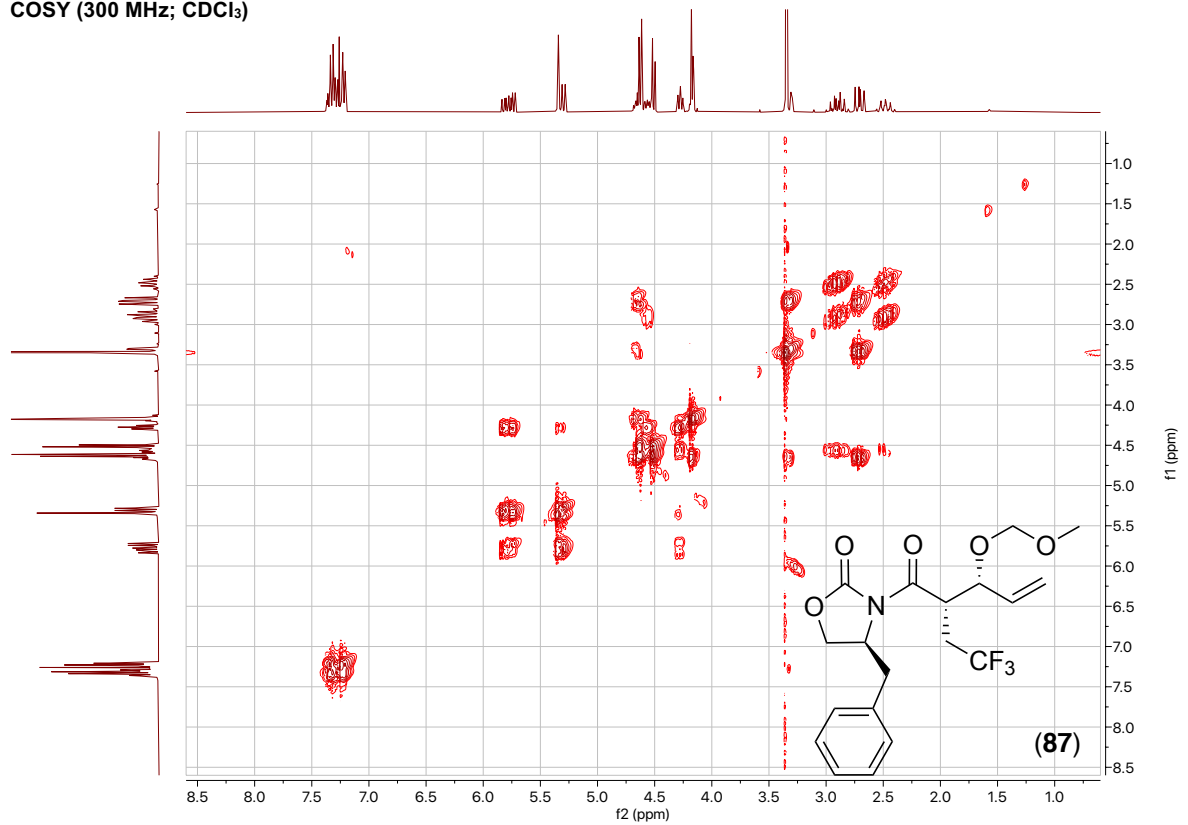


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

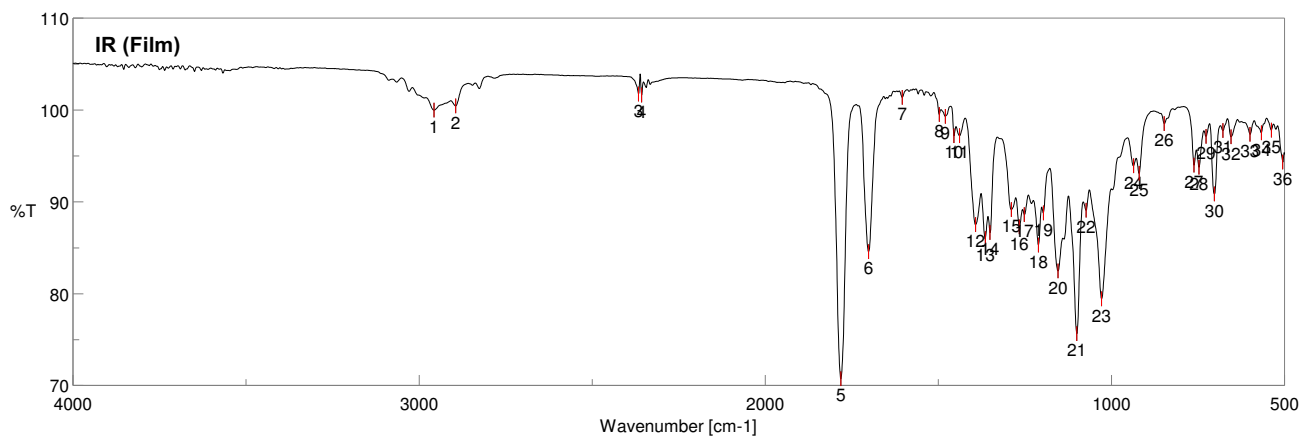
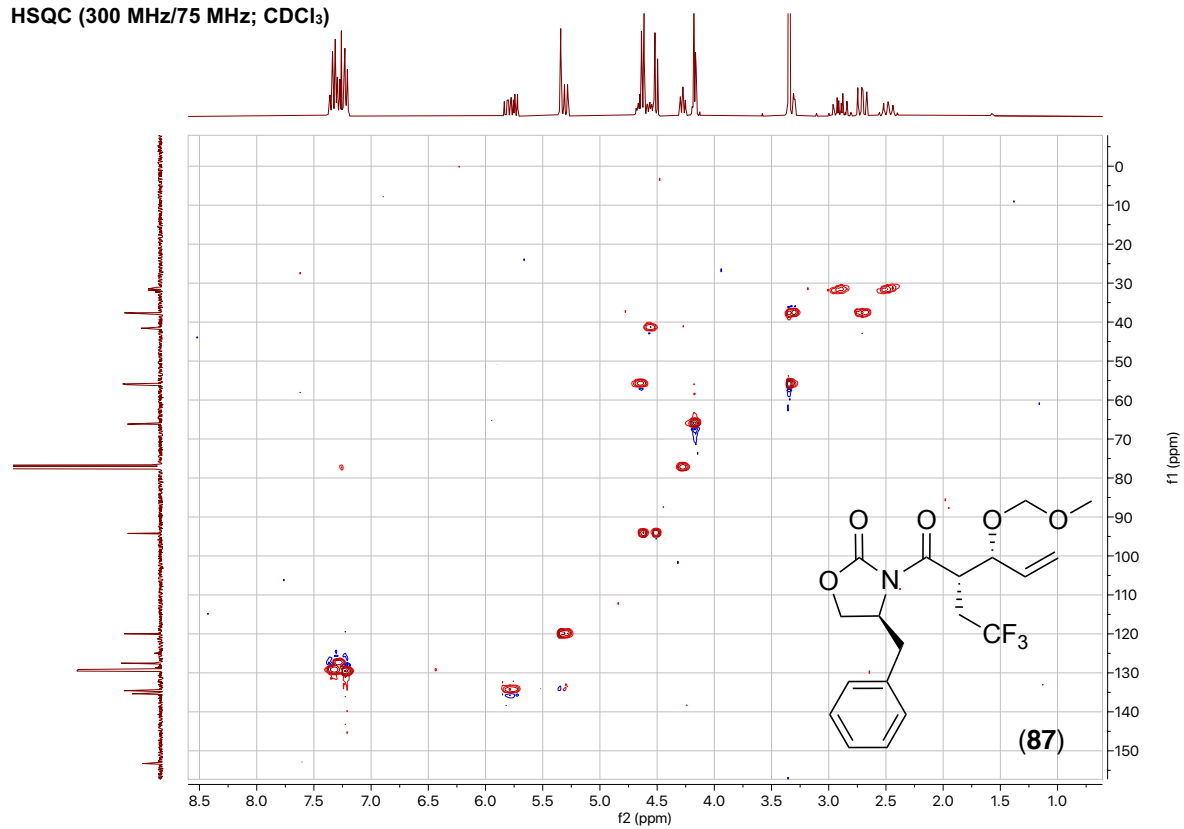


COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



## 9. Spektroskopischer Anhang

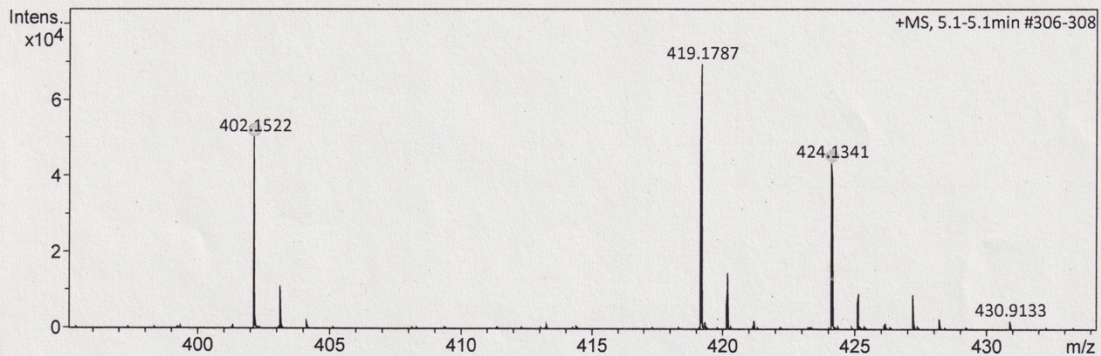
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



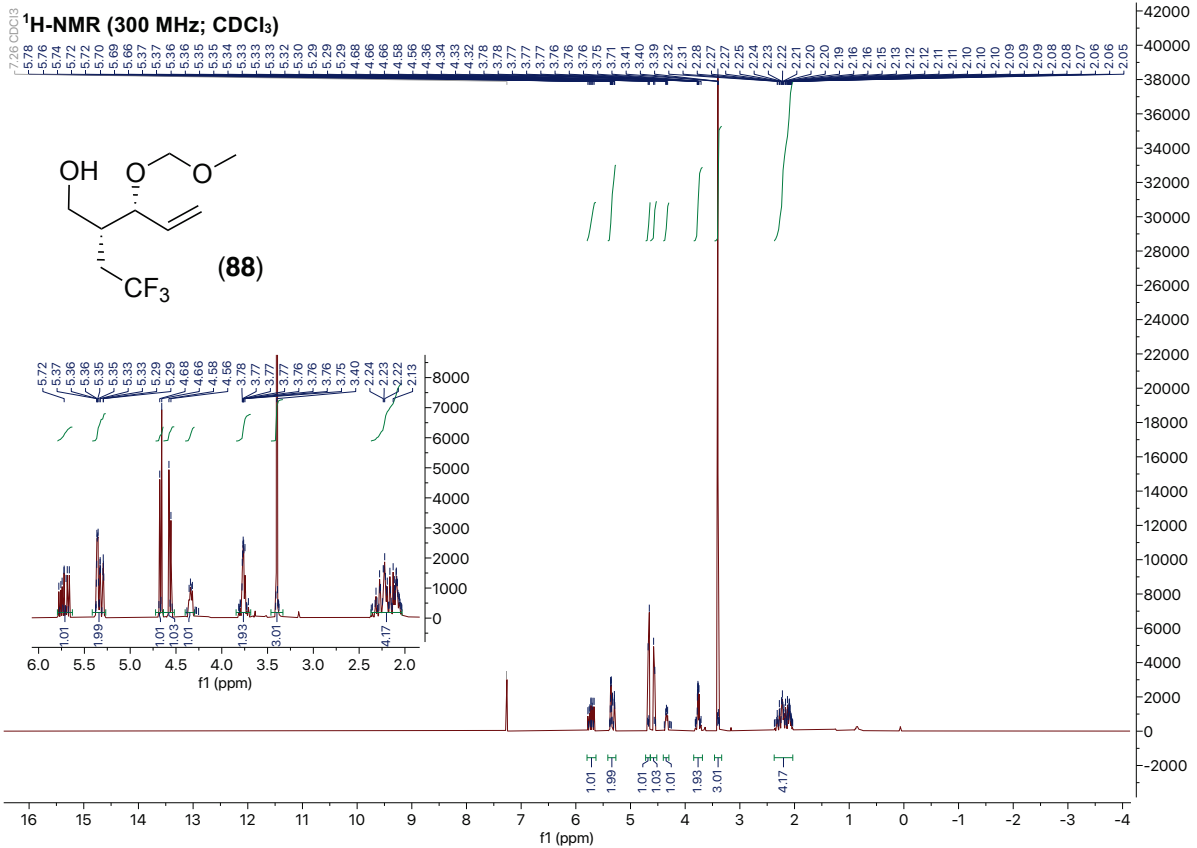
## 9. Spektroskopischer Anhang

### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

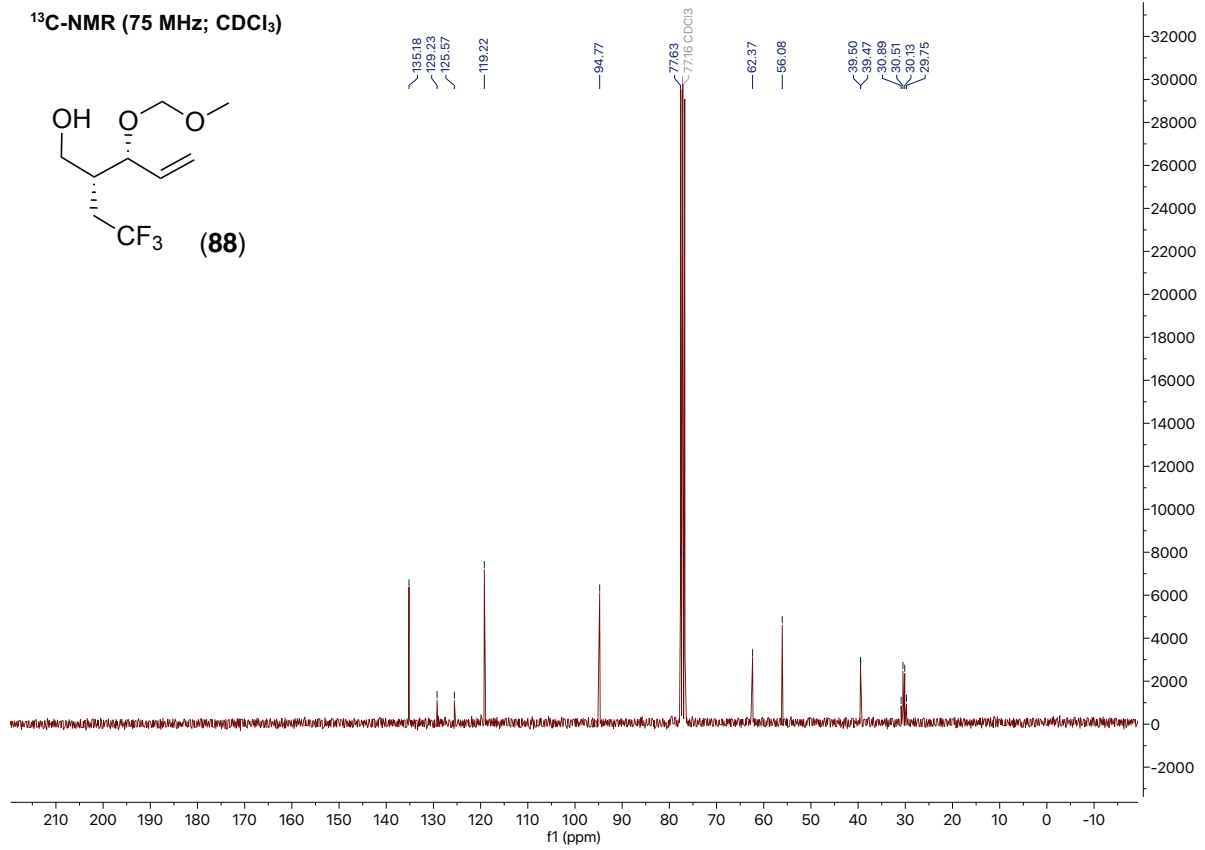


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
402.1522	1	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	402.1523	0.3	3.0	1	100.00	7.5	even	ok
424.1341	1	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> NNaO <sub>5</sub>	424.1342	0.3	1.0	1	100.00	7.5	even	ok

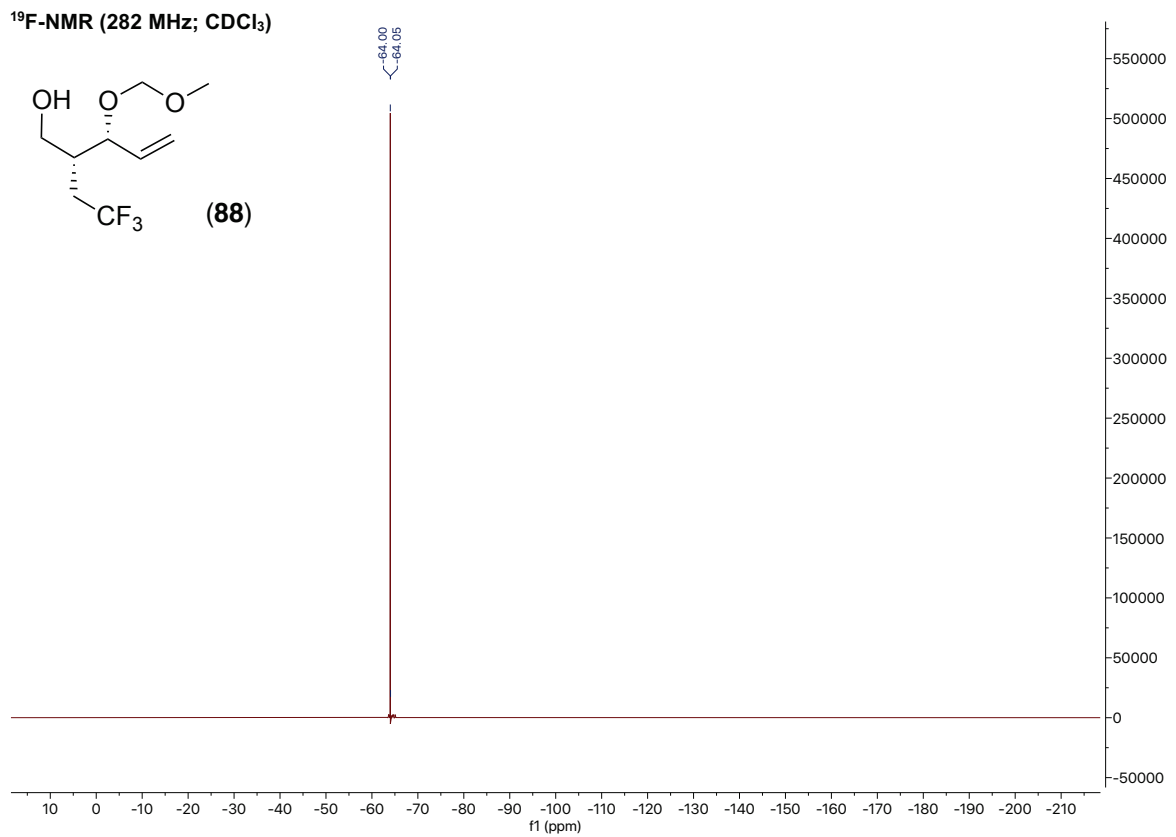


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

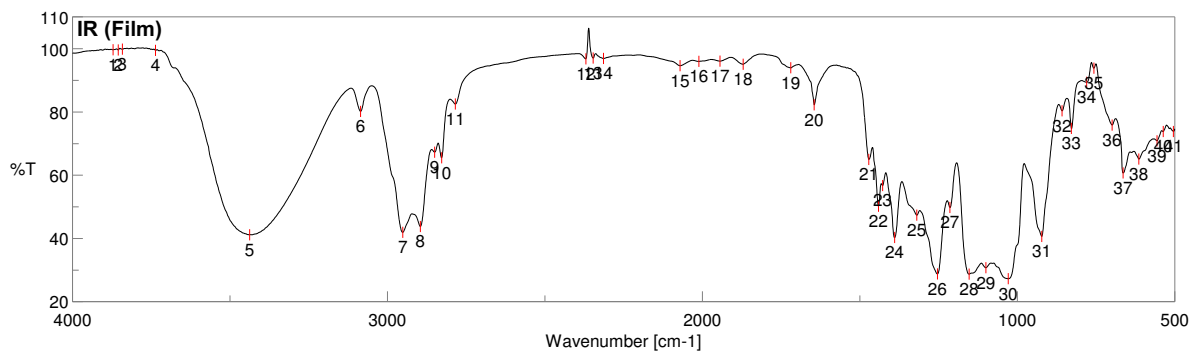
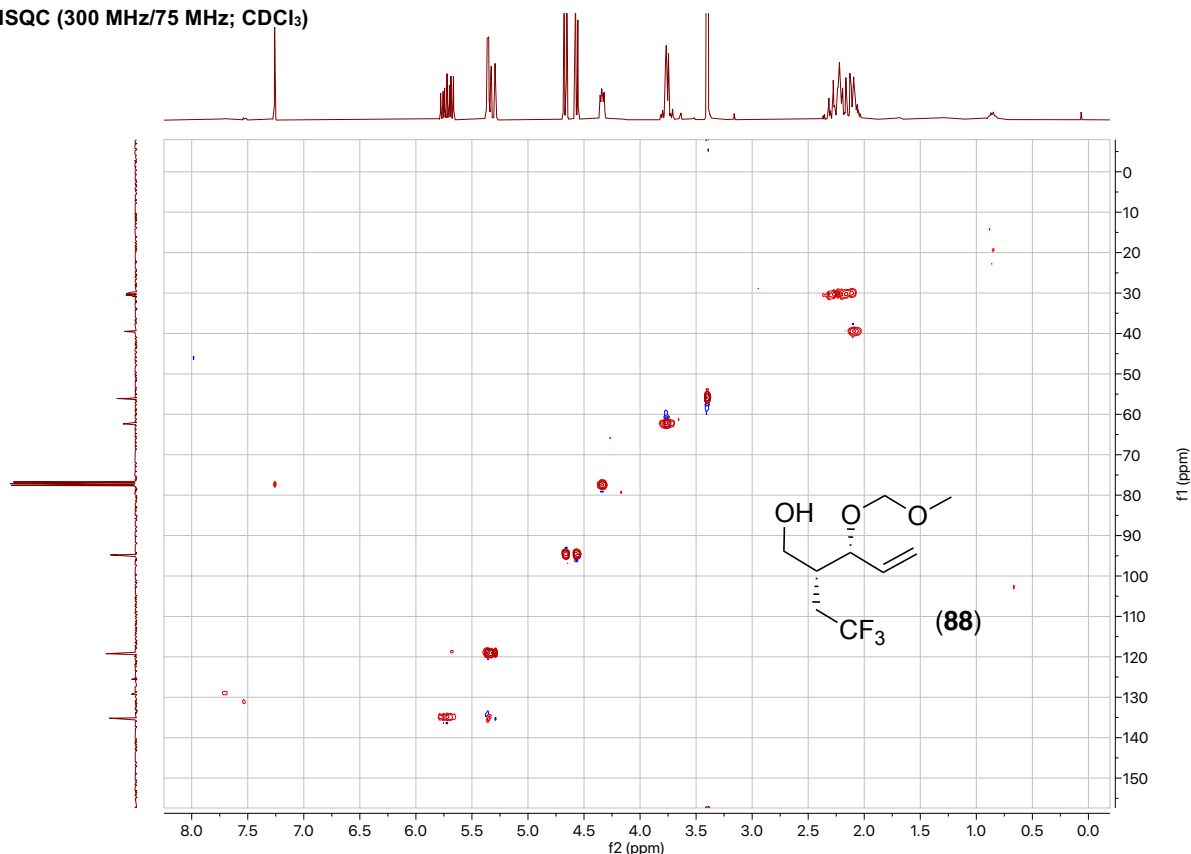


<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



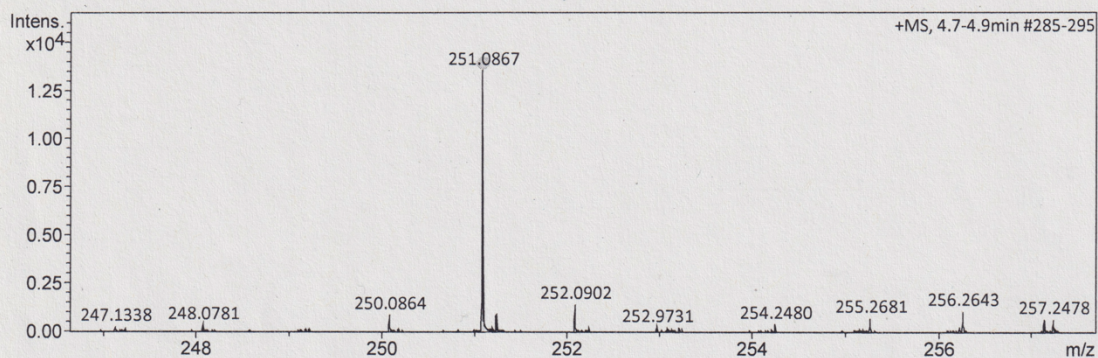
# 9. Spektroskopischer Anhang

HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

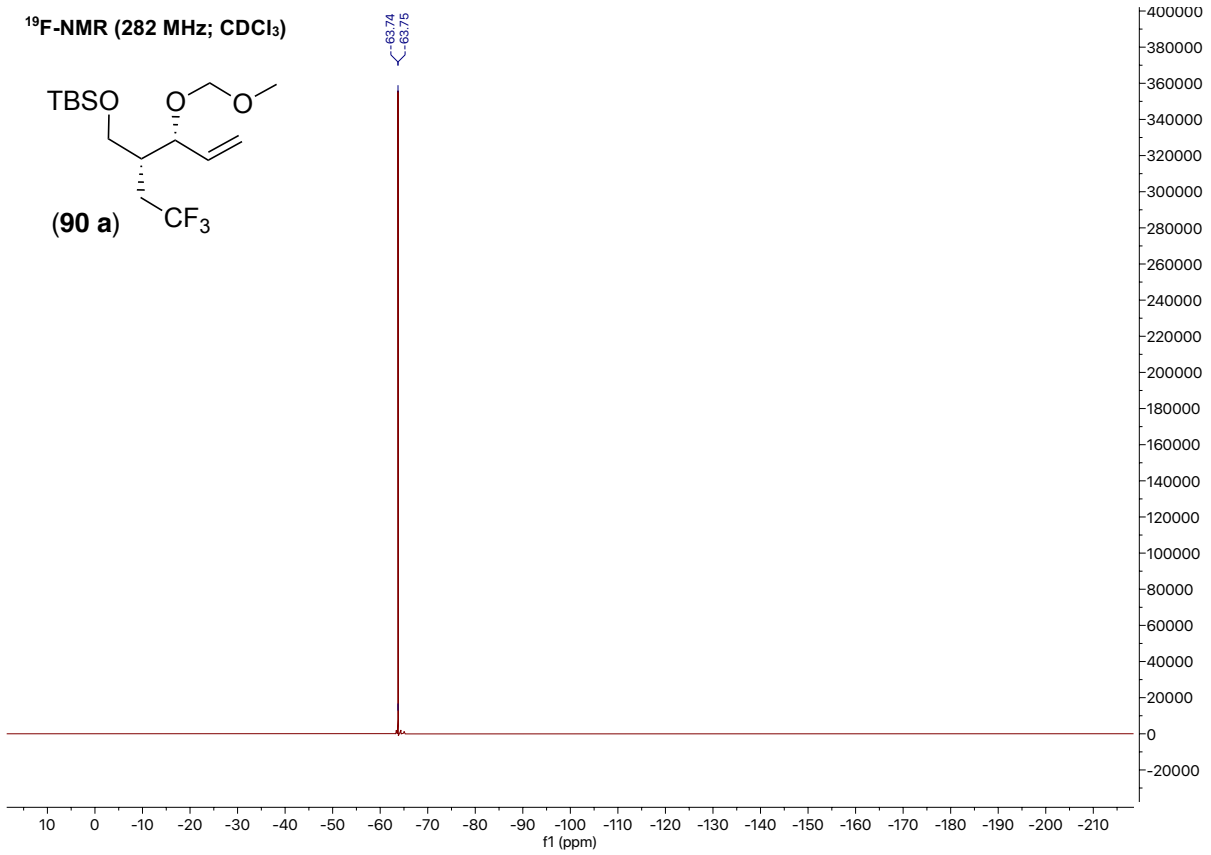
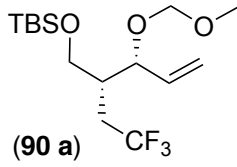


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
251.0867	1	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>3</sub>	251.0865	-0.6	7.5	1	100.00	0.5	even	ok

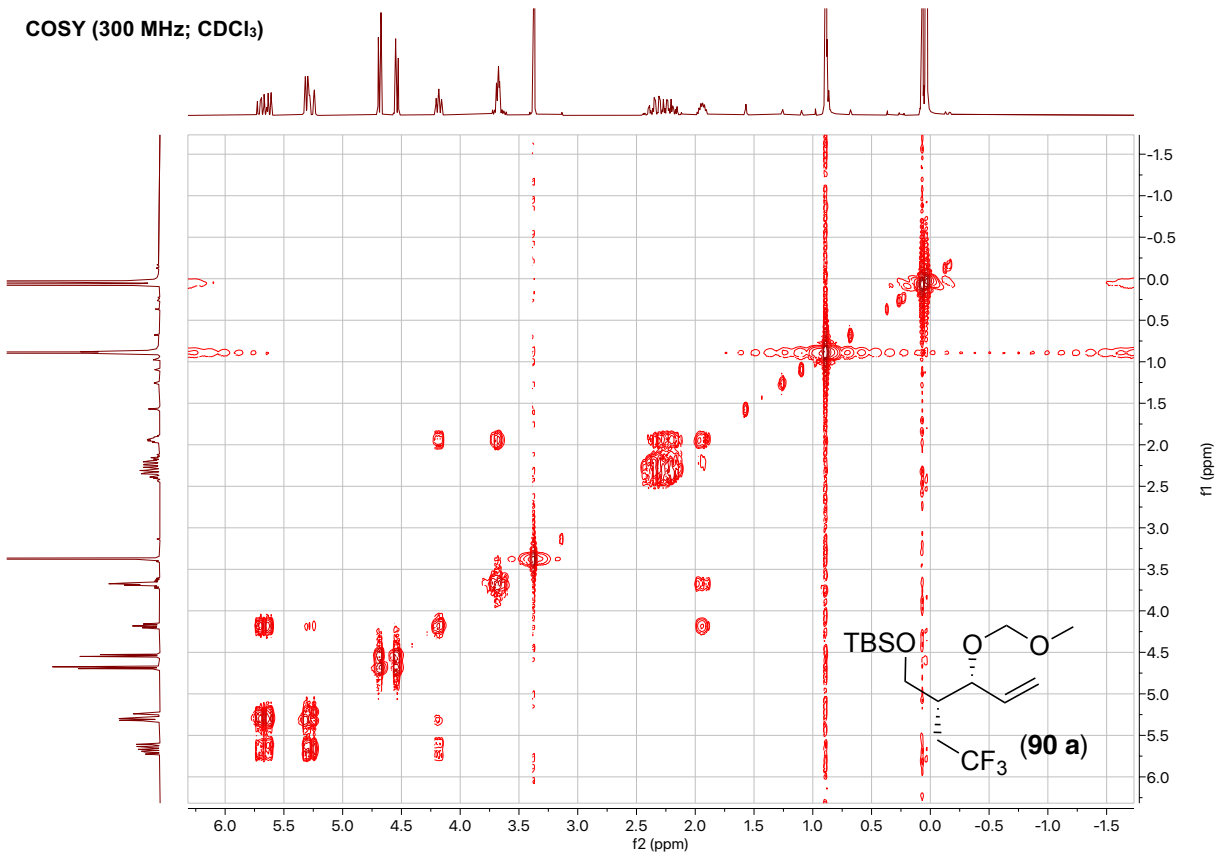


# 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

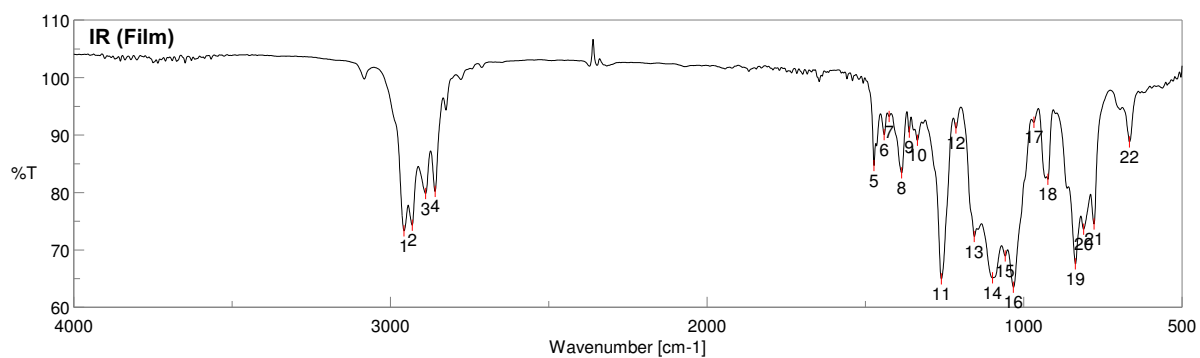
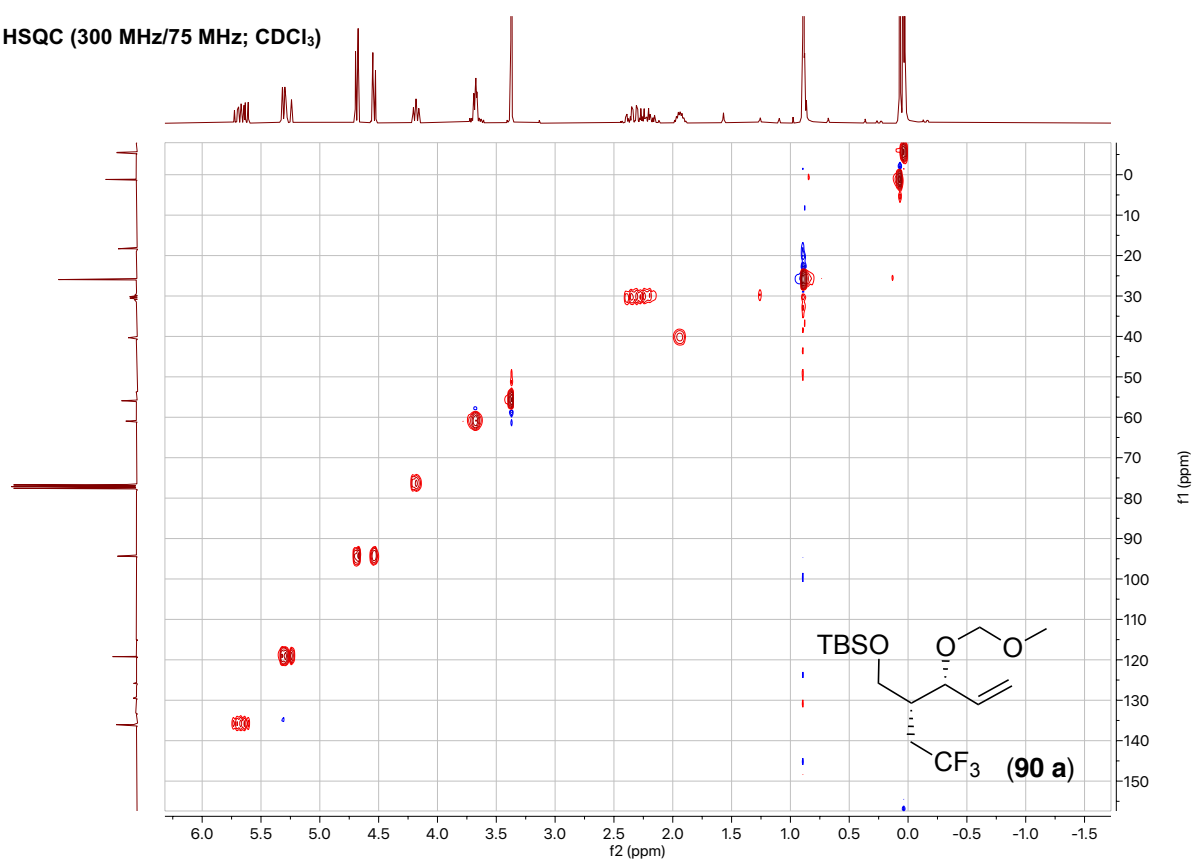


COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



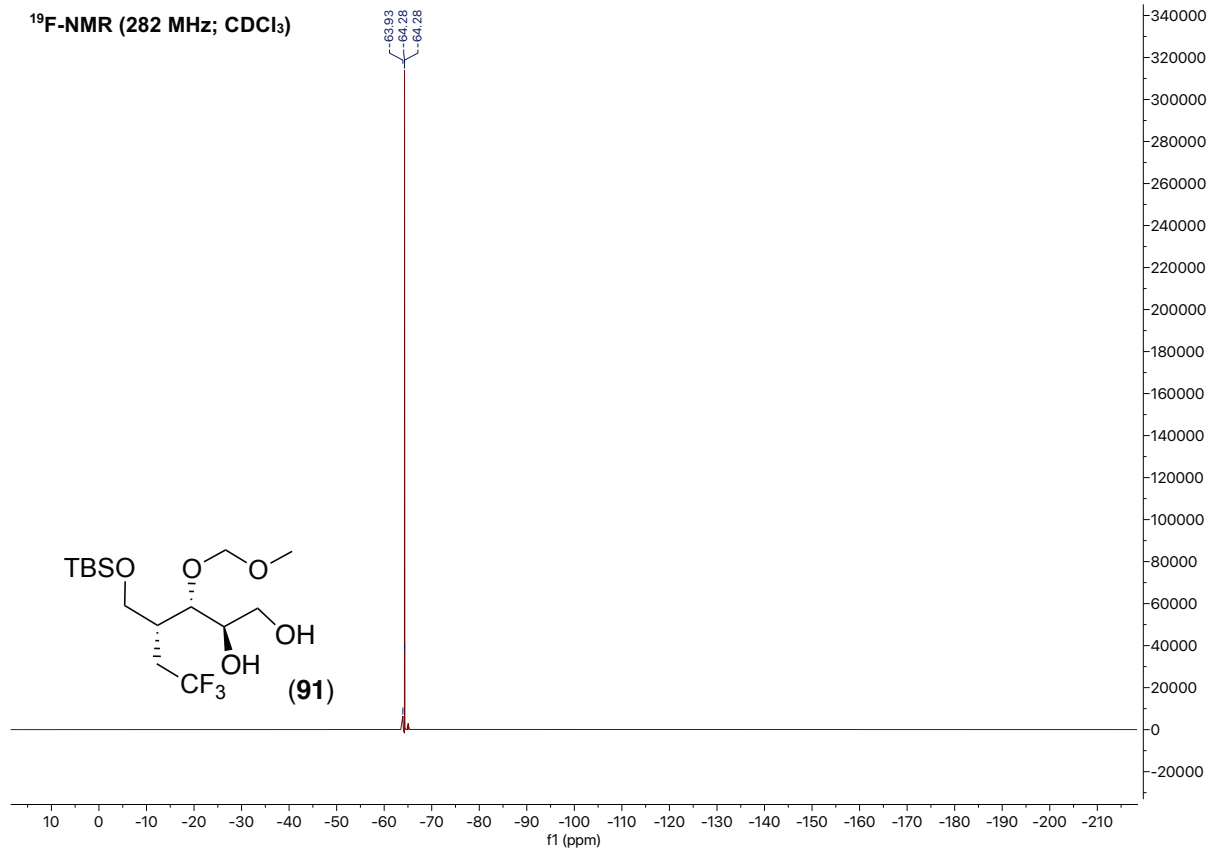
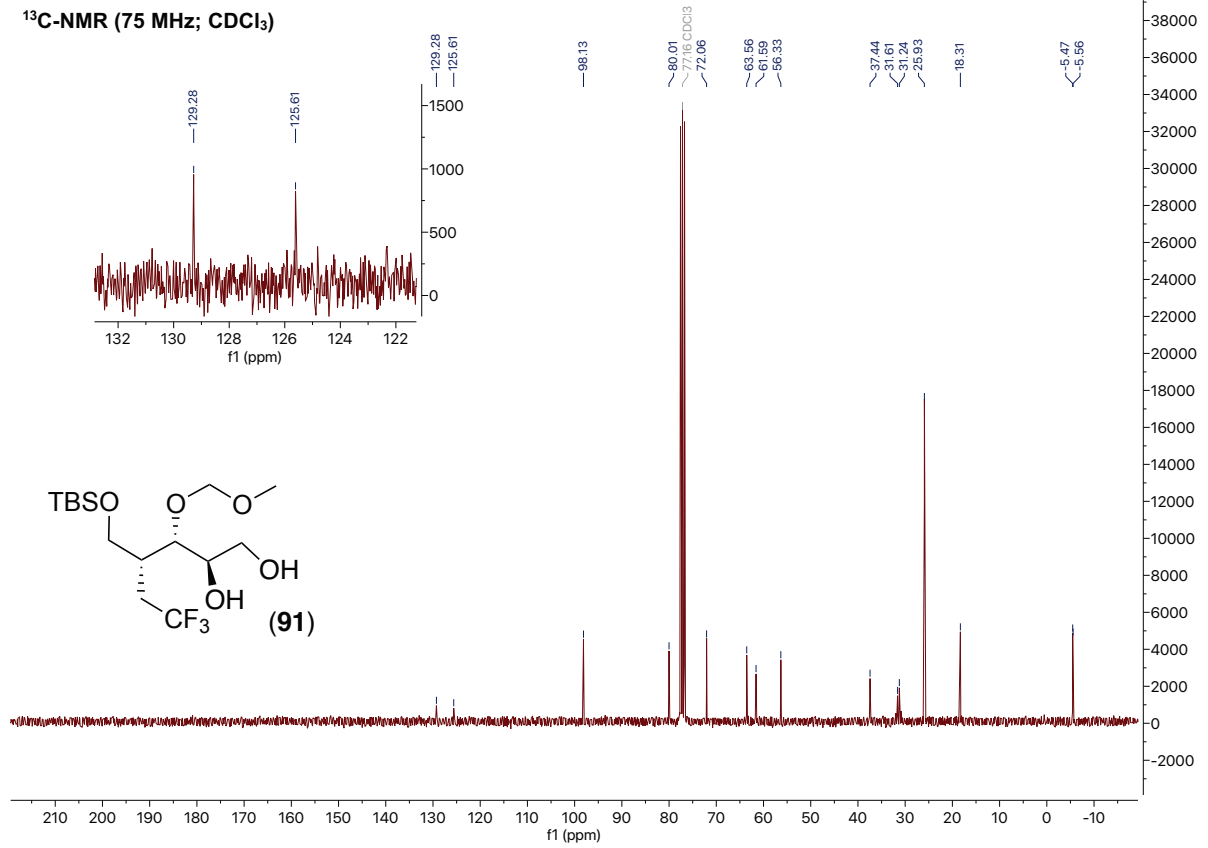
## 9. Spektroskopischer Anhang

HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

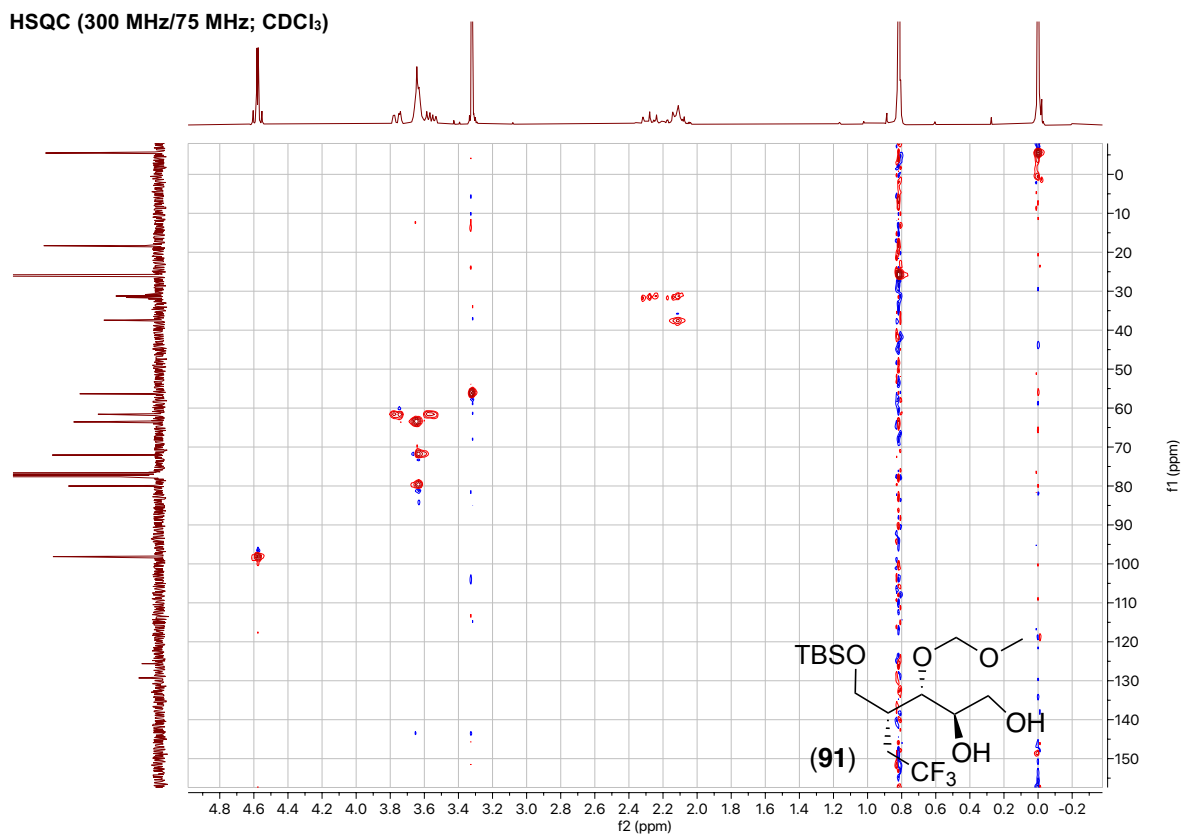
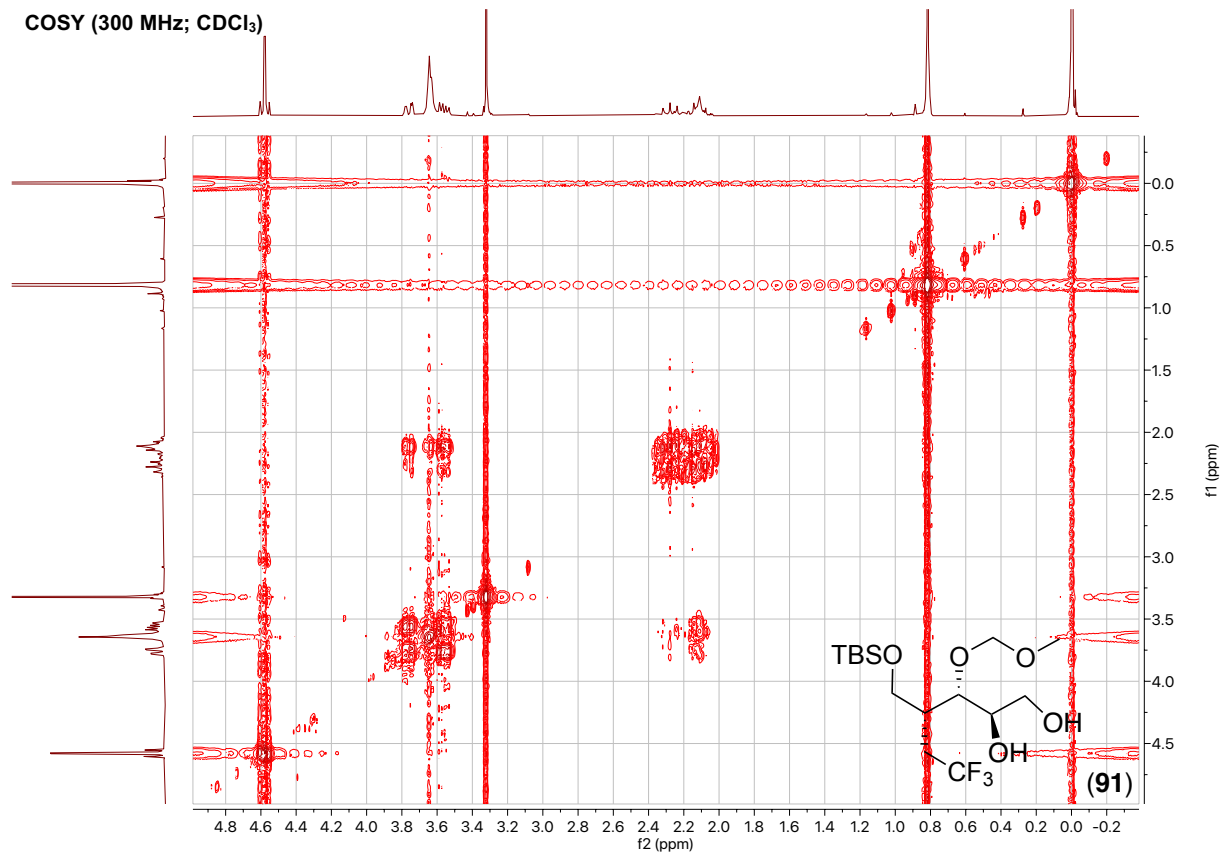




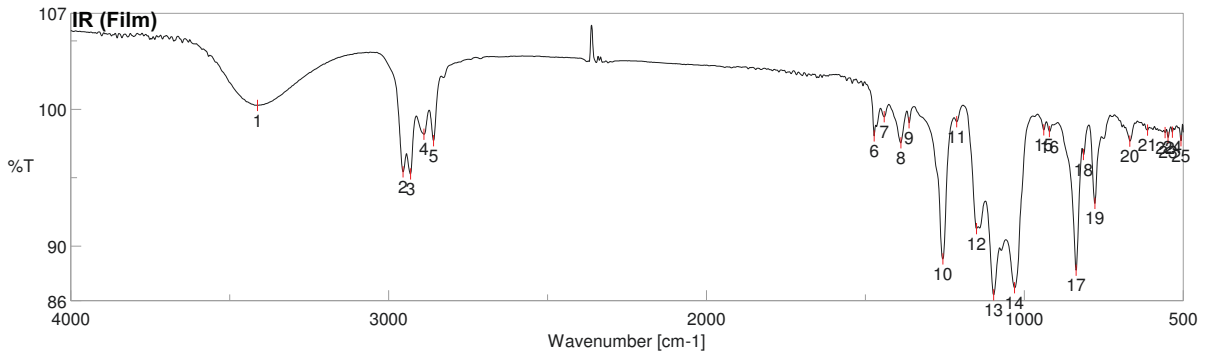
# 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

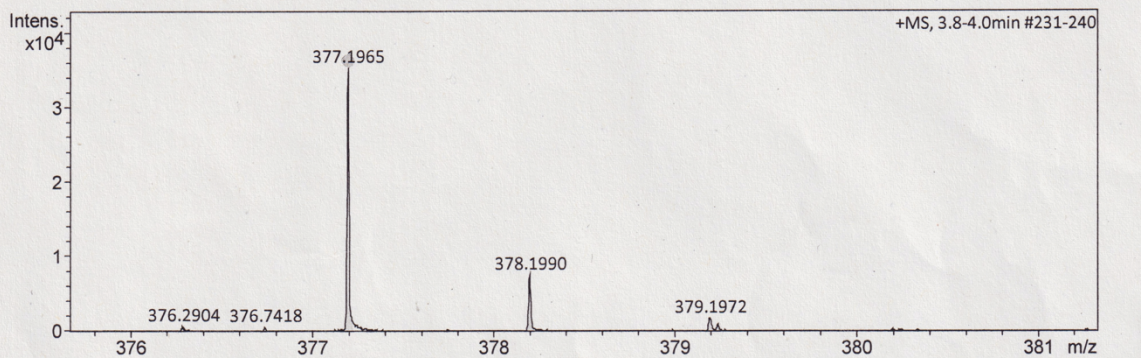


## 9. Spektroskopischer Anhang



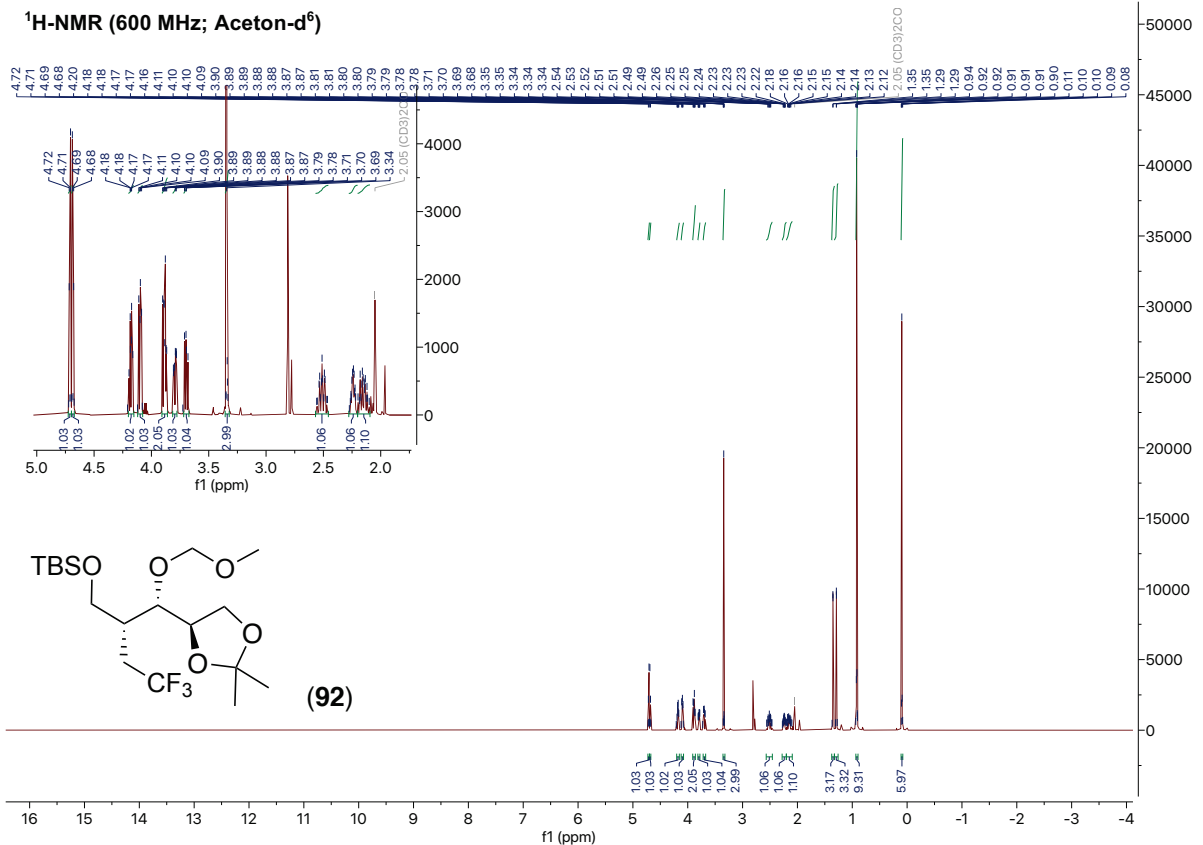
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



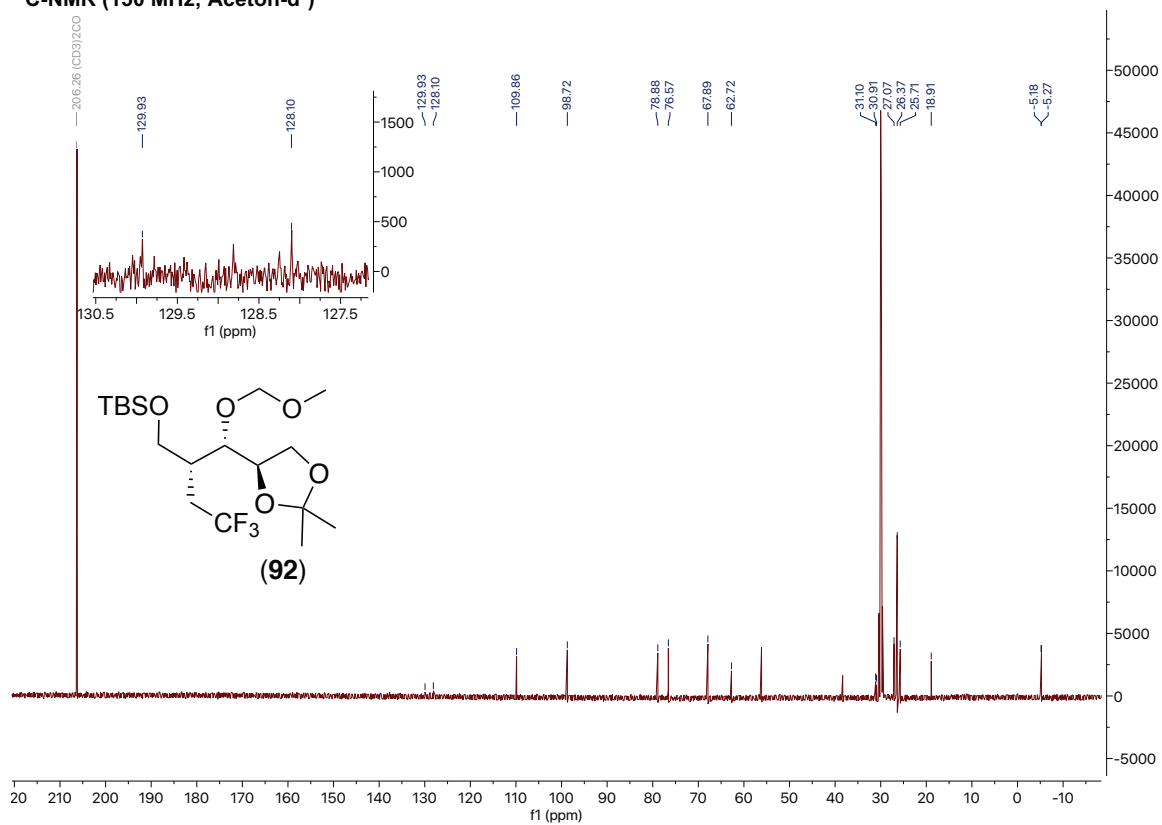
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
377.1965	1	C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Si	377.1966	0.1	9.6	1	100.00	-0.5	even	ok

### <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

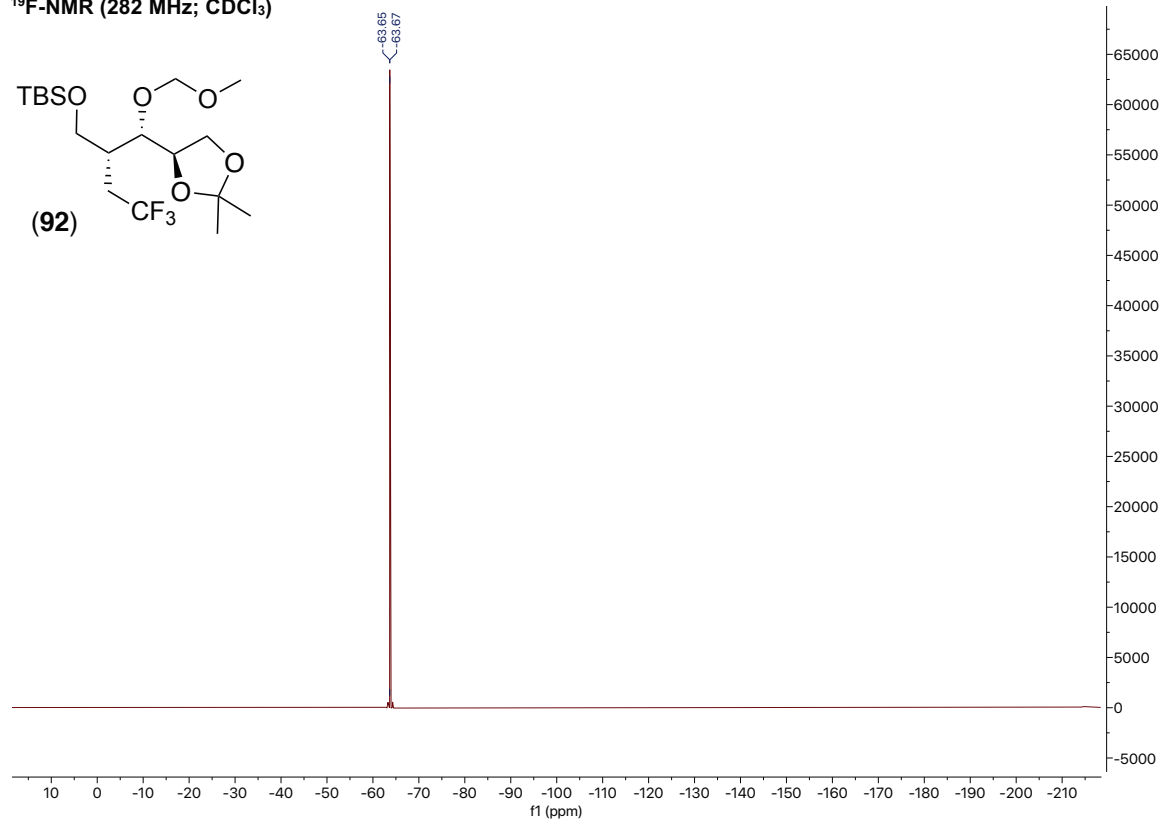


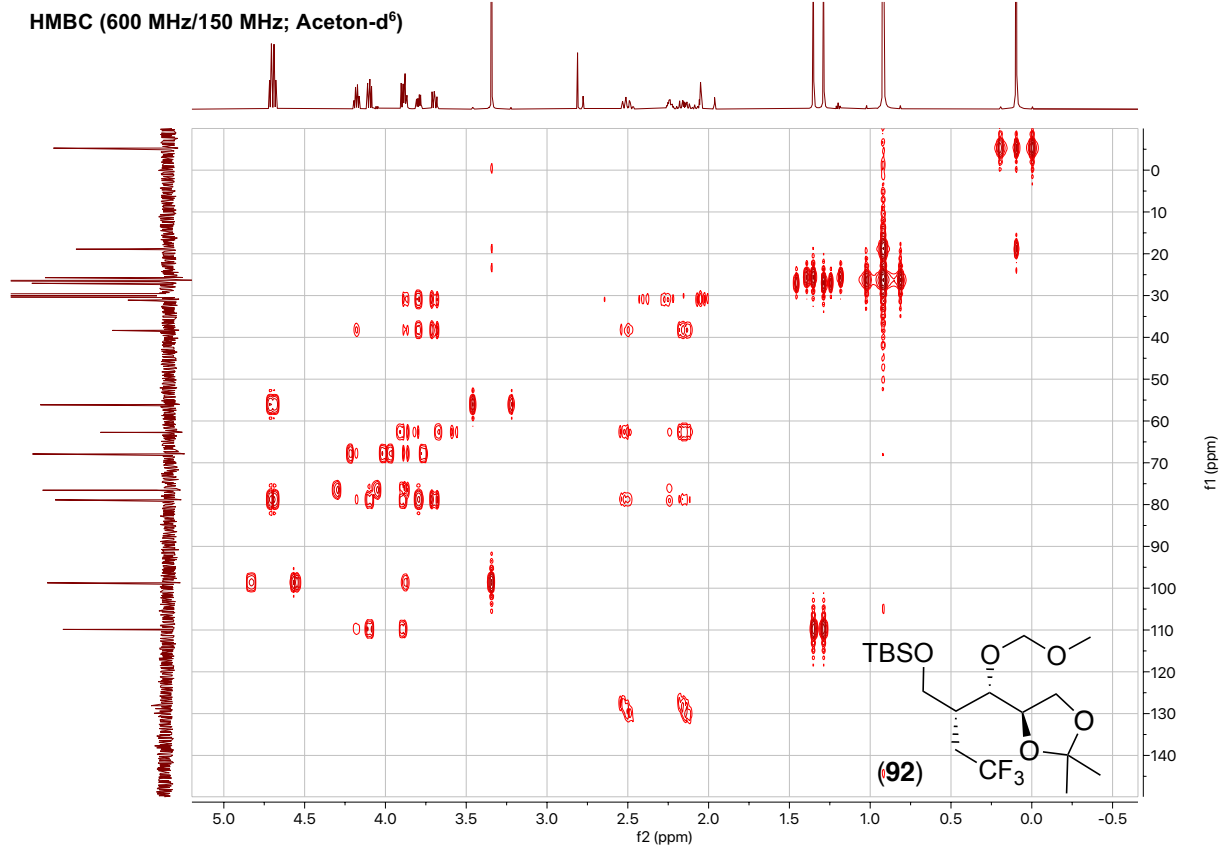
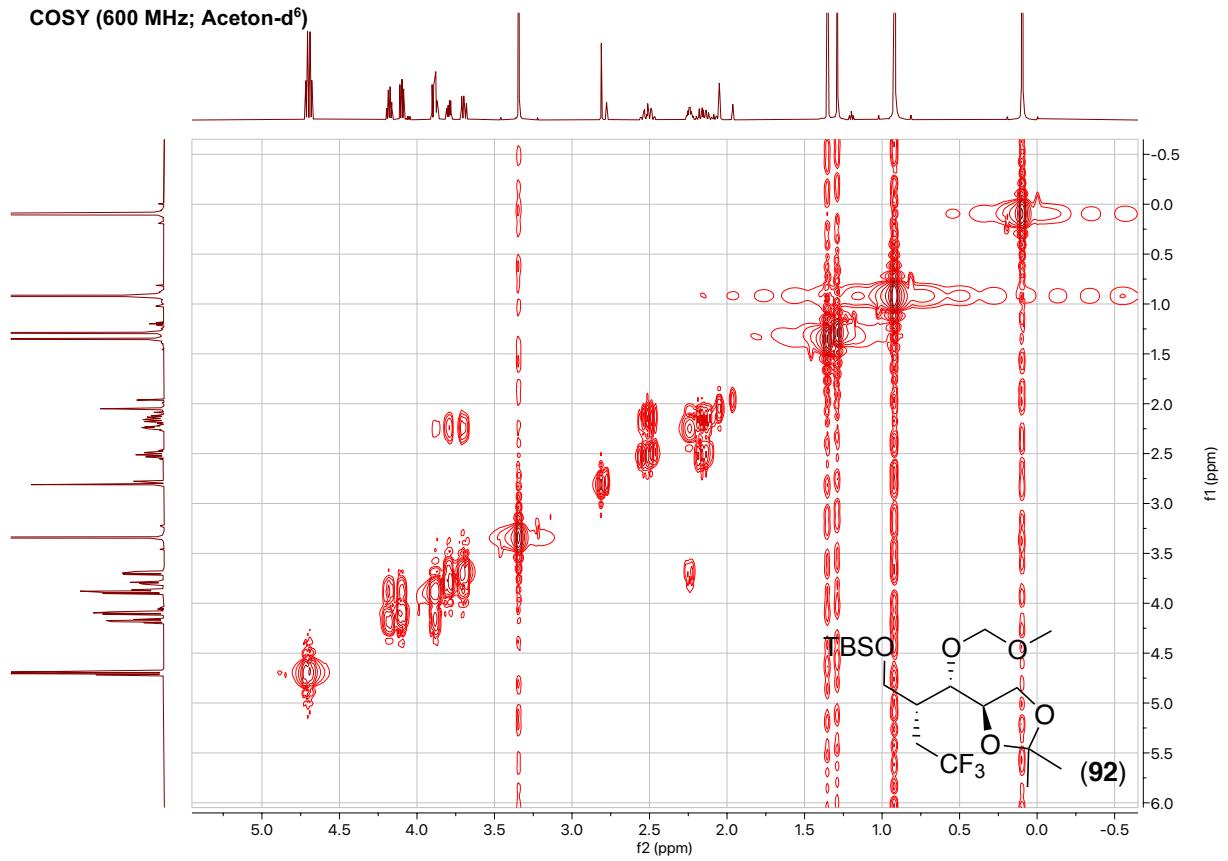
## 9. Spektroskopischer Anhang

### $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz; Aceton- $d_6$ )

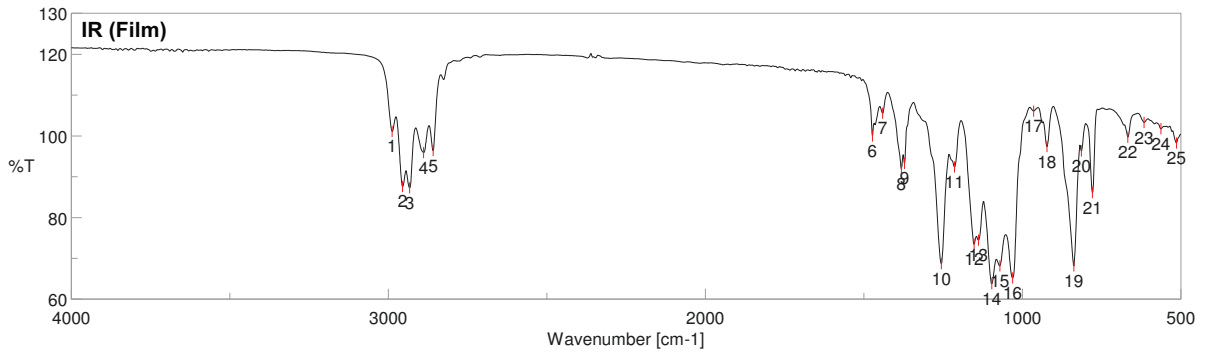


### $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



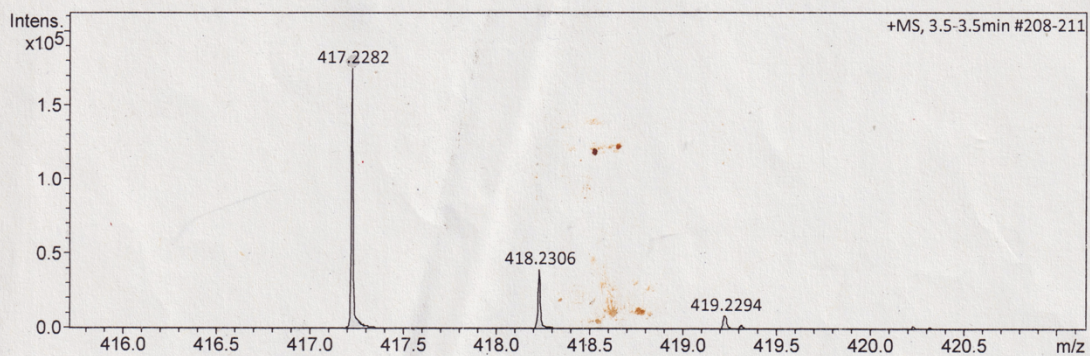


# 9. Spektroskopischer Anhang



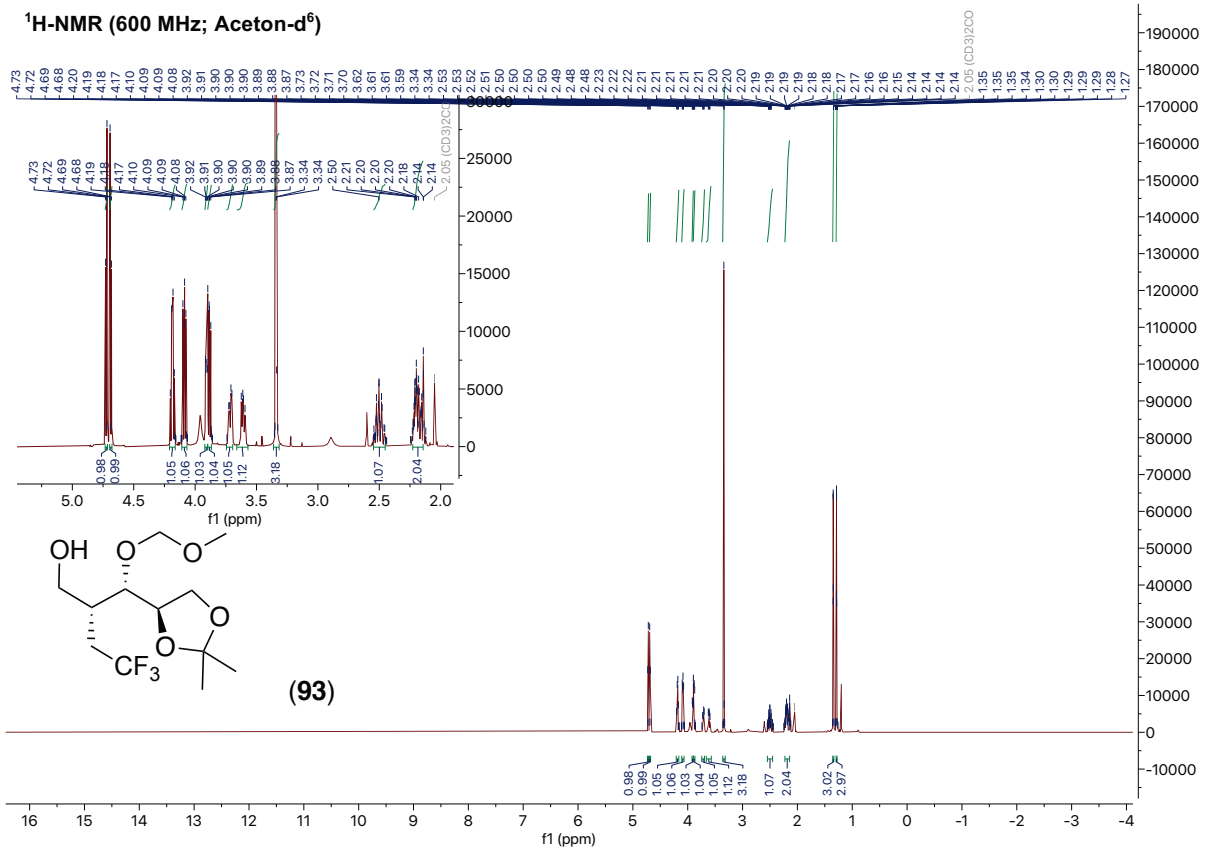
## Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



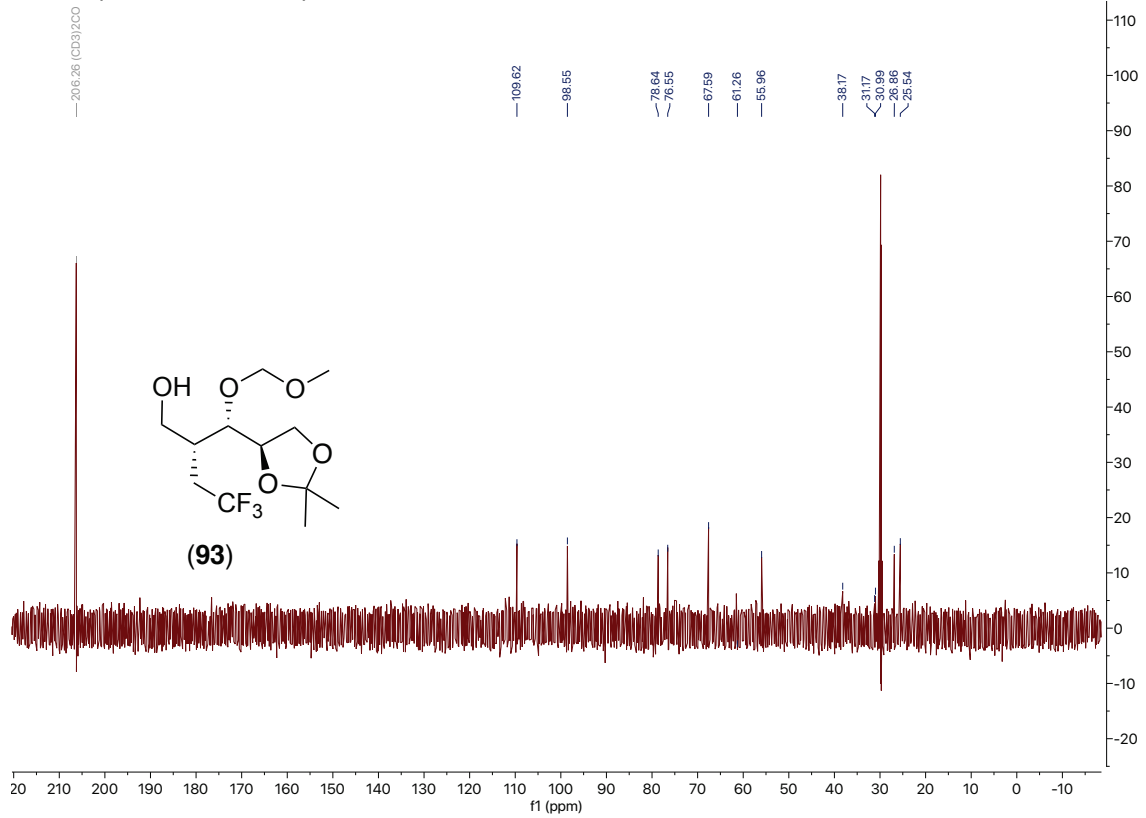
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
417.2282	1	C18H36F3O5Si	417.2279	-0.8	17.8	1	100.00	0.5	even	ok

## <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

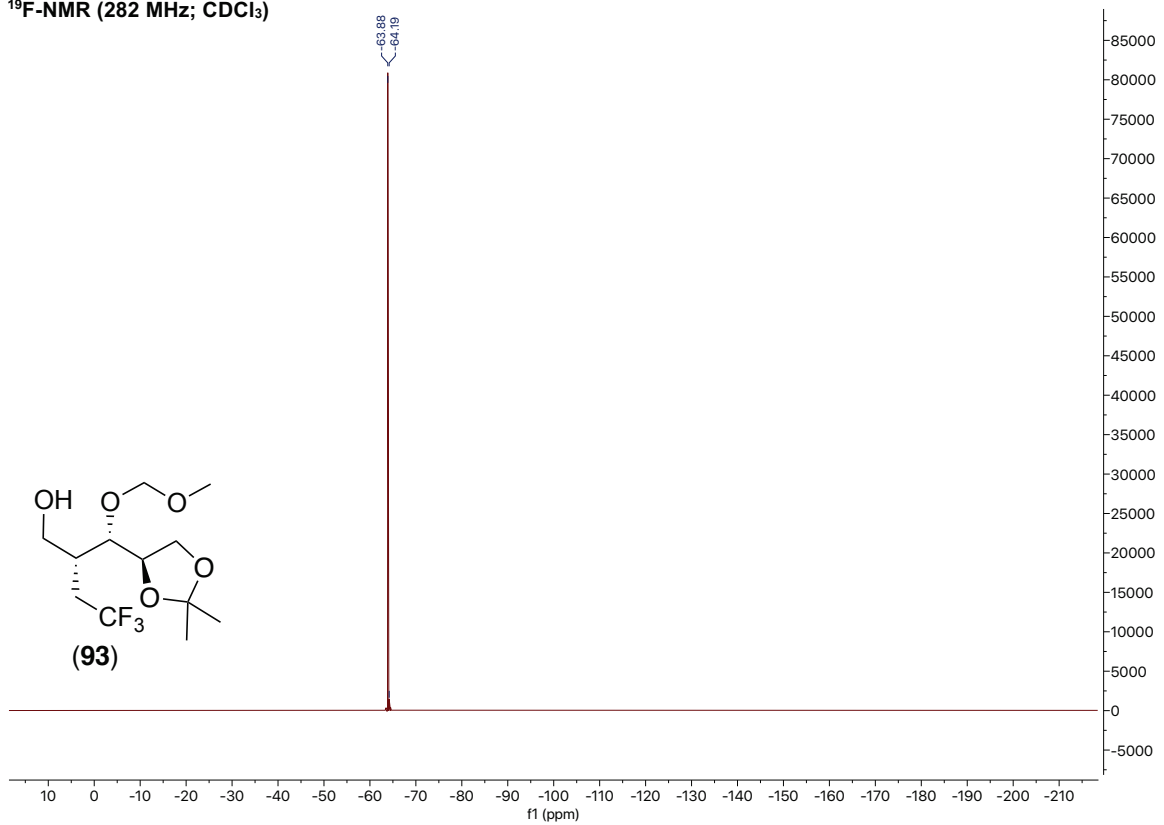


## 9. Spektroskopischer Anhang

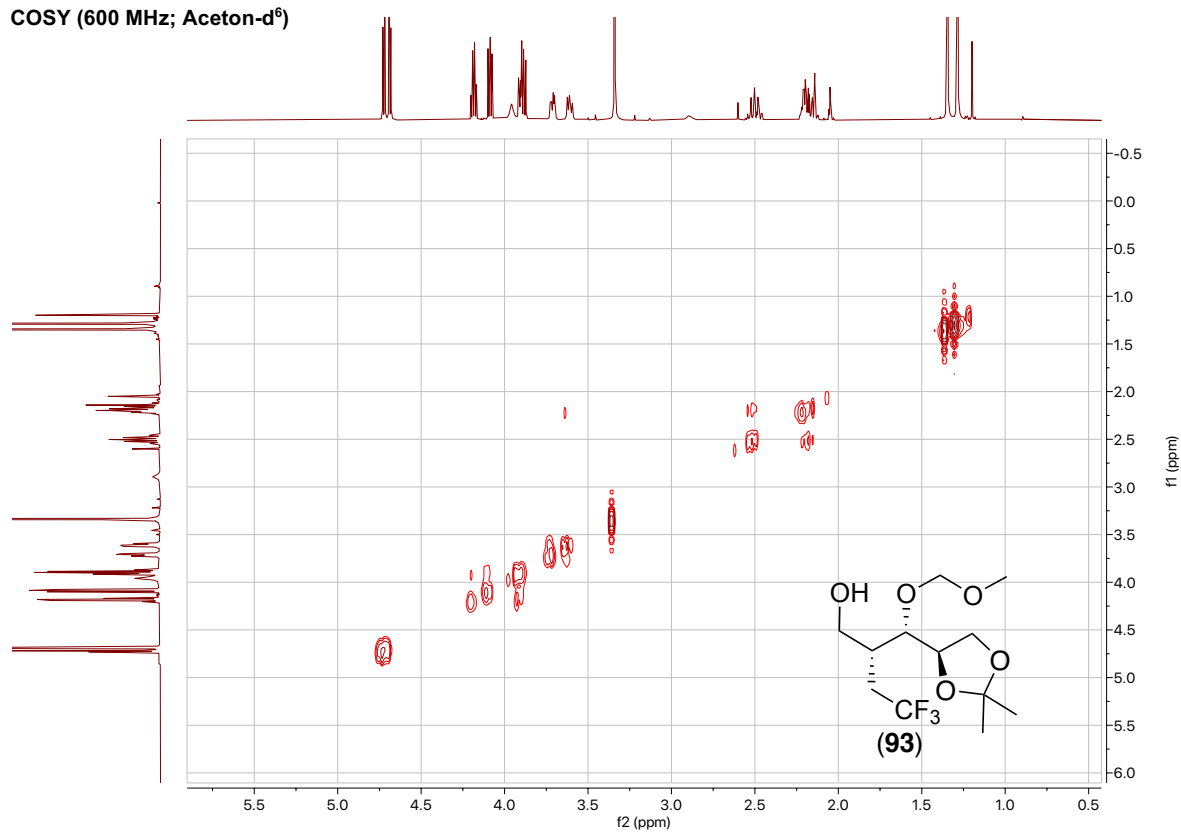
### $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz; Aceton- $d_6$ )



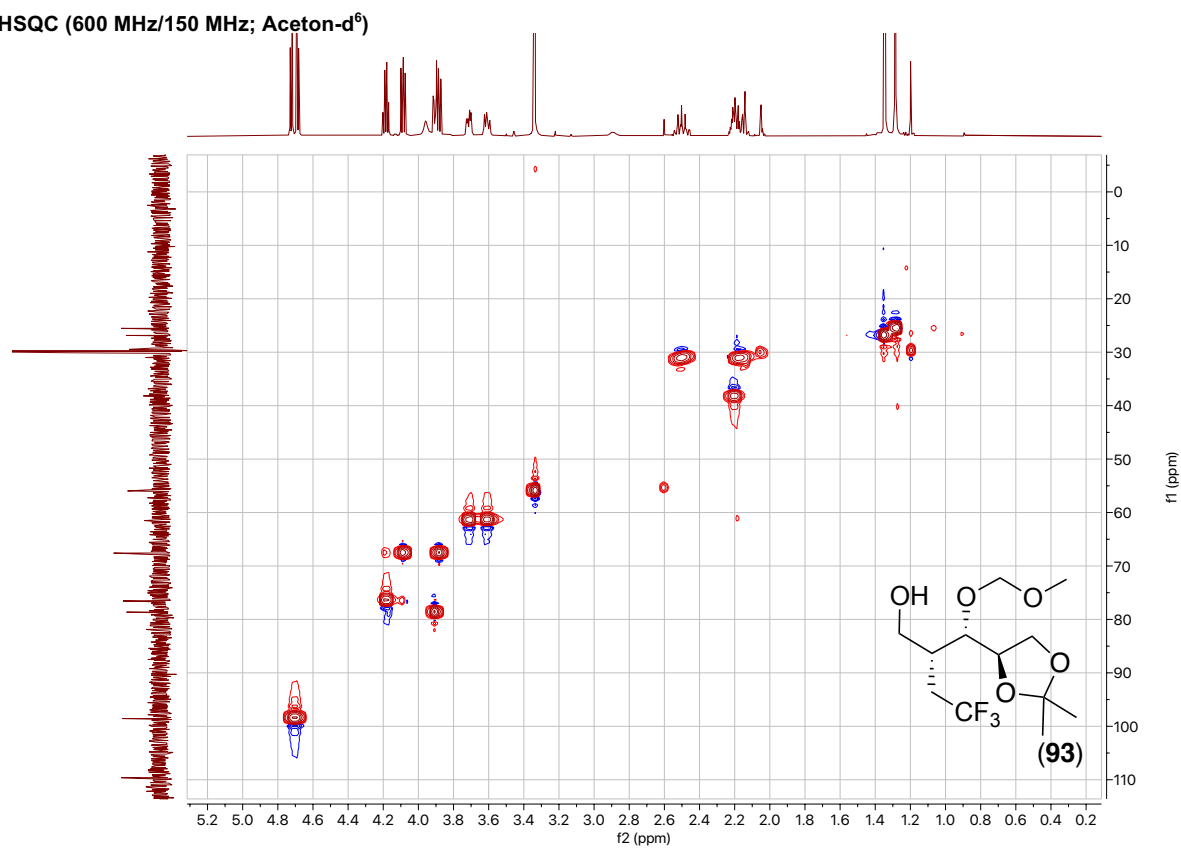
### $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



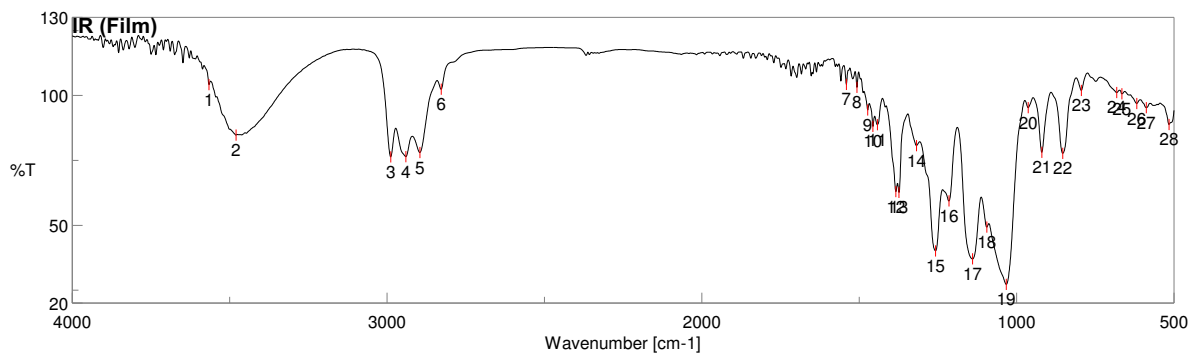
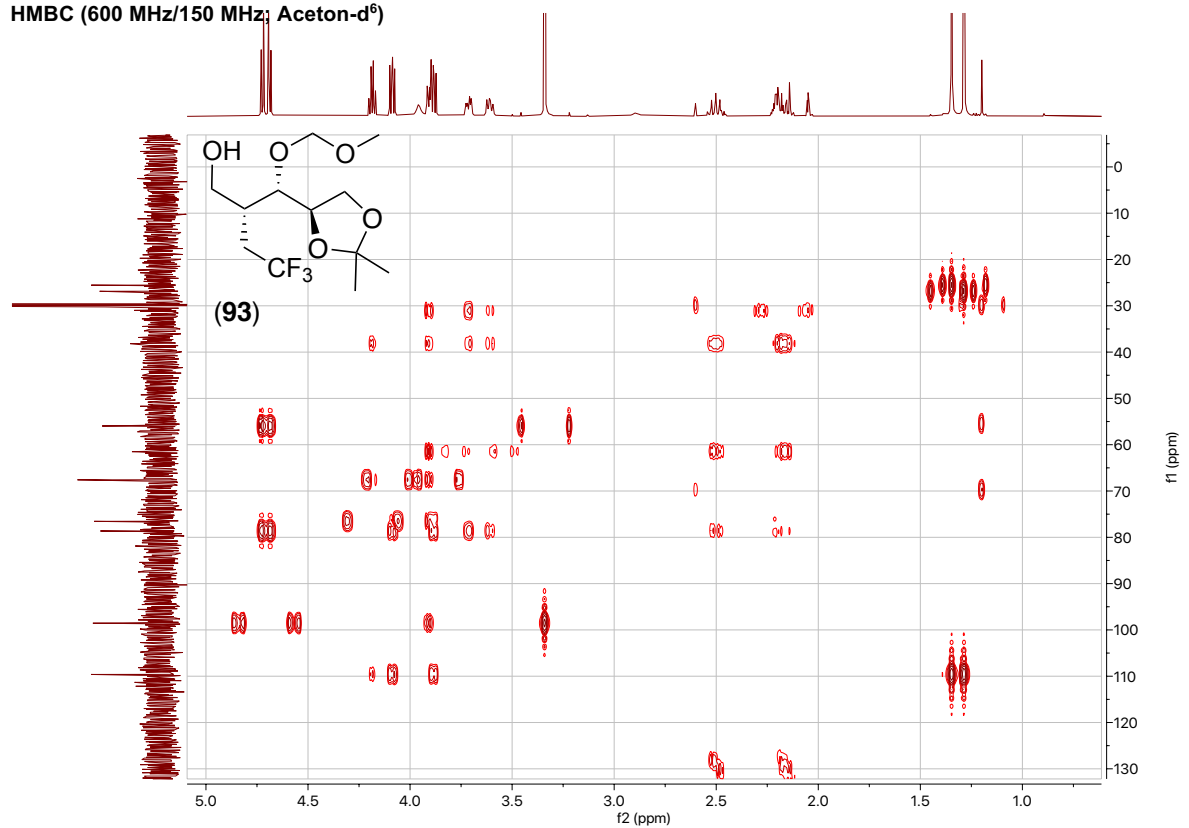
COSY (600 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



HSQC (600 MHz/150 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



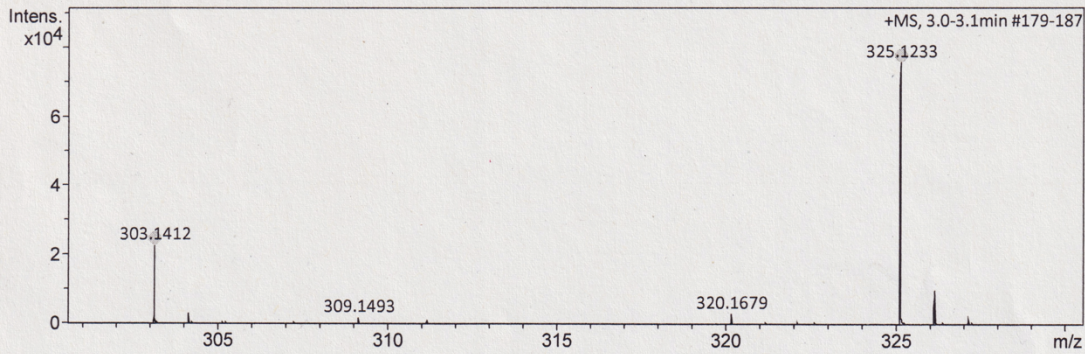
HMBC (600 MHz/150 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



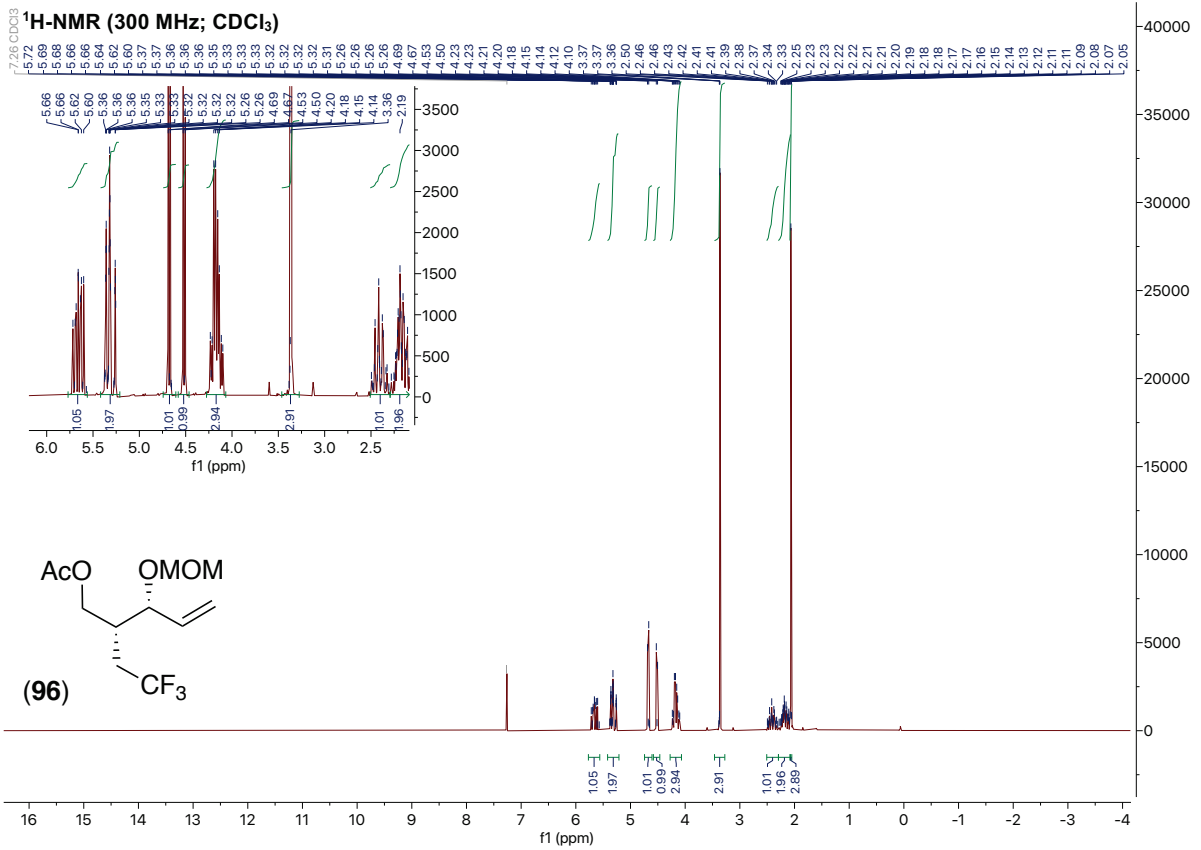
# 9. Spektroskopischer Anhang

## Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

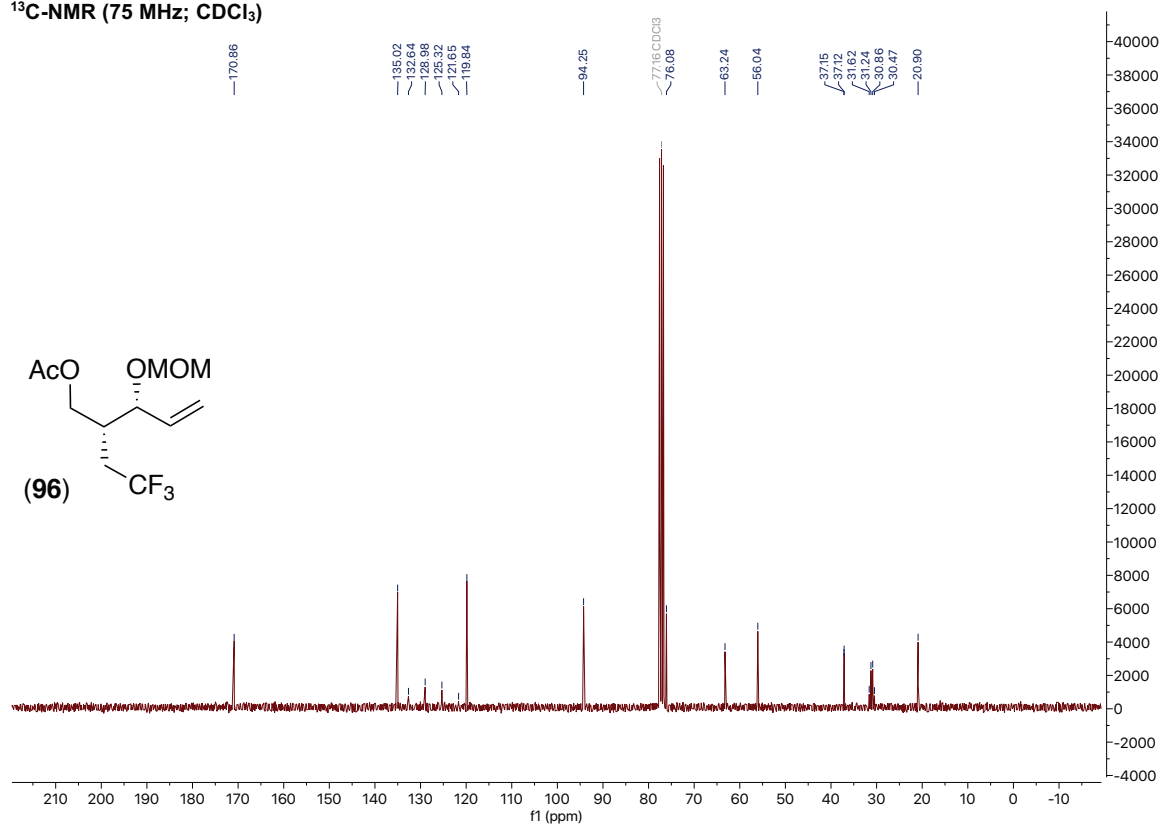


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
303.1412	1	C12H22F3O5	303.1414	0.5	0.4	1	100.00	0.5	even	ok
325.1233	1	C12H21F3NaO5	325.1233	0.2	1.5	1	100.00	0.5	even	ok

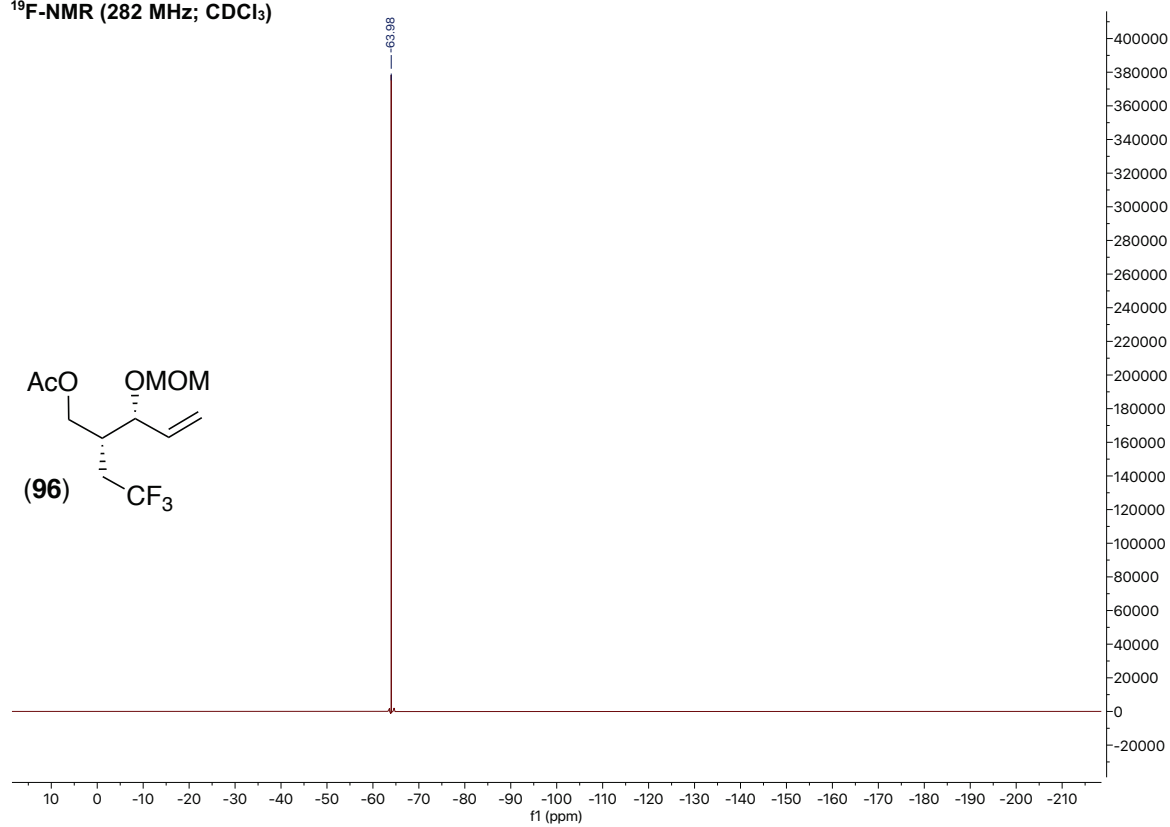


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

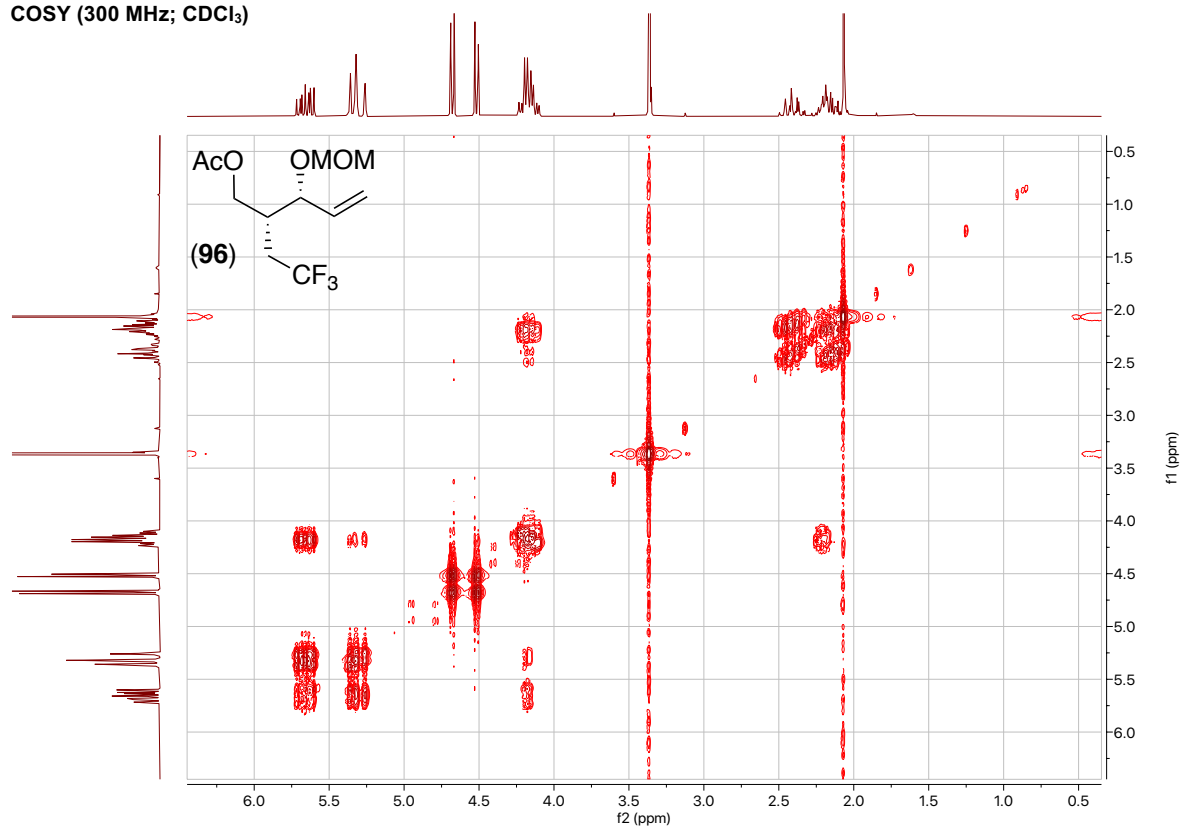


<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

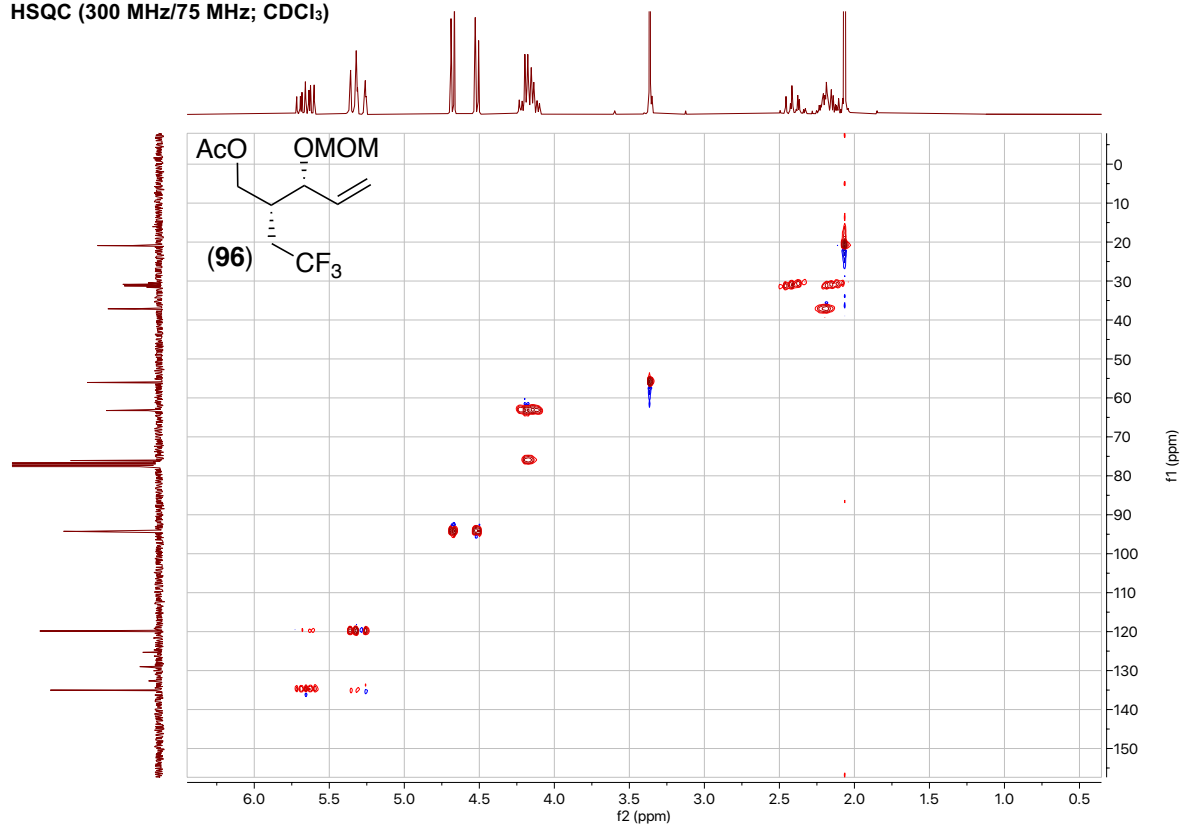


## 9. Spektroskopischer Anhang

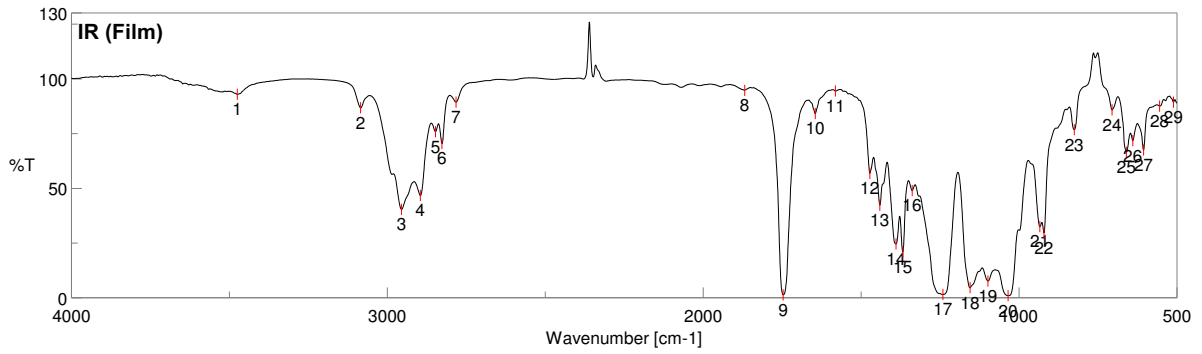
COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

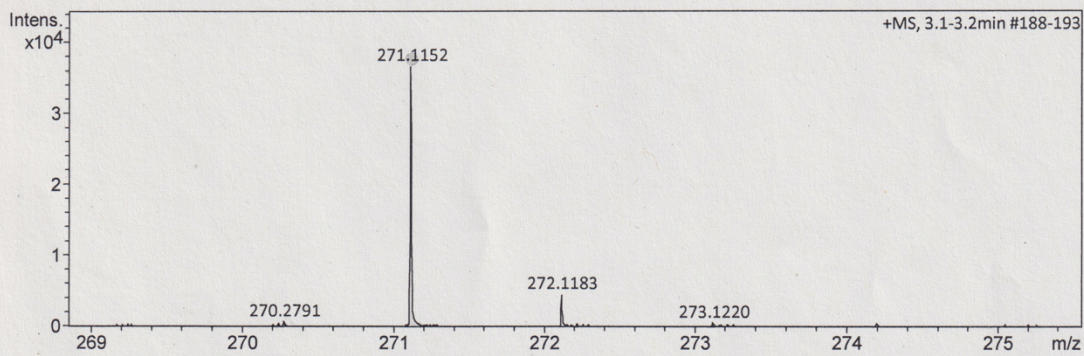


## 9. Spektroskopischer Anhang



### Acquisition Parameter

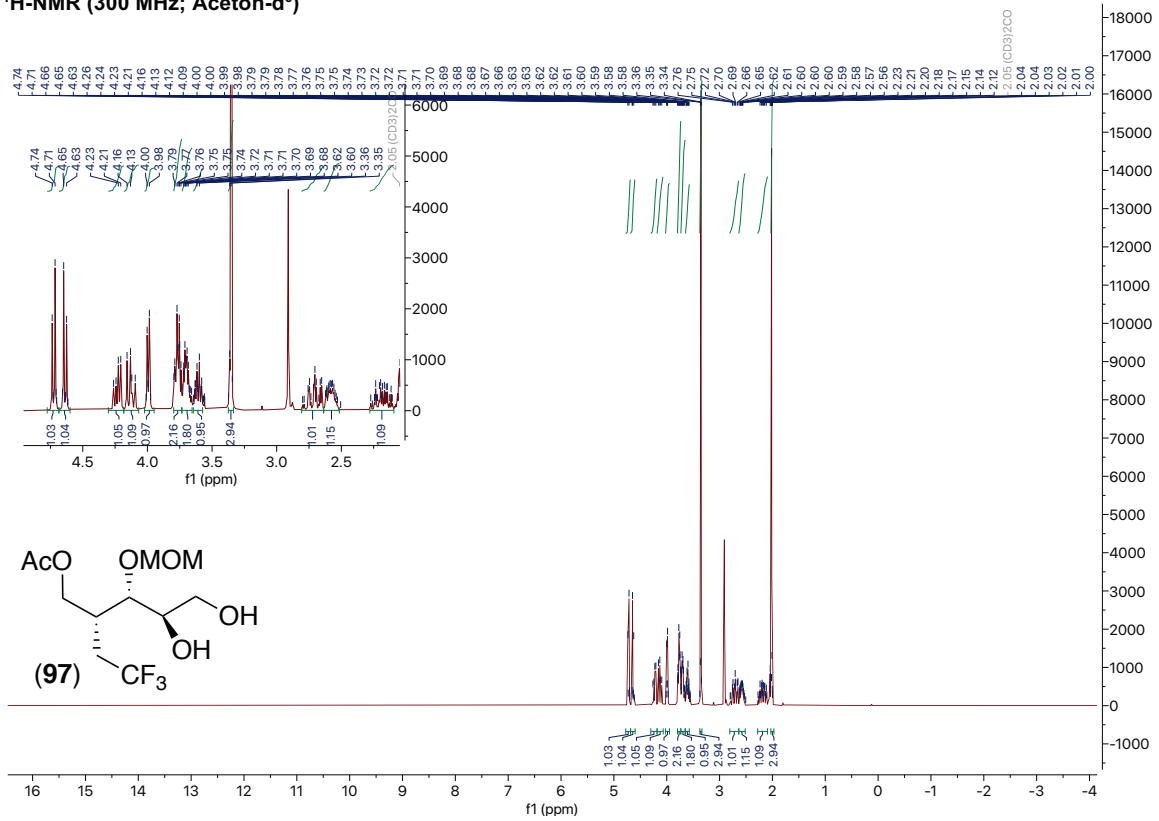
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



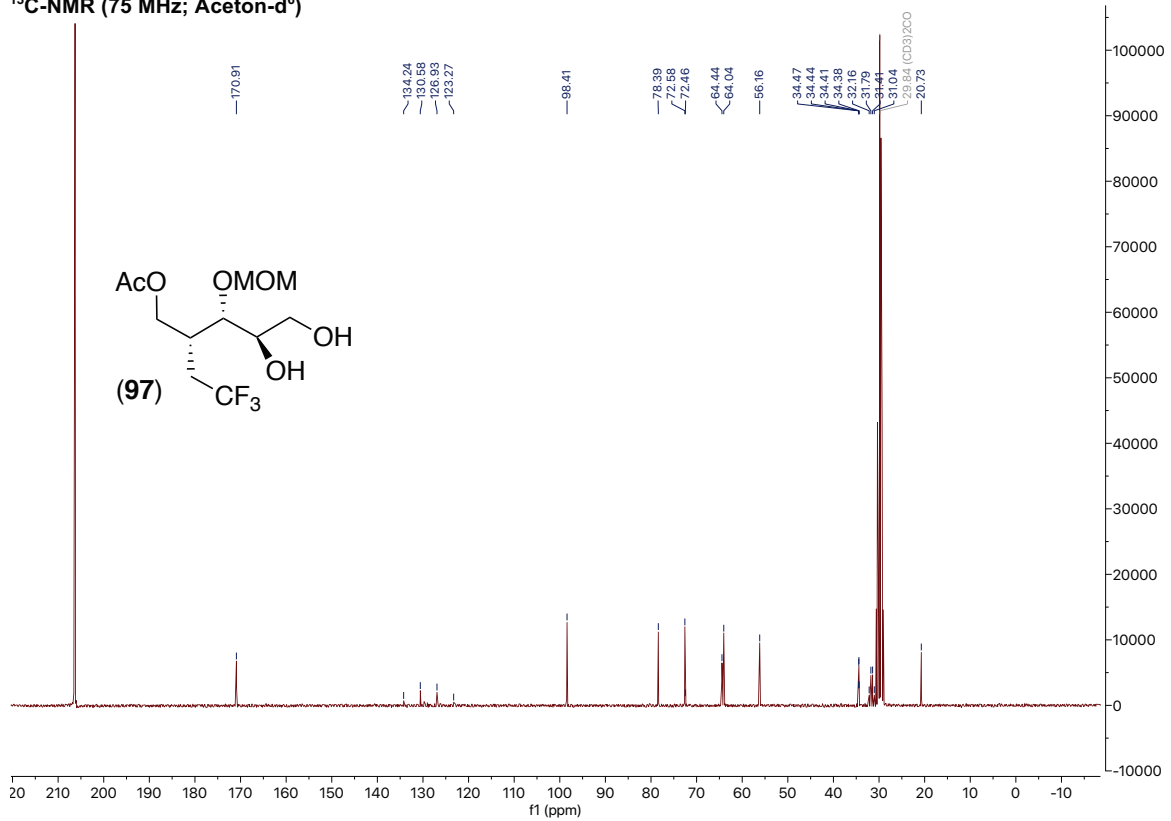
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
209.0786	1	C7H9N6O2	209.0781	-1.9	4.7	1	89.85	6.5	even	ok
	2	C9H12F3O2	209.0784	-0.8	4.7	2	100.00	2.5	even	ok
271.1152	1	C11H18F3O4	271.1152	-0.1	1.2	1	100.00	1.5	even	ok
293.0971	1	C11H17F3NaO4	293.0971	-0.1	8.5	1	100.00	1.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)**

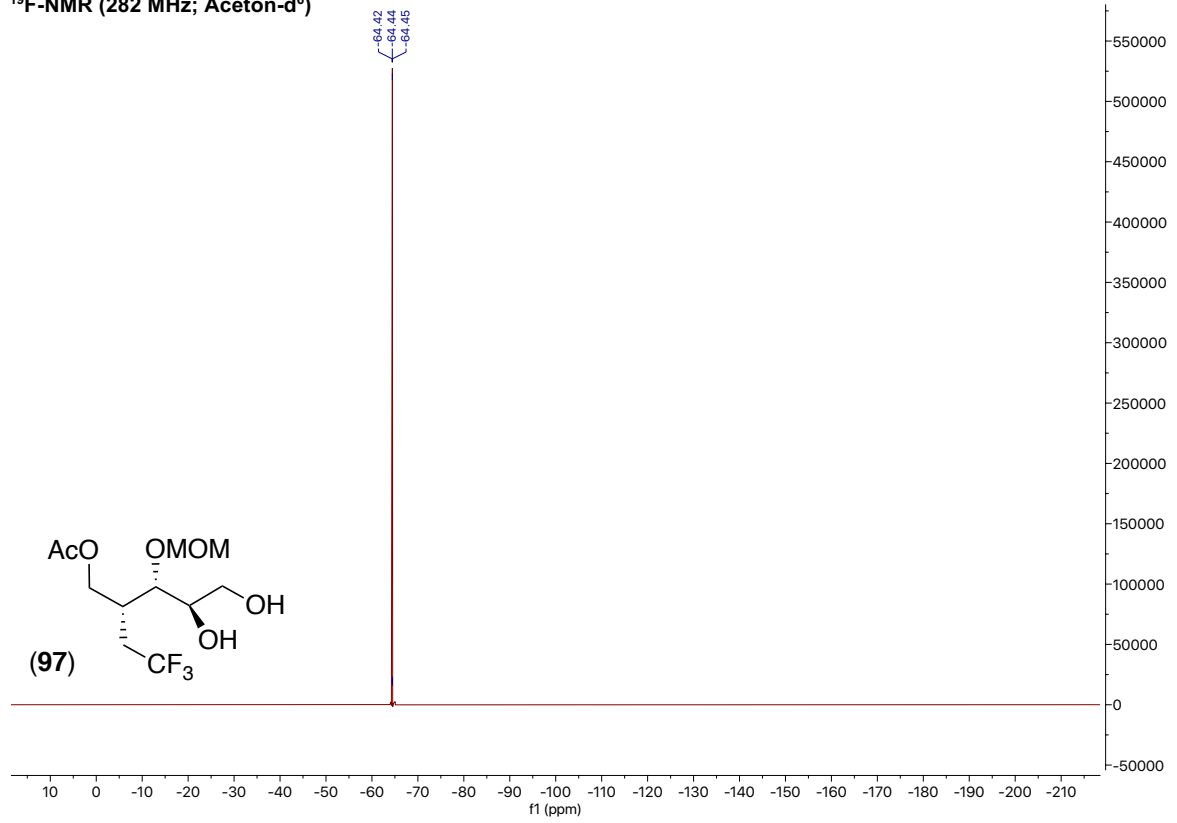


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)**

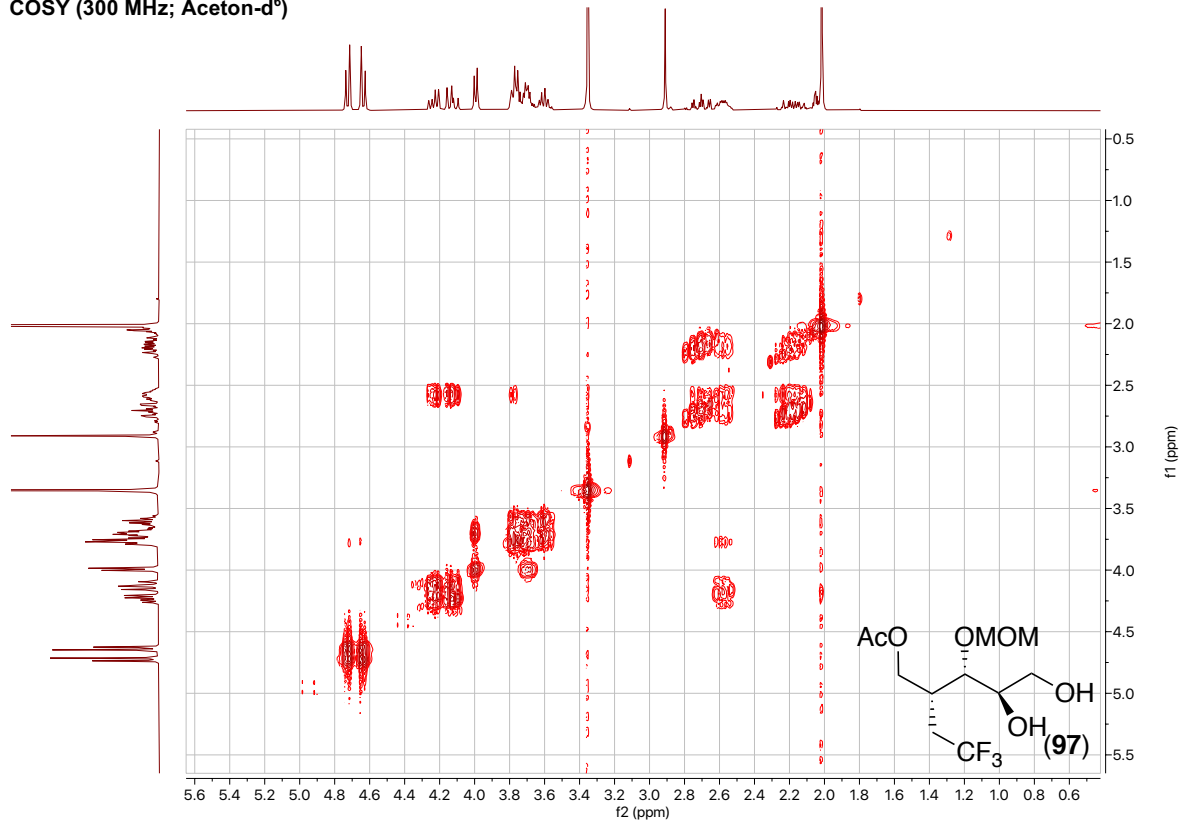


# 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

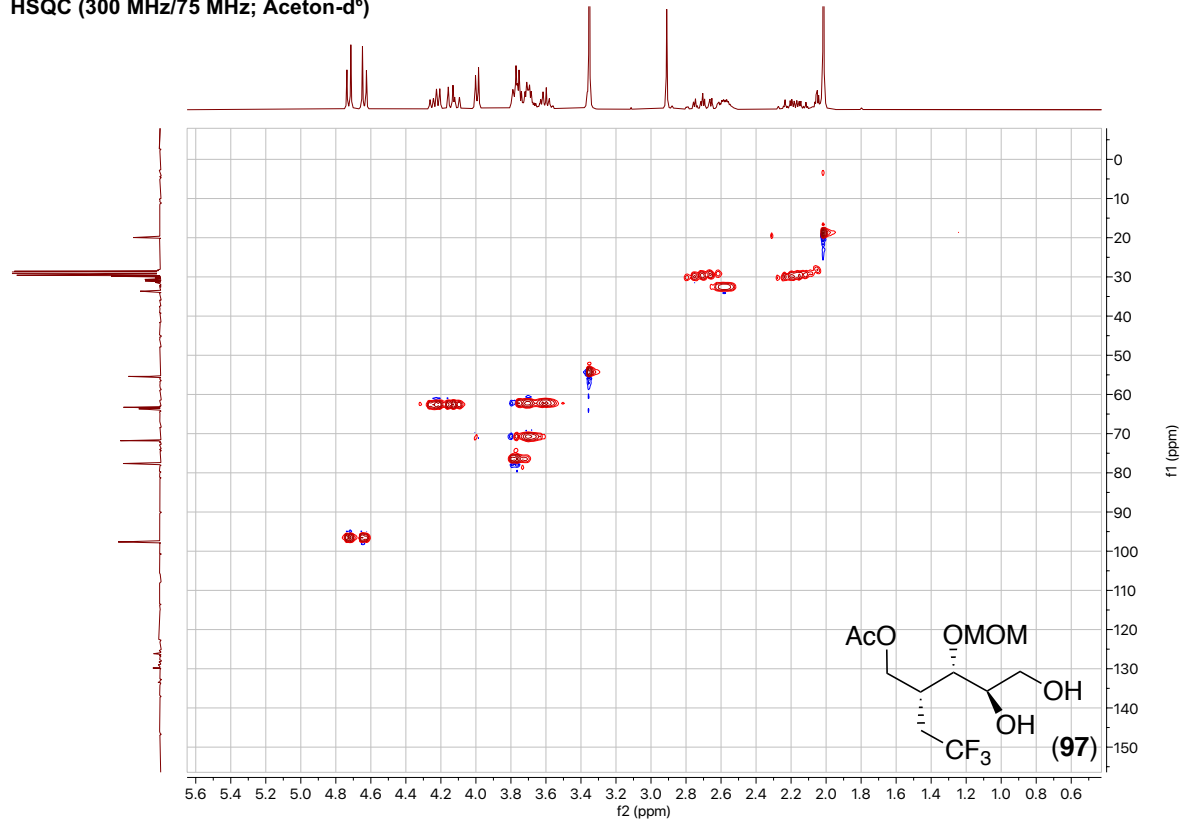


COSY (300 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

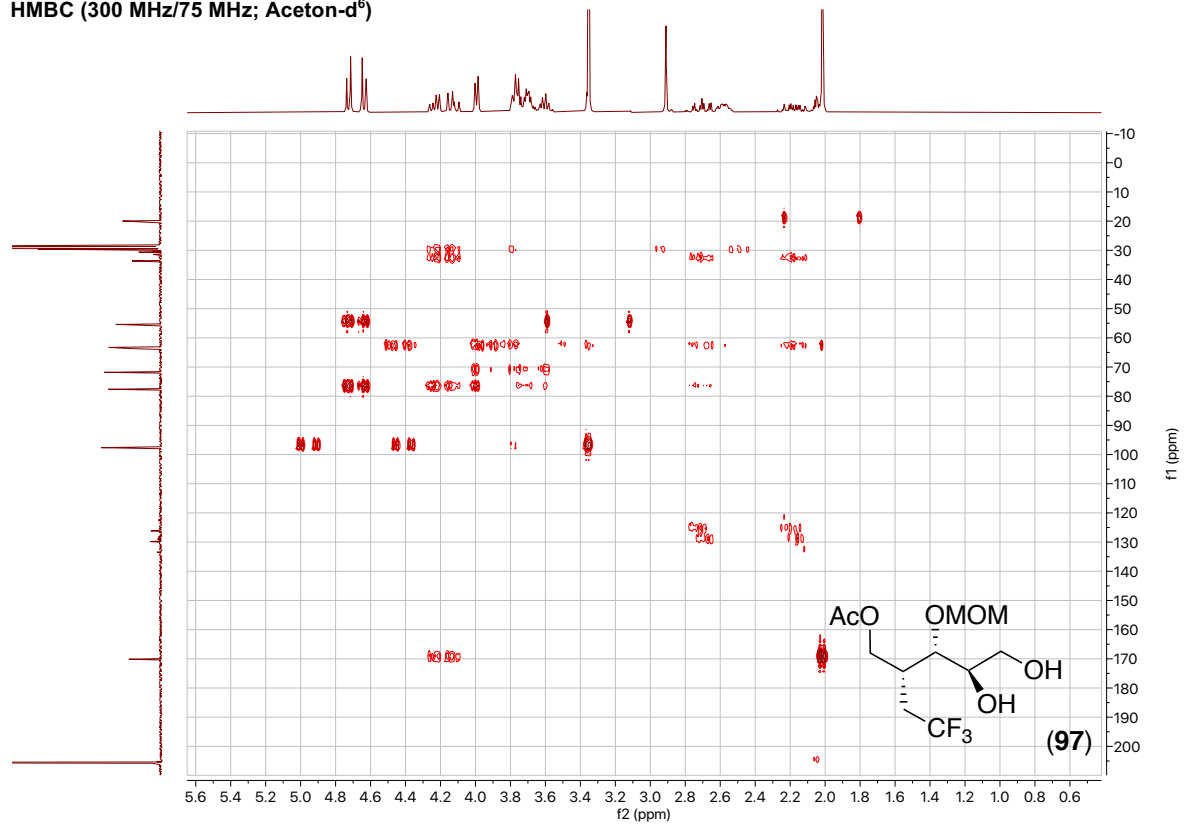


## 9. Spektroskopischer Anhang

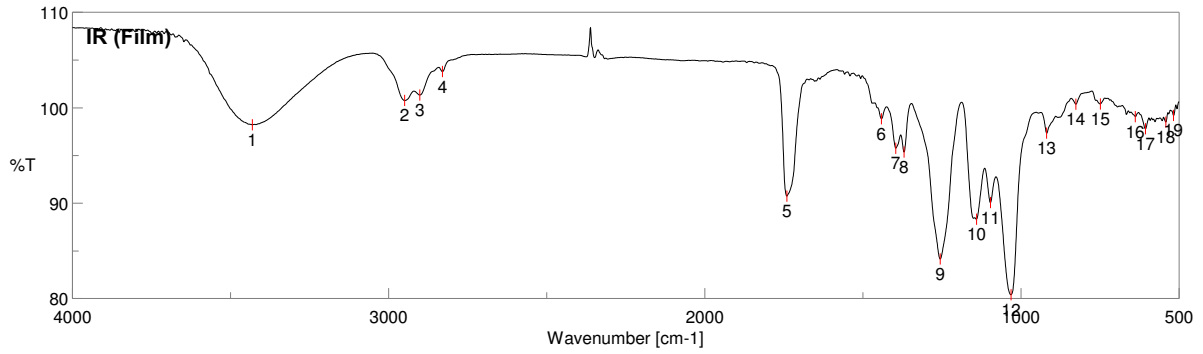
HSQC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; Aceton-d<sup>6</sup>)

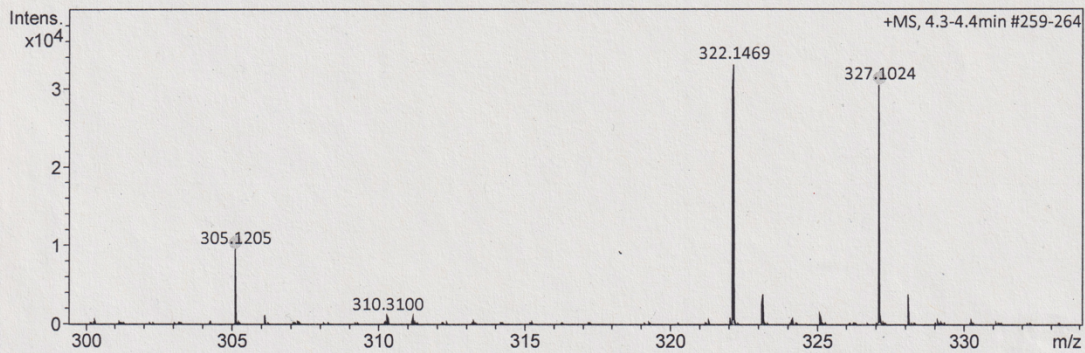


## 9. Spektroskopischer Anhang



### Acquisition Parameter

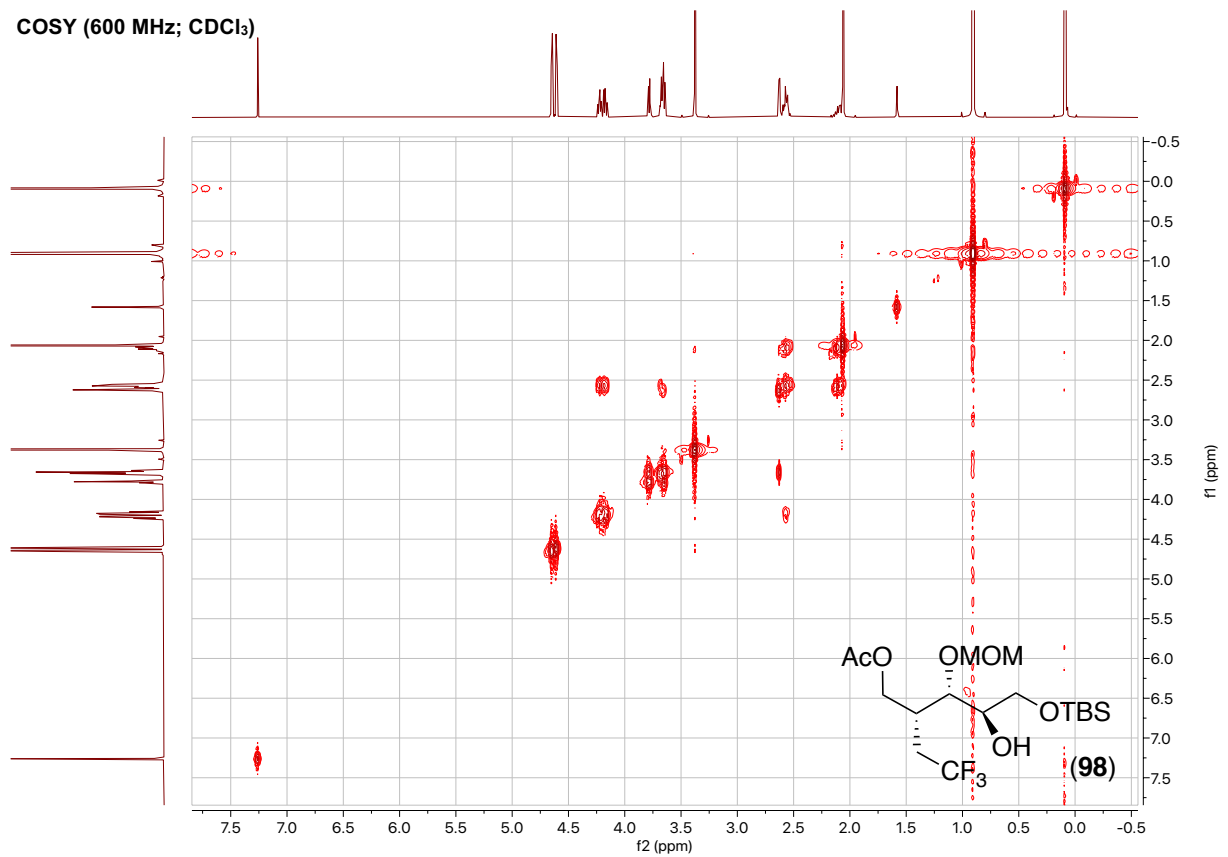
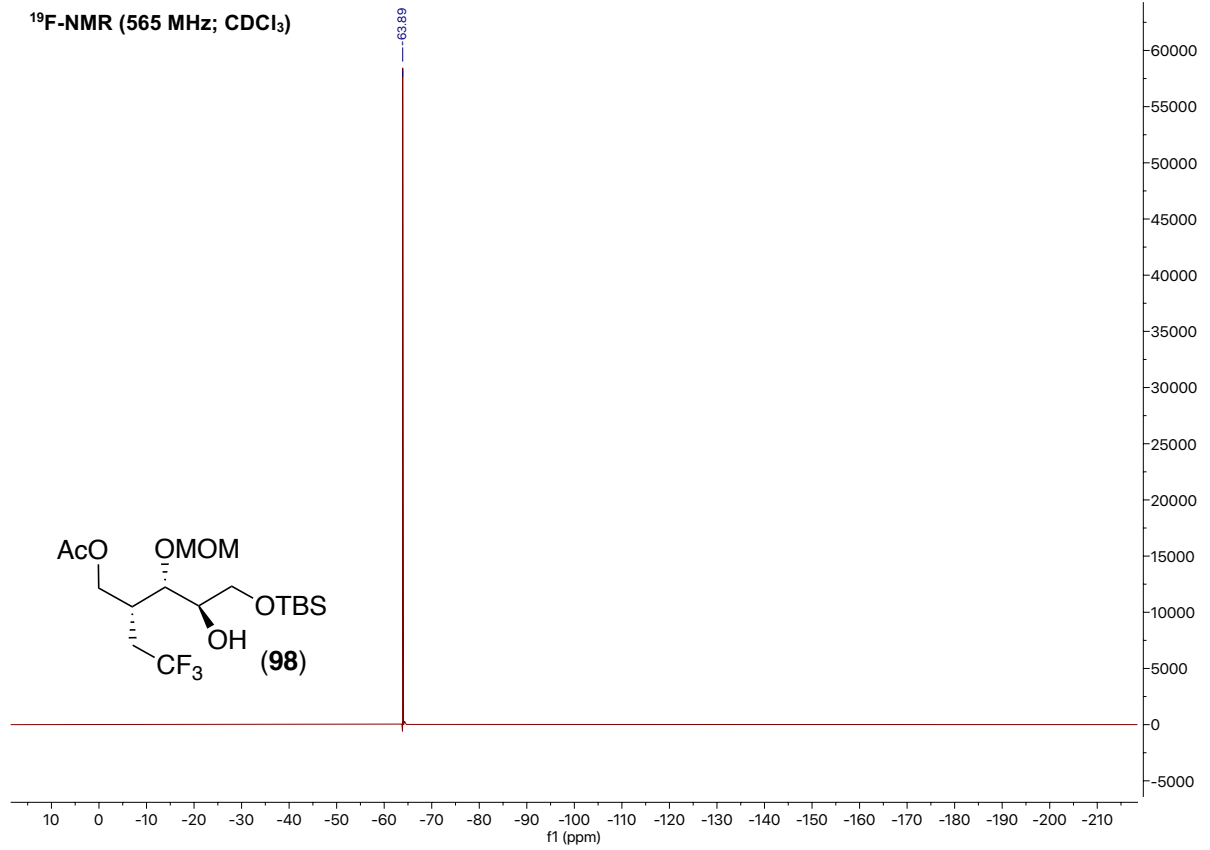
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



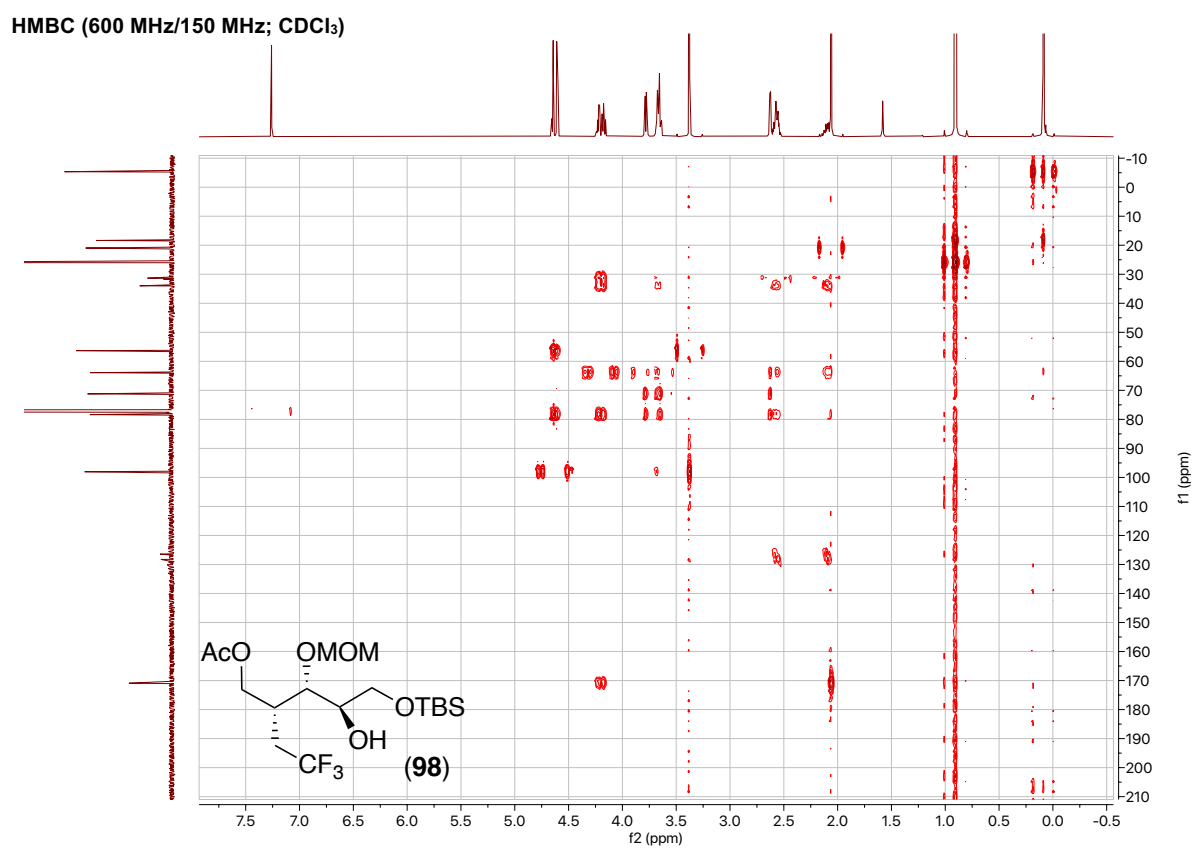
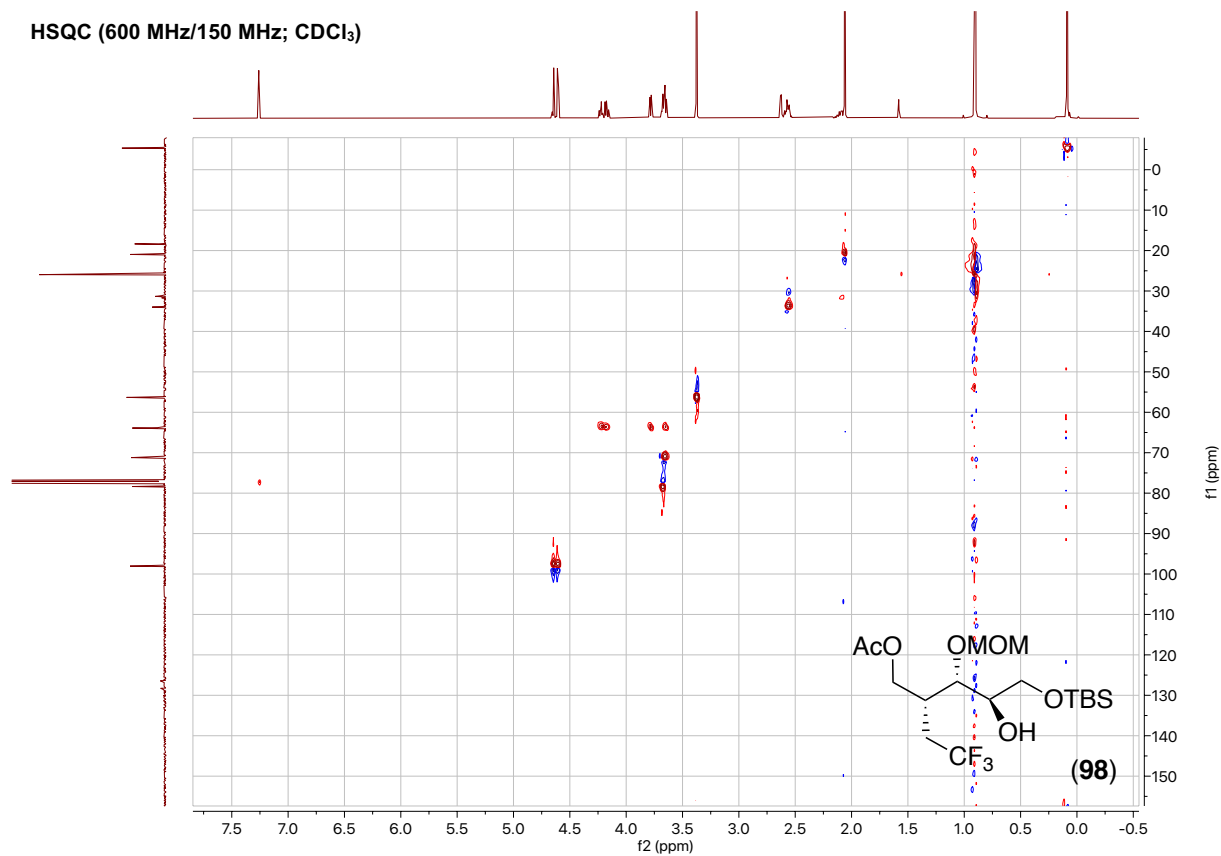
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
305.1205	1	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	305.1206	0.6	3.5	1	100.00	0.5	even	ok
327.1024	1	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>6</sub>	327.1026	0.7	2.6	1	100.00	0.5	even	ok



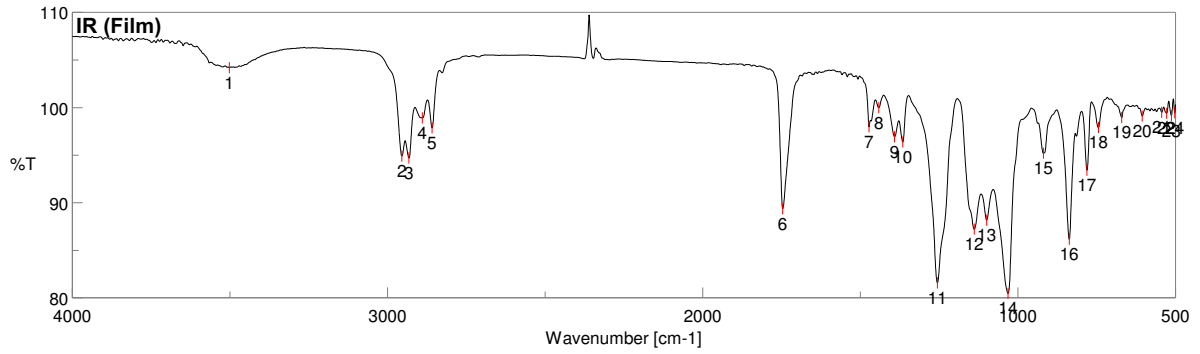
# 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

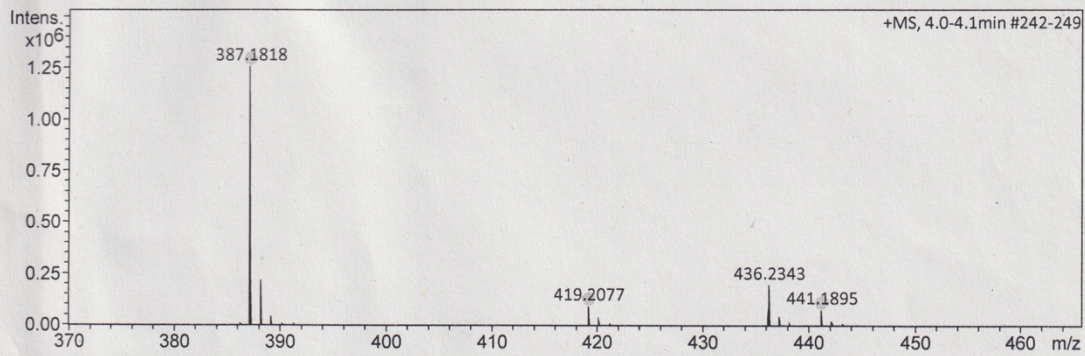


## 9. Spektroskopischer Anhang



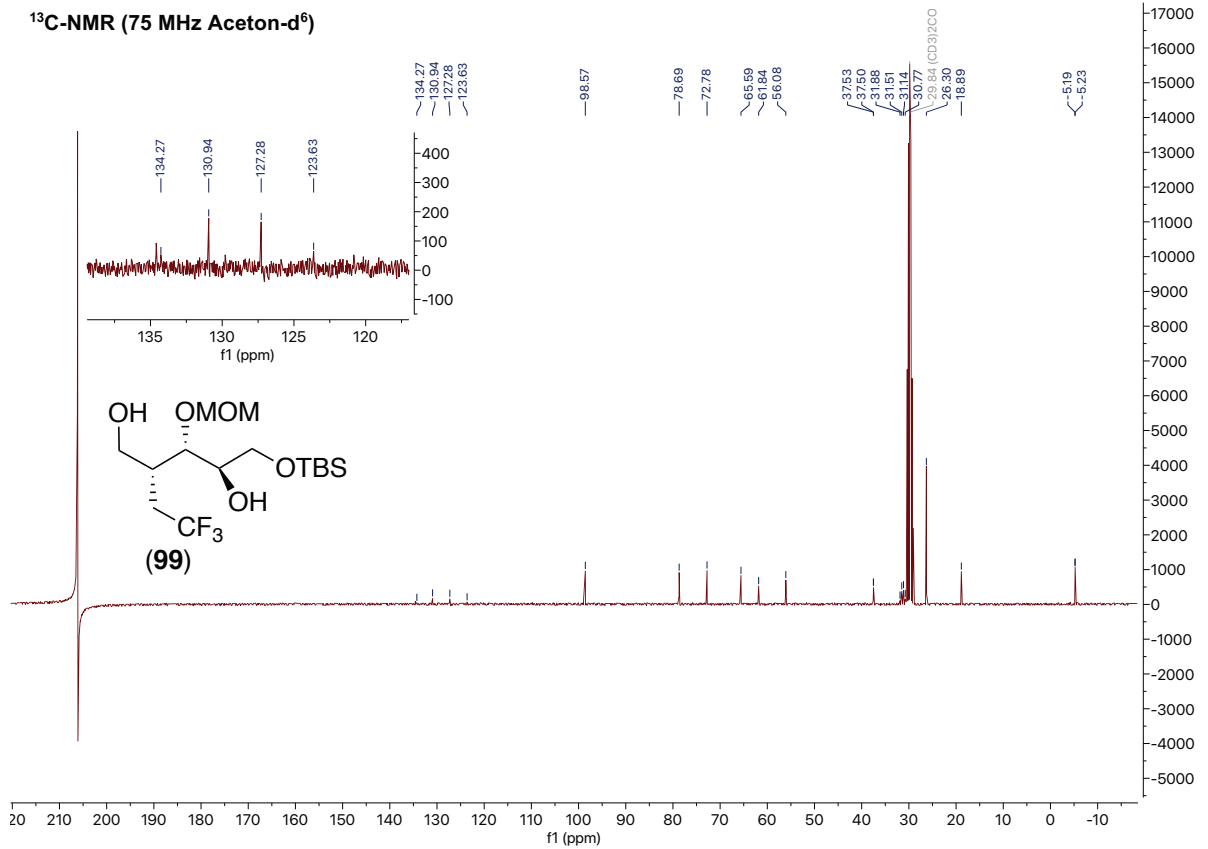
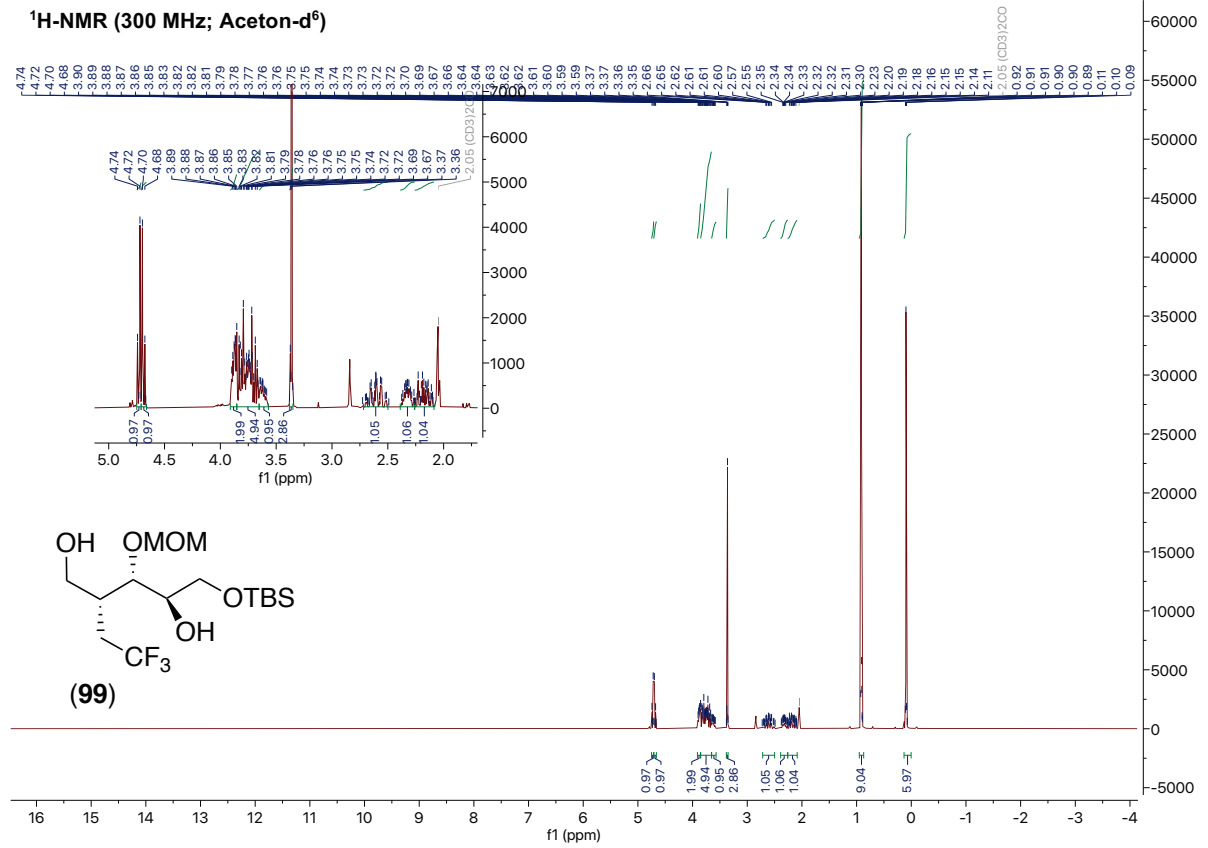
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



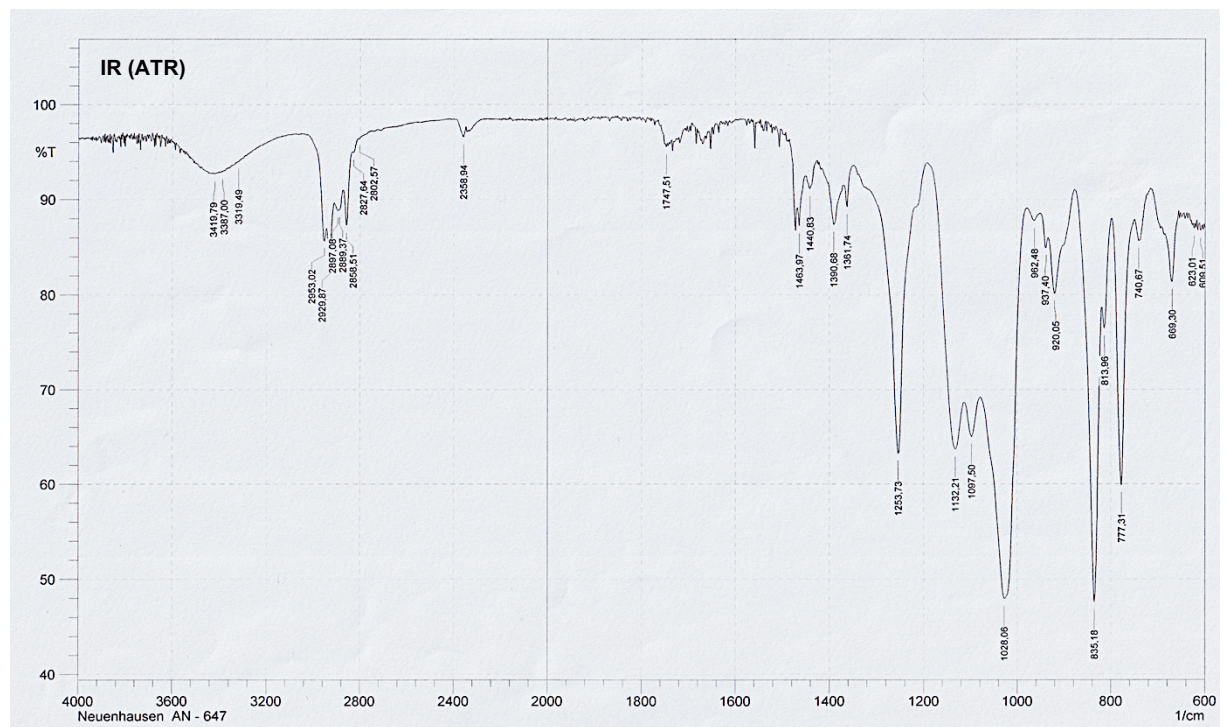
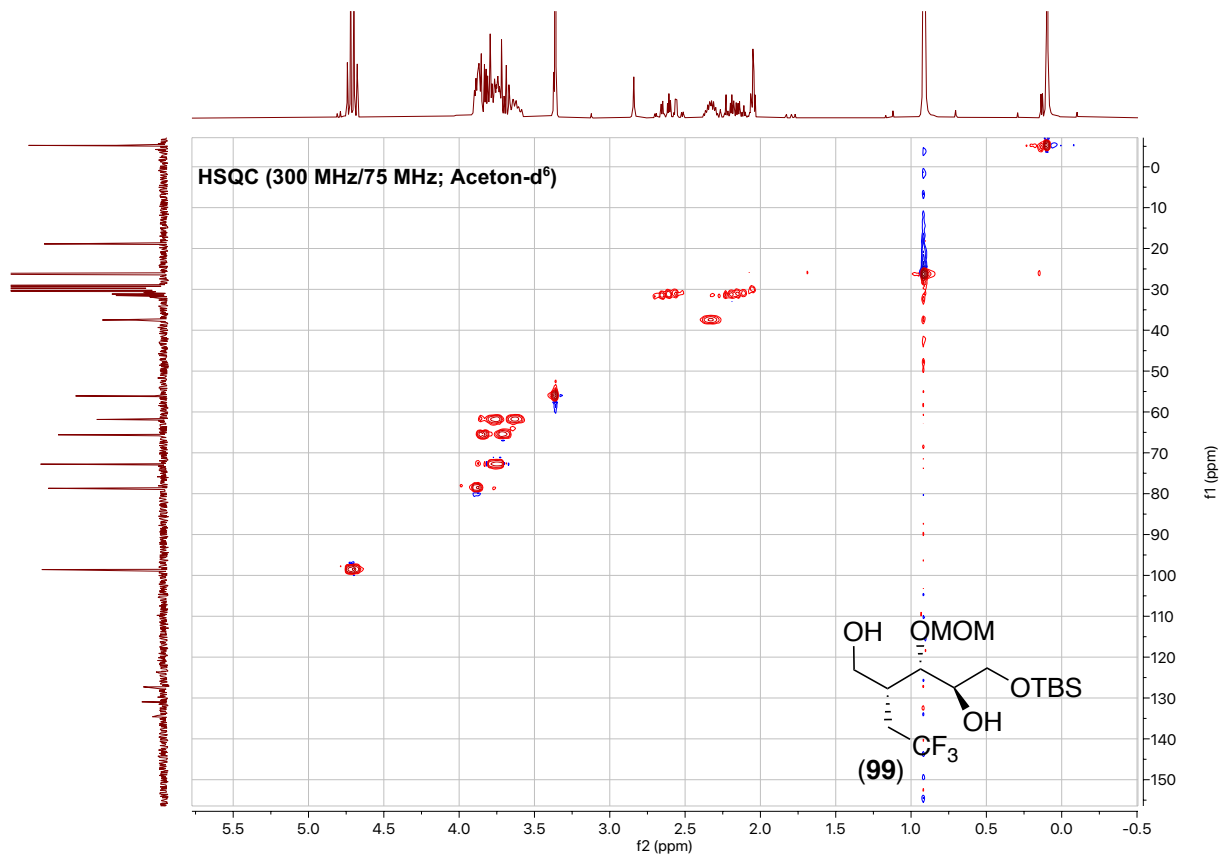
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf.	N-Rule
387.1818	1	C16H29F2O8	387.1825	1.7	2.9	1	74.10	1.5	even	ok
	2	C13H21F2N10O2	387.1812	-1.8	9.1	2	66.24	7.5	even	ok
	3	C11H28FN6O6Si	387.1818	-0.0	18.2	3	100.00	1.5	even	ok
	4	C10H22F3N10O3	387.1823	1.2	18.7	4	60.92	3.5	even	ok
	5	C19H28FO7	387.1814	-1.2	20.8	5	57.98	5.5	even	ok
	6	C15H23N10OSi	387.1820	0.5	41.6	6	52.86	10.5	even	ok
	7	C17H26F3N4OSi	387.1822	1.1	41.7	7	47.44	6.5	even	ok
	8	C23H23N4O2	387.1816	-0.7	52.9	8	27.21	14.5	even	ok
	9	C20H25F2N4Si	387.1811	-1.9	57.8	9	24.98	10.5	even	ok
419.2077	1	C17H34F3O6Si	419.2071	-1.3	15.7	1	100.00	0.5	even	ok
	2	C18H30F3N4O2Si	419.2085	1.9	24.2	2	72.25	5.5	even	ok
441.1895	1	C17H33F3NaO6Si	441.1891	-0.9	11.2	1	100.00	0.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang



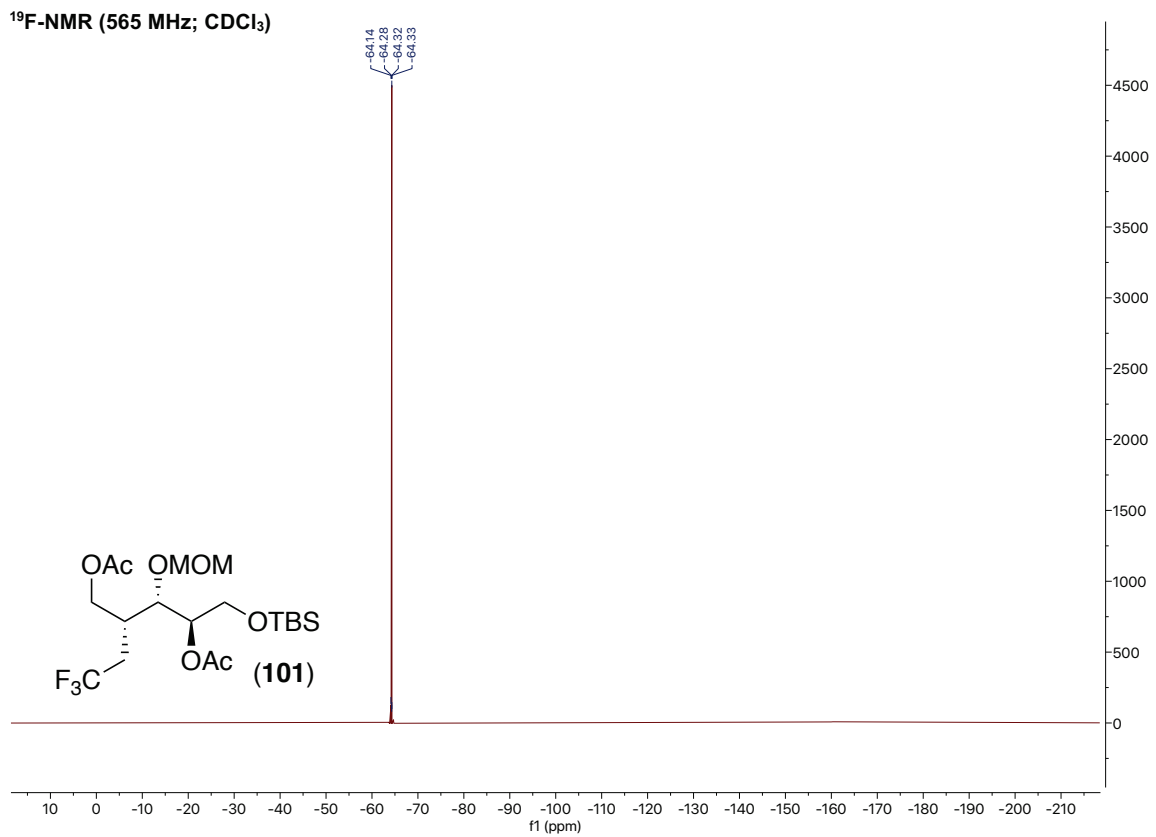
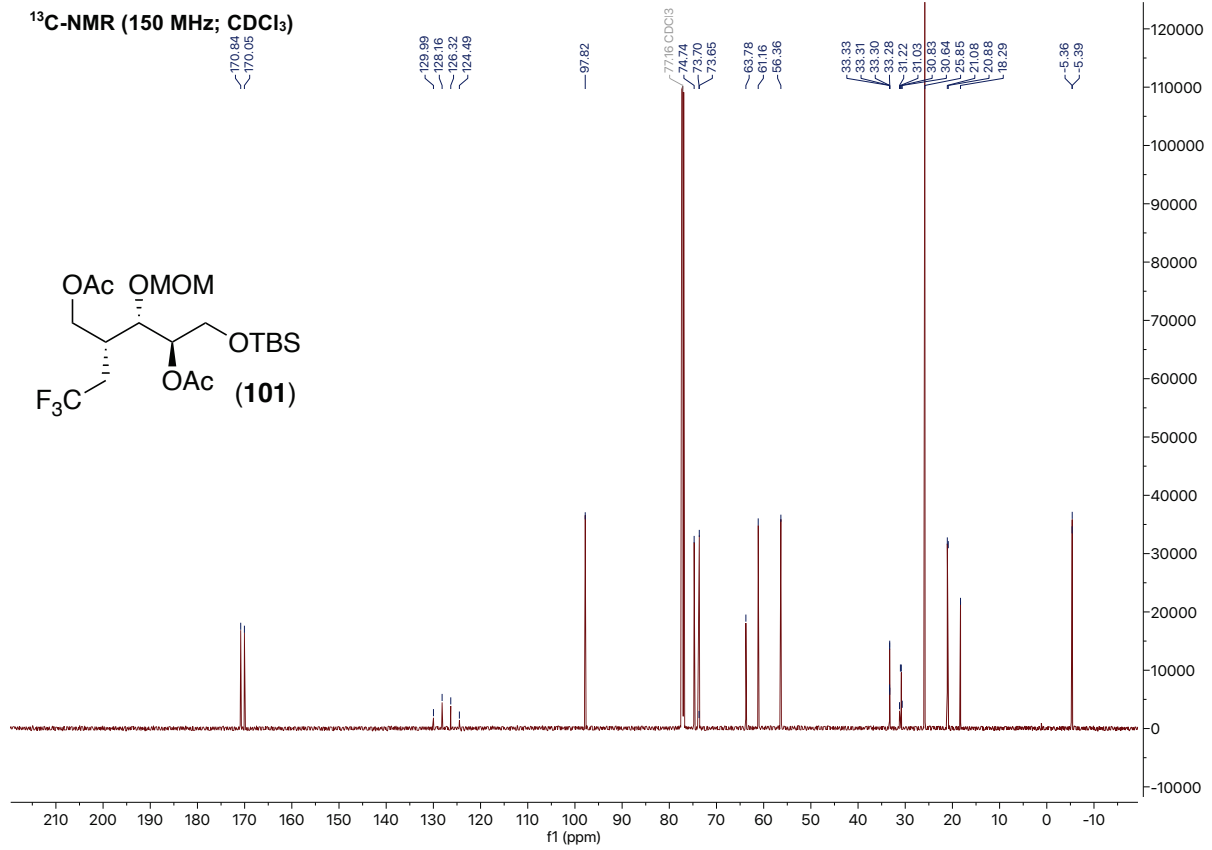


## 9. Spektroskopischer Anhang

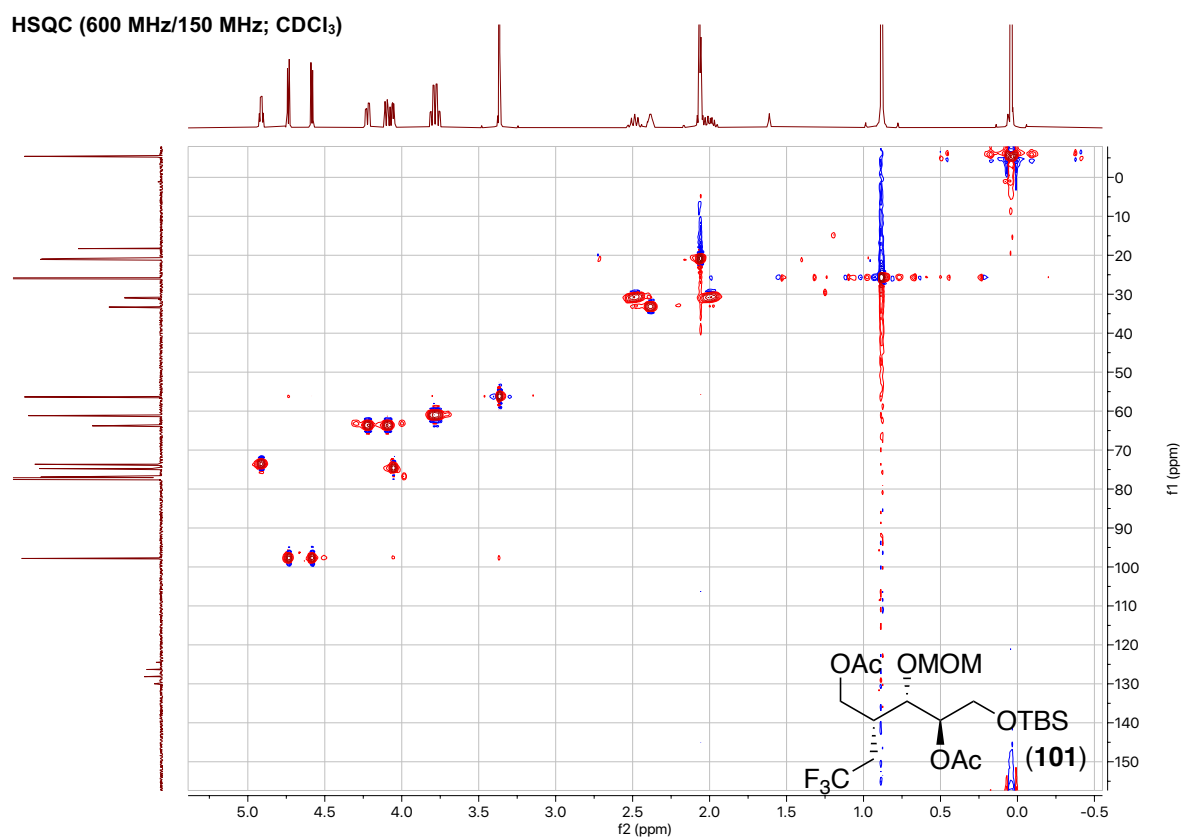
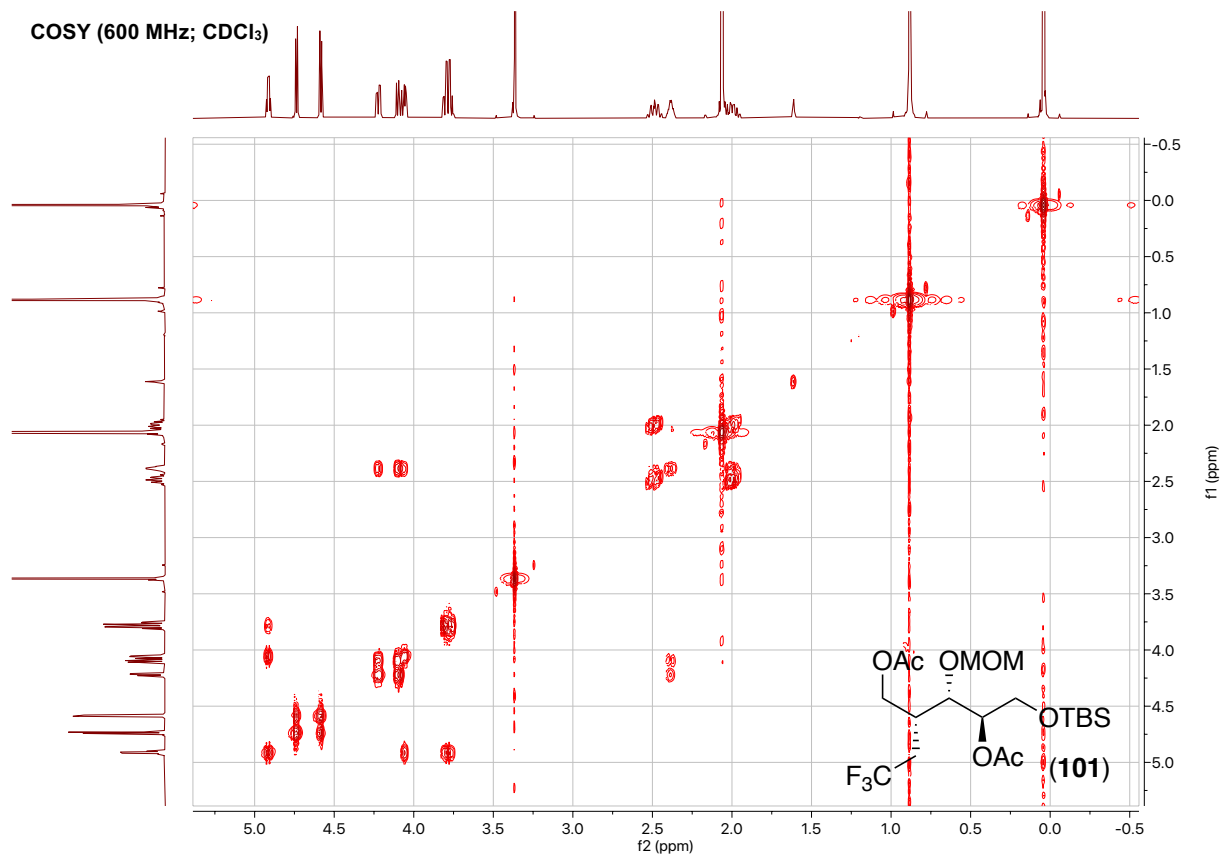




# 9. Spektroskopischer Anhang

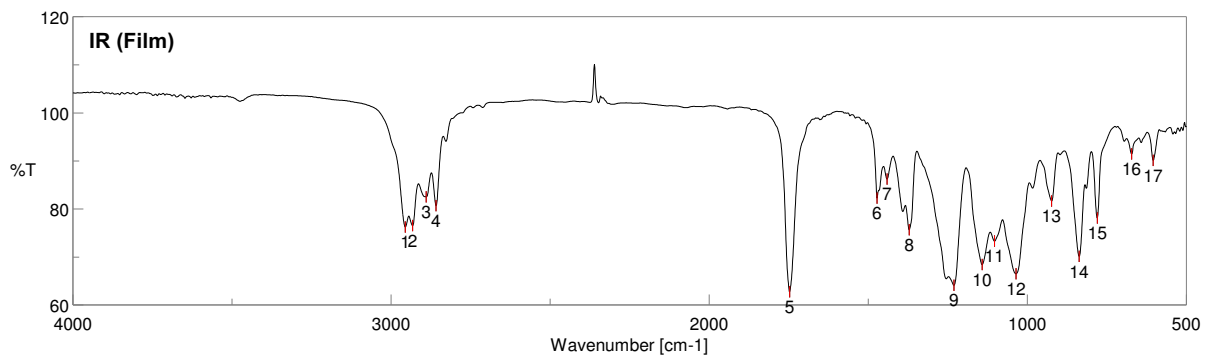
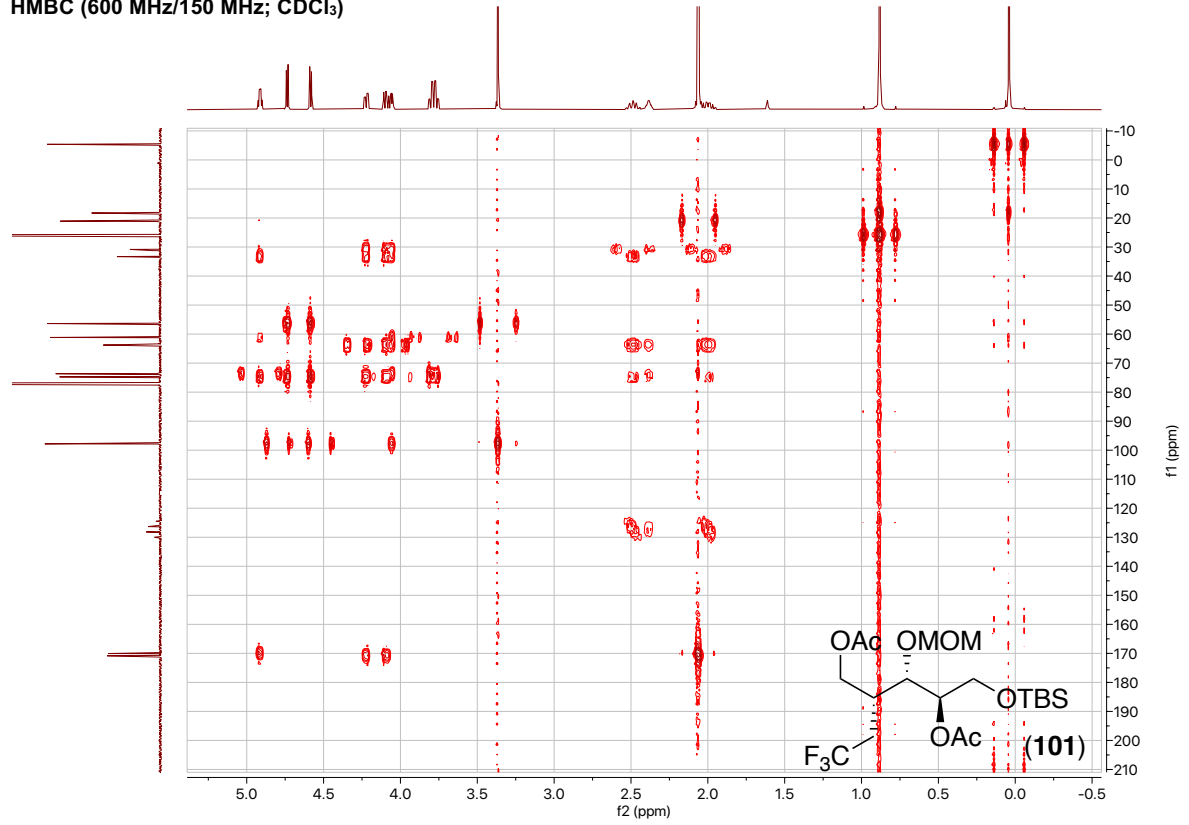


## 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

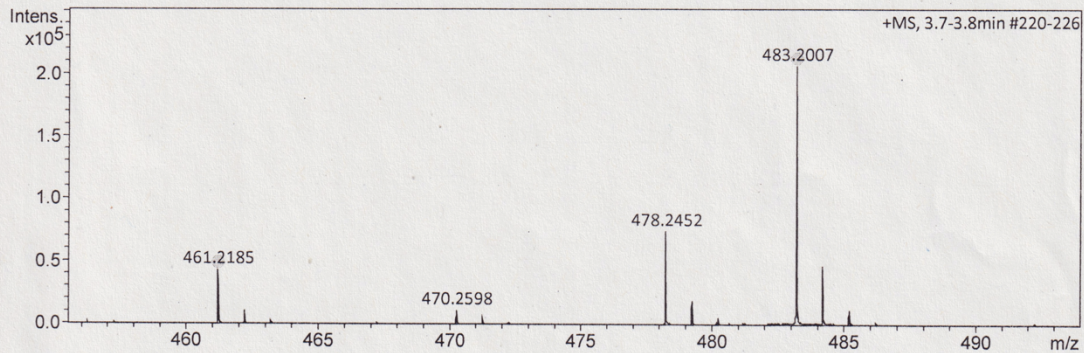
HMBC (600 MHz/150 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



## 9. Spektroskopischer Anhang

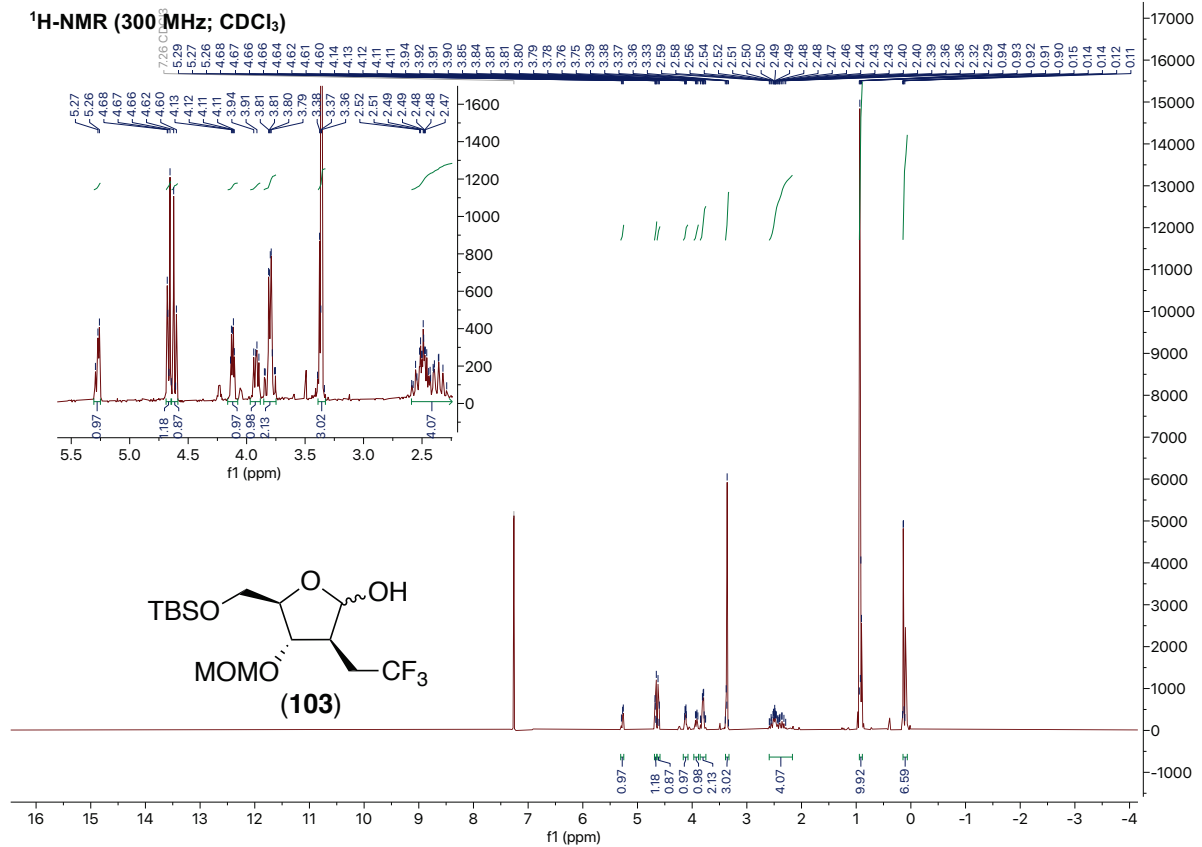
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

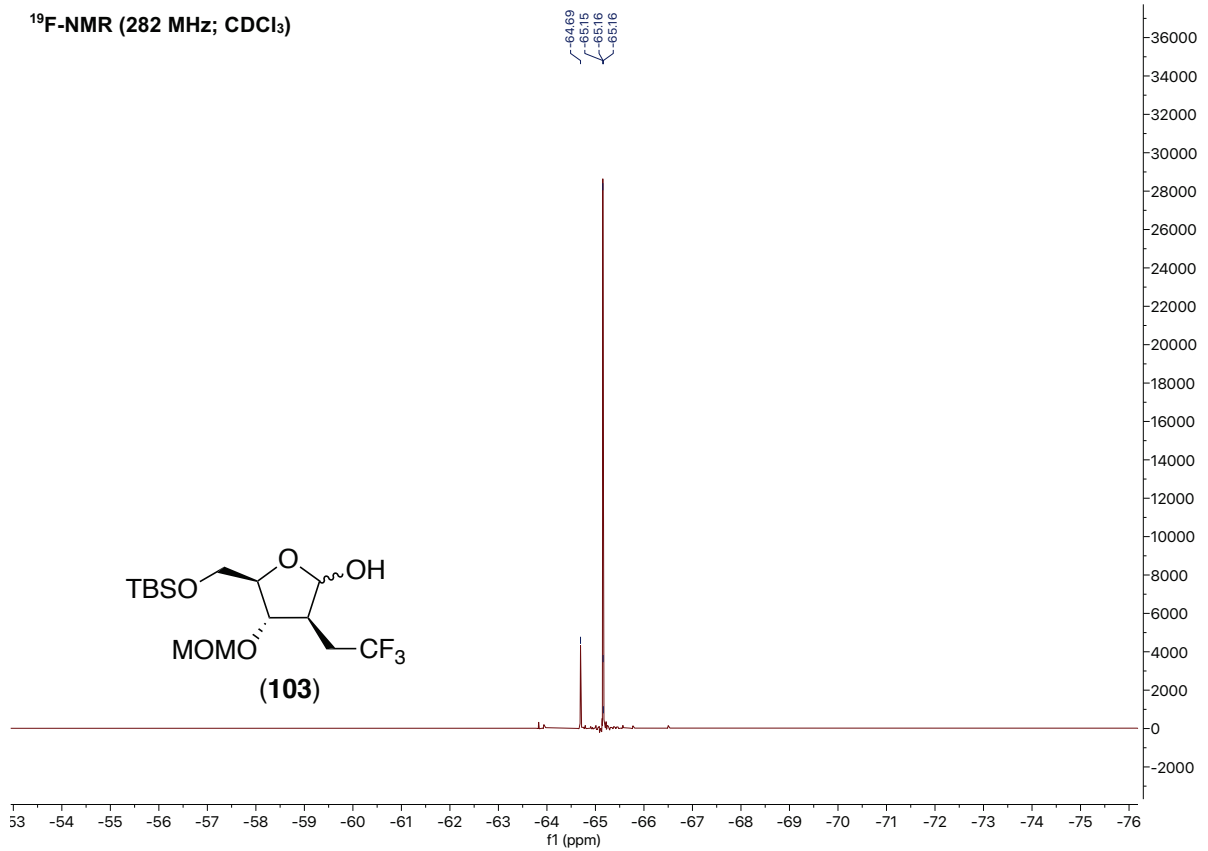
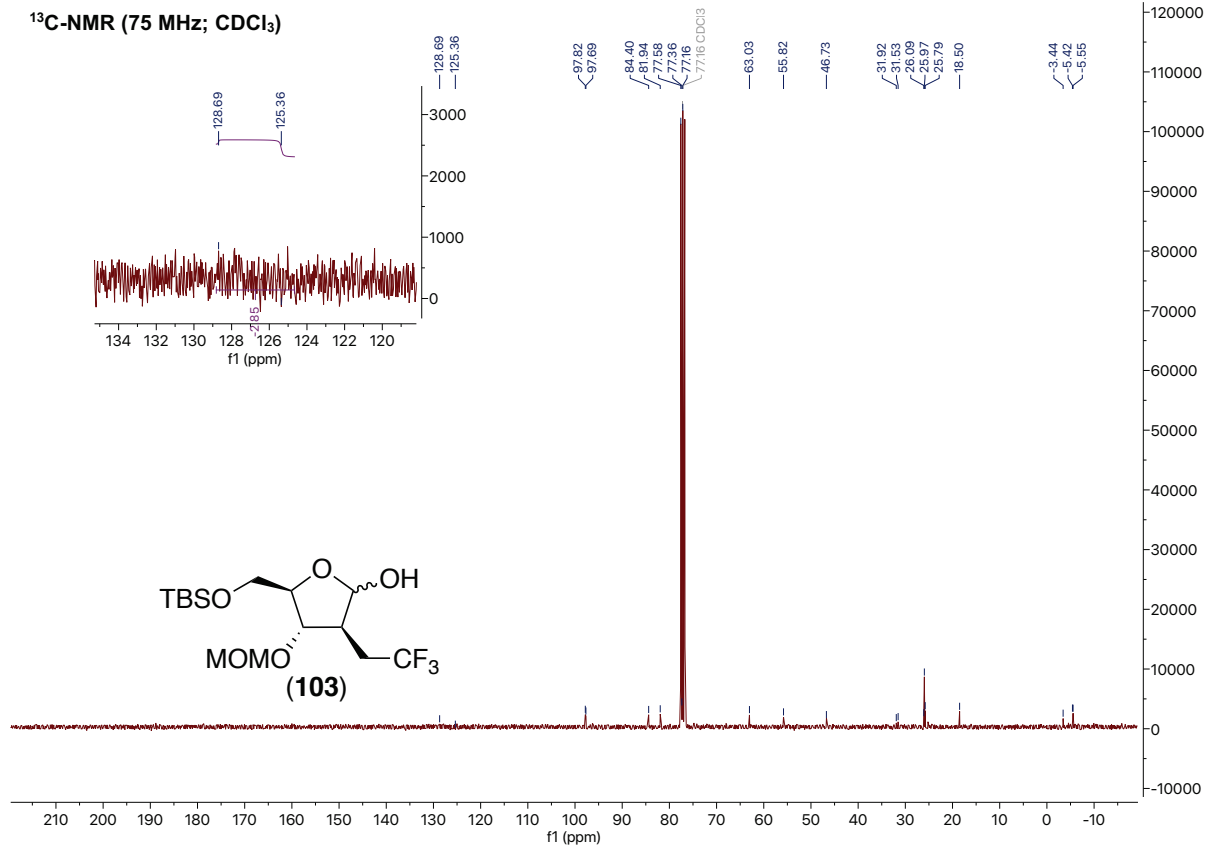


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
461.2185	1	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> F <sub>3</sub> O <sub>7</sub> Si	461.2177	-1.8	9.6	1	100.00	1.5	even	ok
478.2452	2	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Si	461.2190	1.1	19.7	2	96.29	6.5	even	ok
483.2007	1	C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>7</sub> Si	483.1996	-2.3	21.8	1	100.00	1.5	even	ok

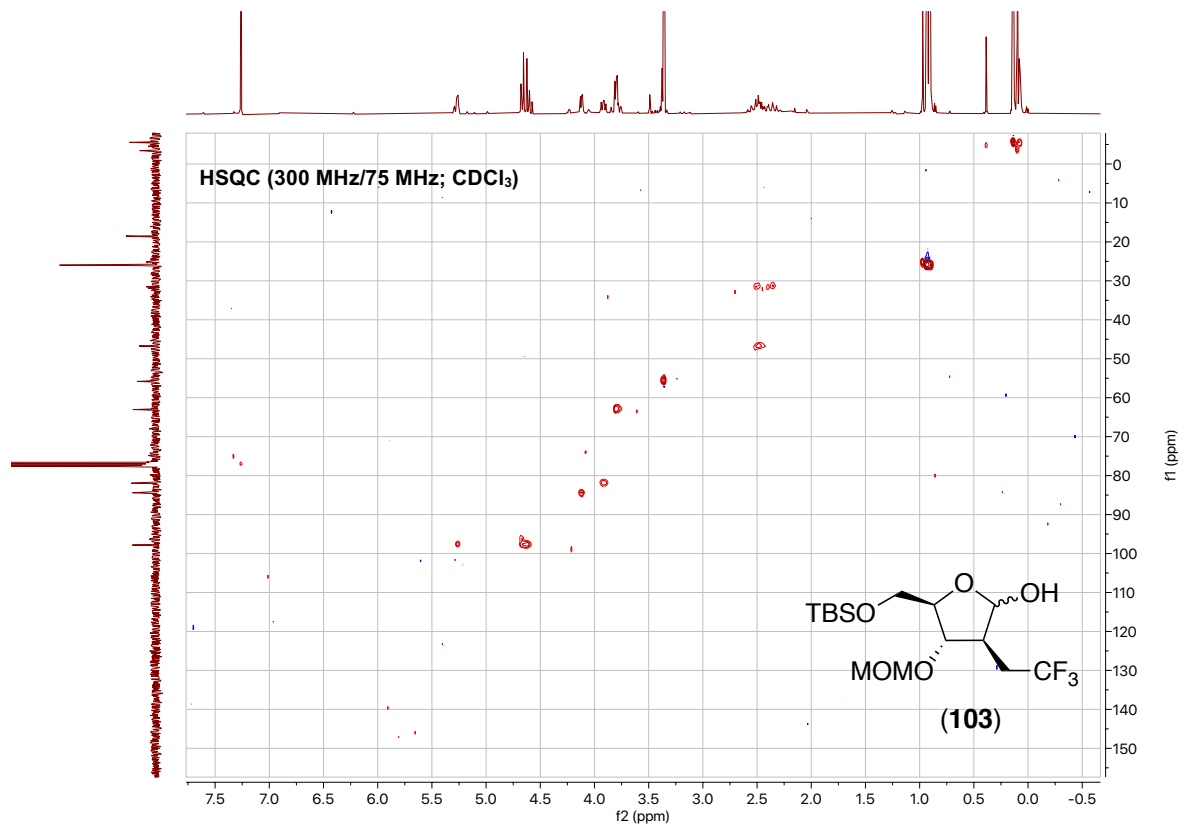
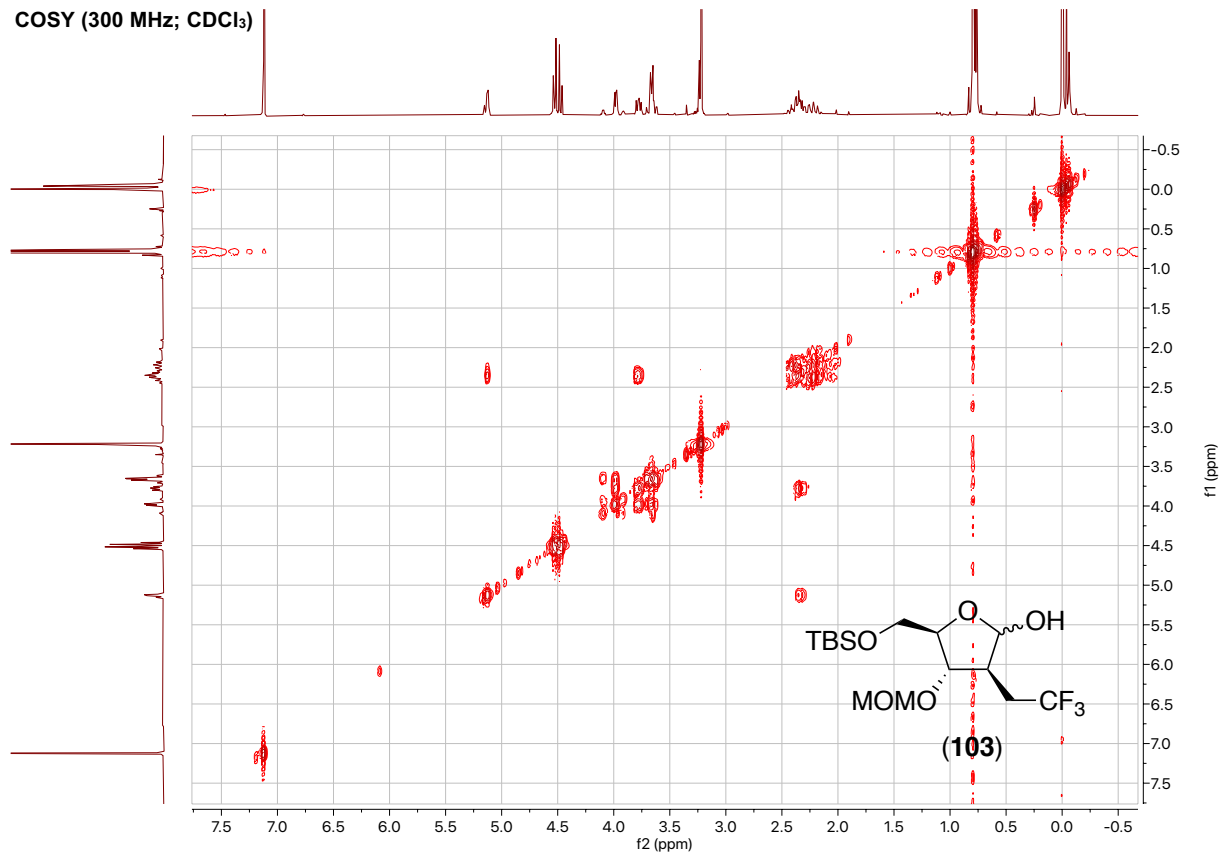
### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



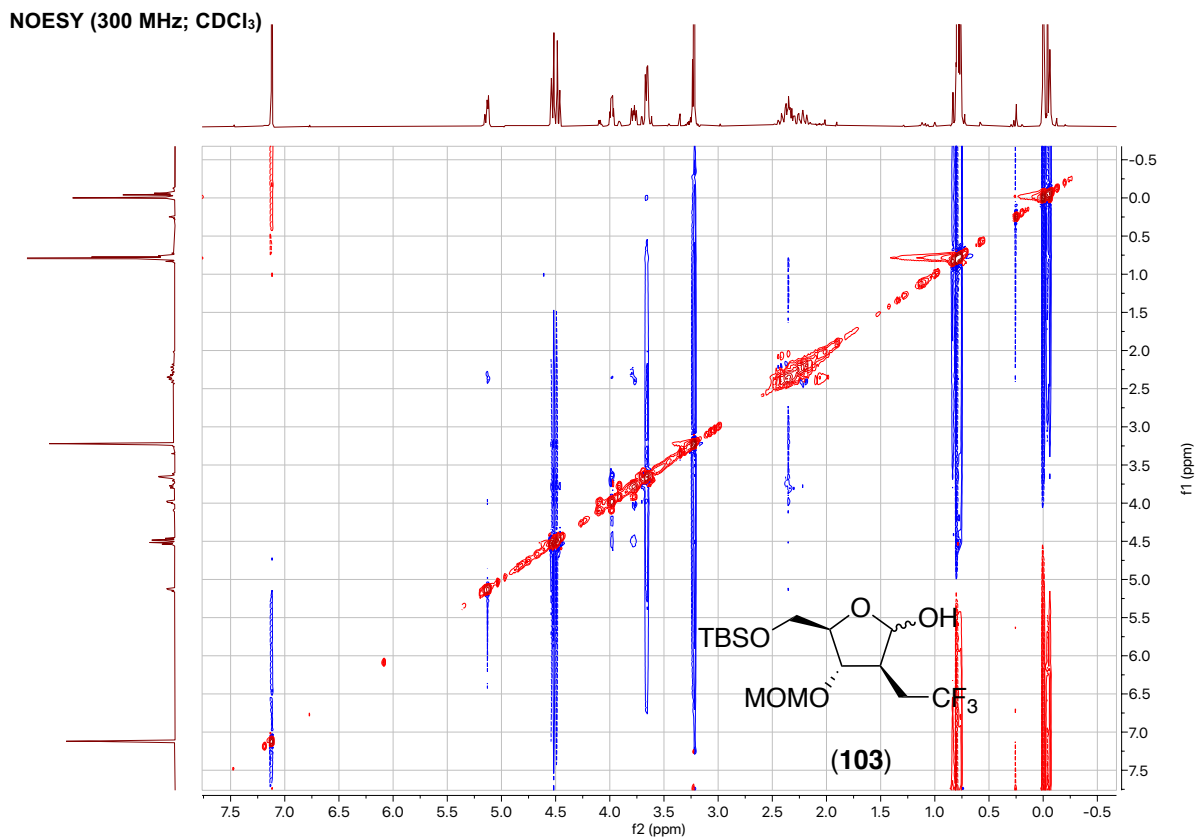
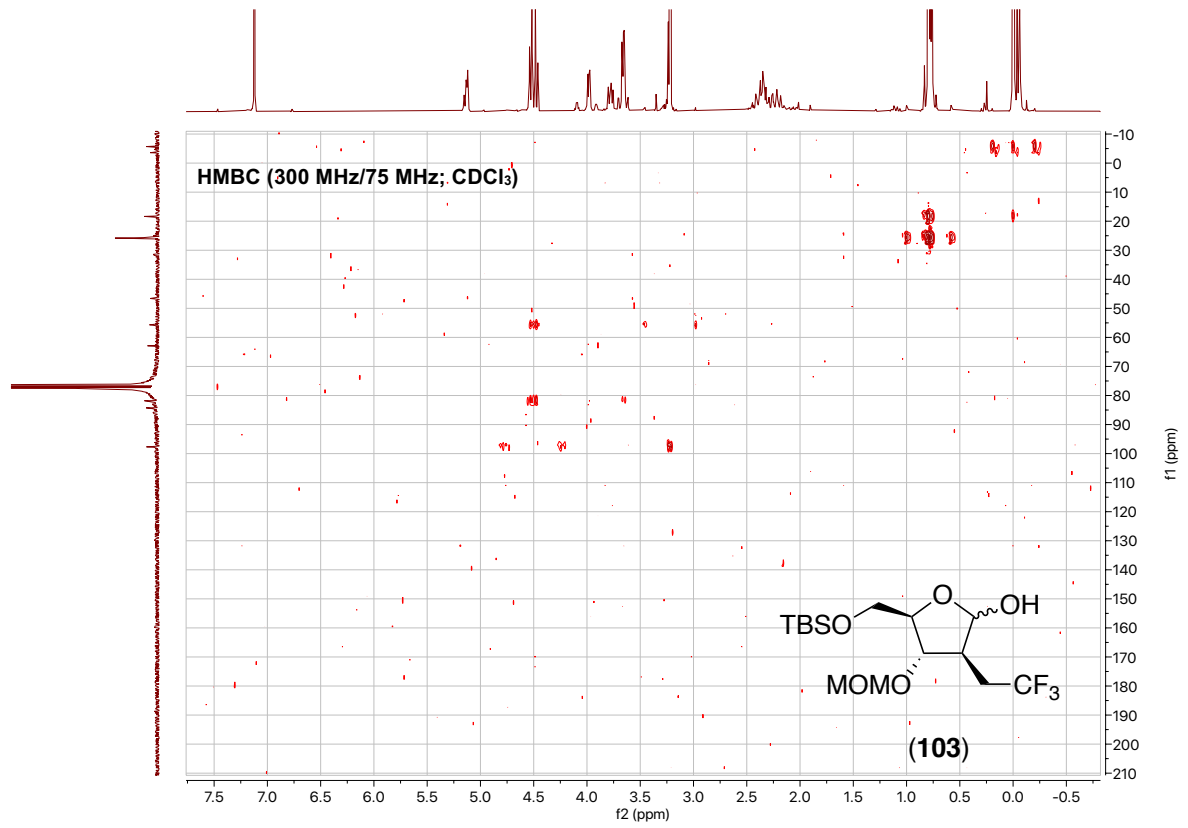
# 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

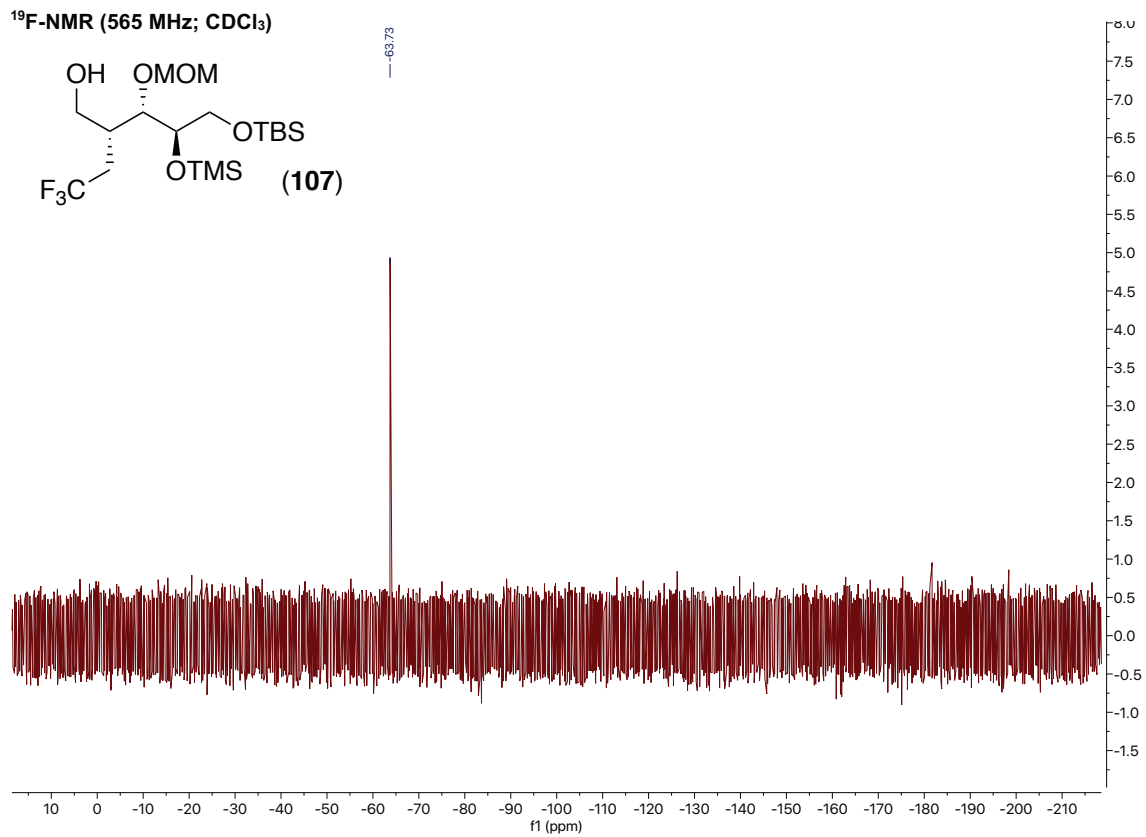
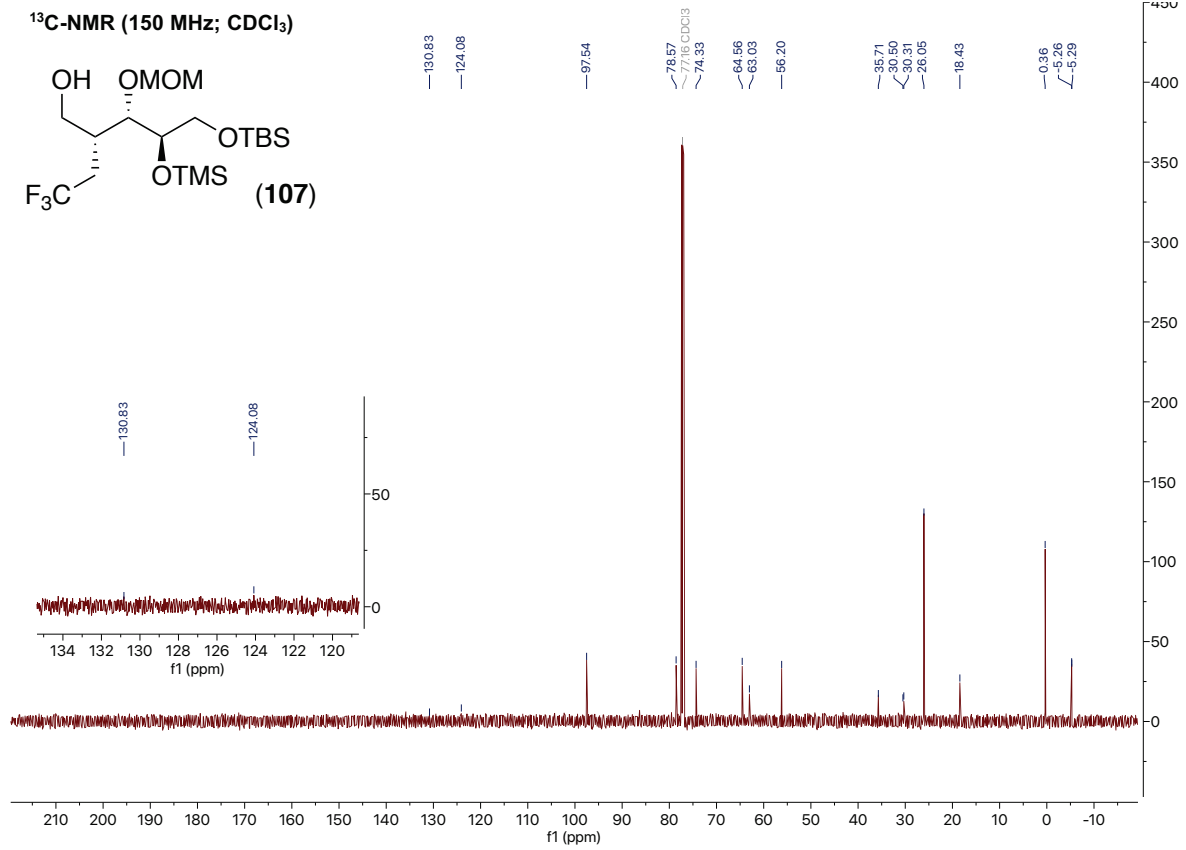


## 9. Spektroskopischer Anhang

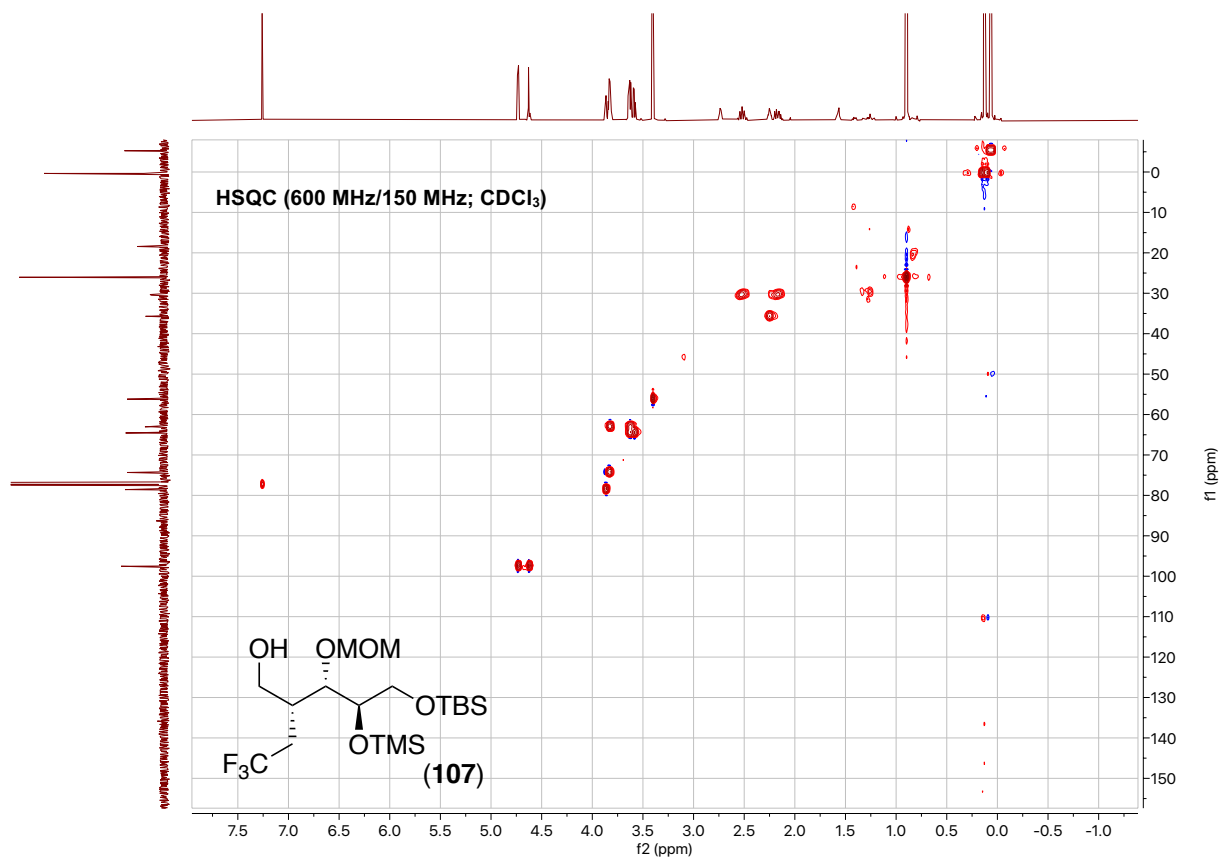
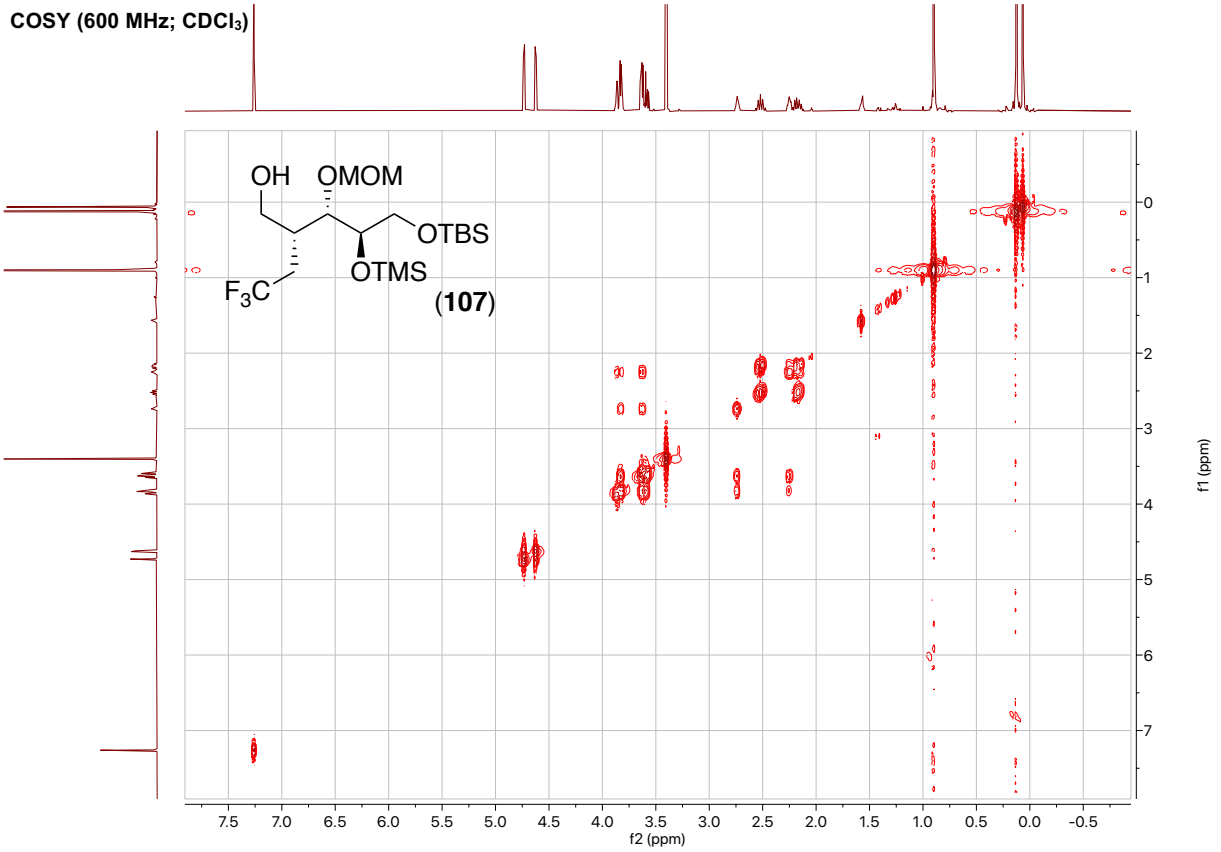




# 9. Spektroskopischer Anhang

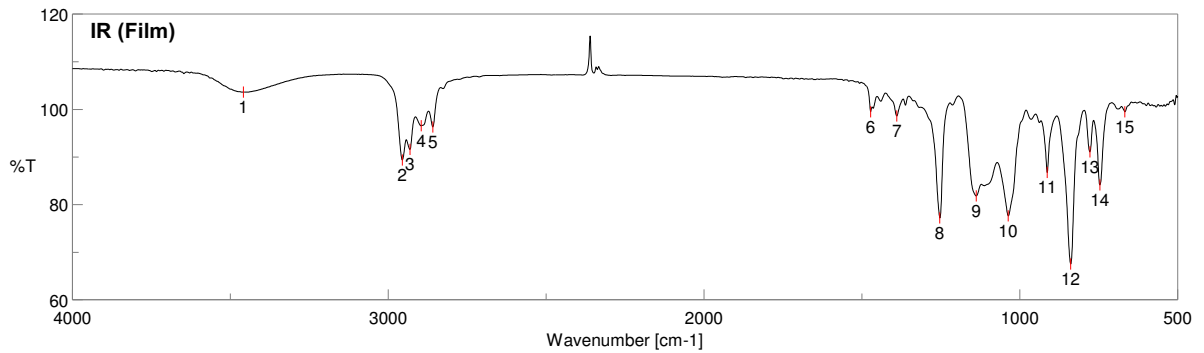
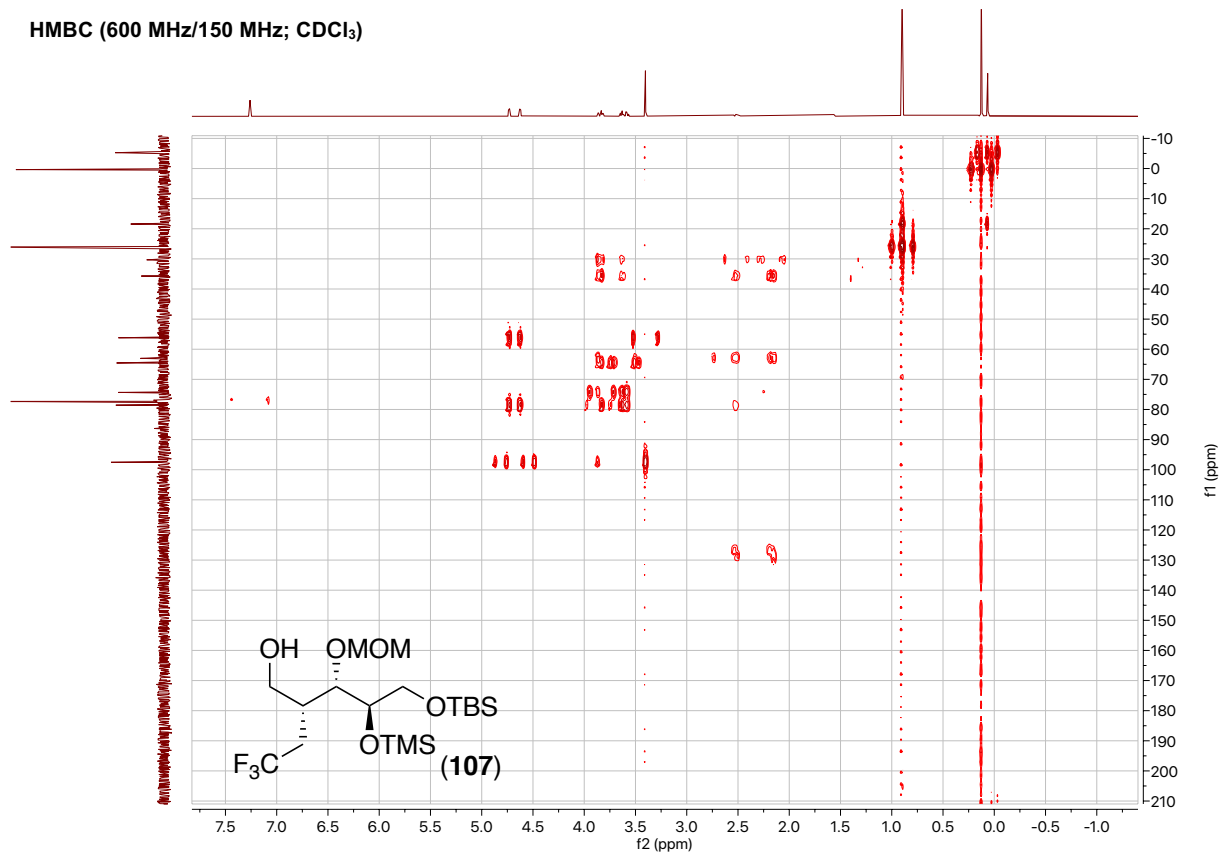


# 9. Spektroskopischer Anhang



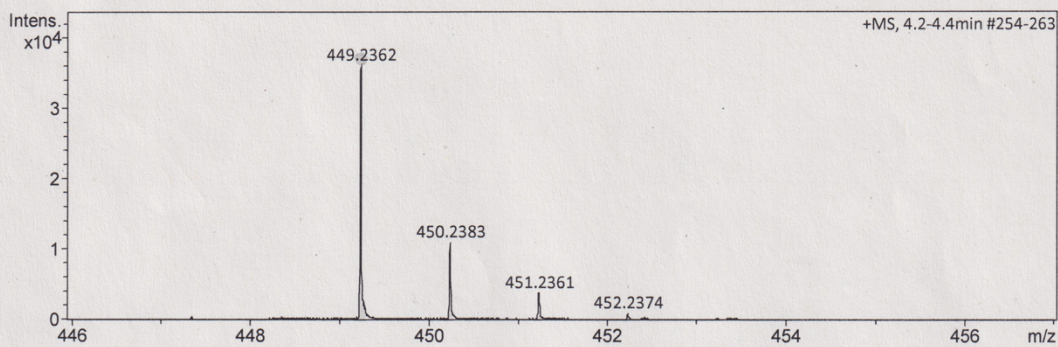
# 9. Spektroskopischer Anhang

HMBC (600 MHz/150 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



### Acquisition Parameter

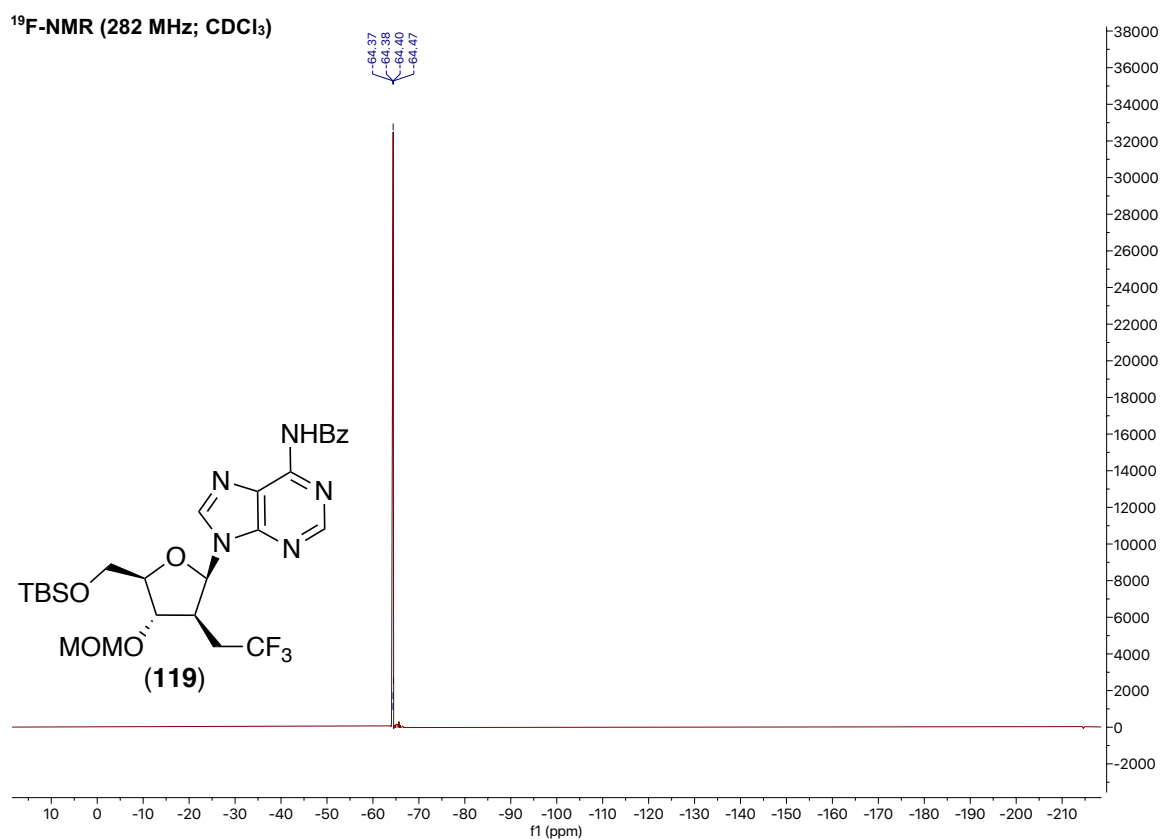
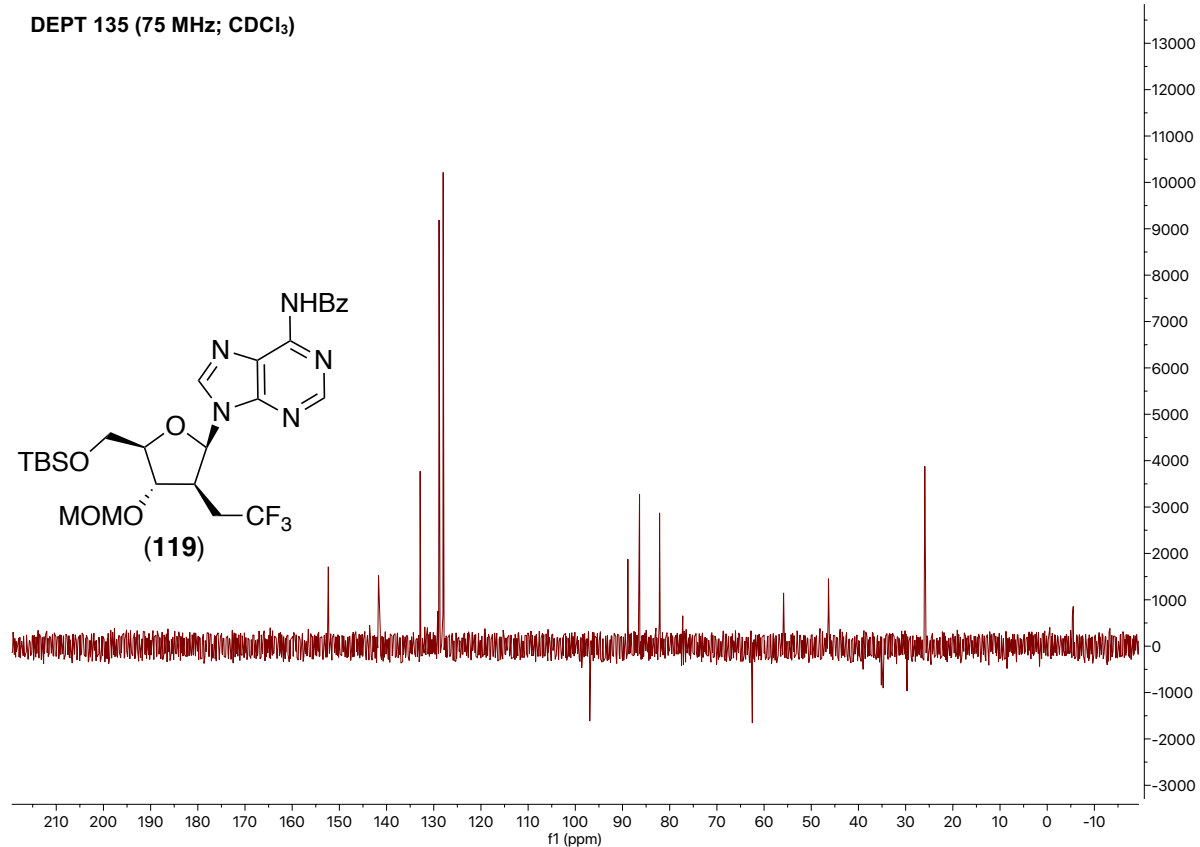
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



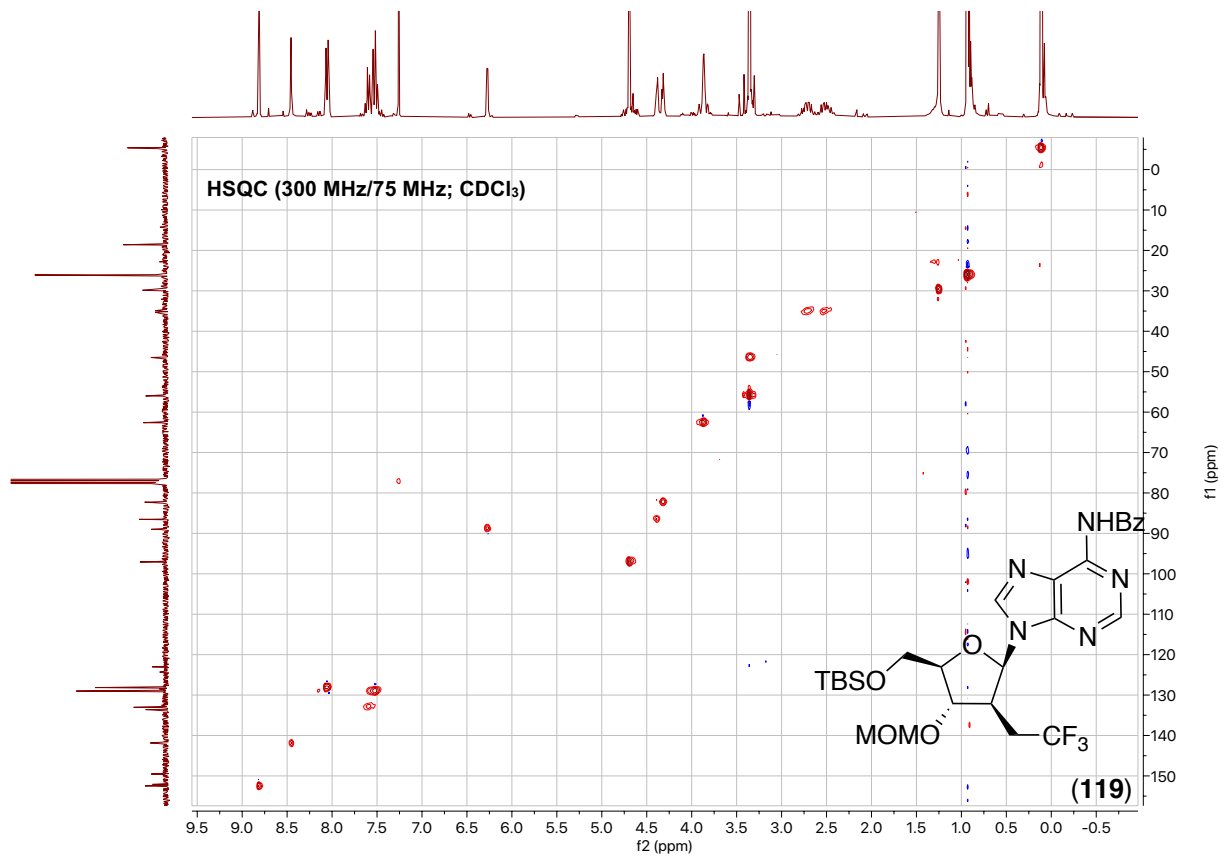
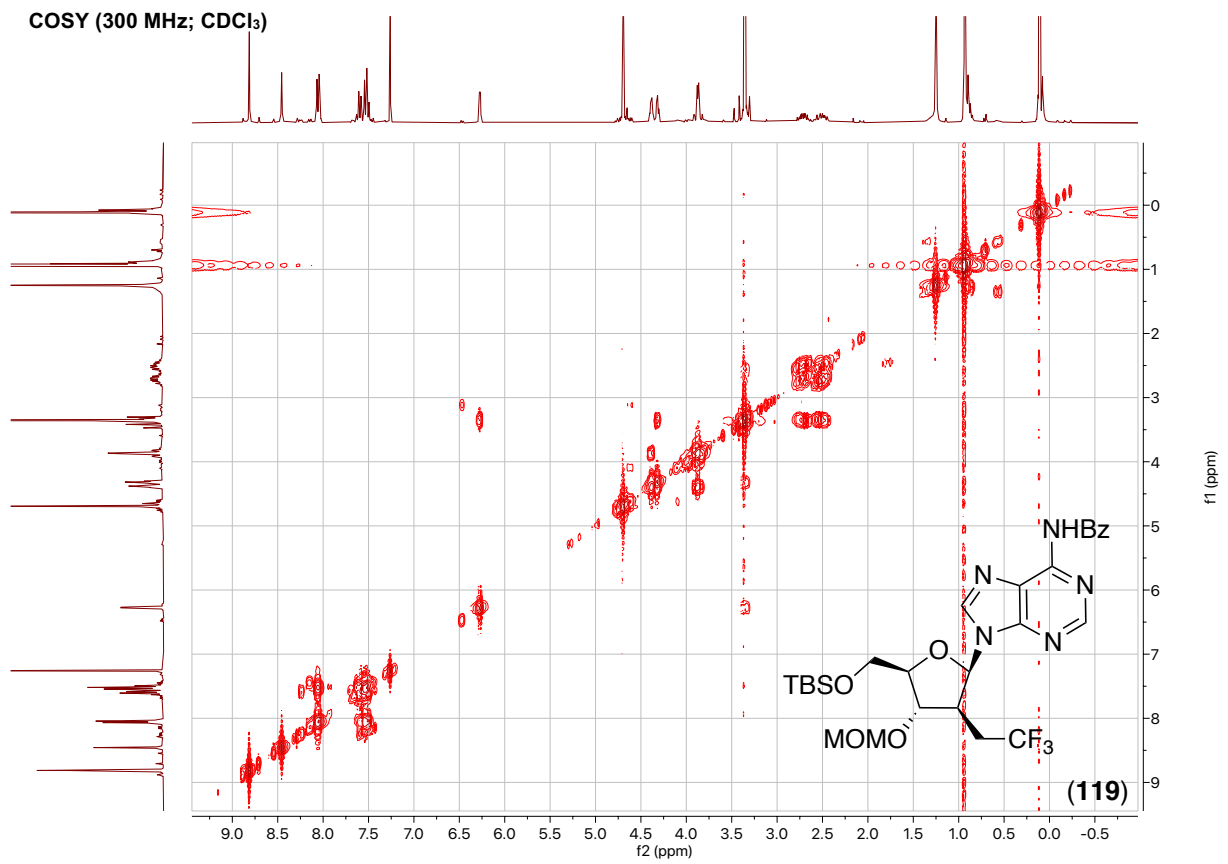
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
449.2362	1	C18H40F3O5Si2	449.2361	-0.3	7.4	1	100.00	-0.5	even	ok



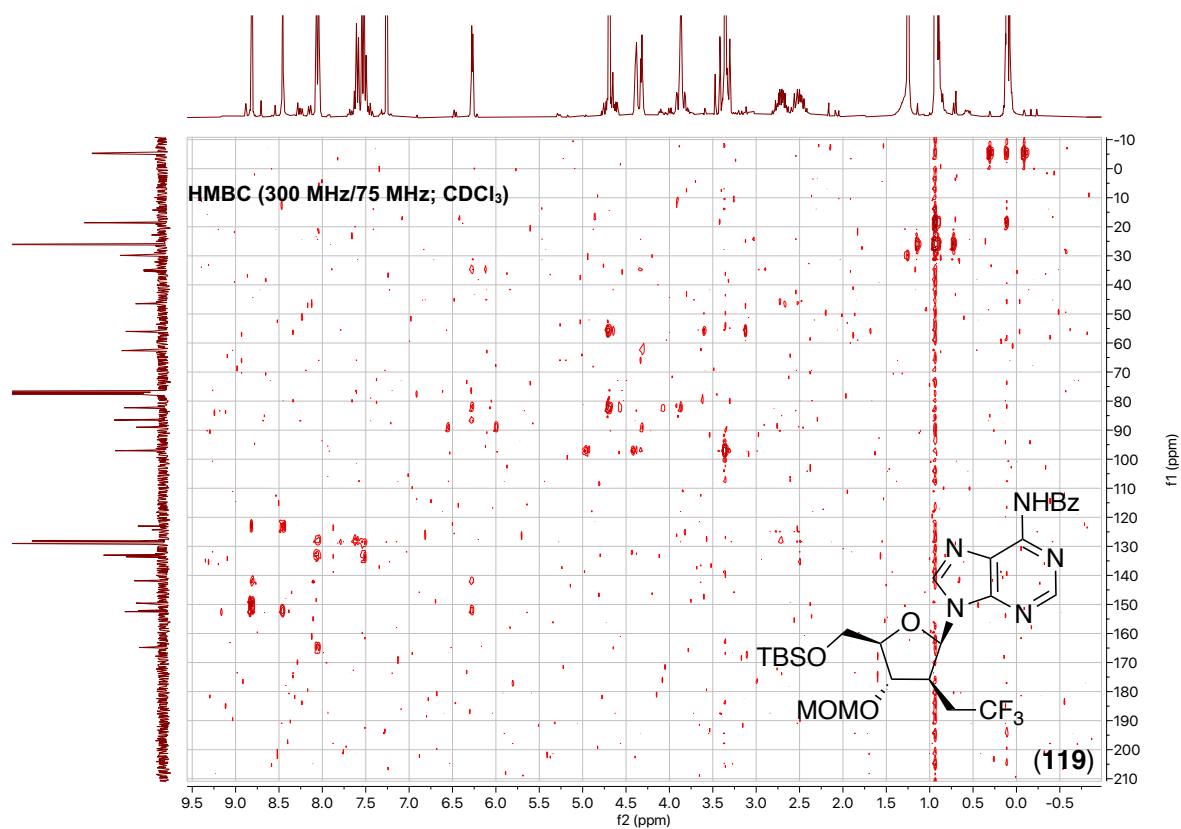
## 9. Spektroskopischer Anhang



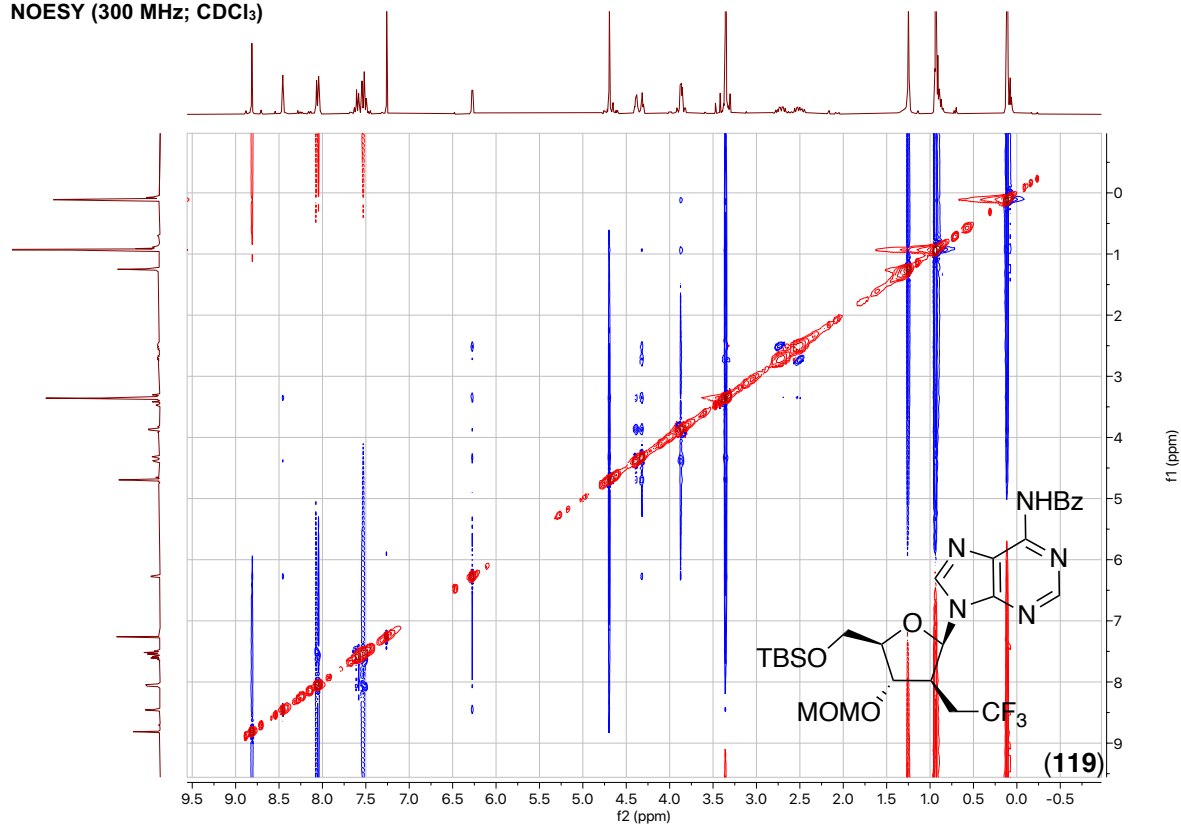
## 9. Spektroskopischer Anhang



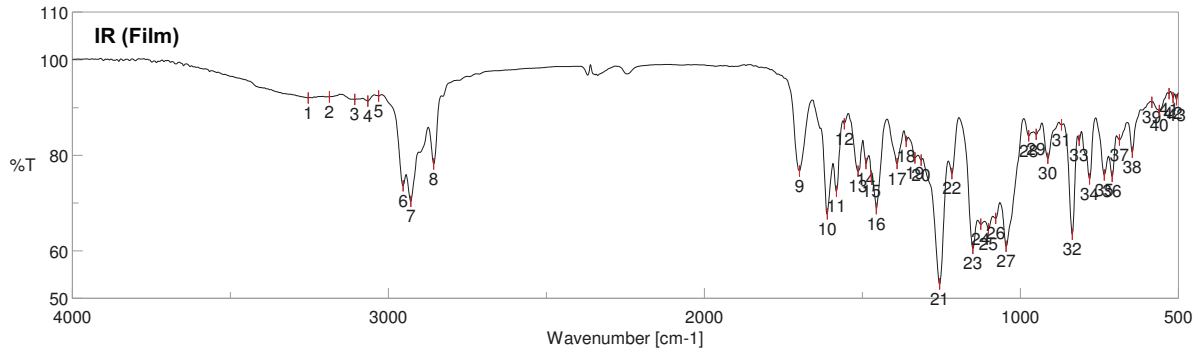
## 9. Spektroskopischer Anhang



NOESY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

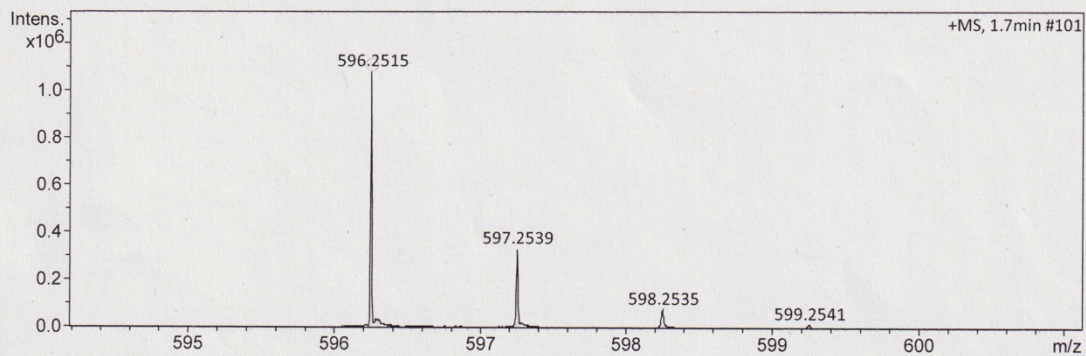


# 9. Spektroskopischer Anhang

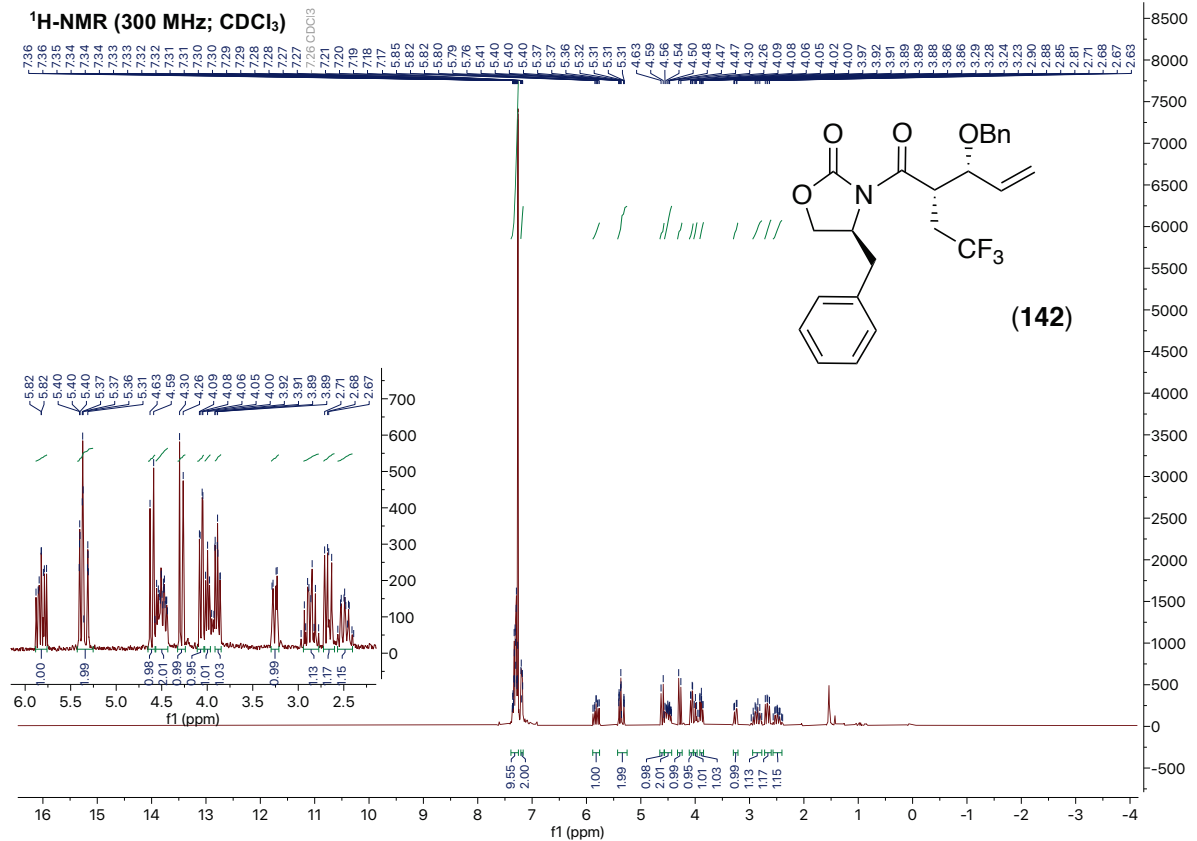


### Acquisition Parameter

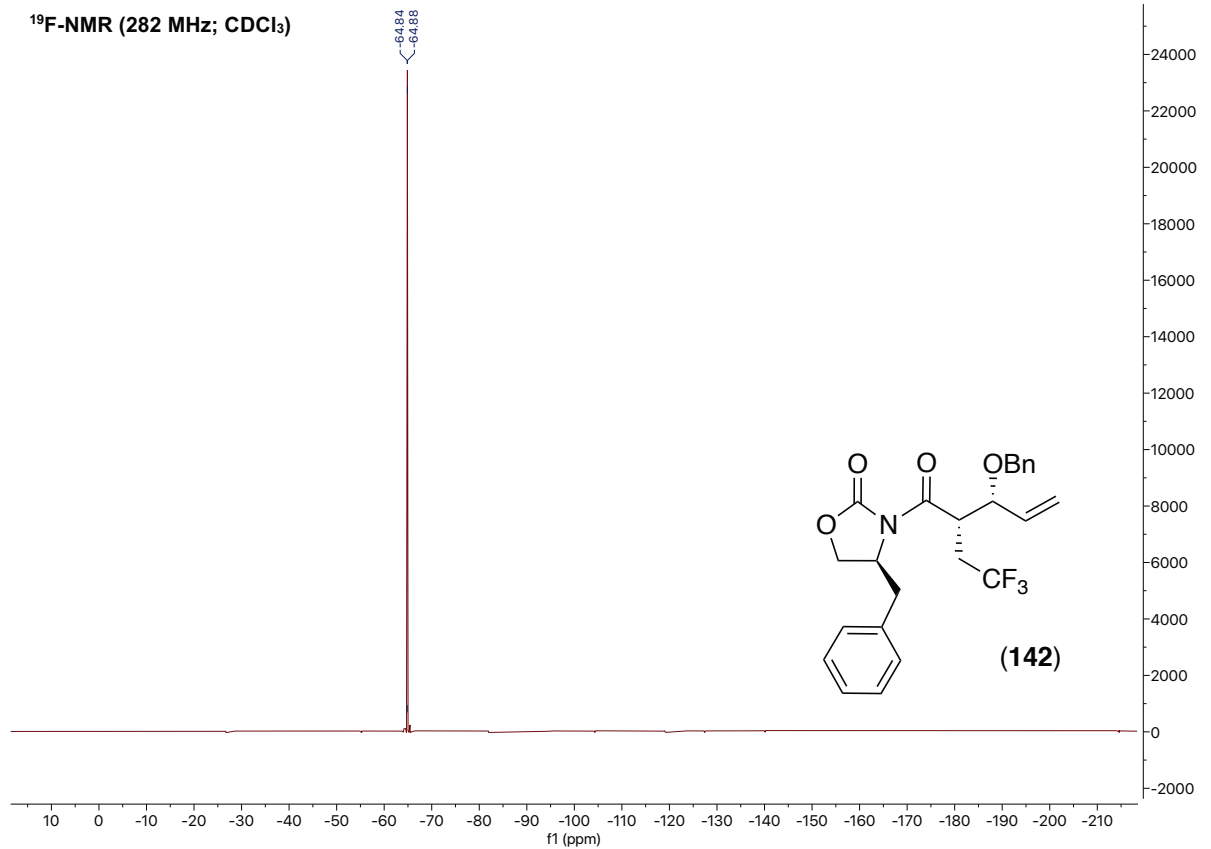
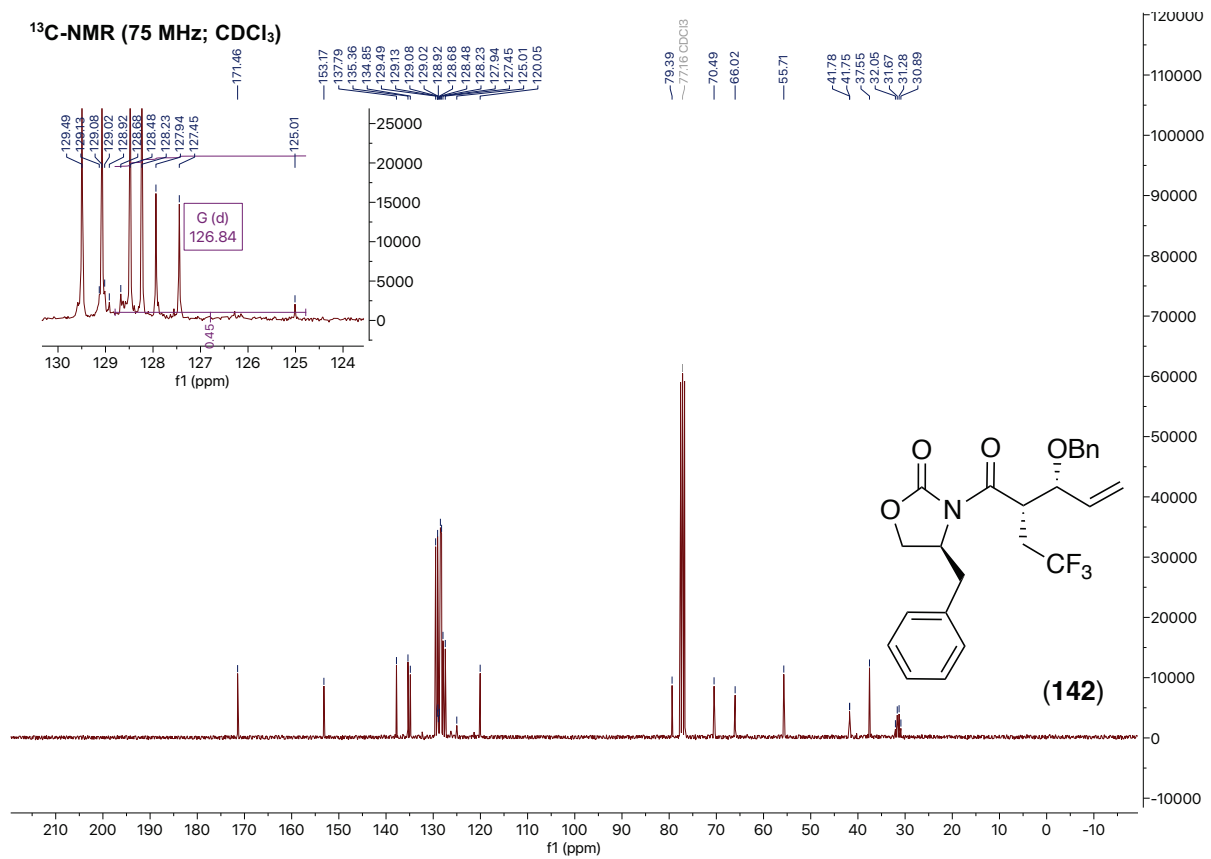
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
596.2515	1	C27H37F3N5O5Si	596.2511	-0.7	36.2	1	100.00	11.5	even	ok
	2	C28H33F3N9OSi	596.2524	1.5	46.6	2	59.71	16.5	even	ok

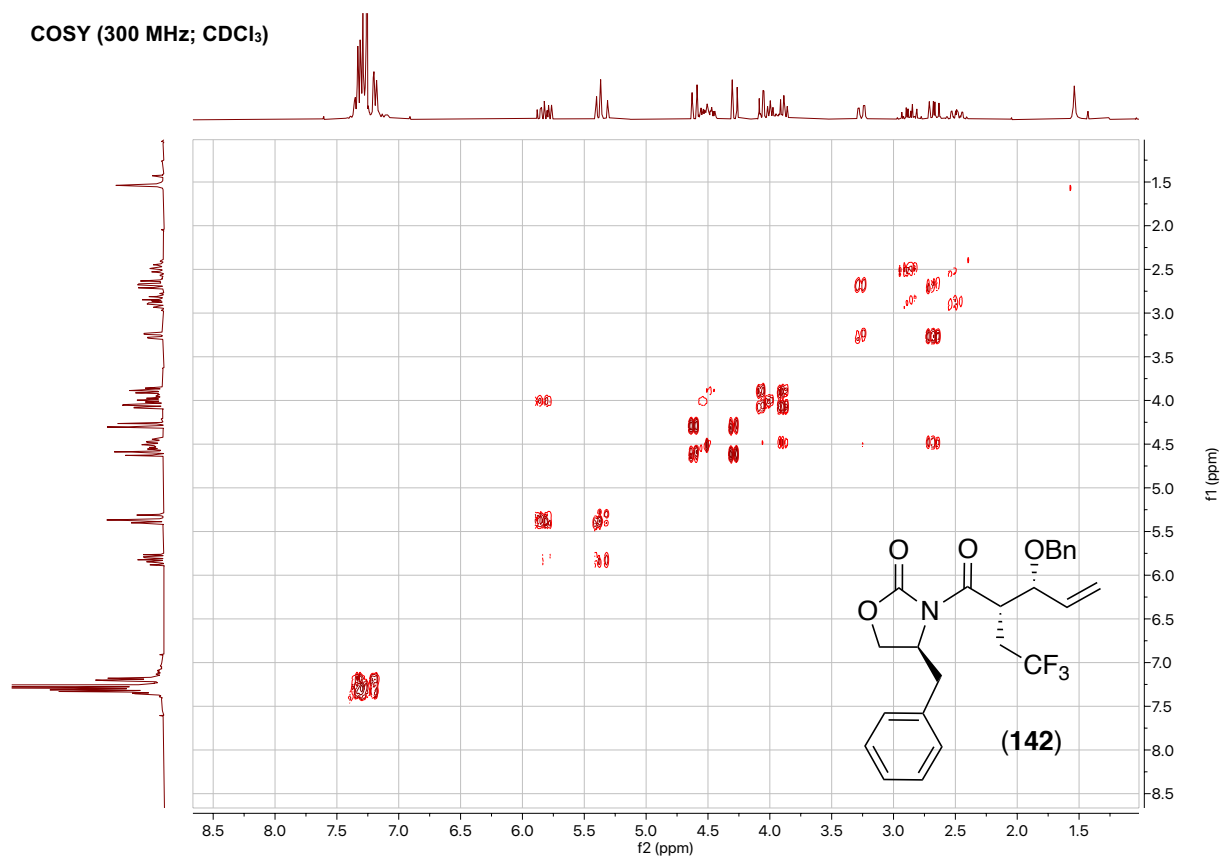


## 9. Spektroskopischer Anhang

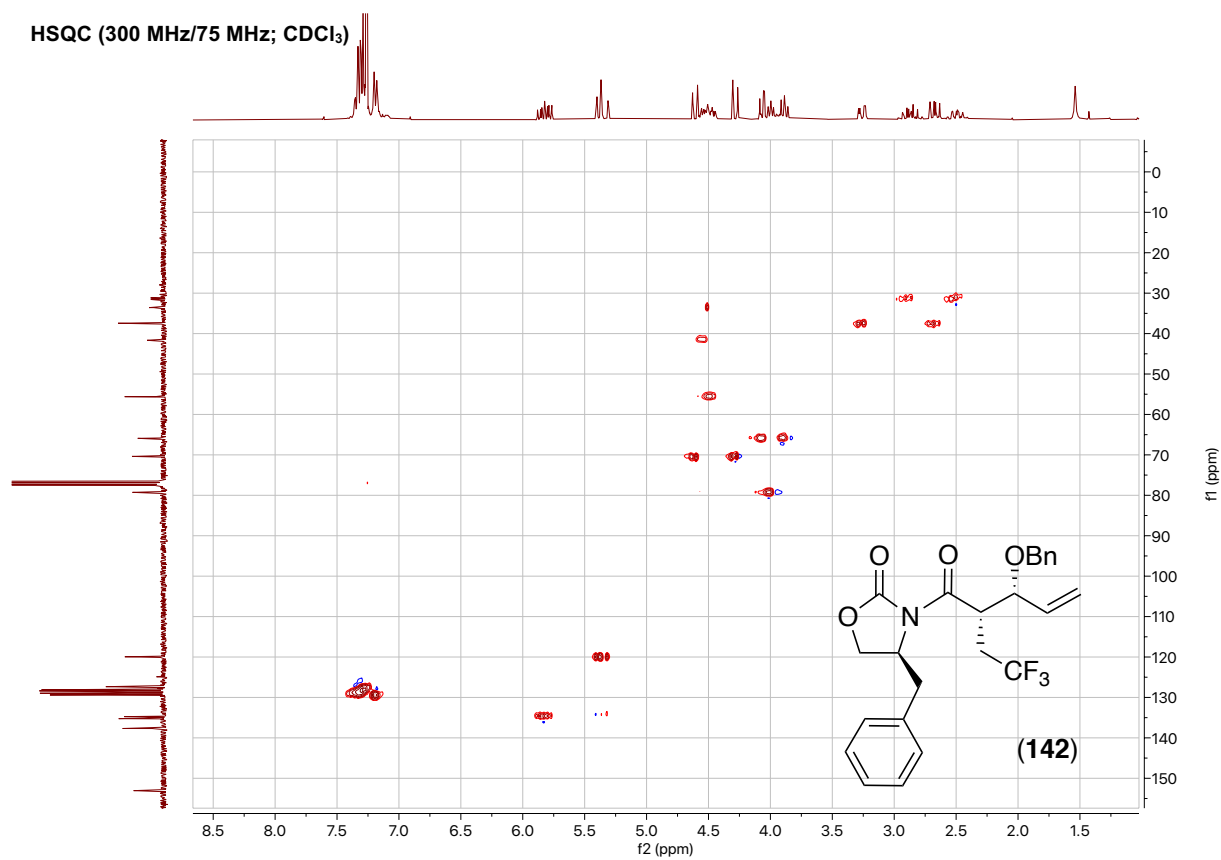


## 9. Spektroskopischer Anhang

COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

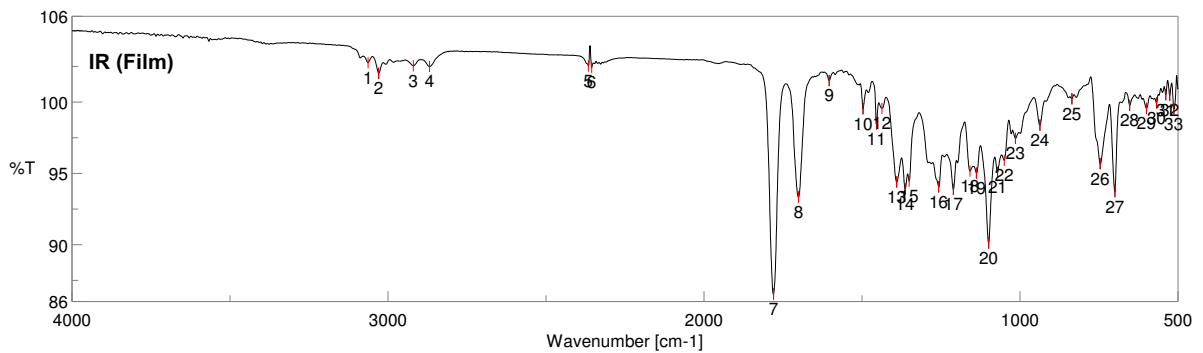
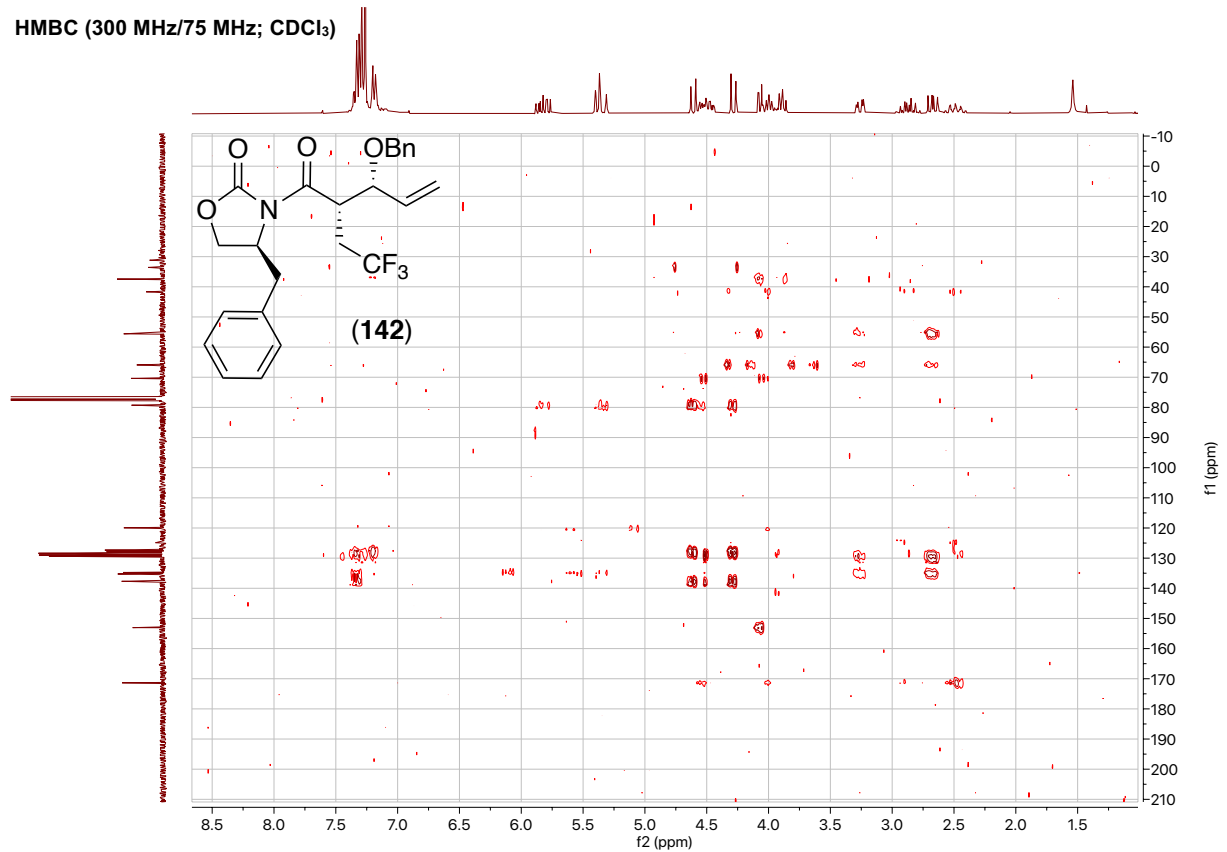


HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



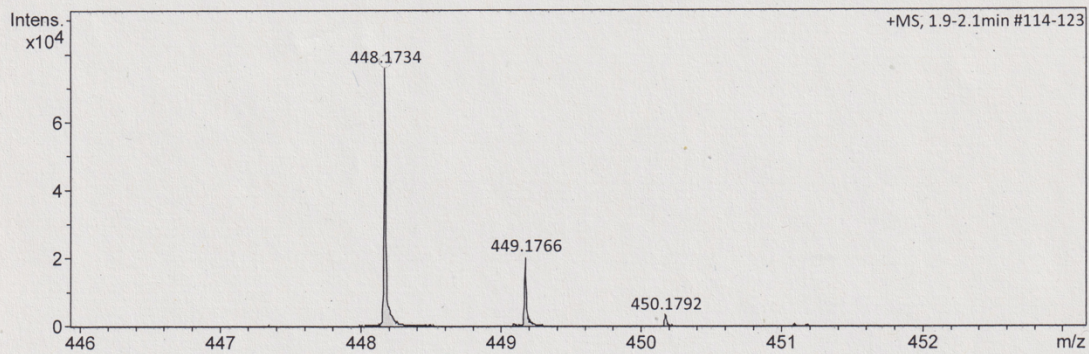
# 9. Spektroskopischer Anhang

HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



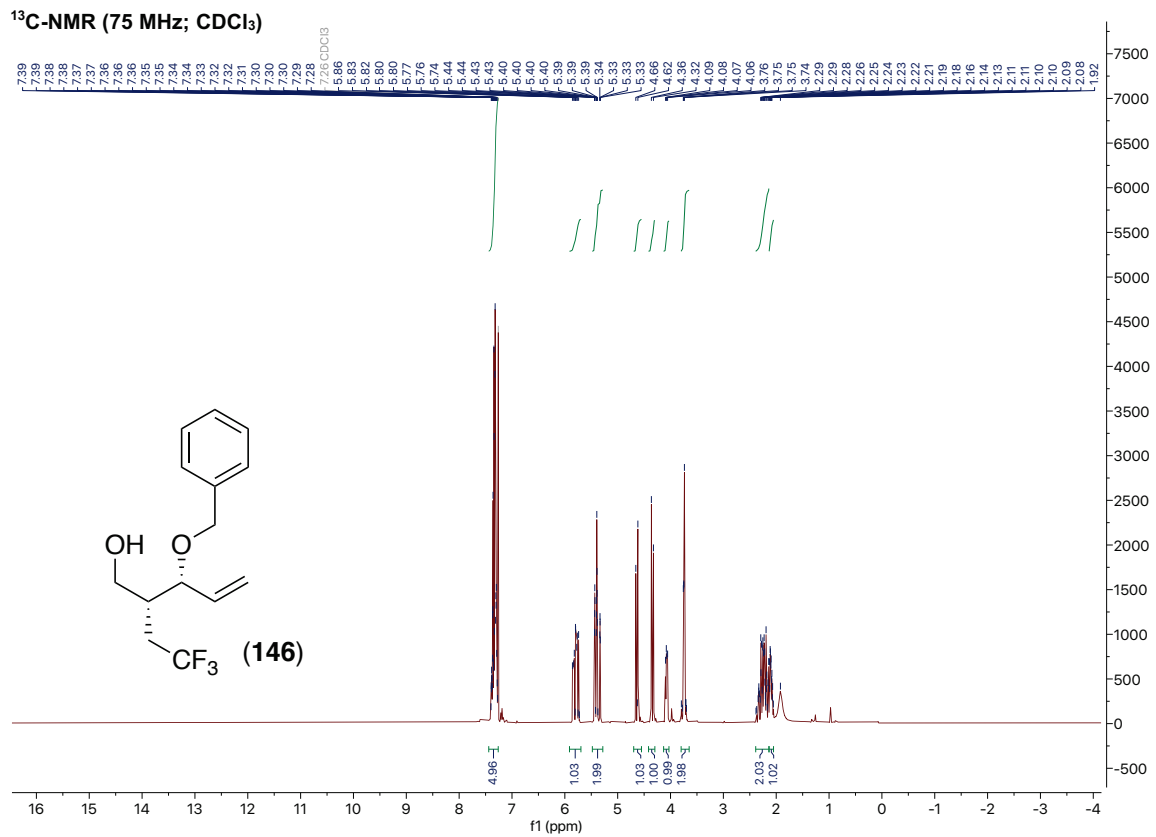
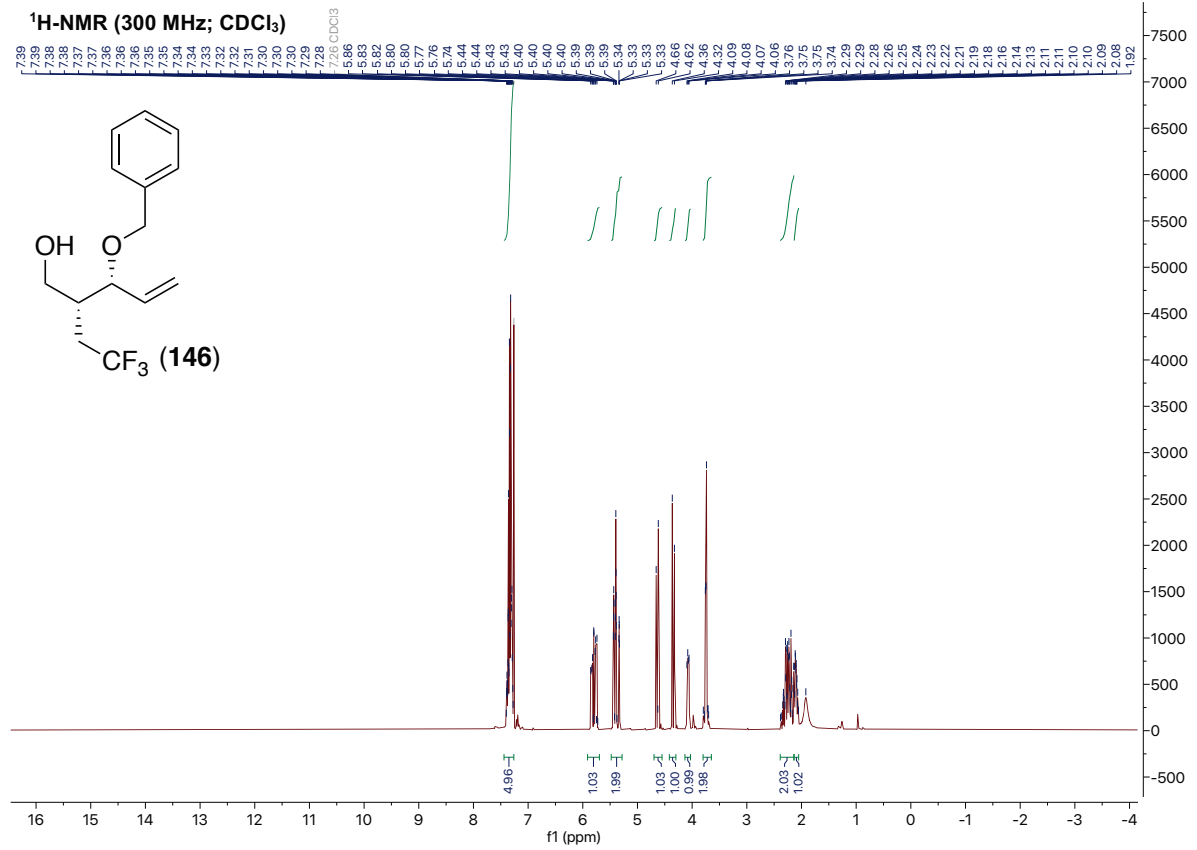
## Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

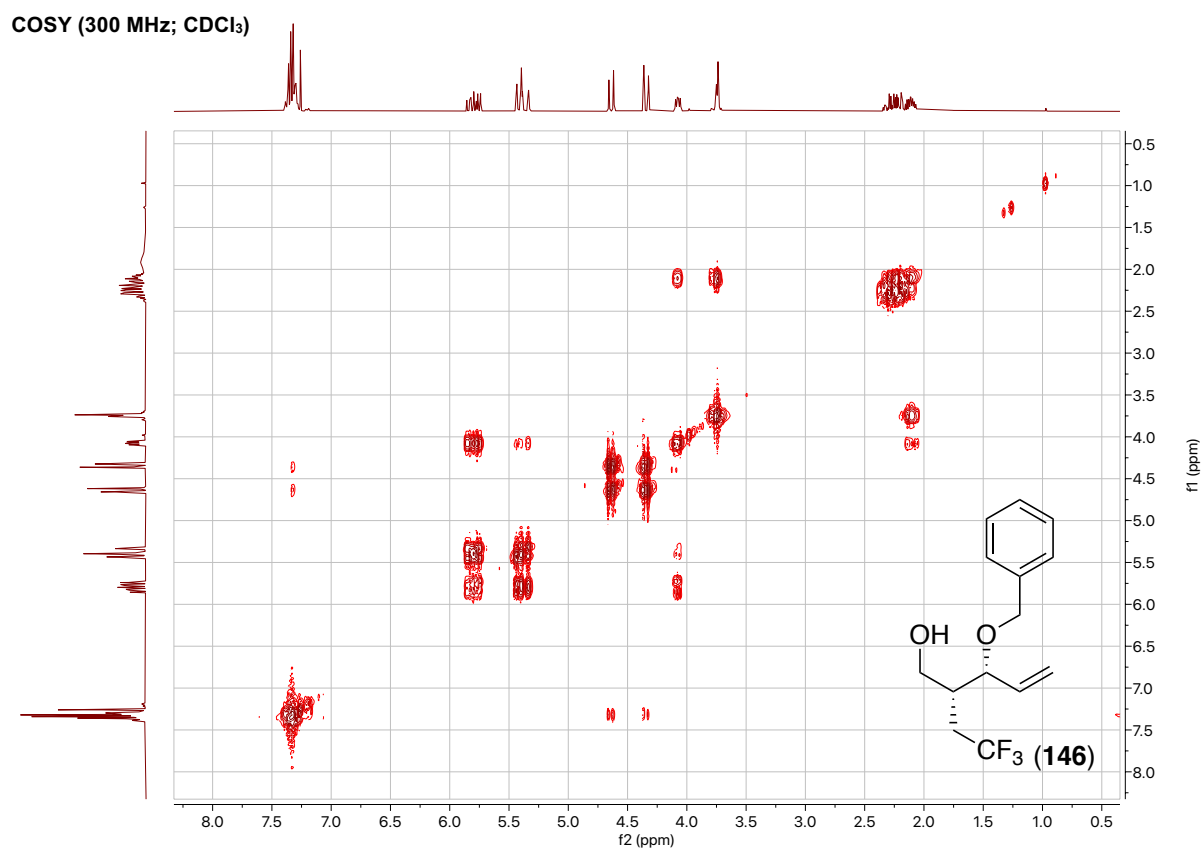
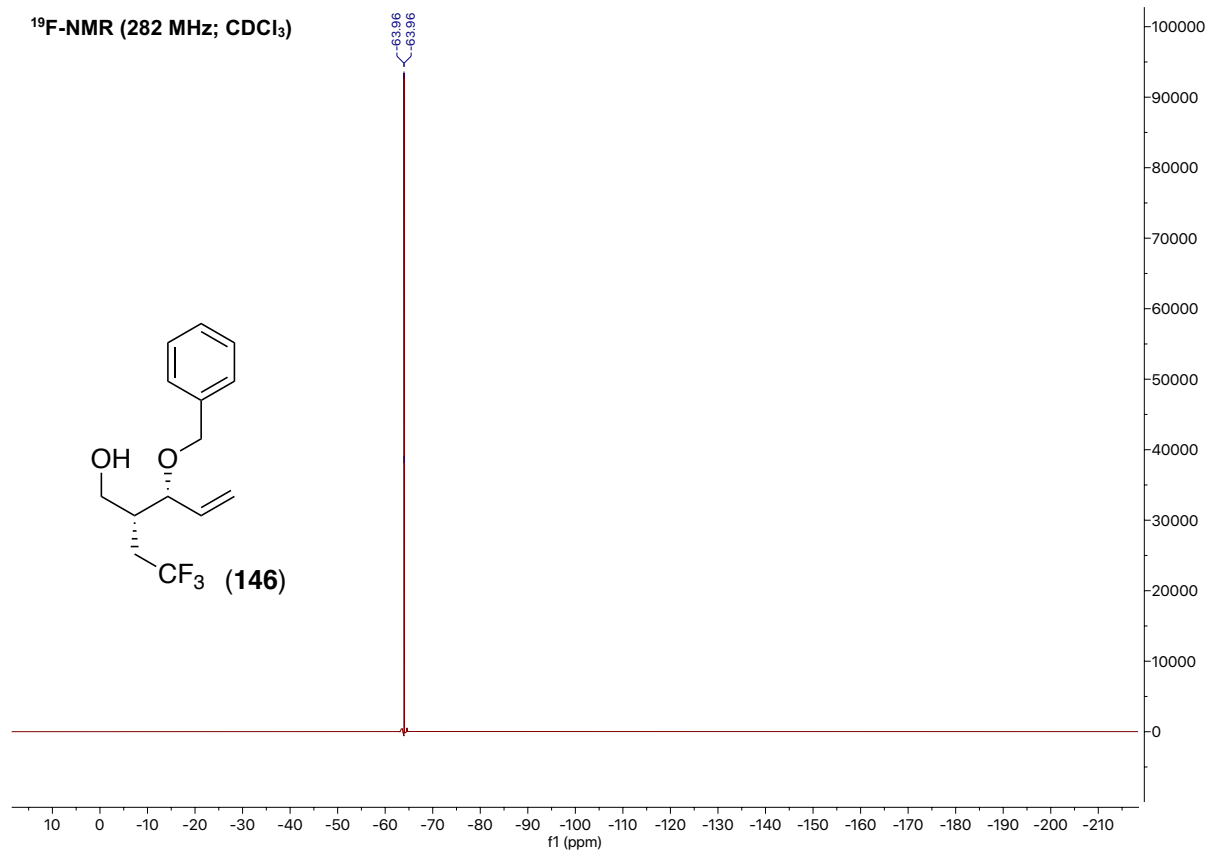


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
448.1734	1	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	448.1730	-0.9	0.5	1	100.00	11.5	even	ok
	2	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	448.1744	2.1	13.6	2	60.20	16.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

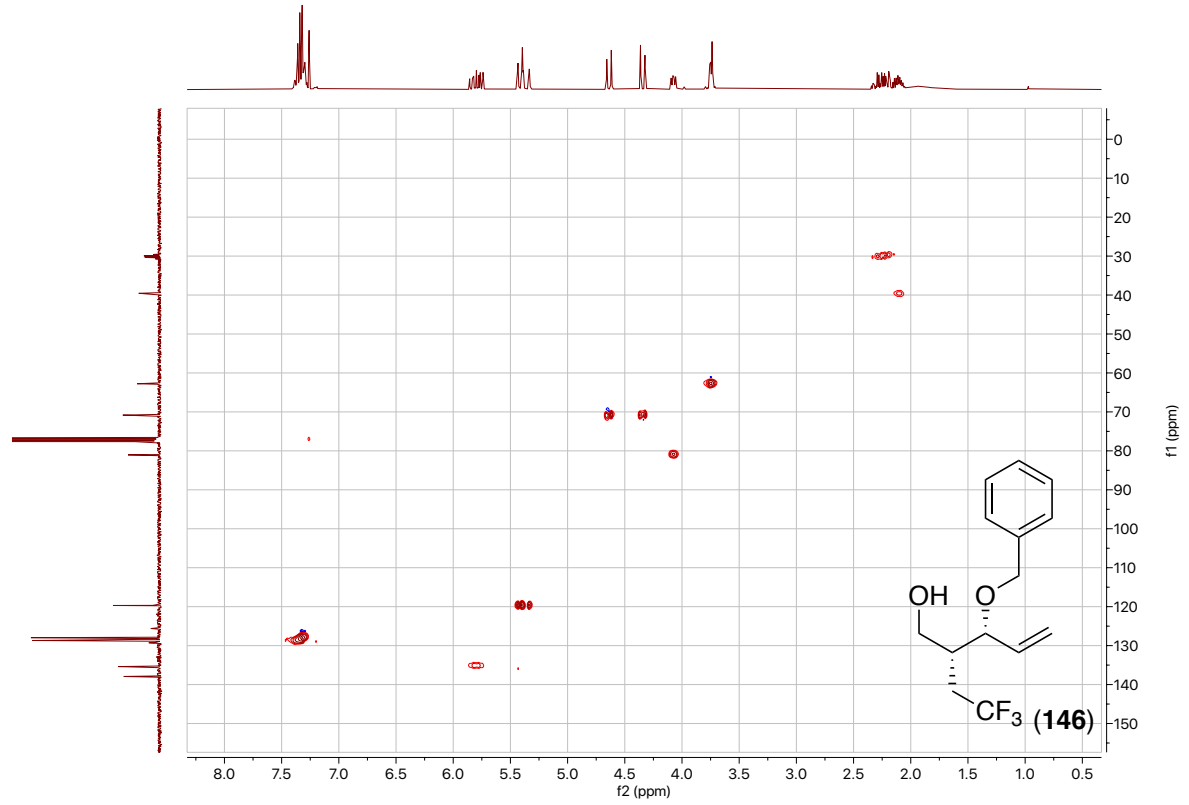


## 9. Spektroskopischer Anhang

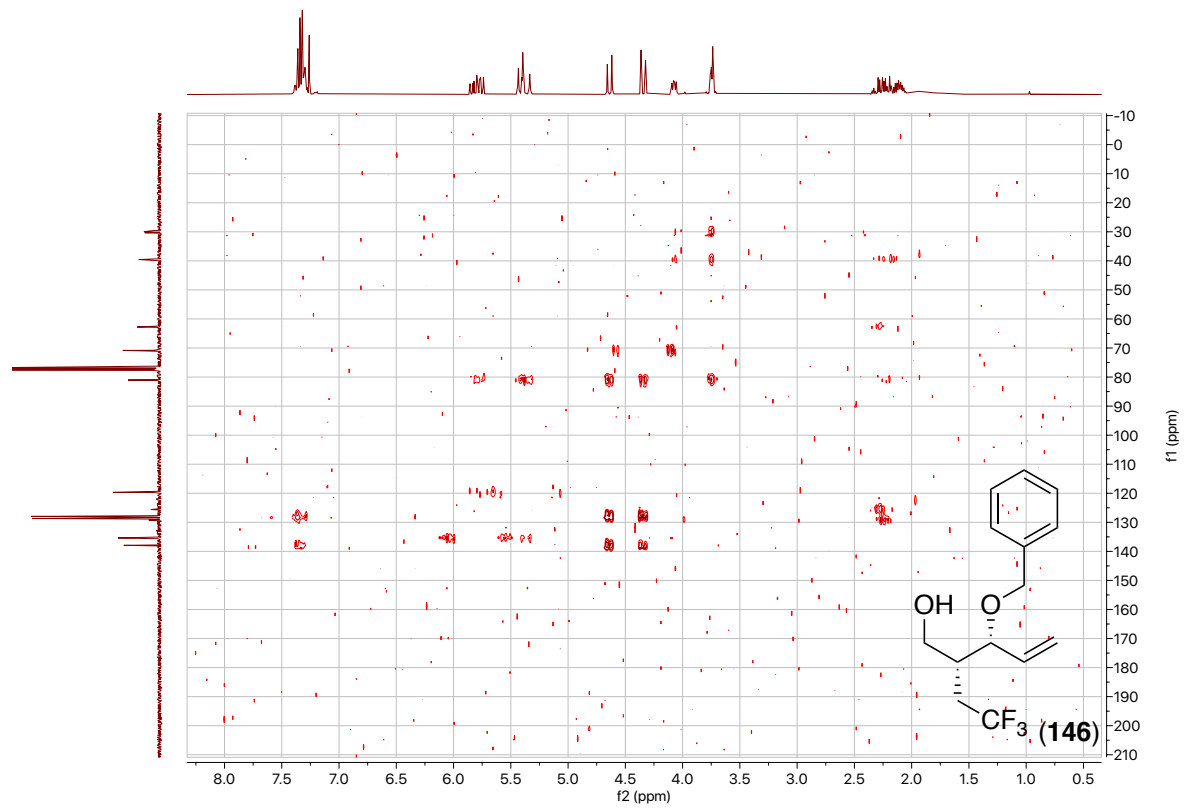


## 9. Spektroskopischer Anhang

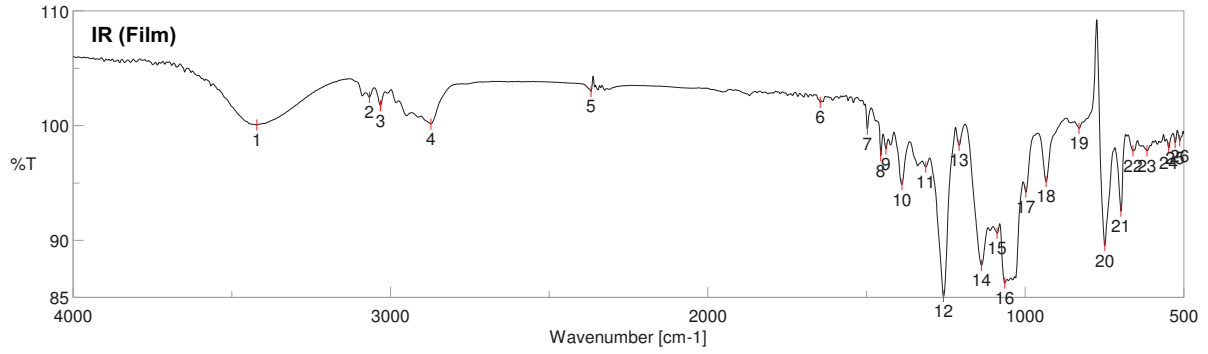
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

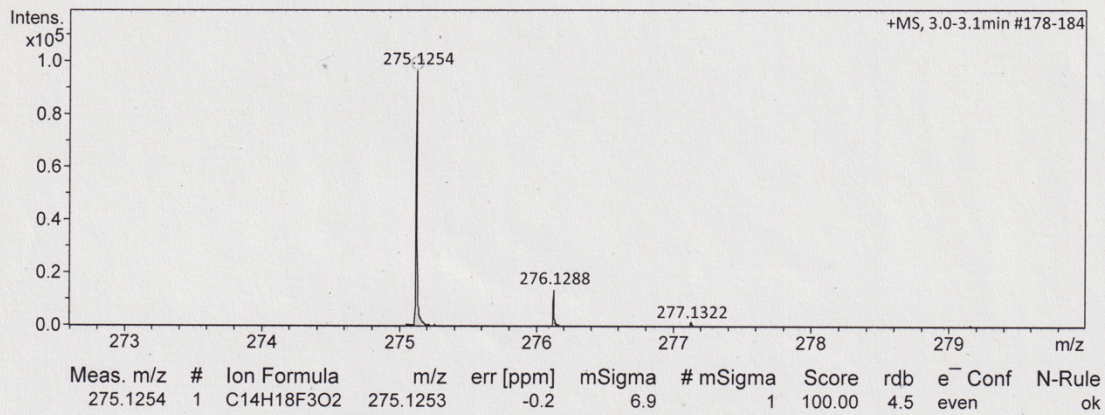


## 9. Spektroskopischer Anhang

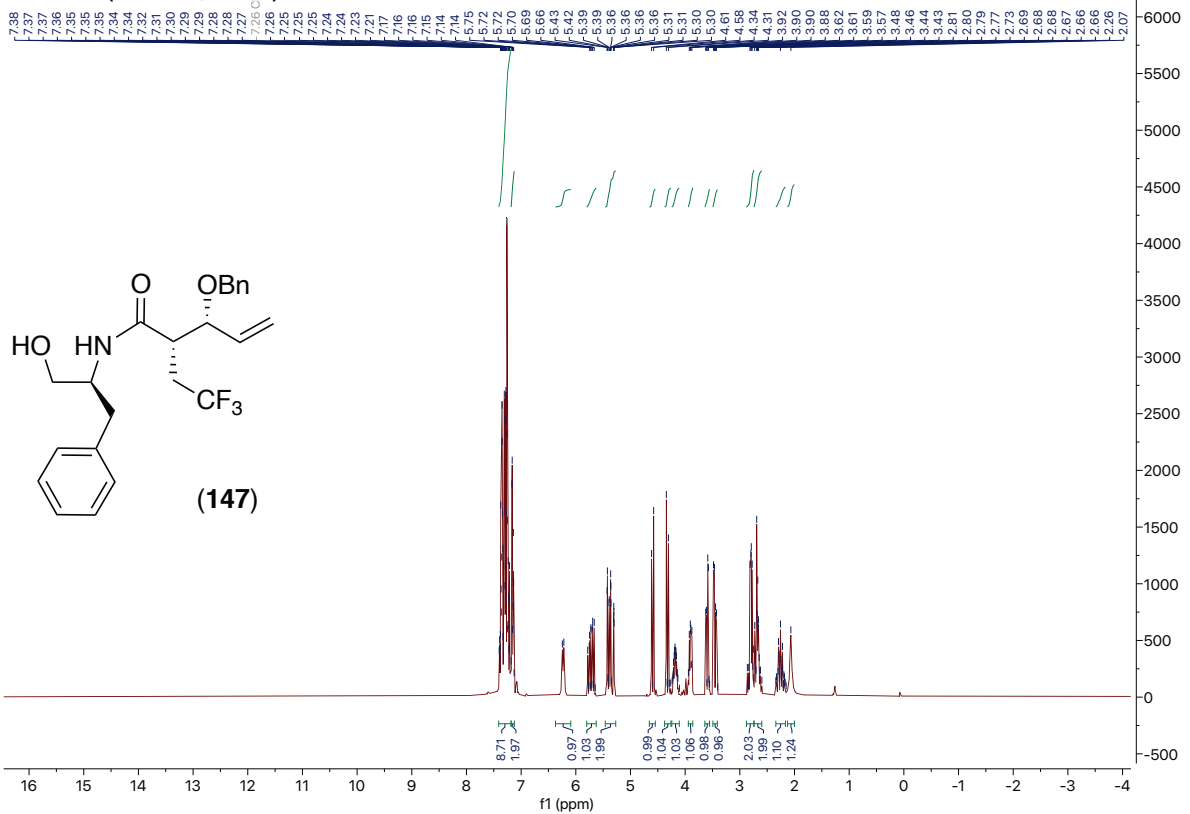


### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

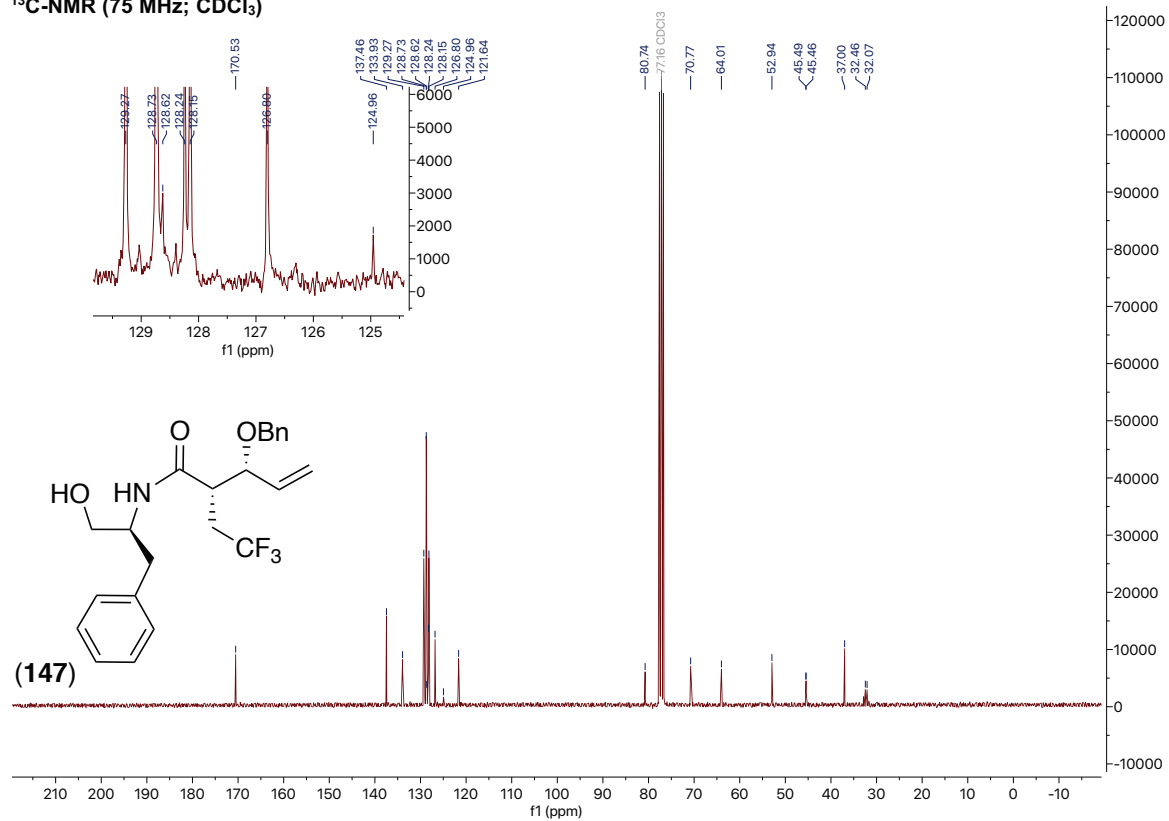


### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

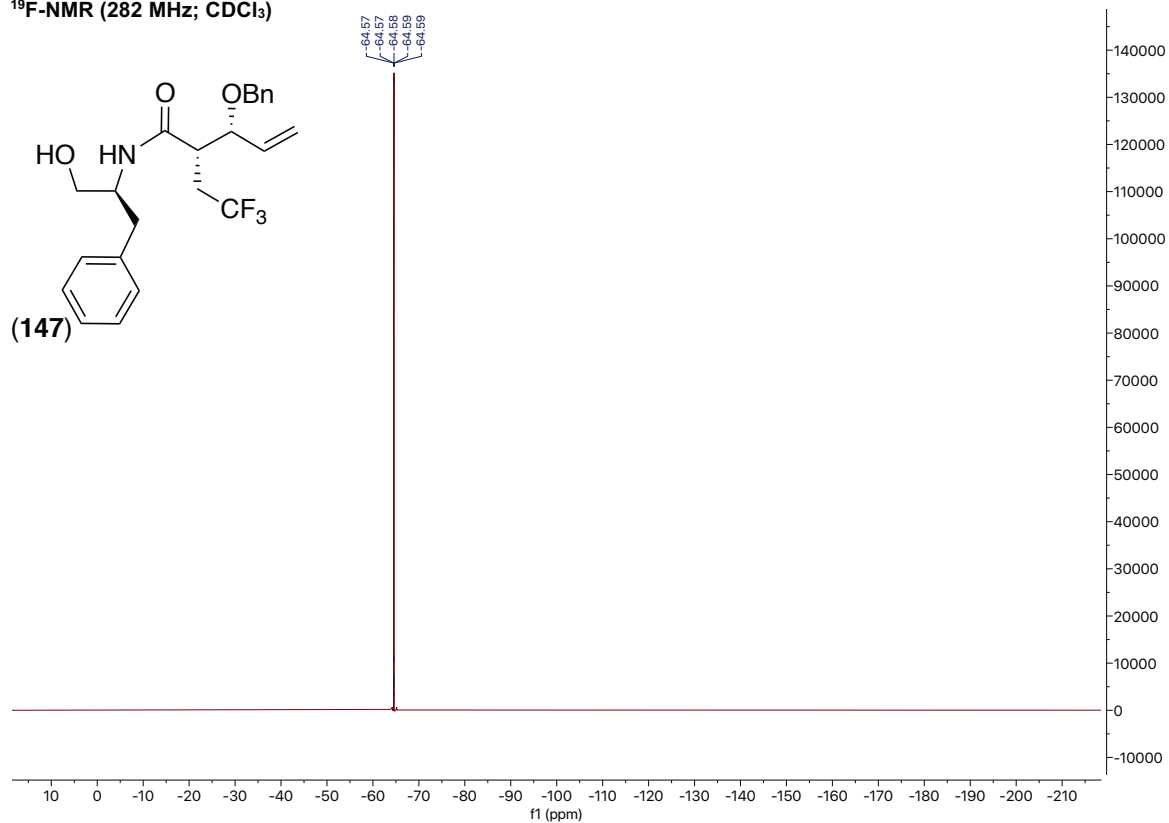


## 9. Spektroskopischer Anhang

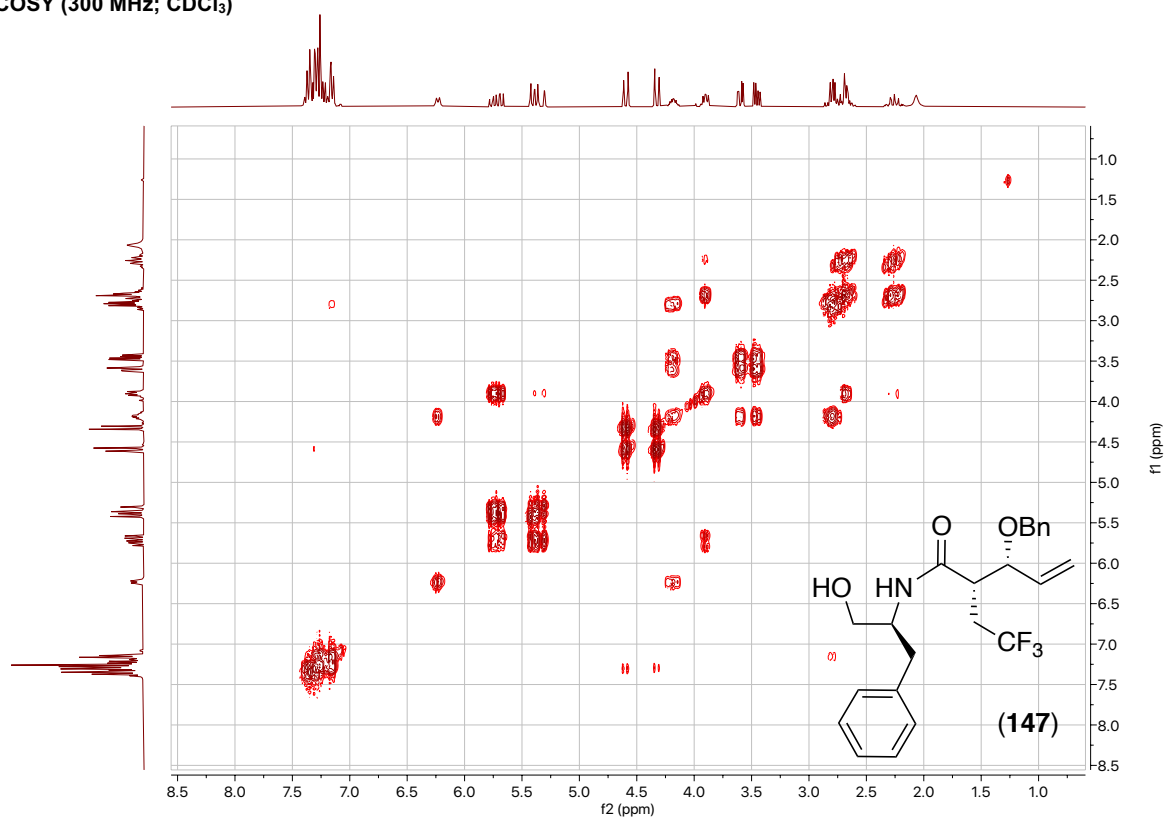
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



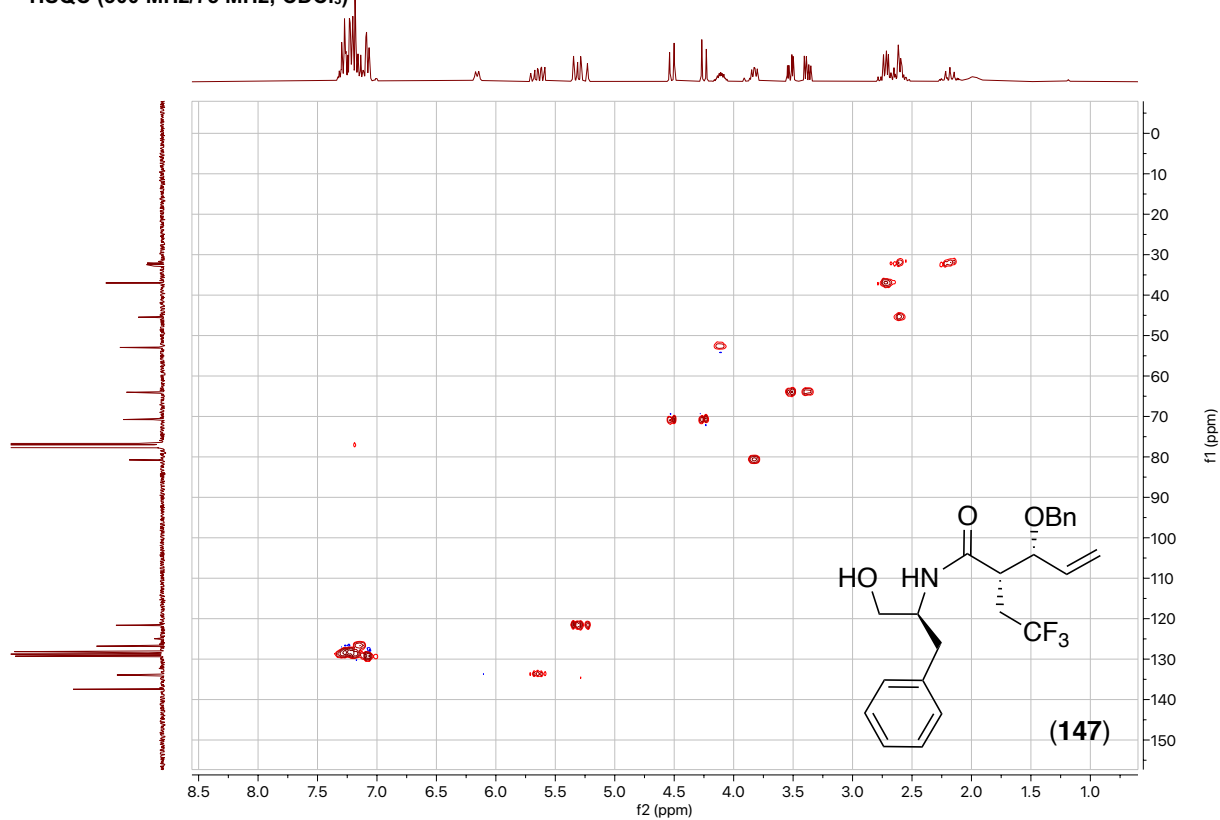
<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

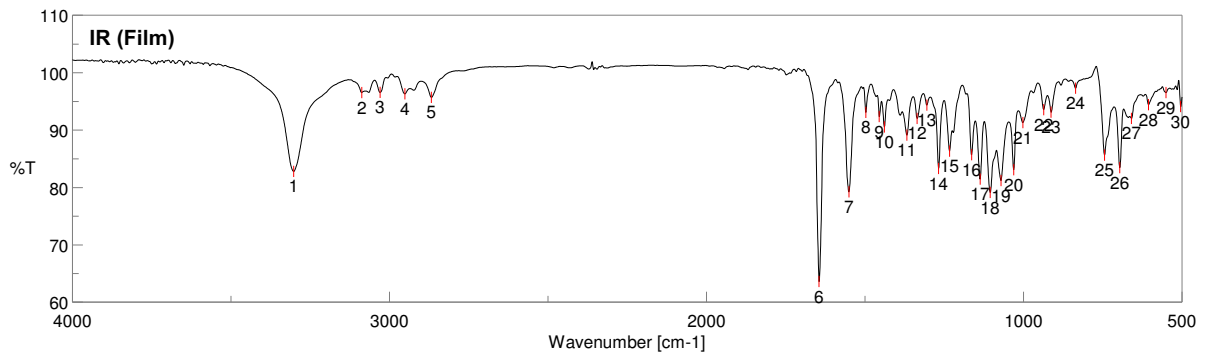
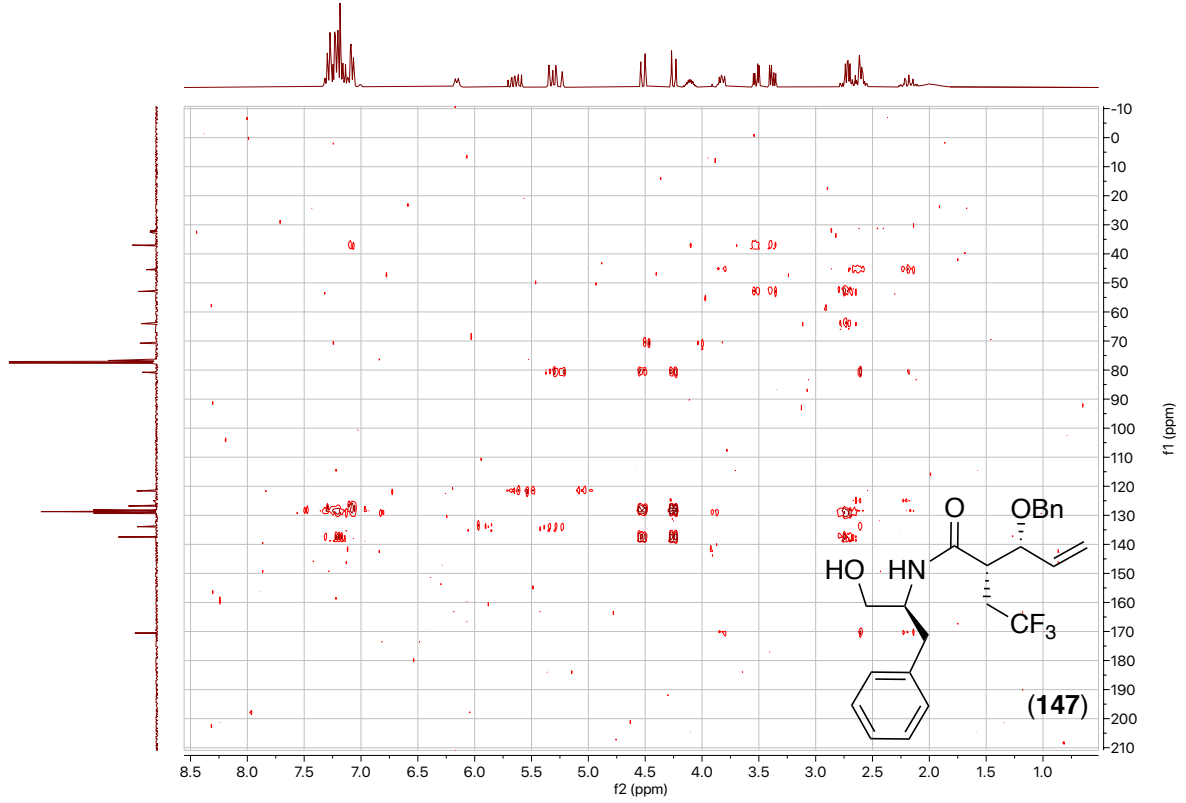


HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



## 9. Spektroskopischer Anhang

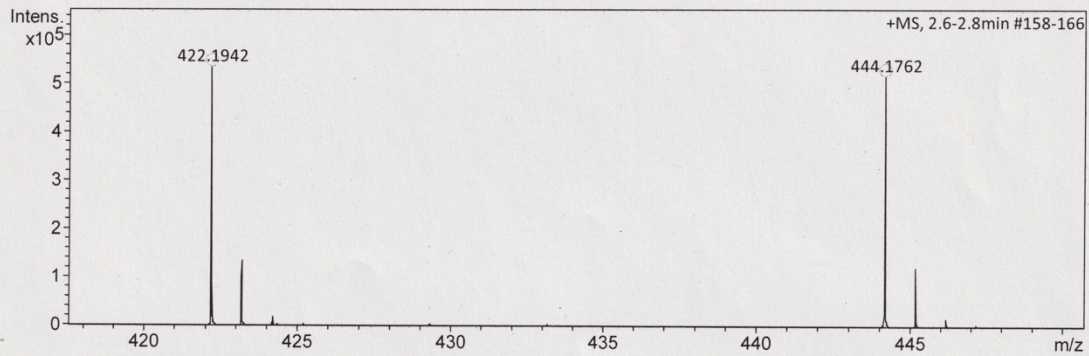
HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



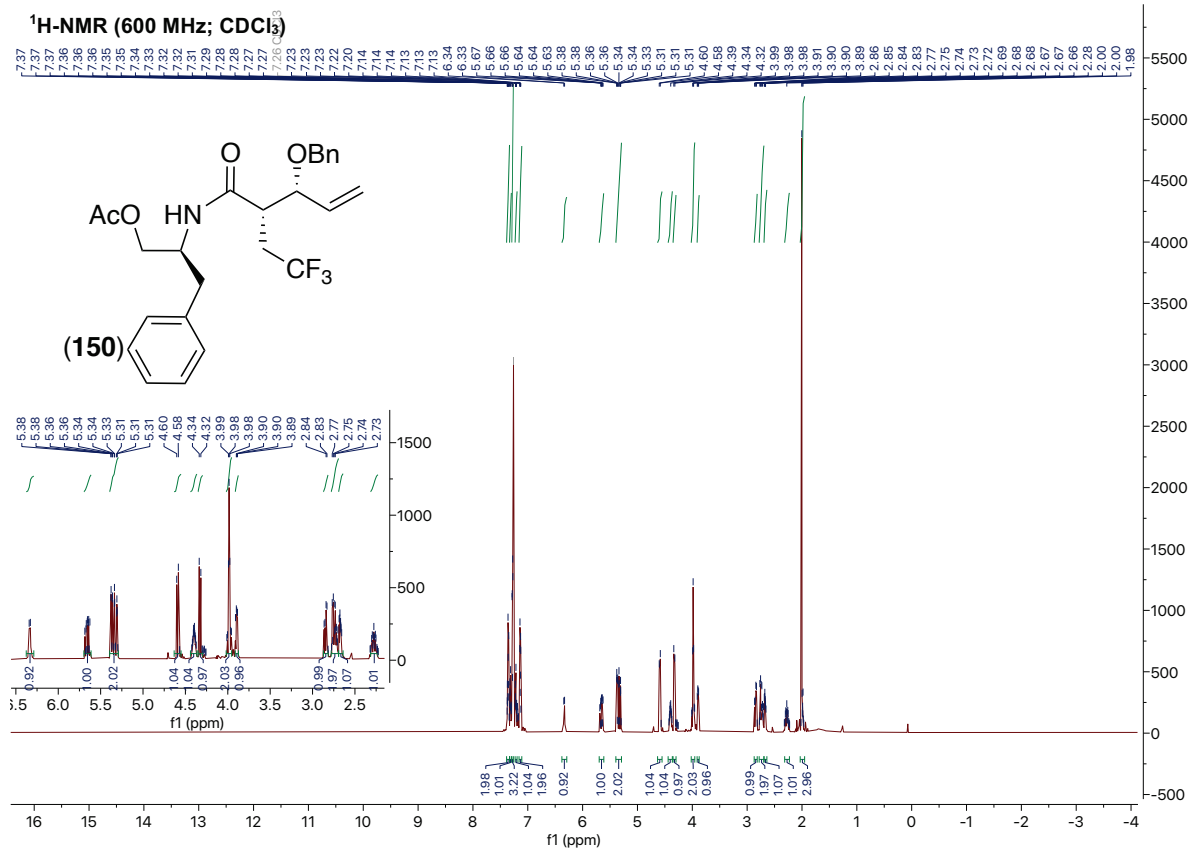
# 9. Spektroskopischer Anhang

## Acquisition Parameter

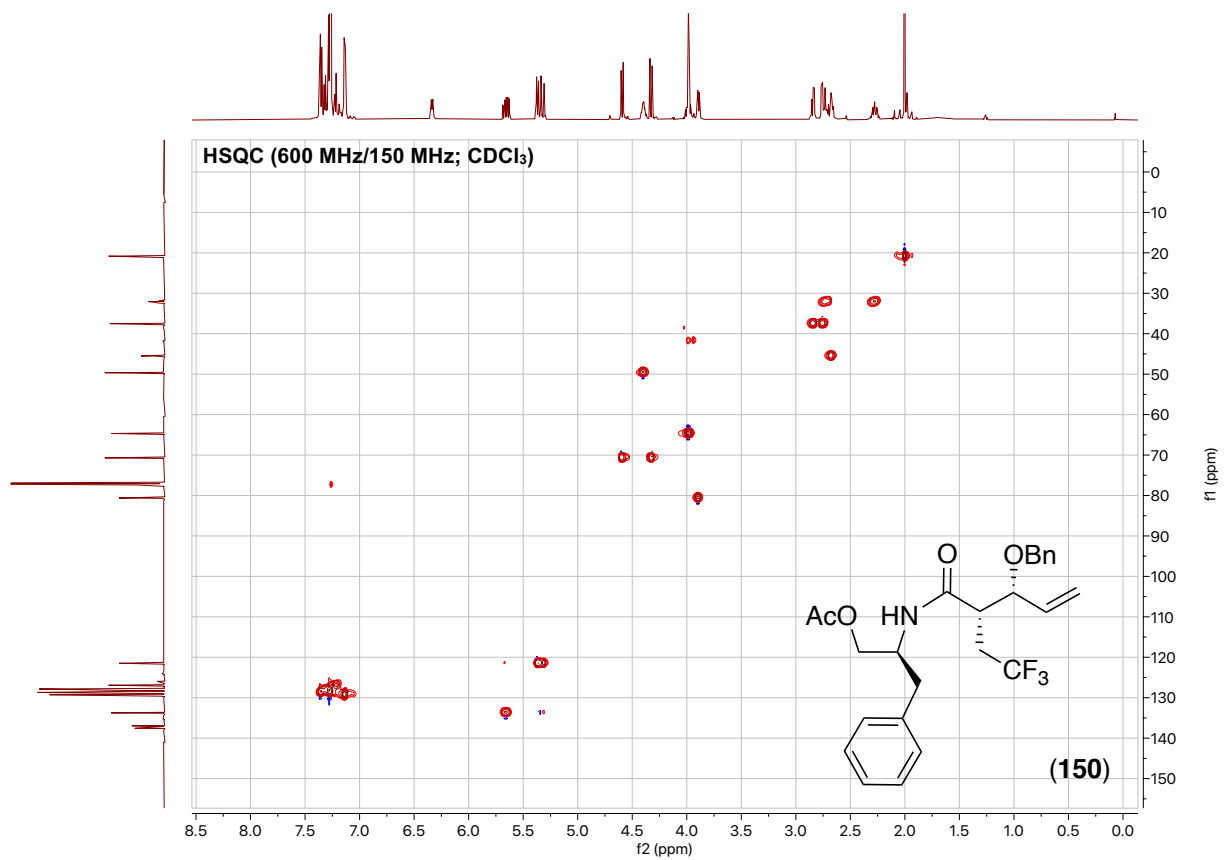
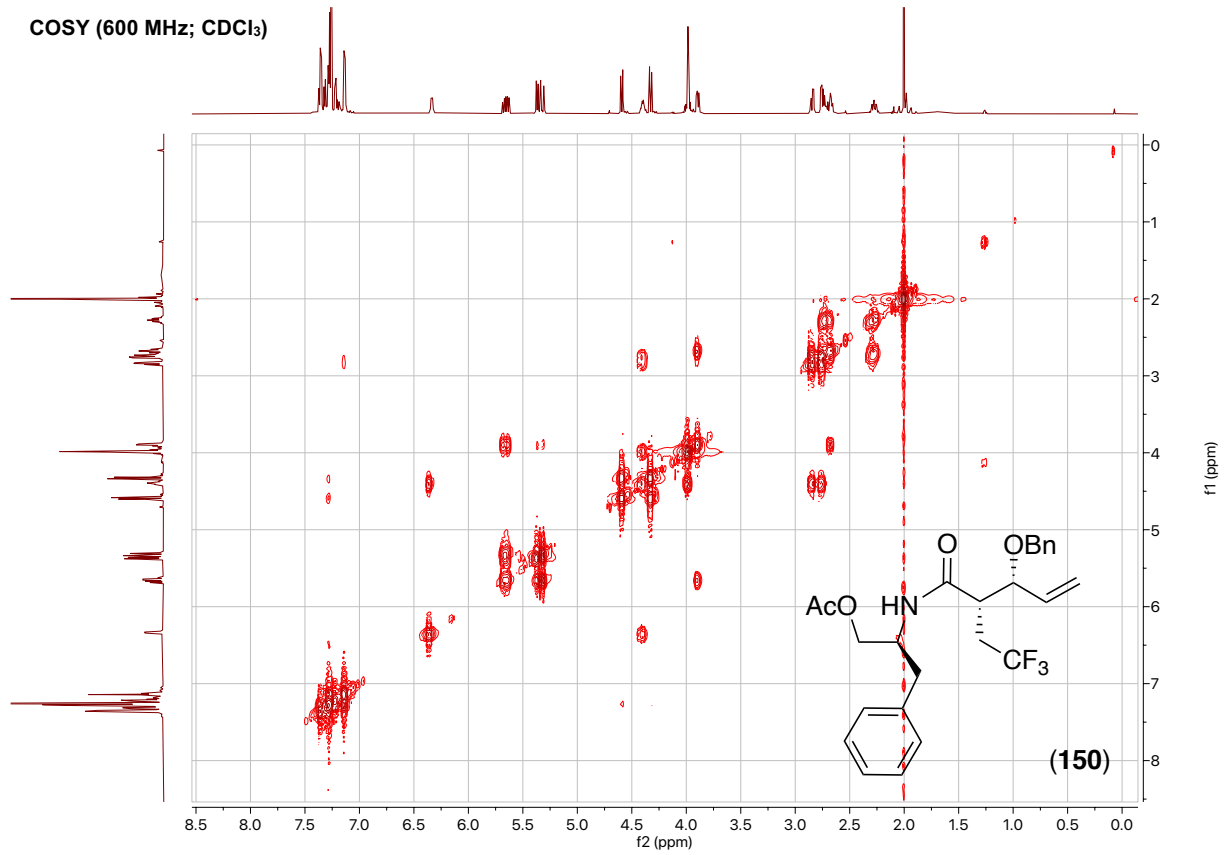
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



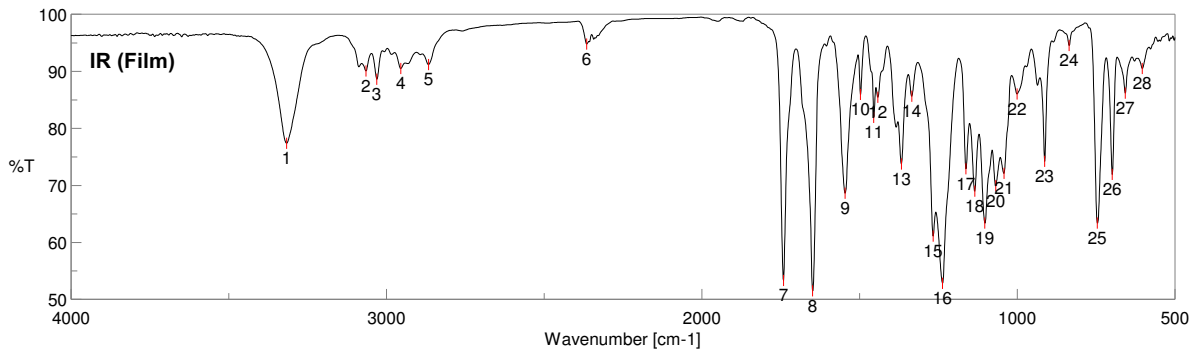
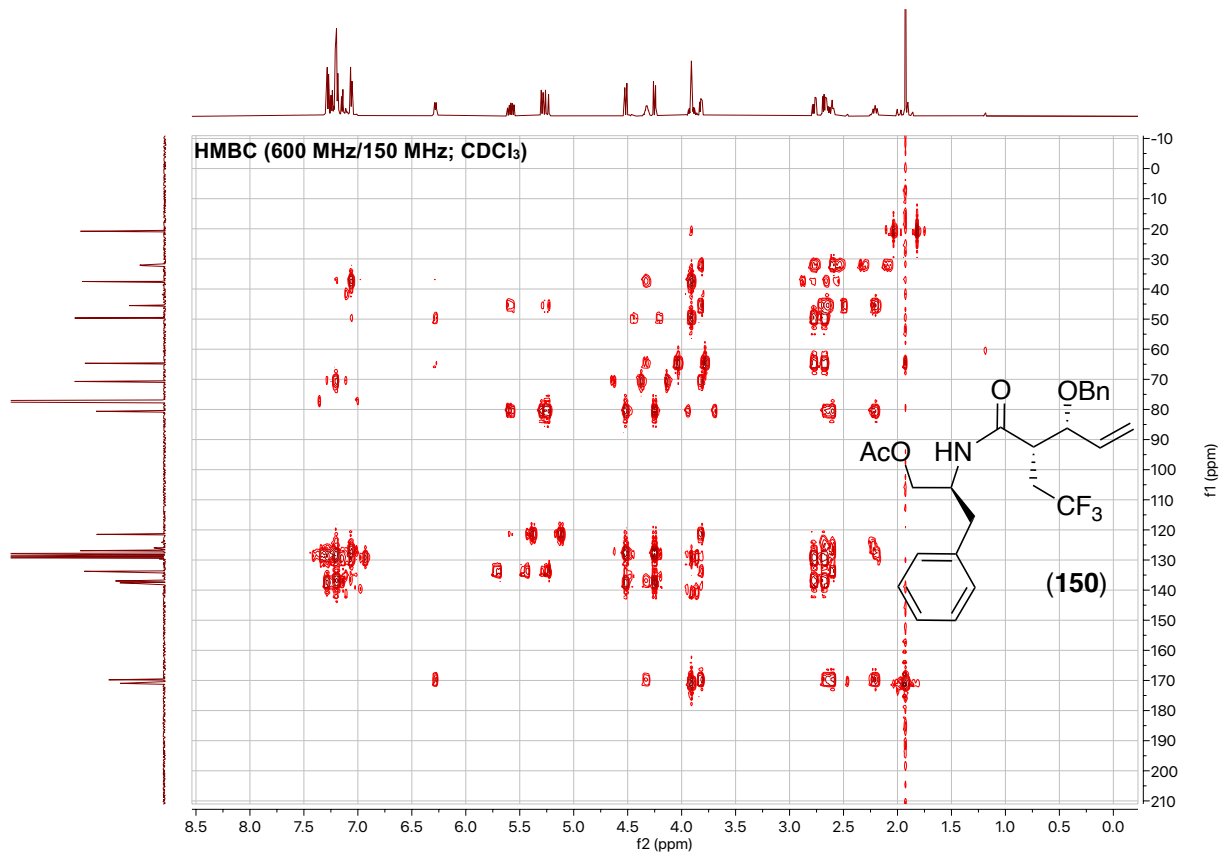
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
422.1942	1	C23H27F3NO3	422.1938	-1.1	2.5	1	100.00	9.5	even	ok
444.1762	1	C23H26F3NNaO3	444.1757	-1.1	12.4	1	100.00	9.5	even	ok





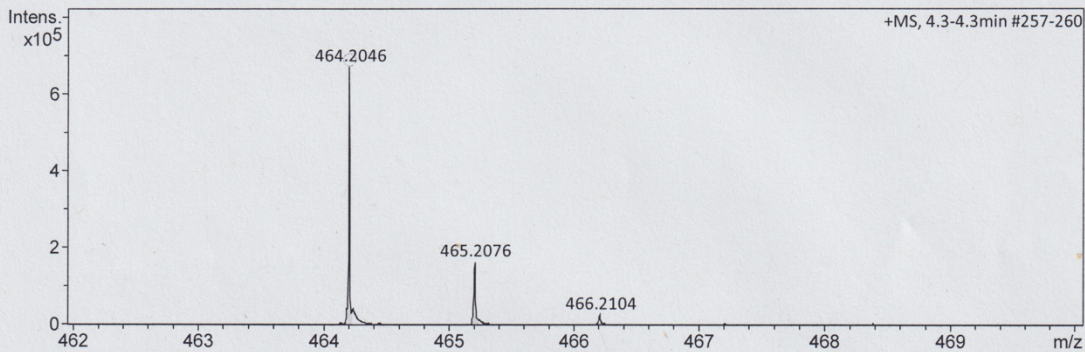


# 9. Spektroskopischer Anhang



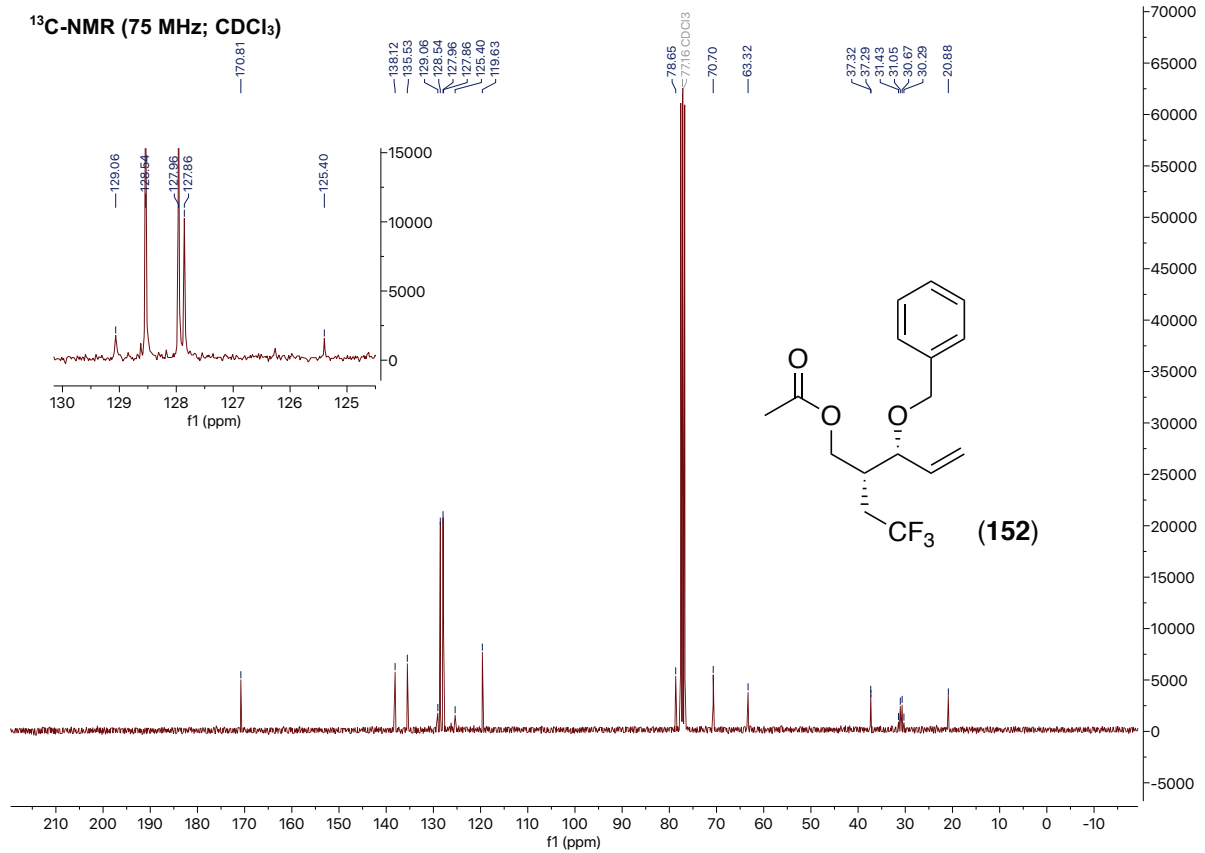
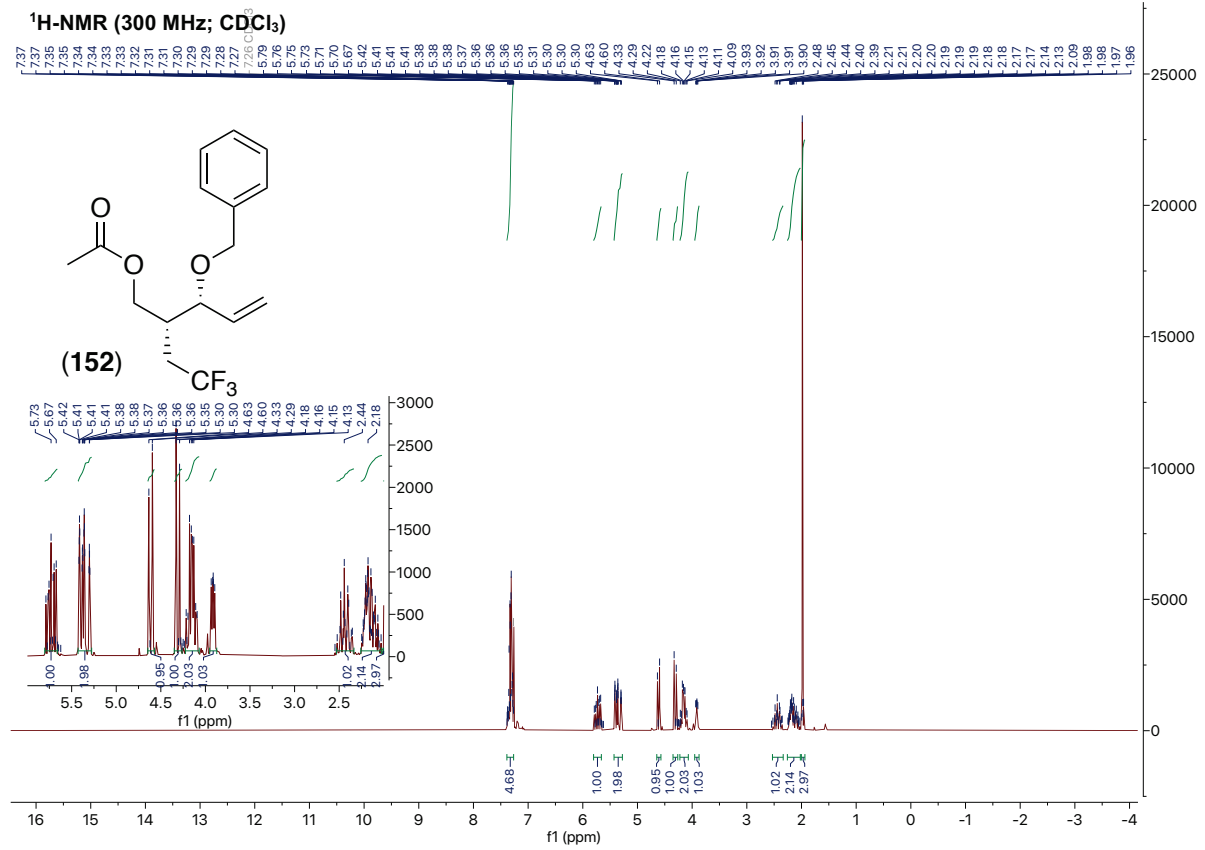
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



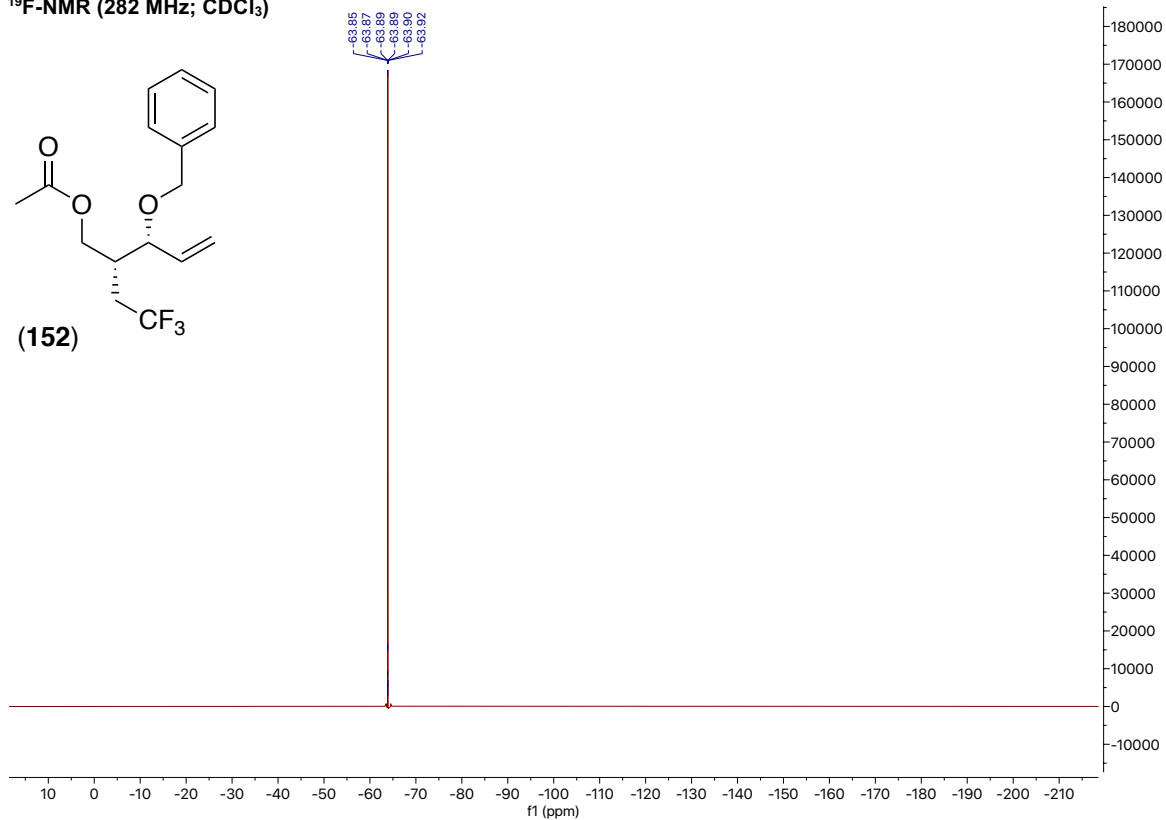
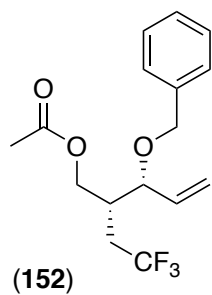
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
464.2046	1	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	464.2043	-0.6	22.2	1	100.00	10.5	even	ok
	2	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	464.2057	2.2	35.5	2	49.60	15.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

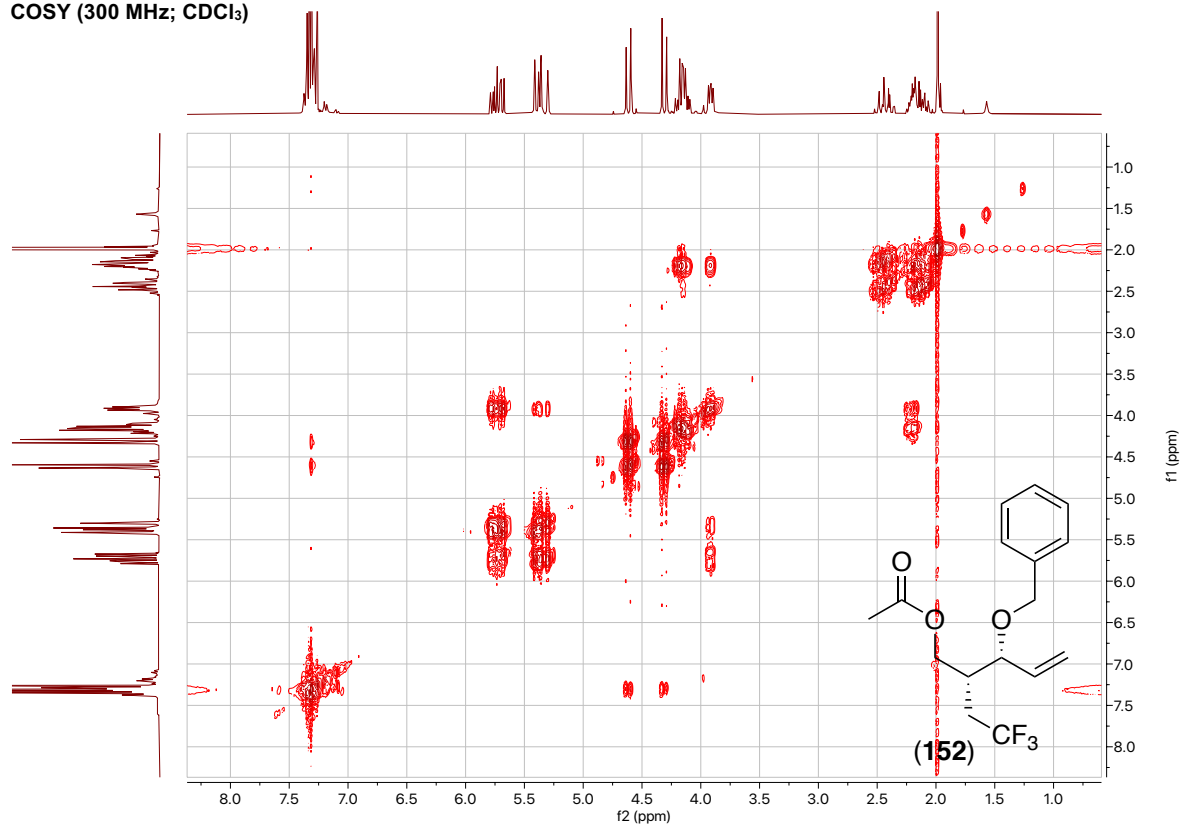


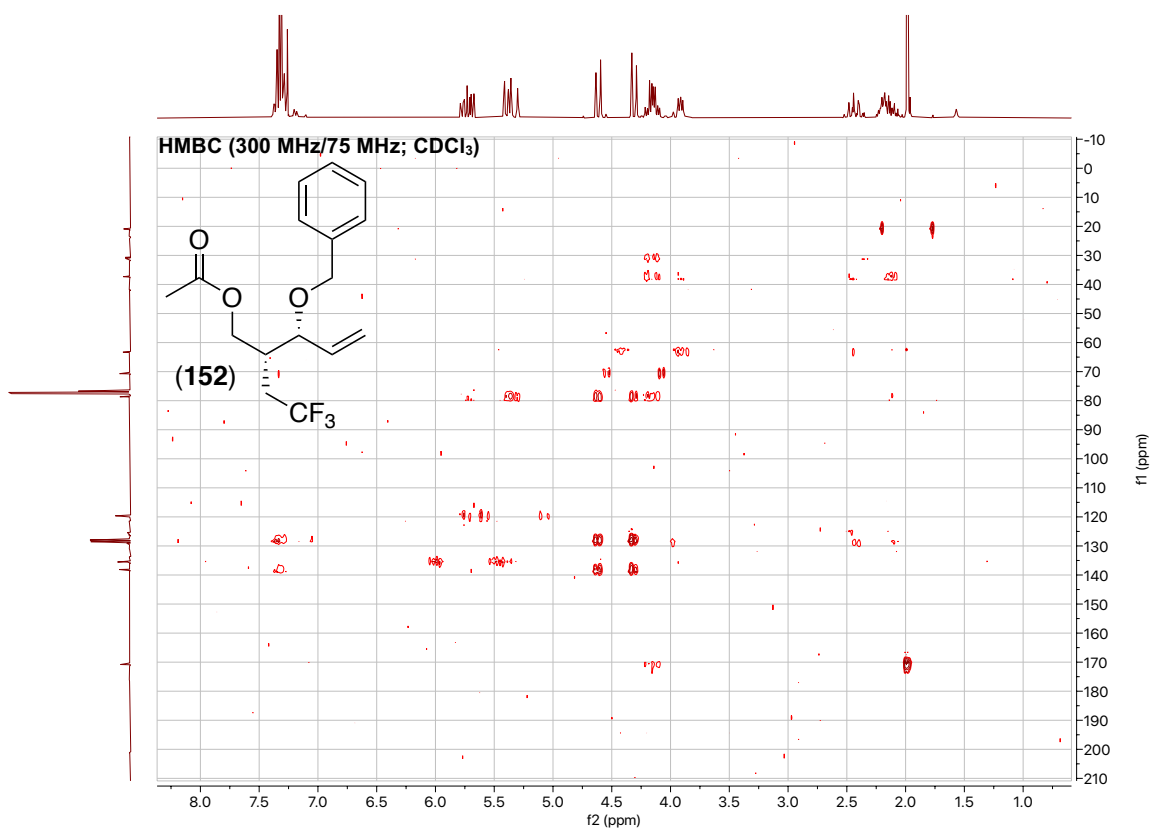
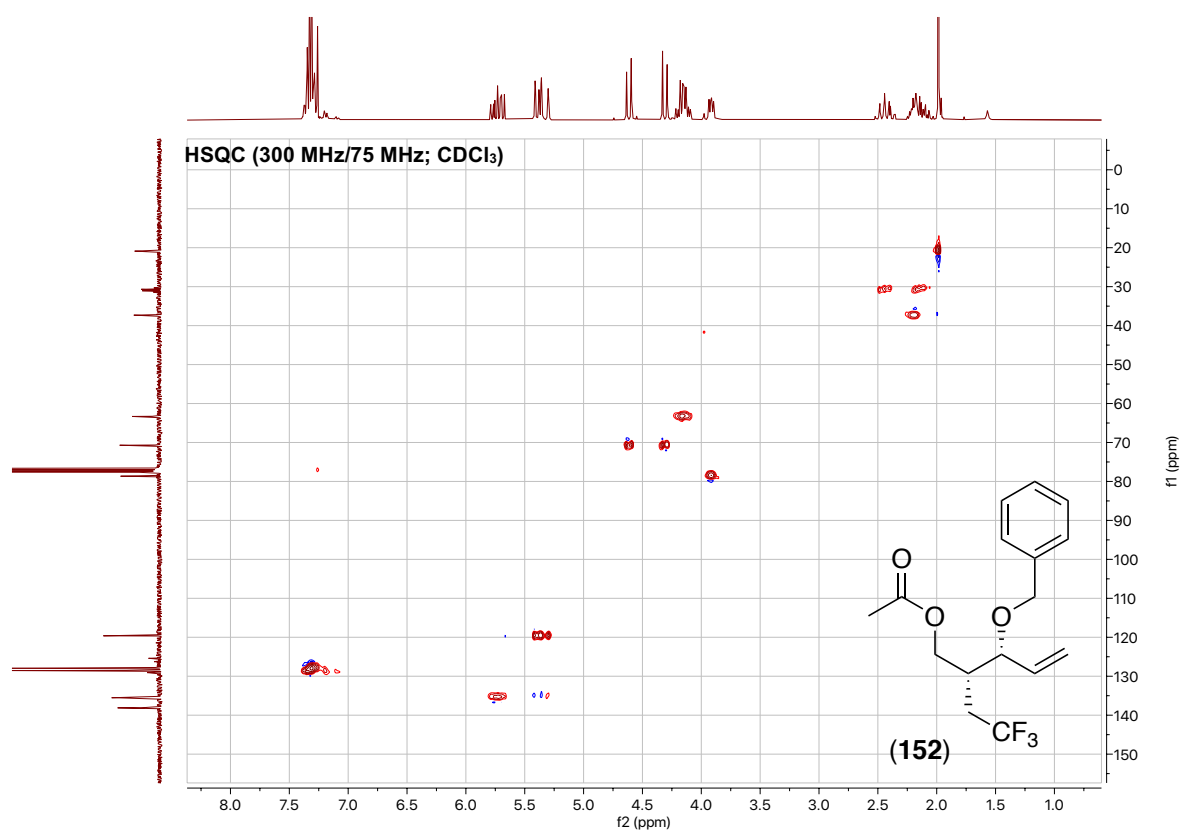
## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

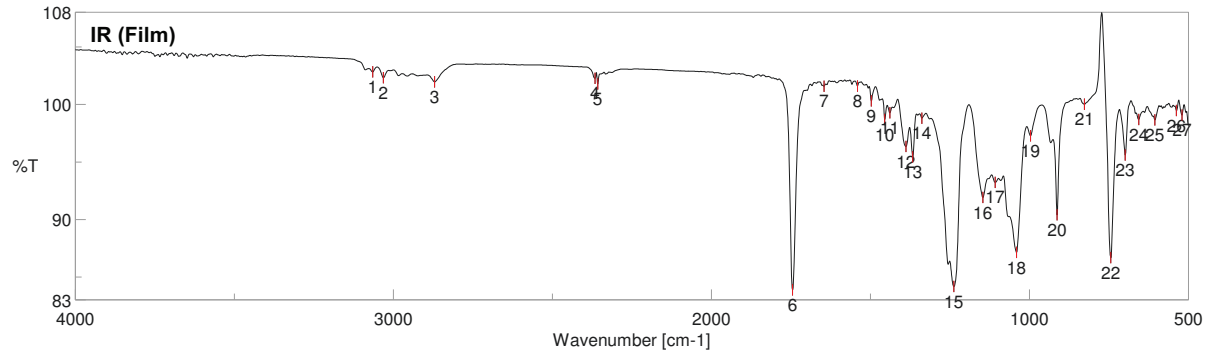


COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



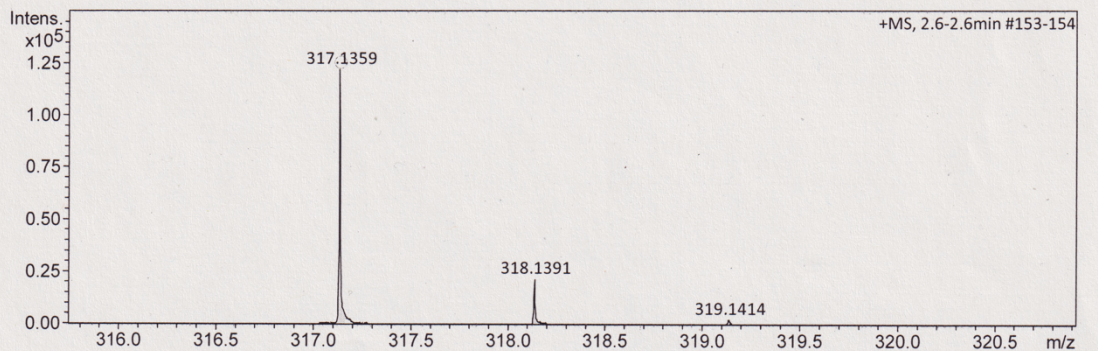


## 9. Spektroskopischer Anhang

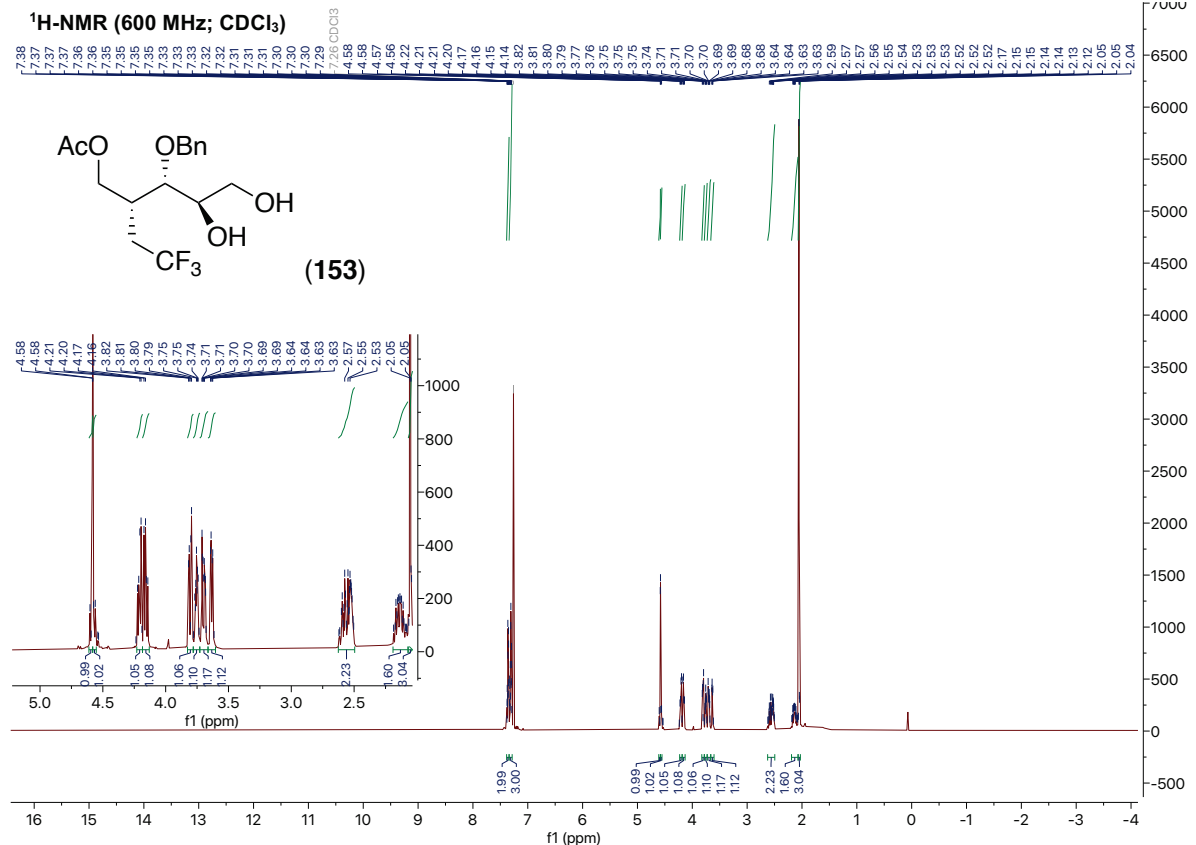


### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

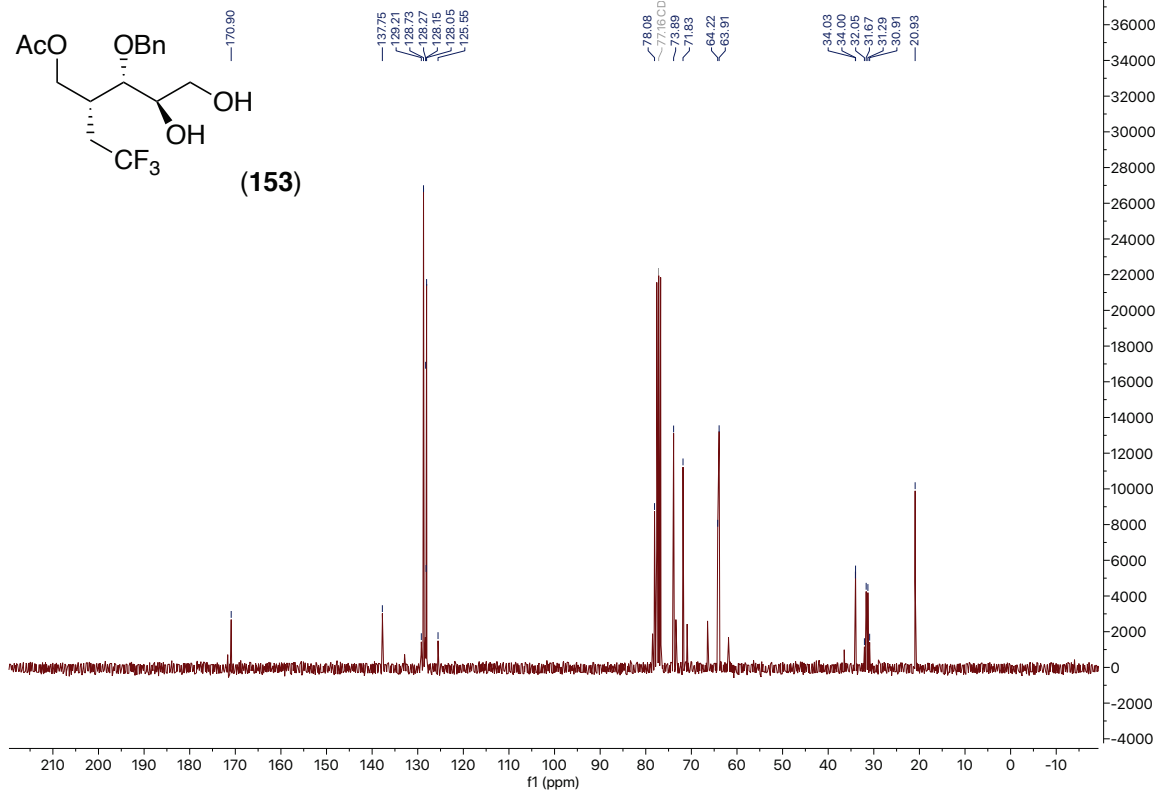


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
317.1359	1	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	317.1359	-0.0	0.6	1	100.00	5.5	even	ok

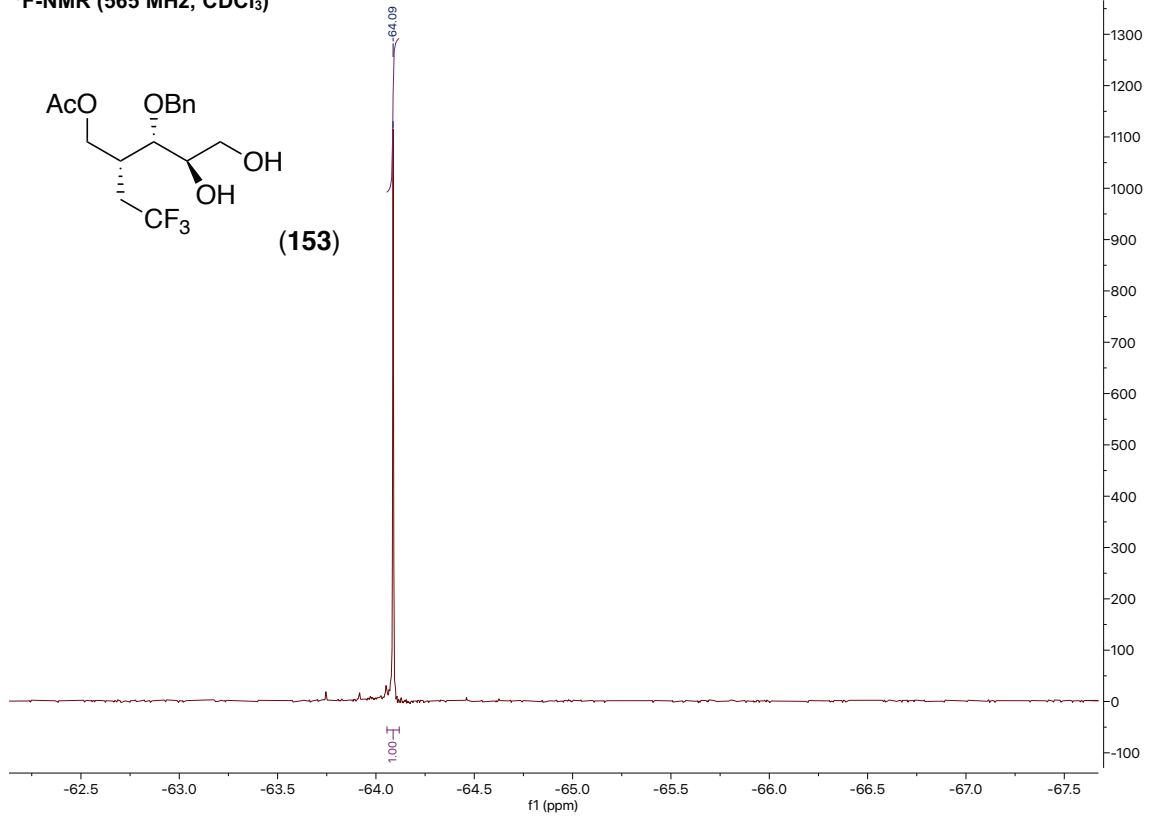


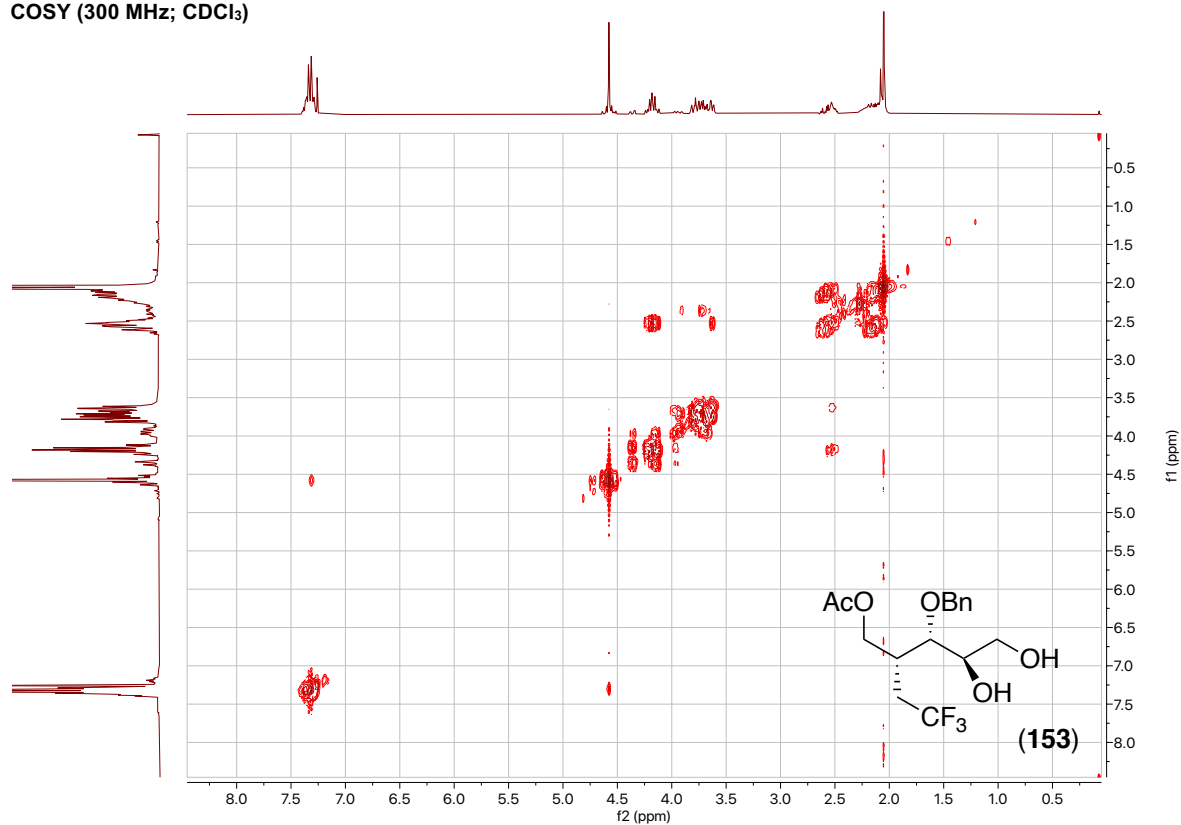
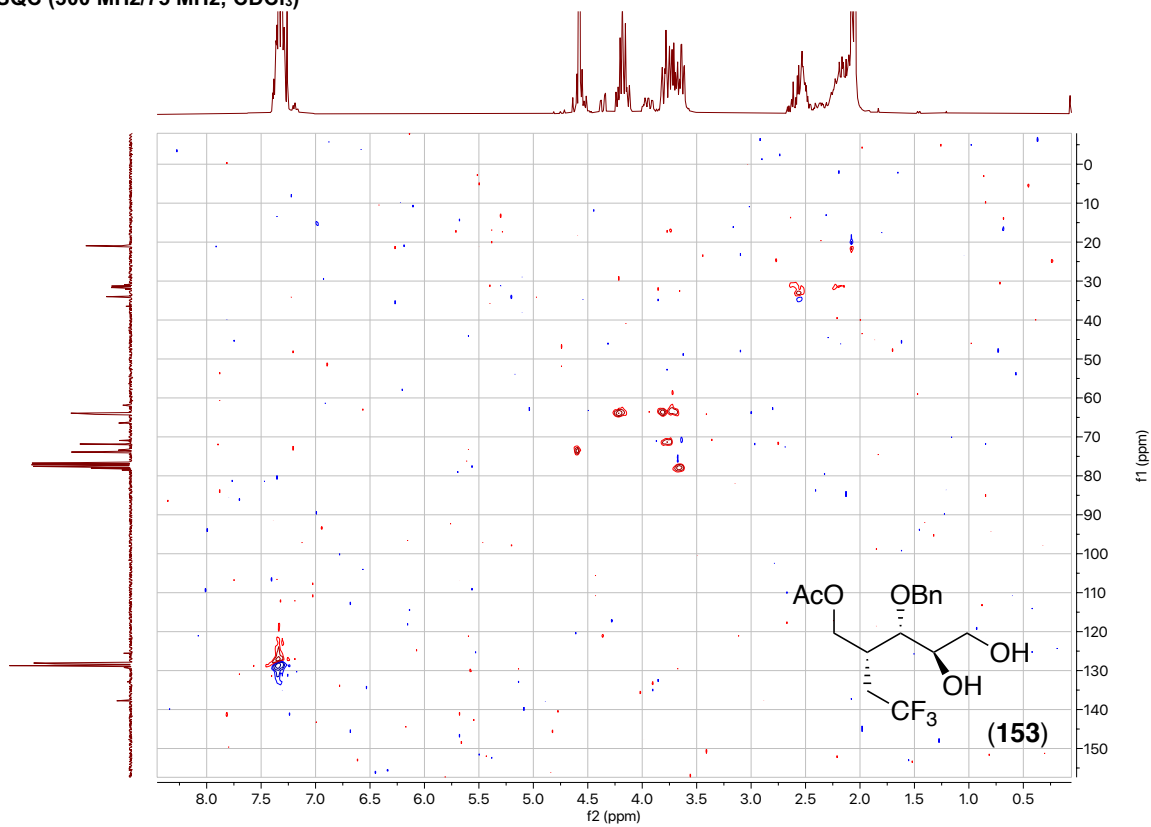
## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



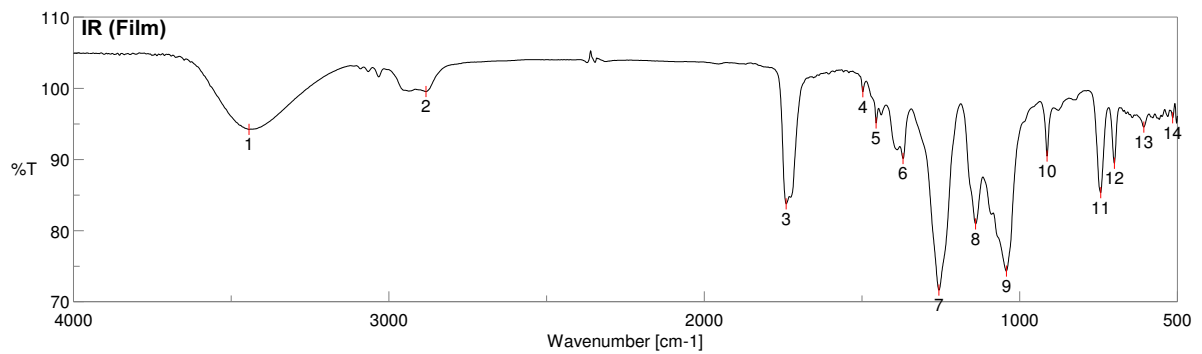
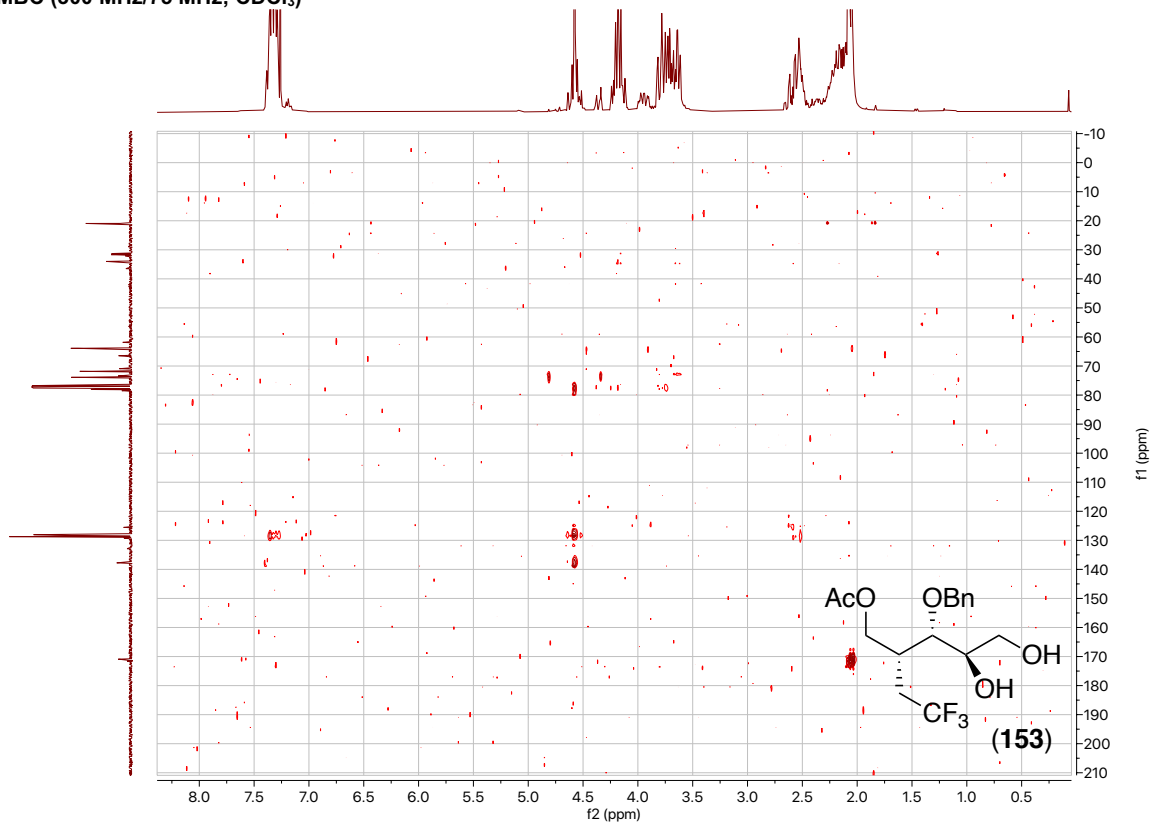
<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

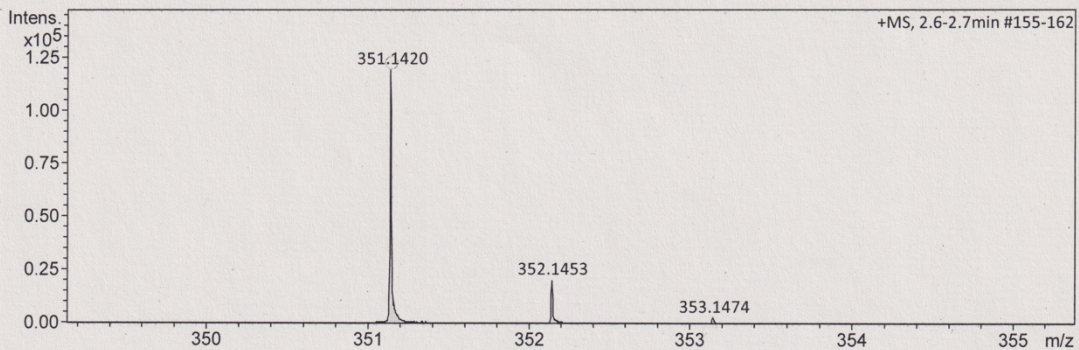
# 9. Spektroskopischer Anhang

HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



### Acquisition Parameter

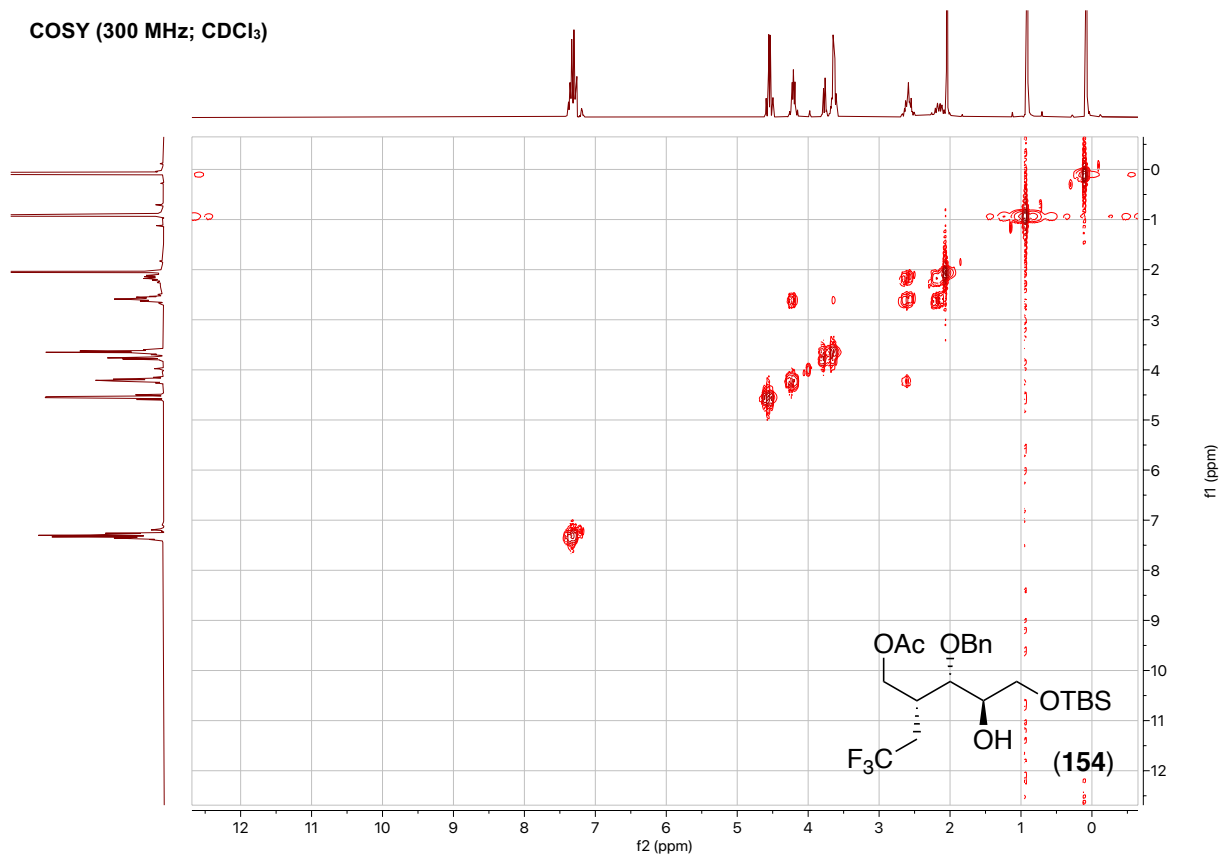
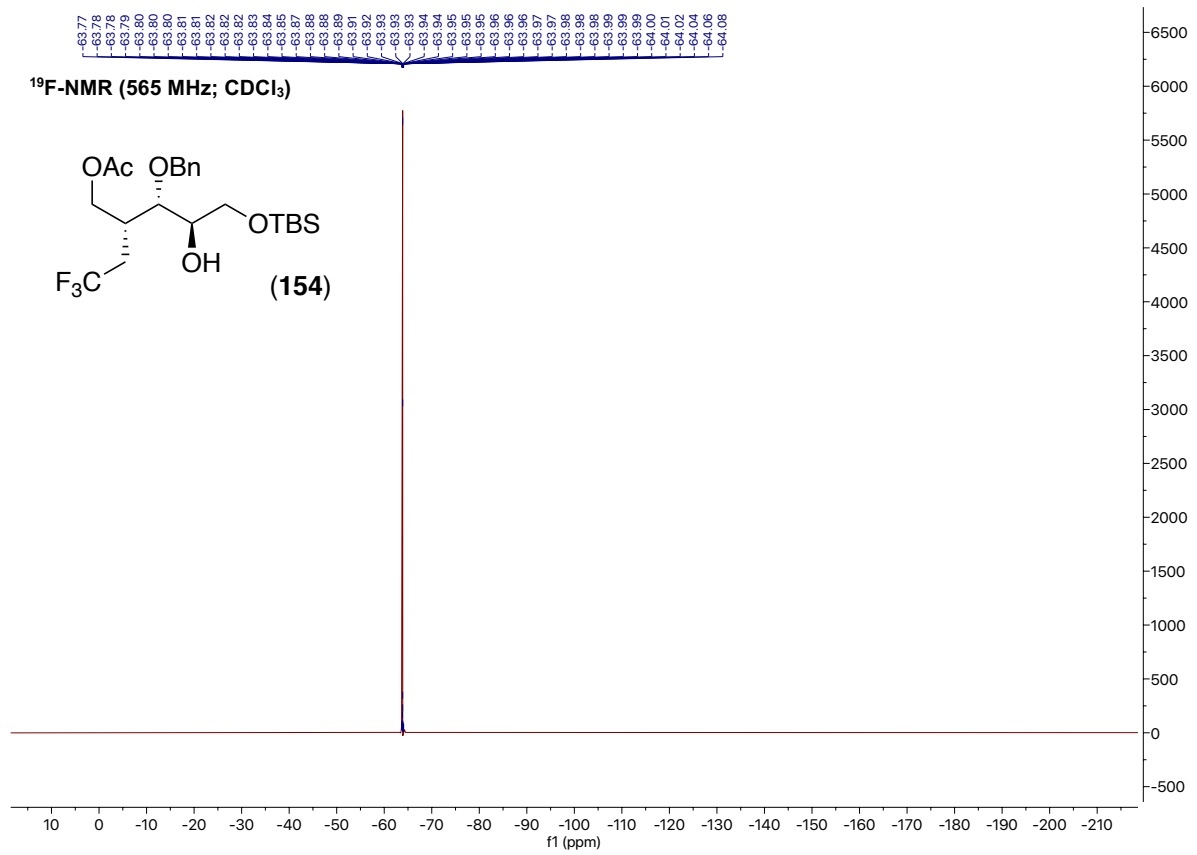
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
351.1420	1	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	351.1414	-1.7	4.8	1	100.00	4.5	even	ok

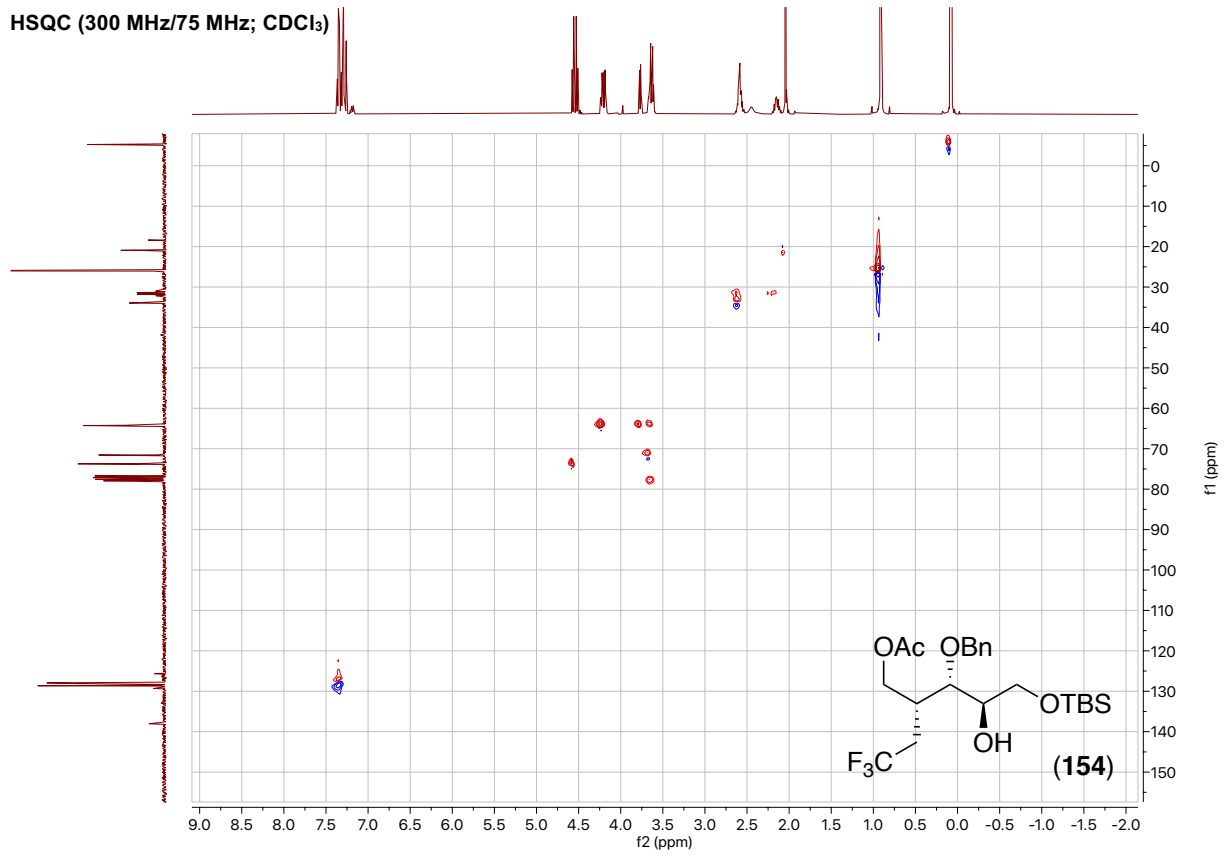


# 9. Spektroskopischer Anhang

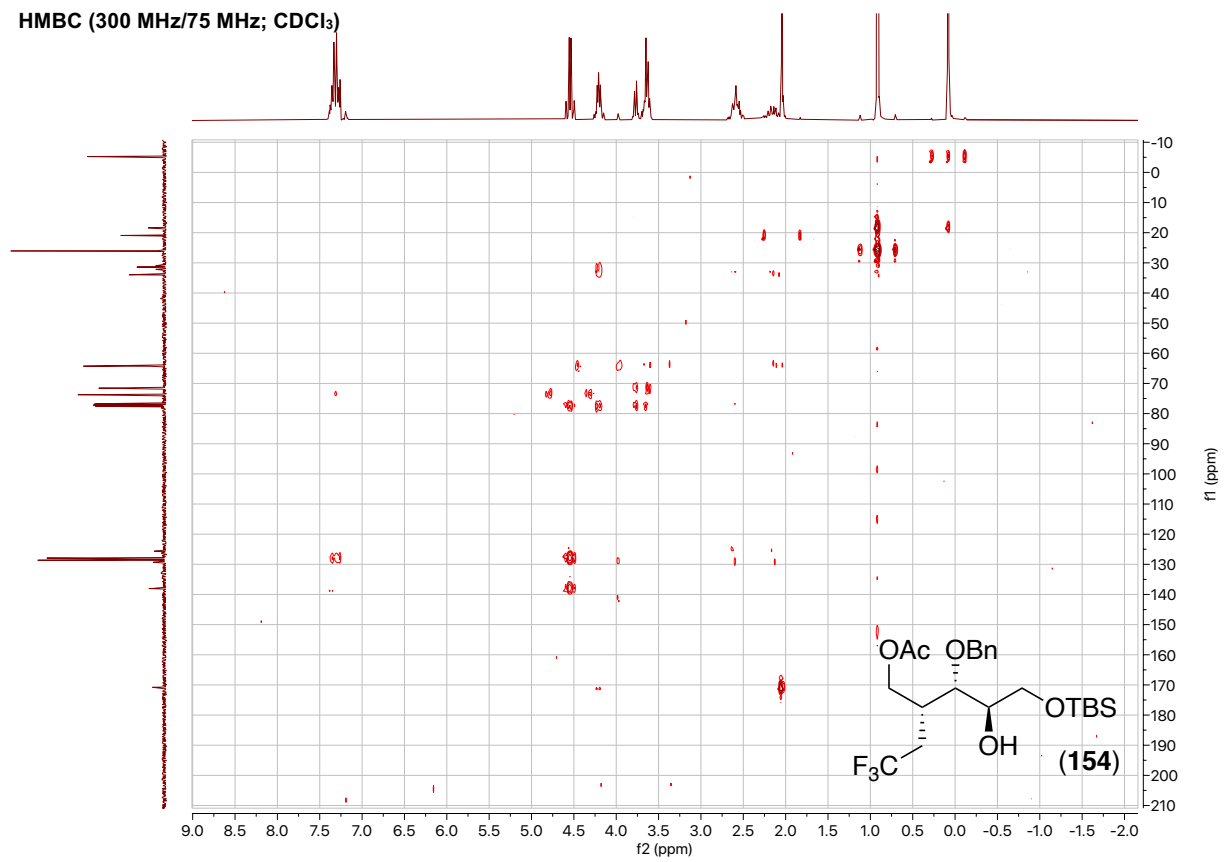


## 9. Spektroskopischer Anhang

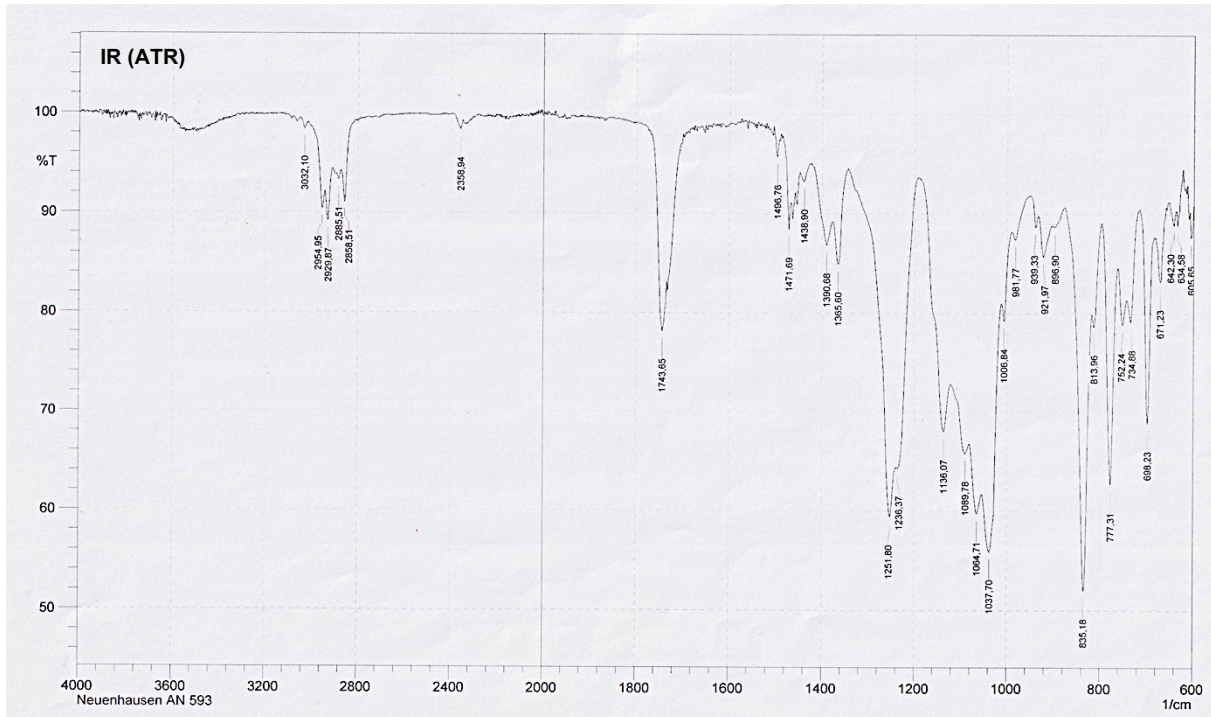
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

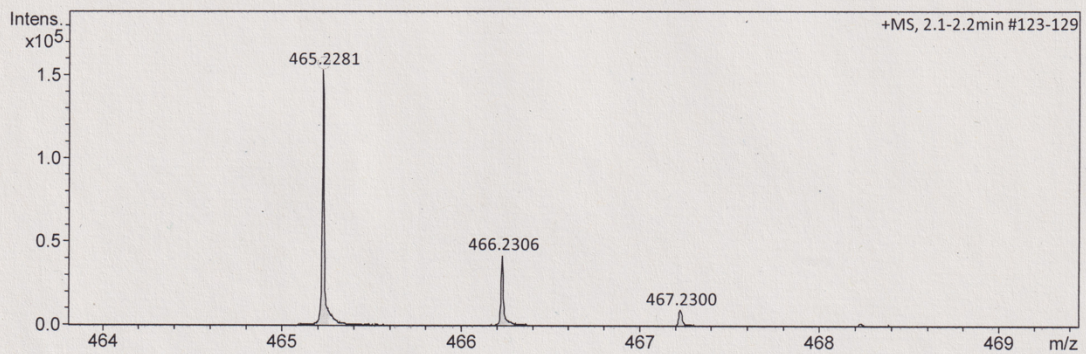


# 9. Spektroskopischer Anhang



## Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

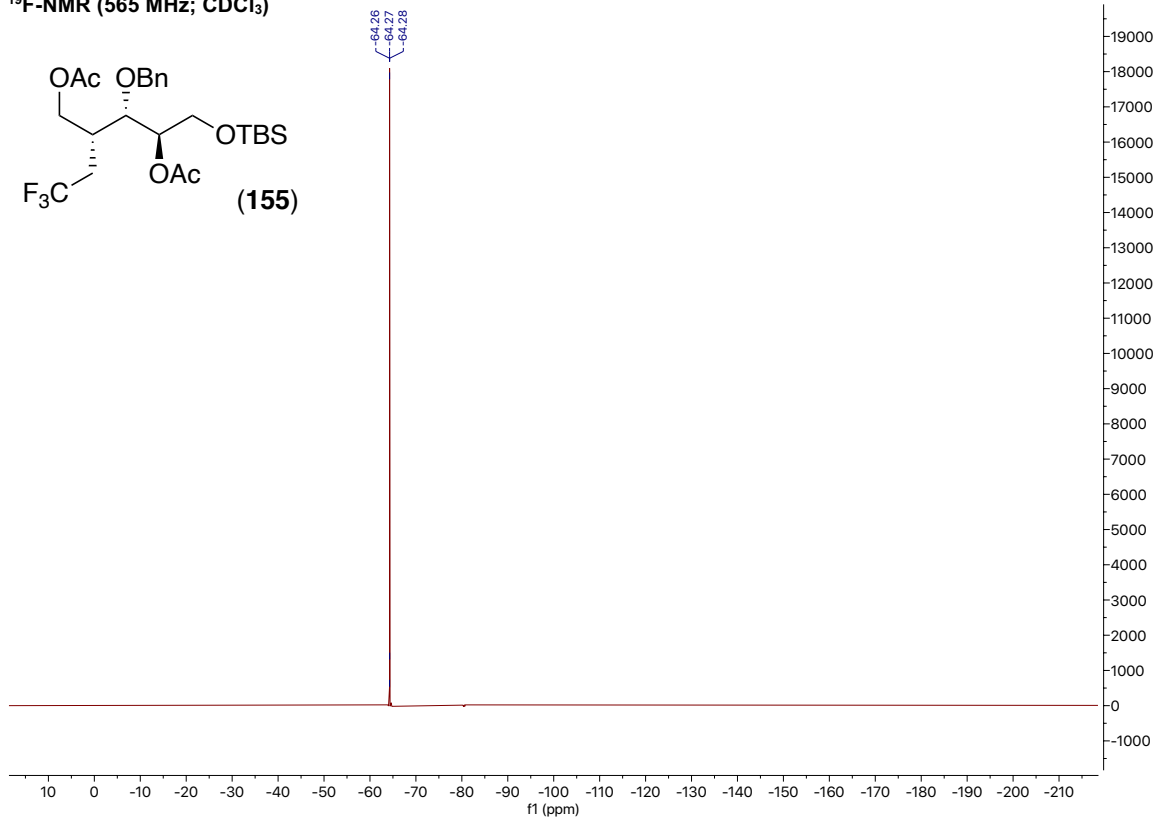
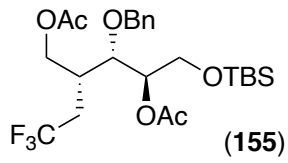


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
465.2281	1	C22H36F3O5Si	465.2279	-0.5	15.0	1	100.00	4.5	even	ok

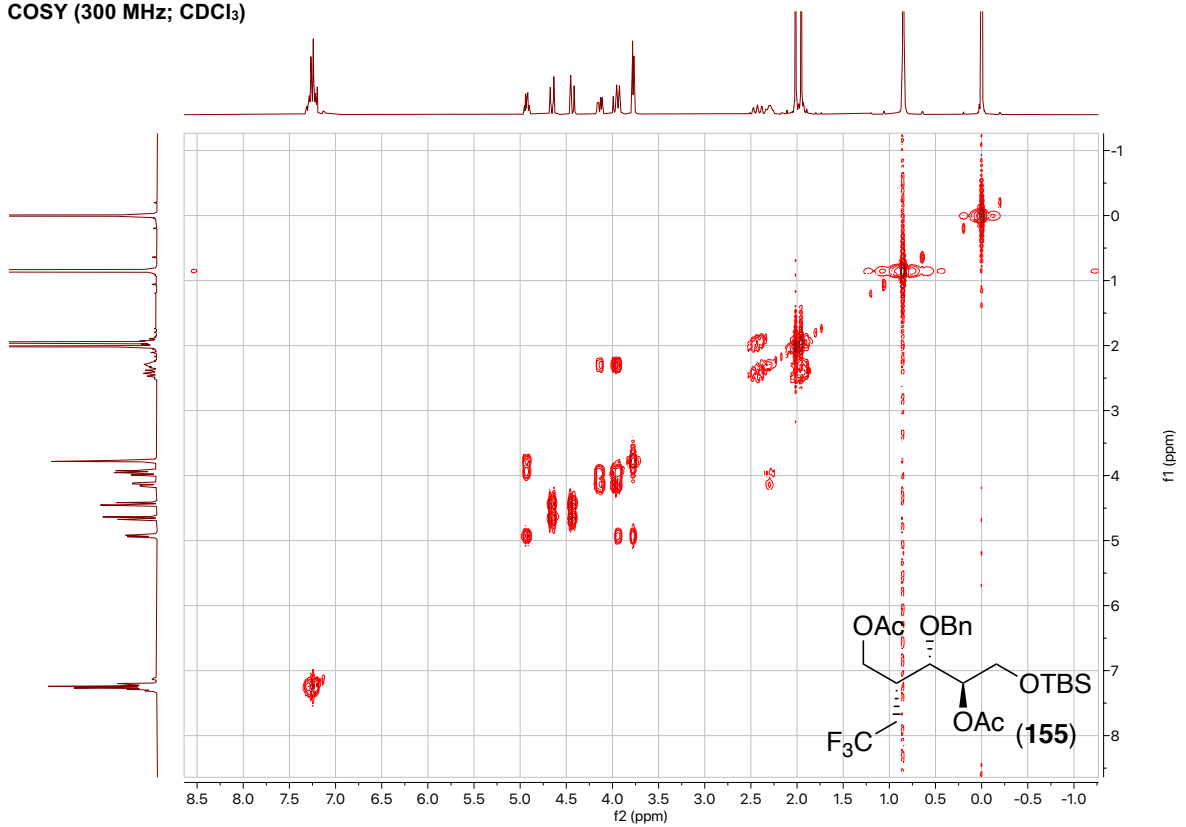


## 9. Spektroskopischer Anhang

$^{19}\text{F}$ -NMR (565 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

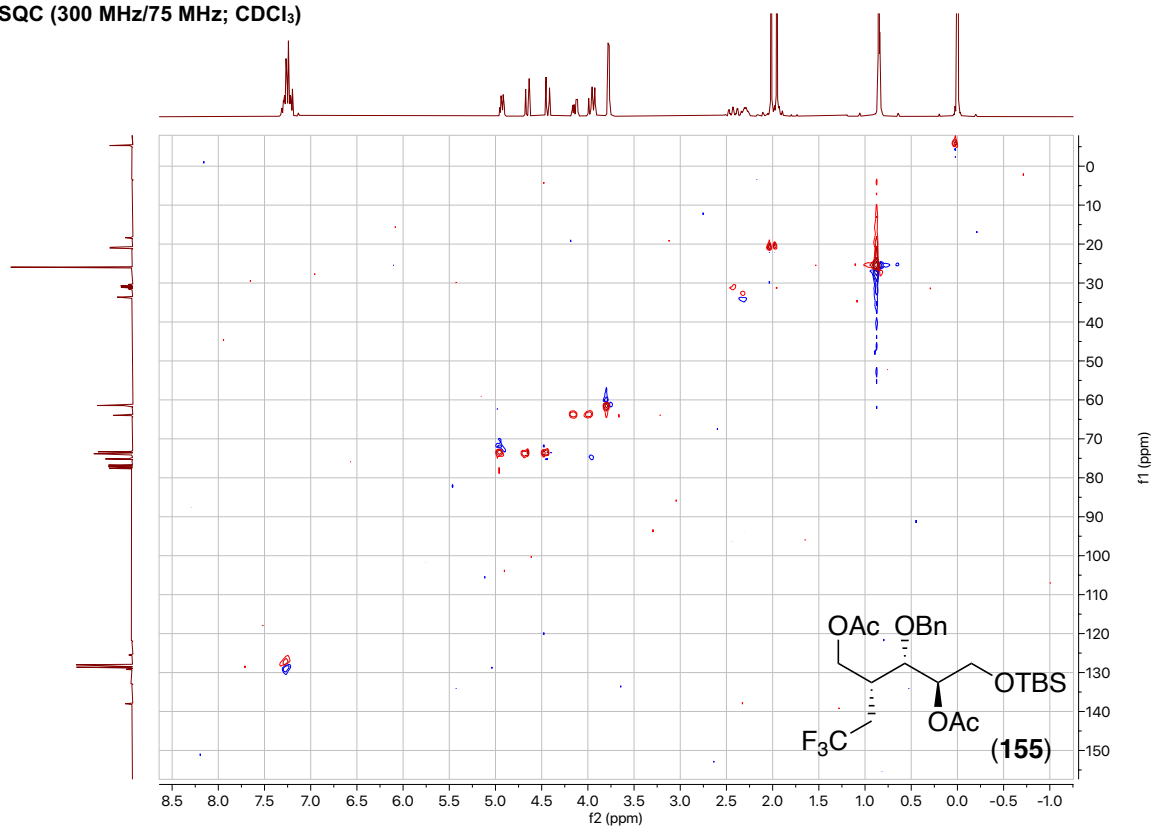


COSY (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

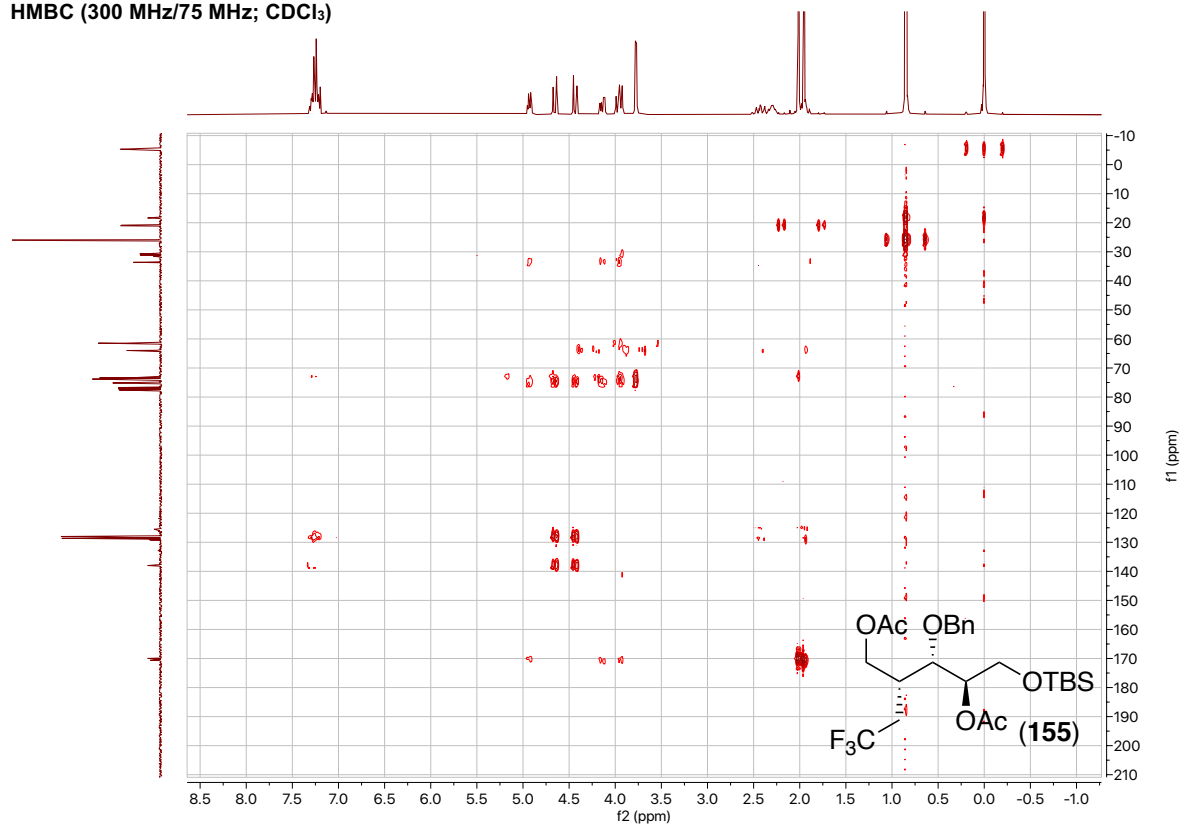


## 9. Spektroskopischer Anhang

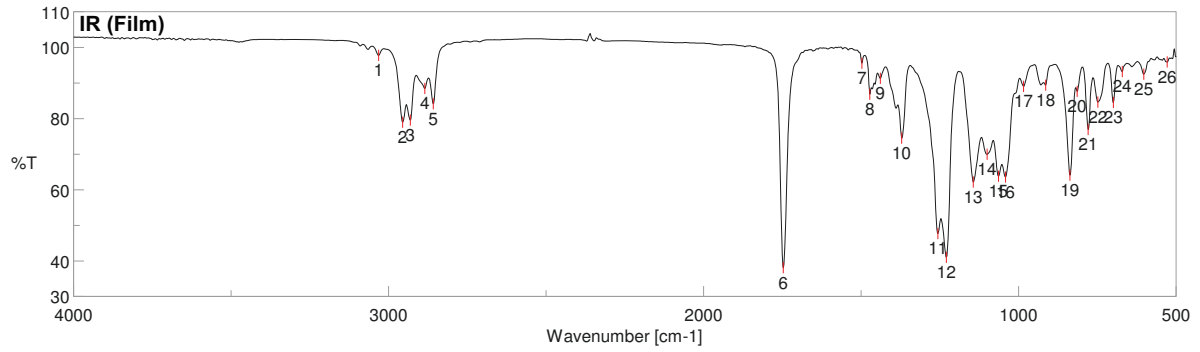
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

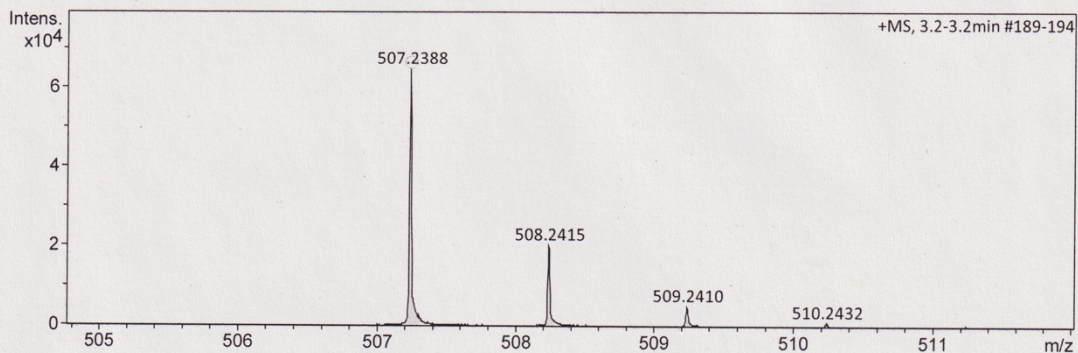


## 9. Spektroskopischer Anhang

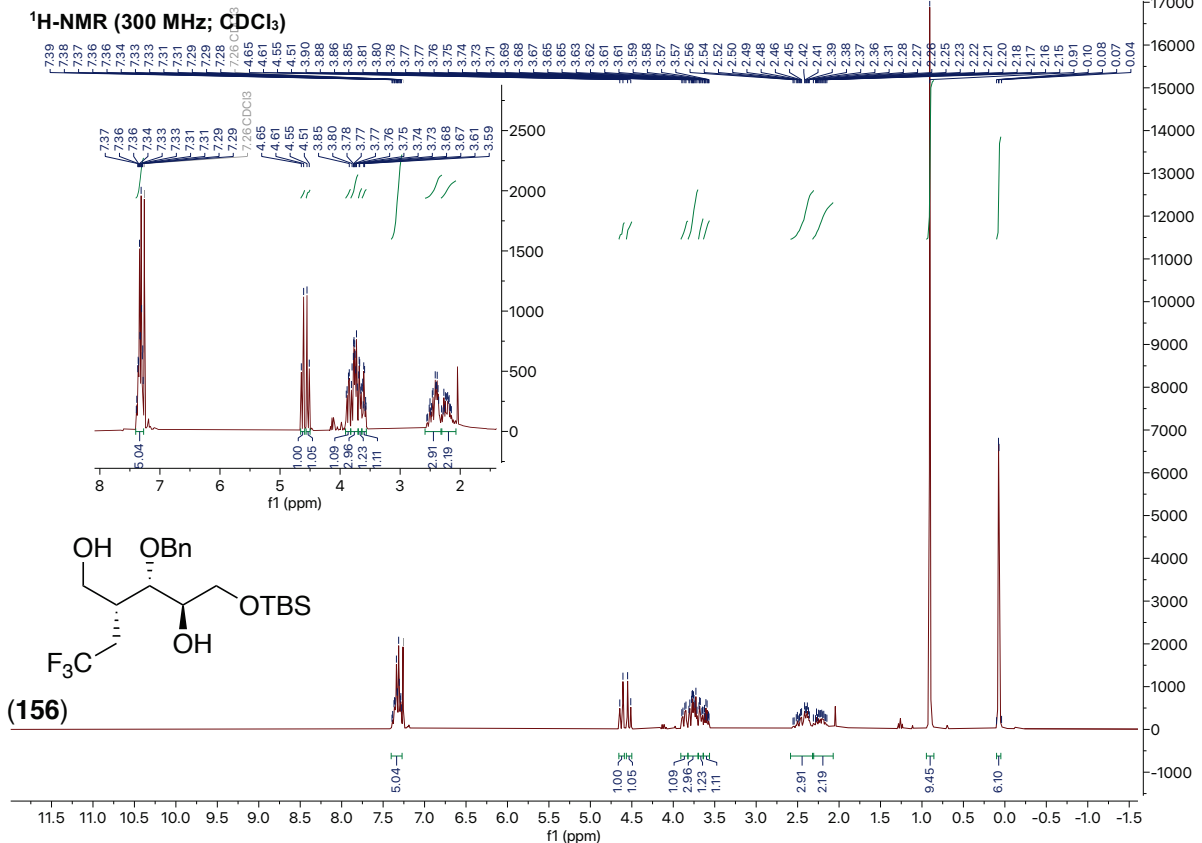


### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

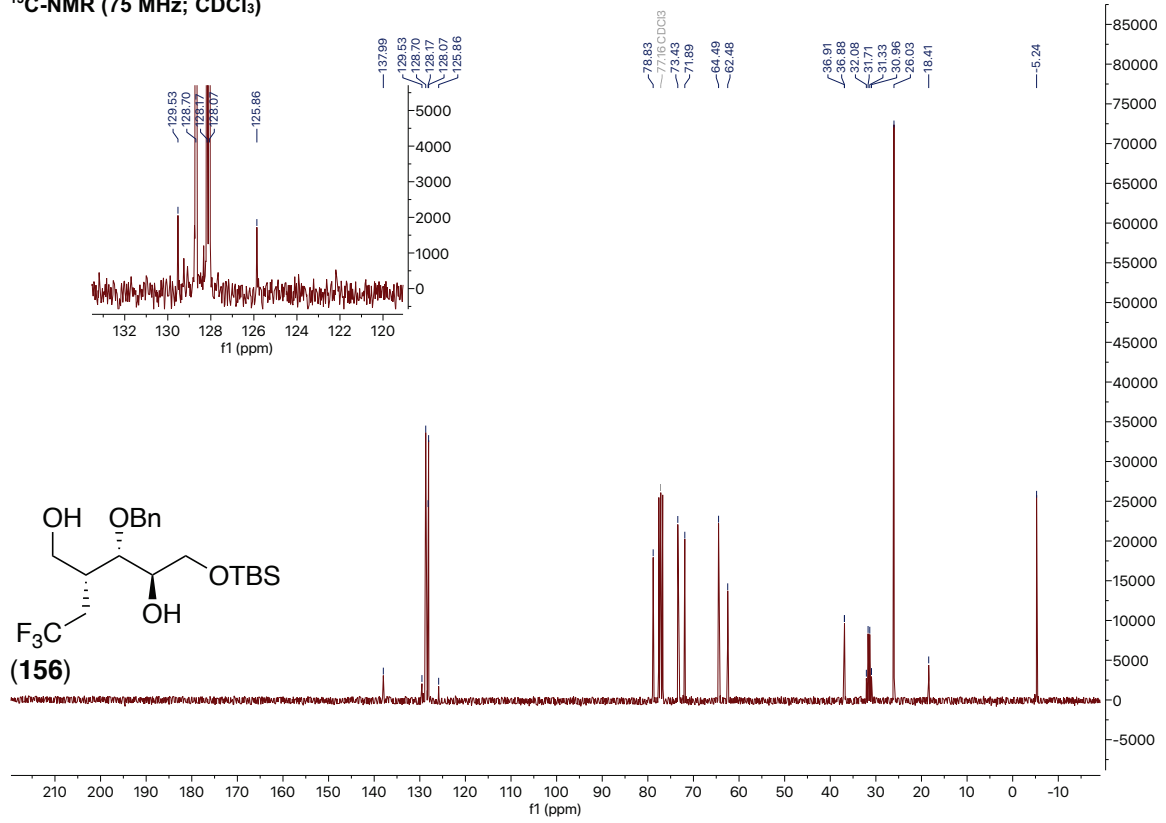


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
507.2388	1	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> O <sub>6</sub> Si	507.2384	-0.8	9.6	1	100.00	5.5	even	ok
	2	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Si	507.2398	1.8	17.0	2	66.20	10.5	even	ok

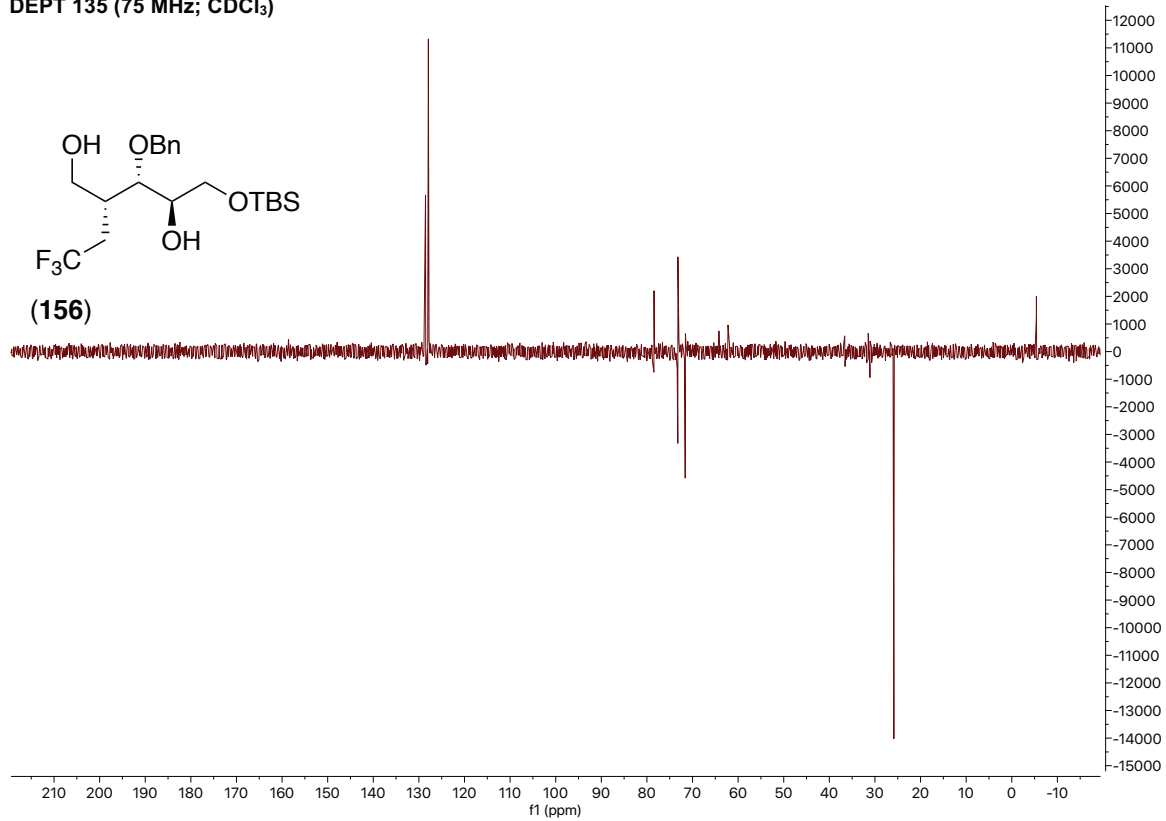


# 9. Spektroskopischer Anhang

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**

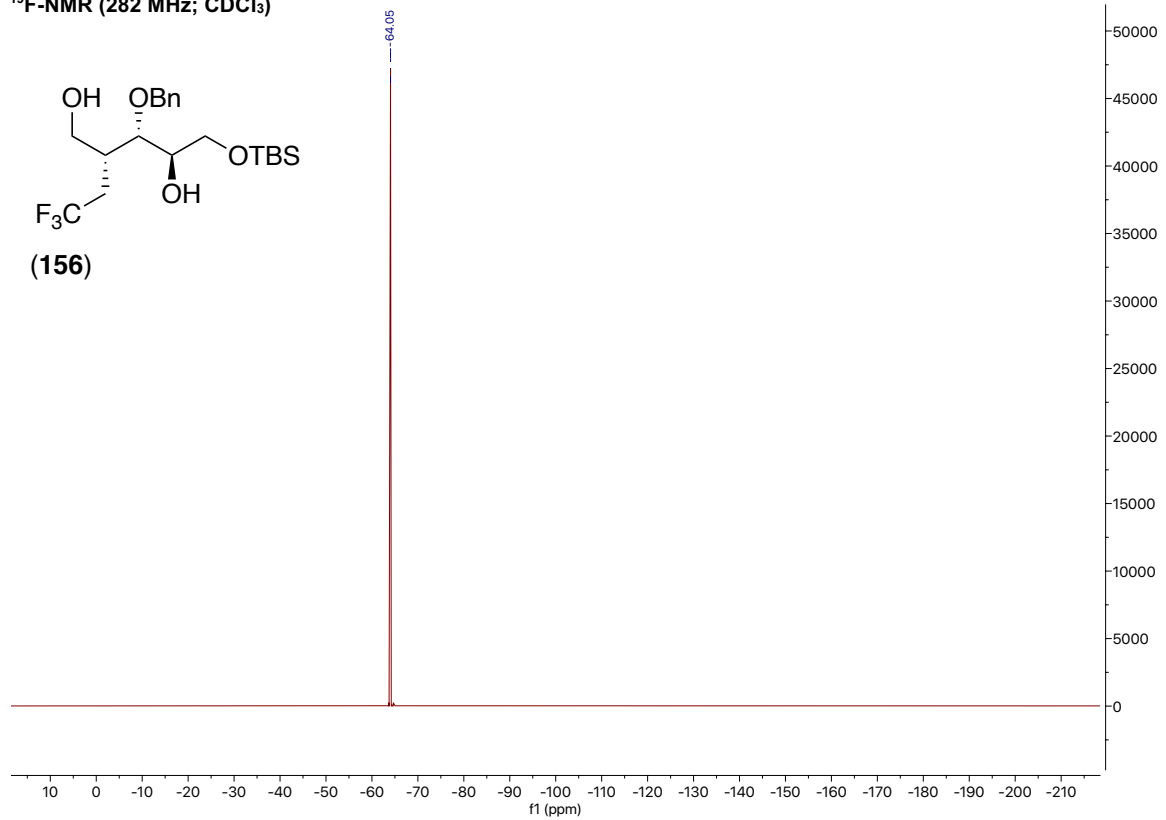


**DEPT 135 (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**

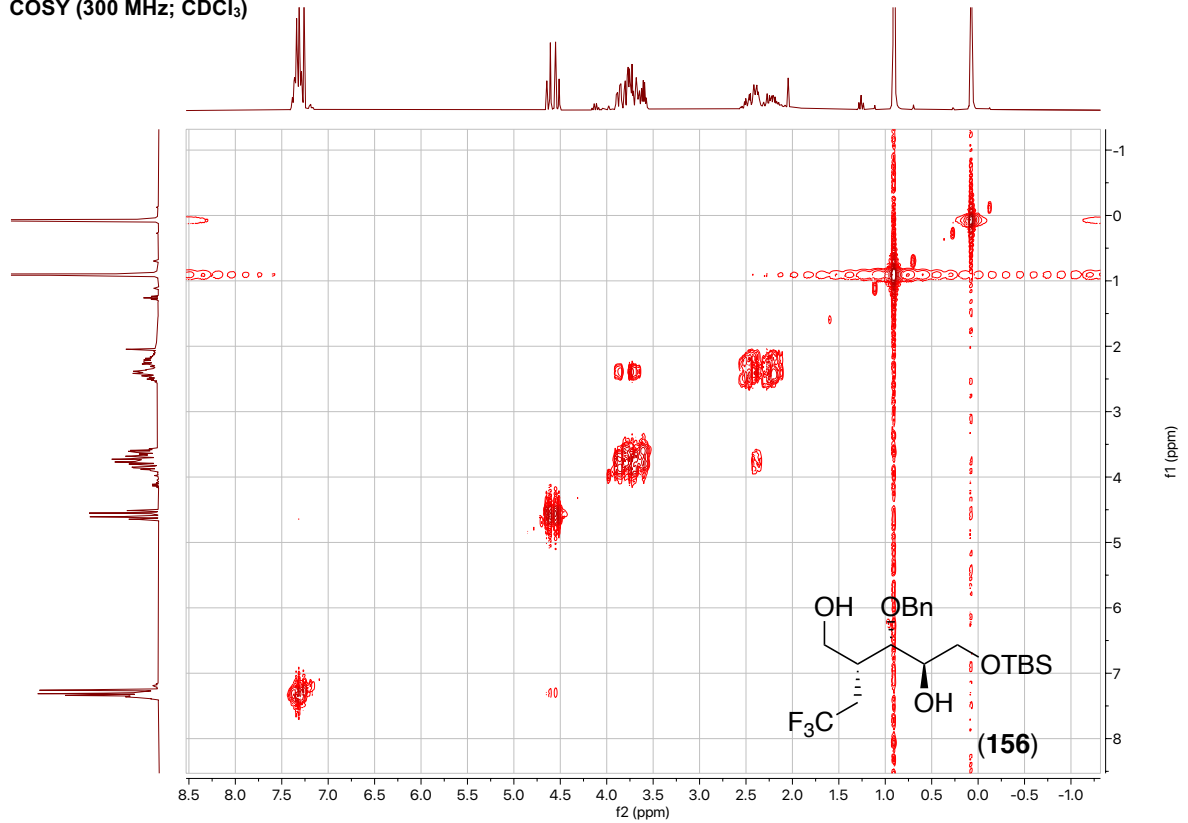


## 9. Spektroskopischer Anhang

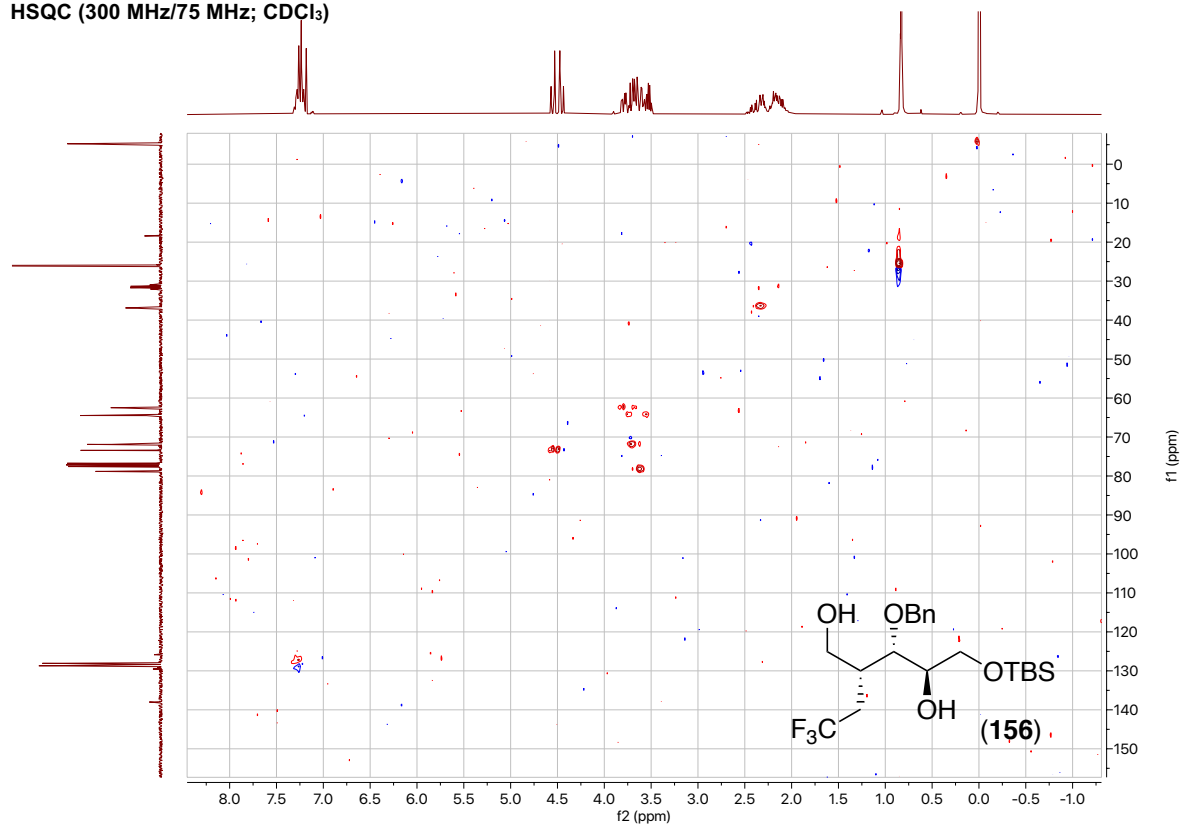
<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



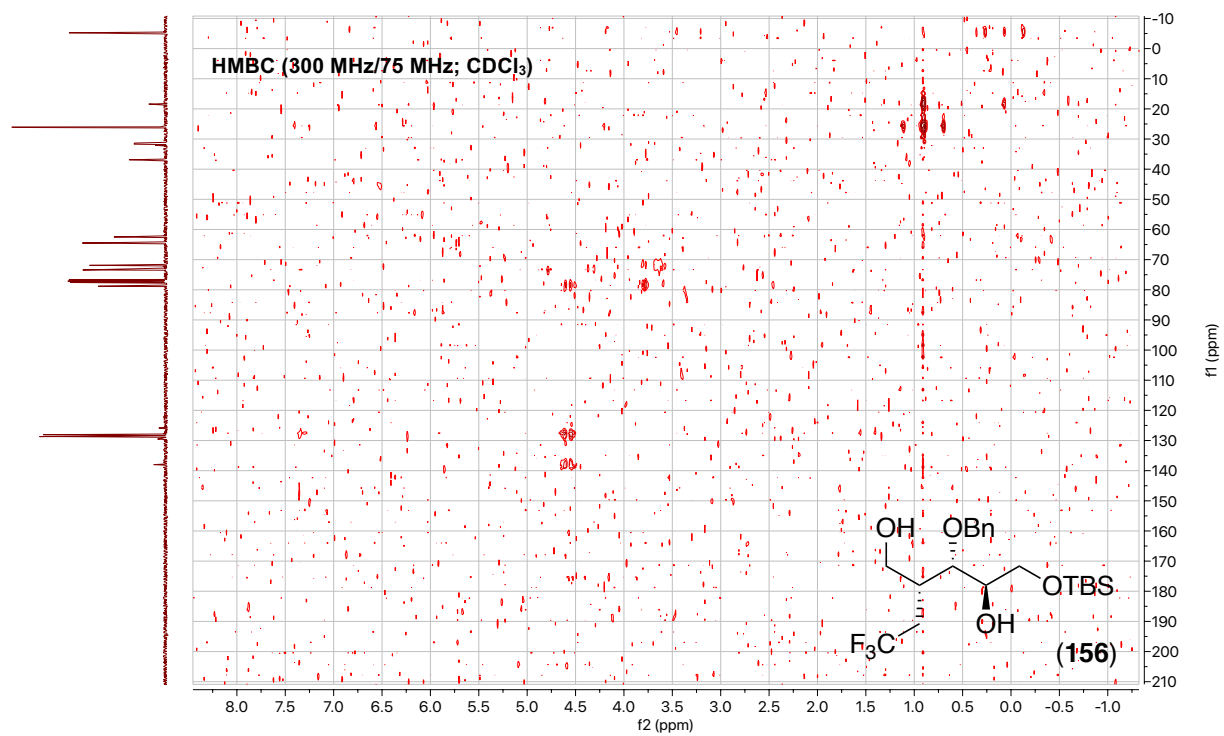
COSY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



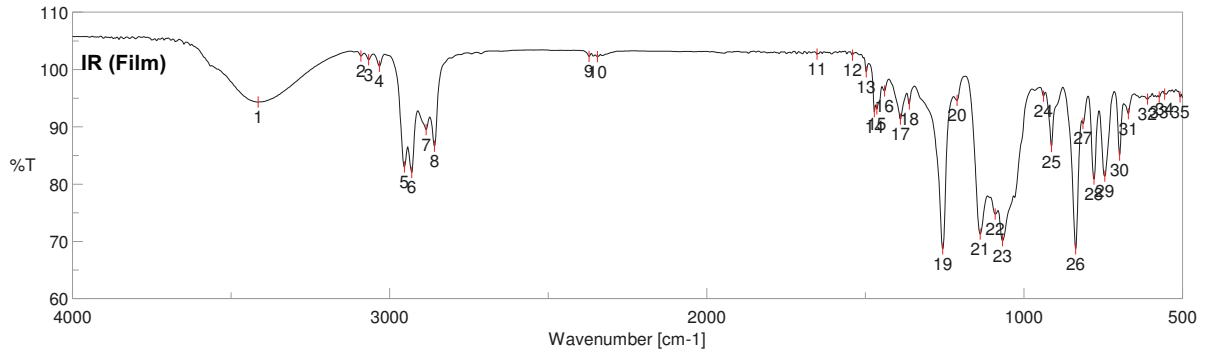
HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

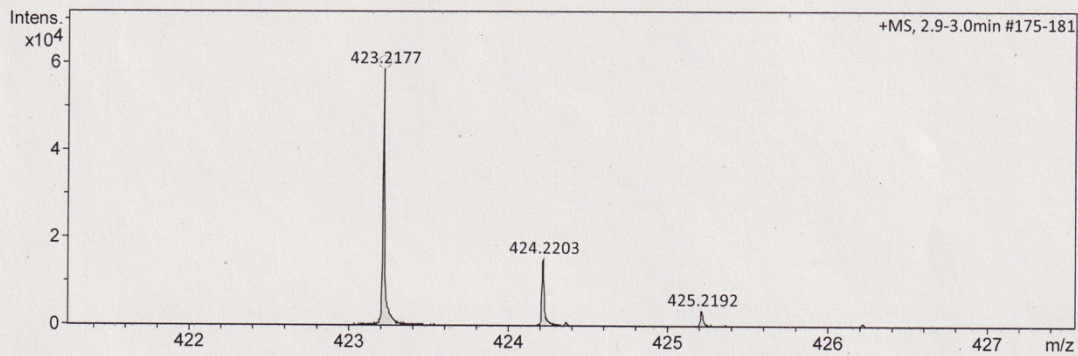


## 9. Spektroskopischer Anhang

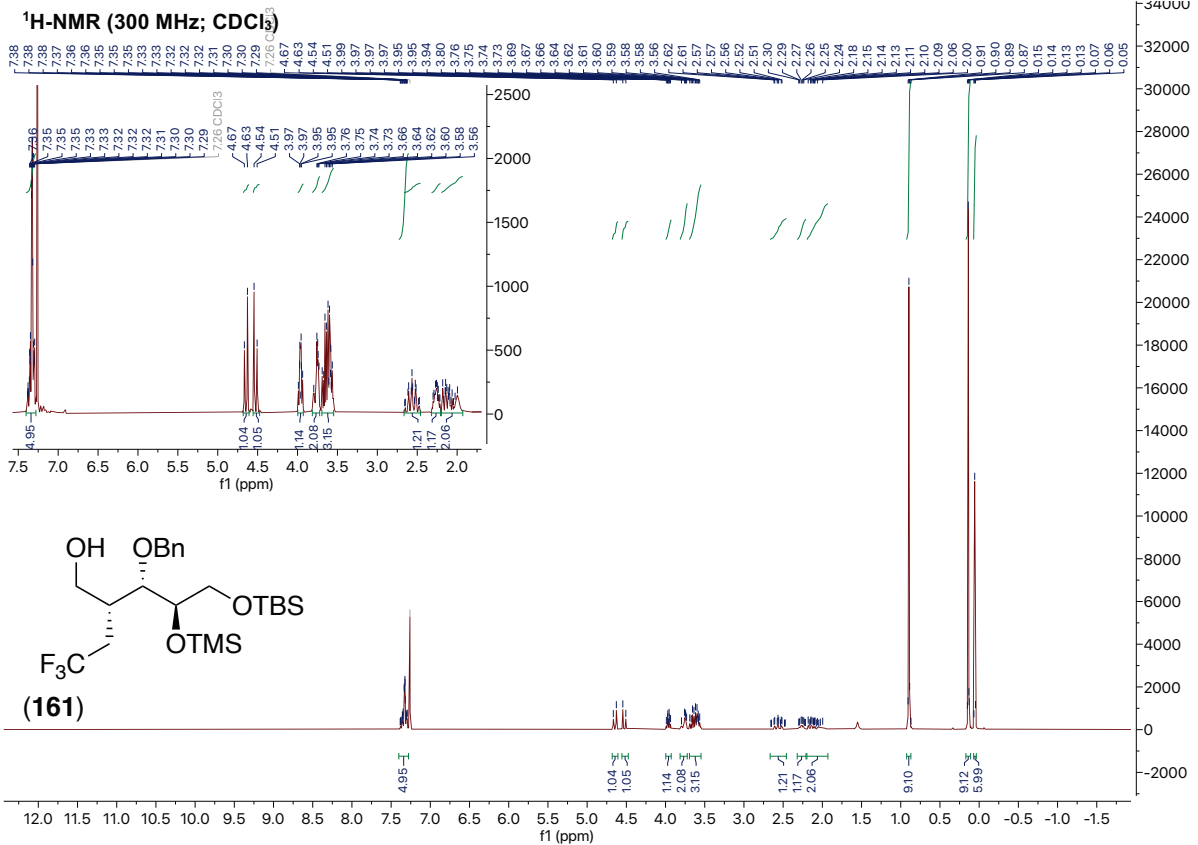


### Acquisition Parameter

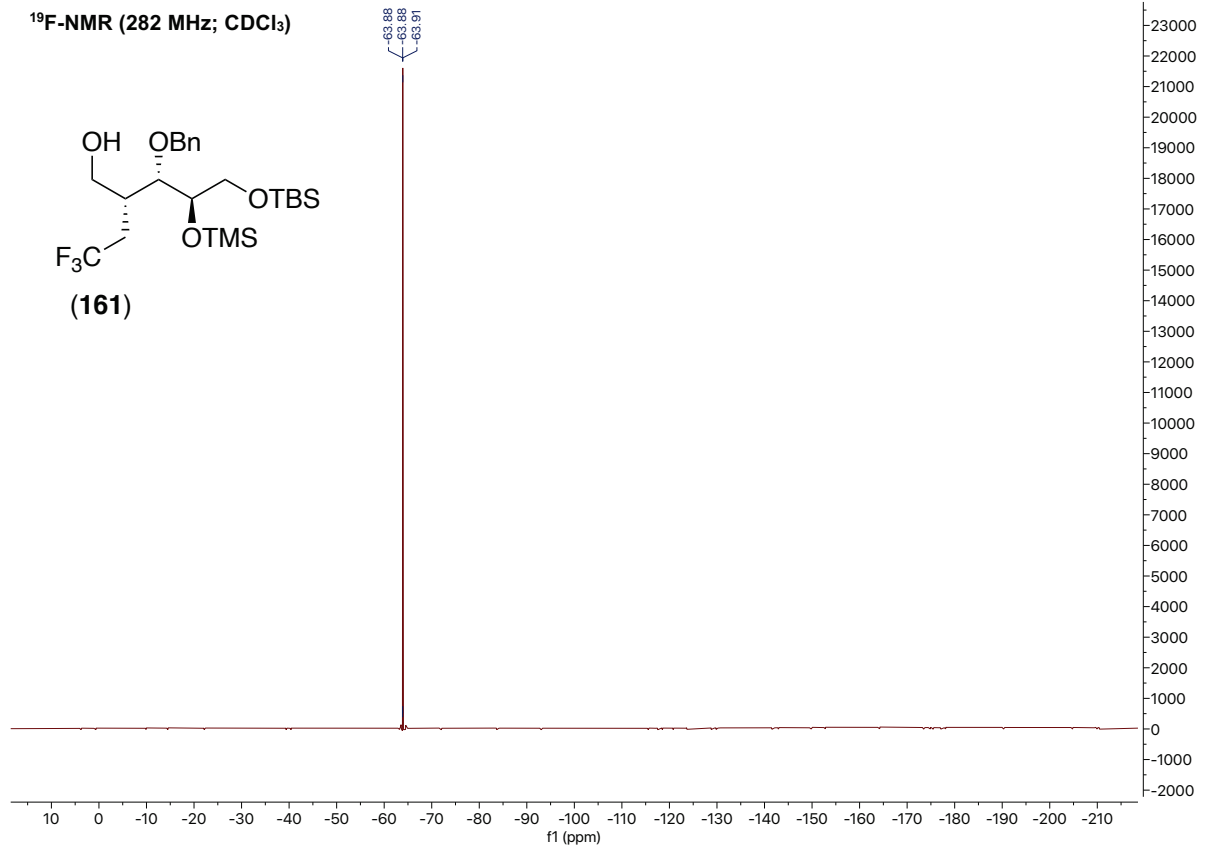
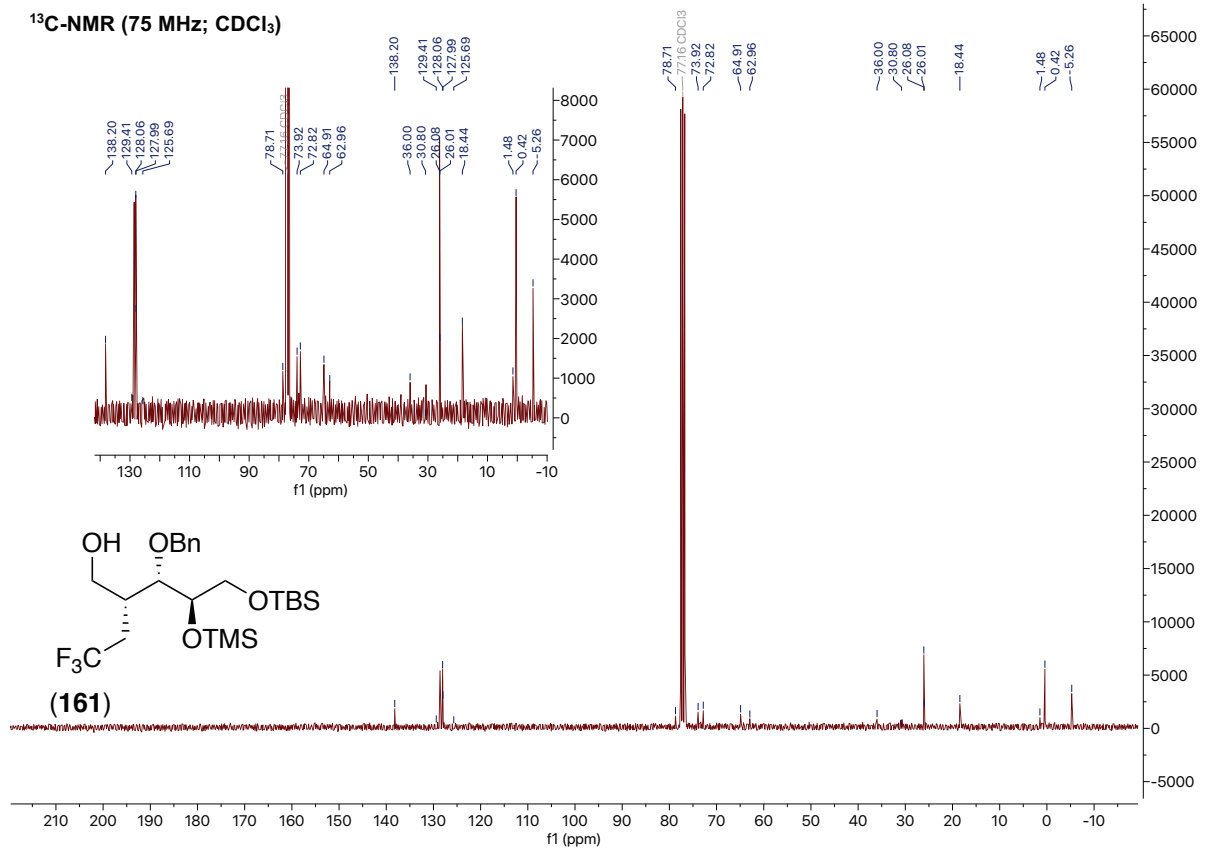
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



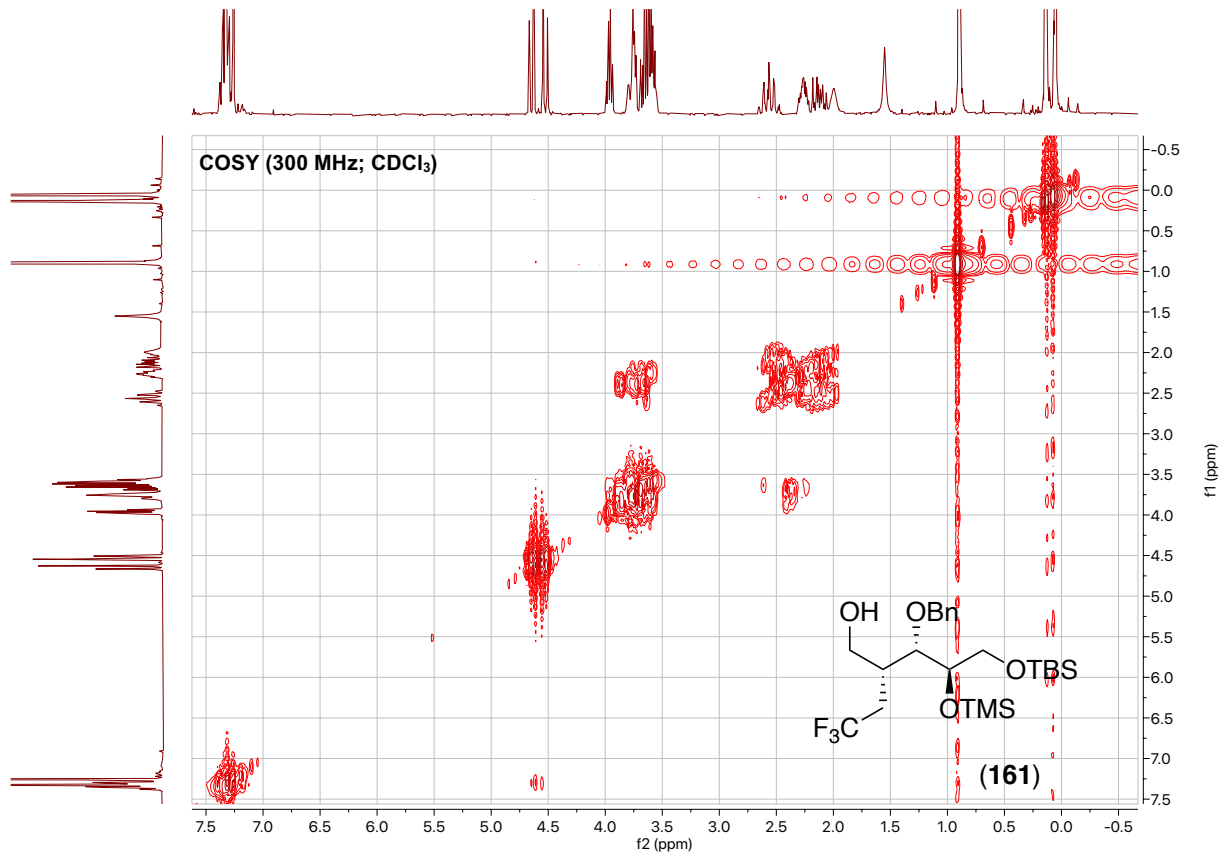
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
423.2177	1	C20H34F3O4Si	423.2173	-1.0	10.9	1	100.00	3.5	even	ok
	2	C21H30F3N4Si	423.2186	2.2	19.6	2	64.35	8.5	even	ok



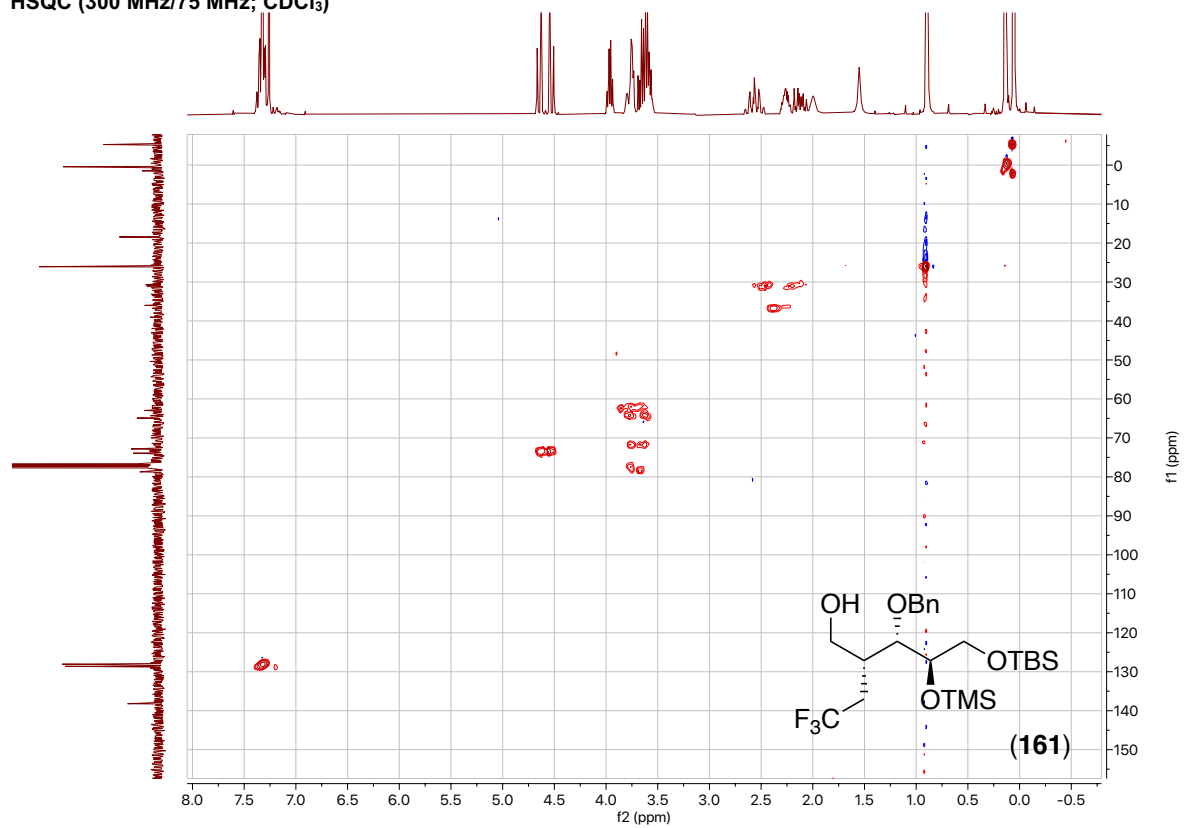
# 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

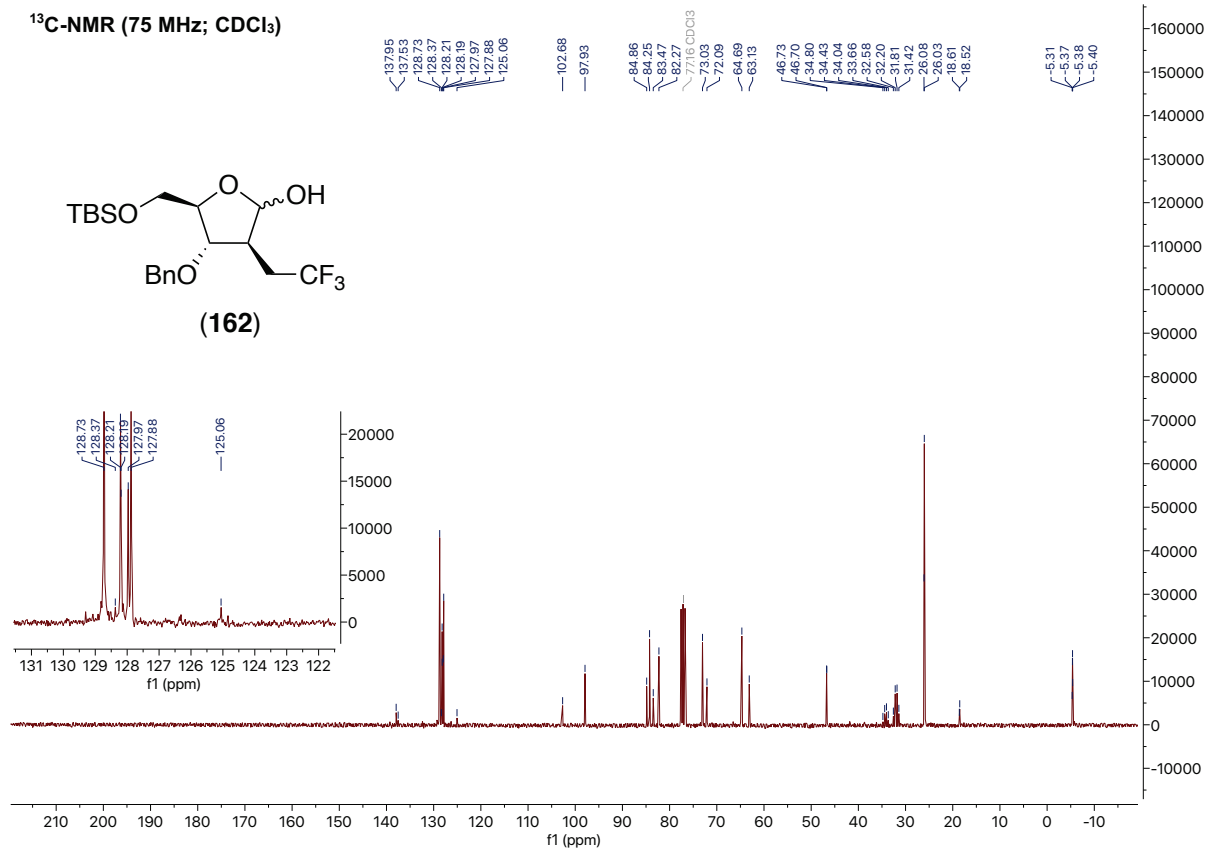
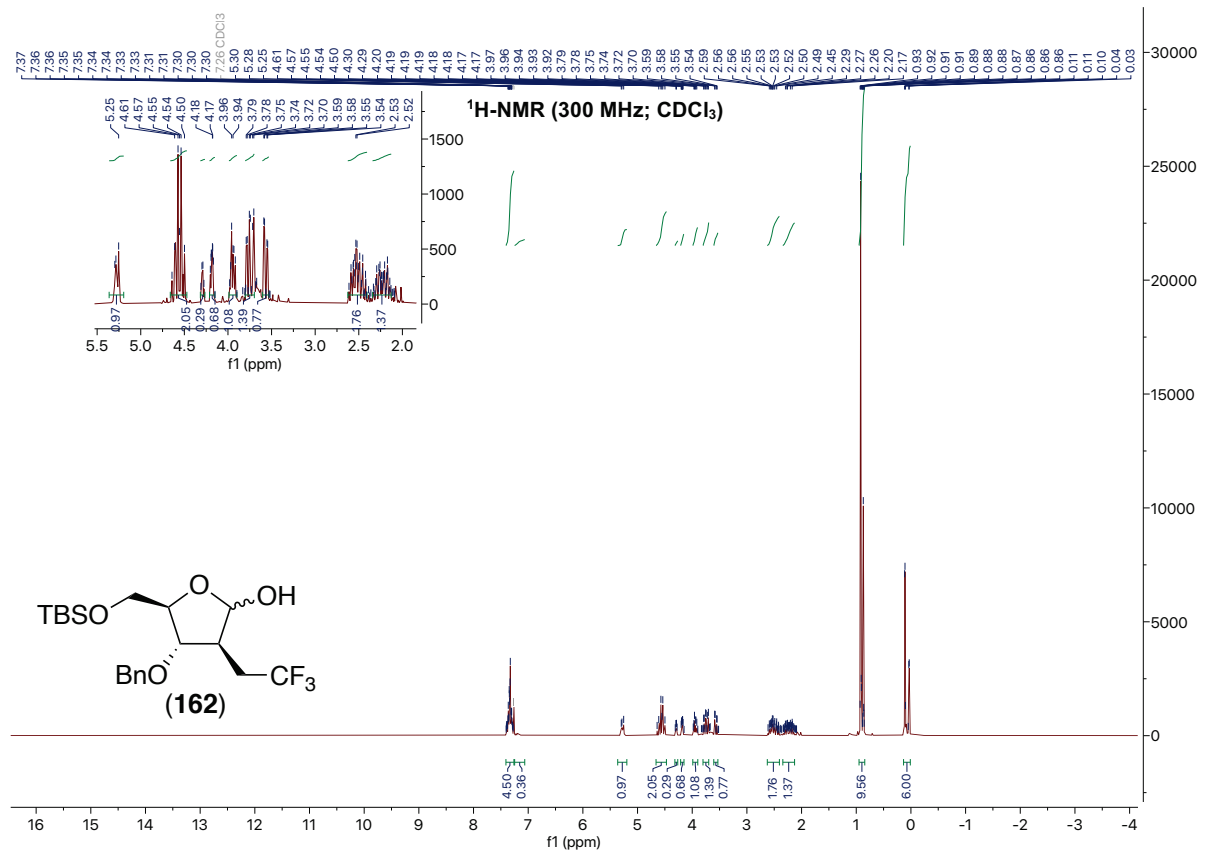


**HSQC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**

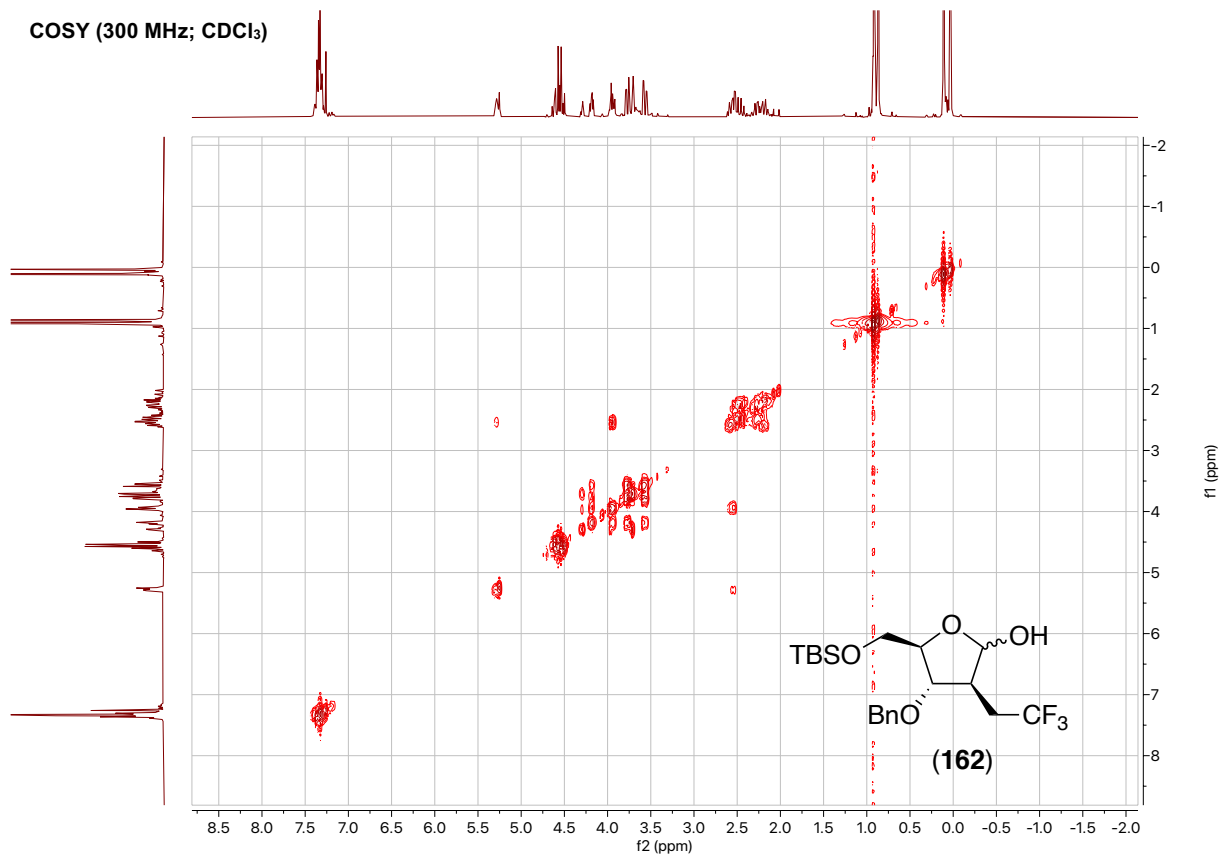
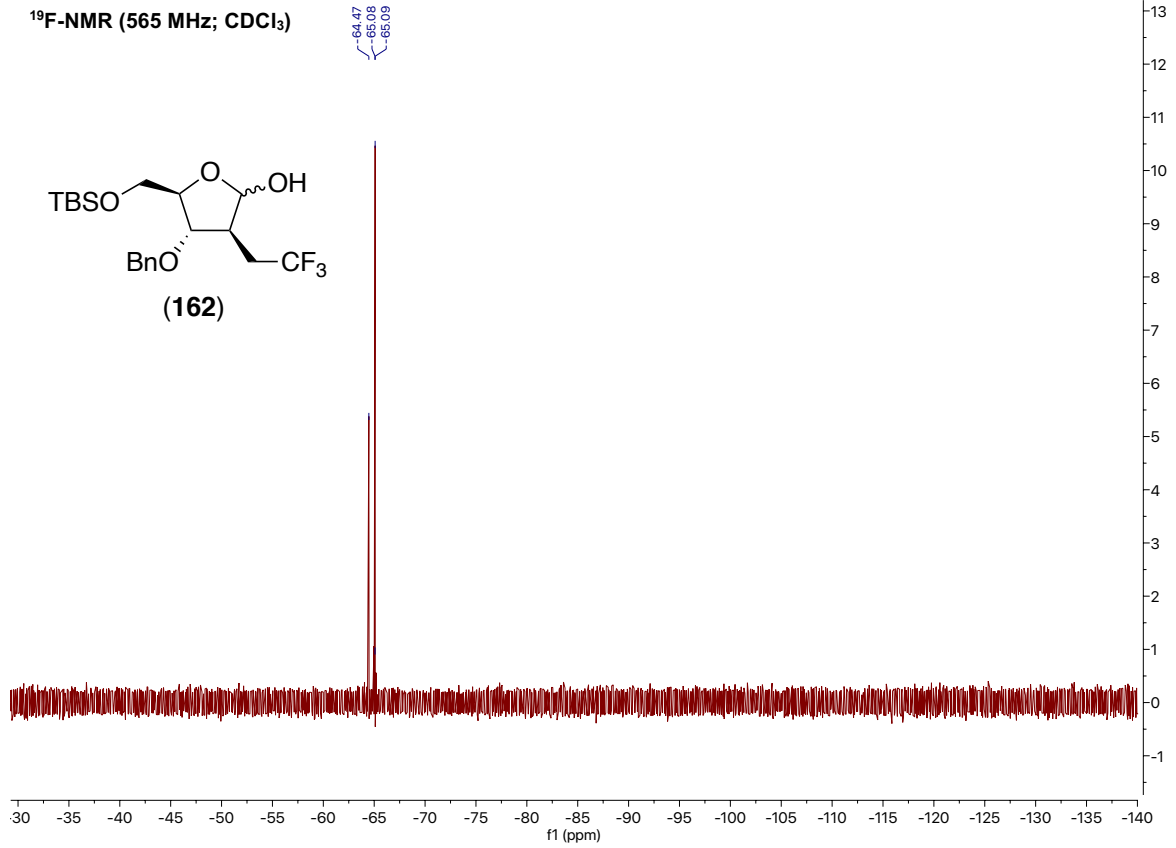


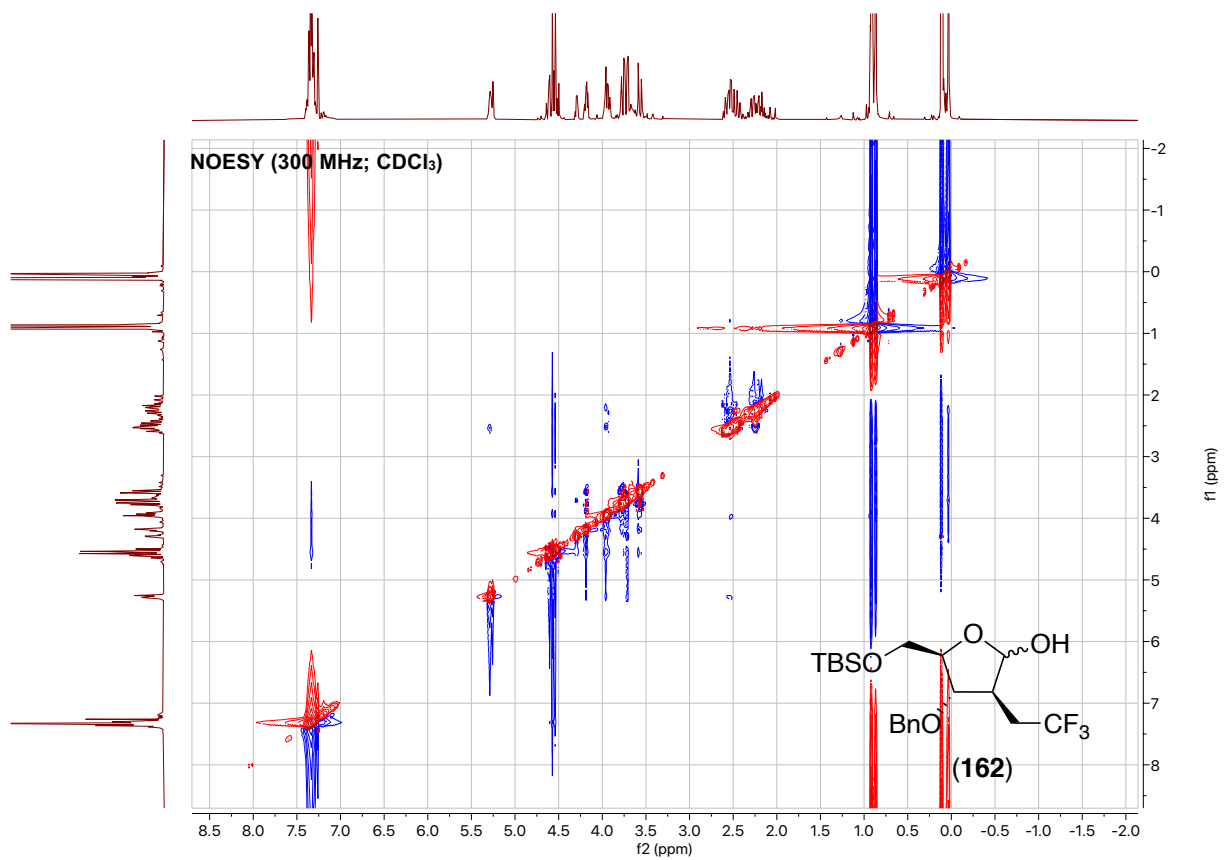
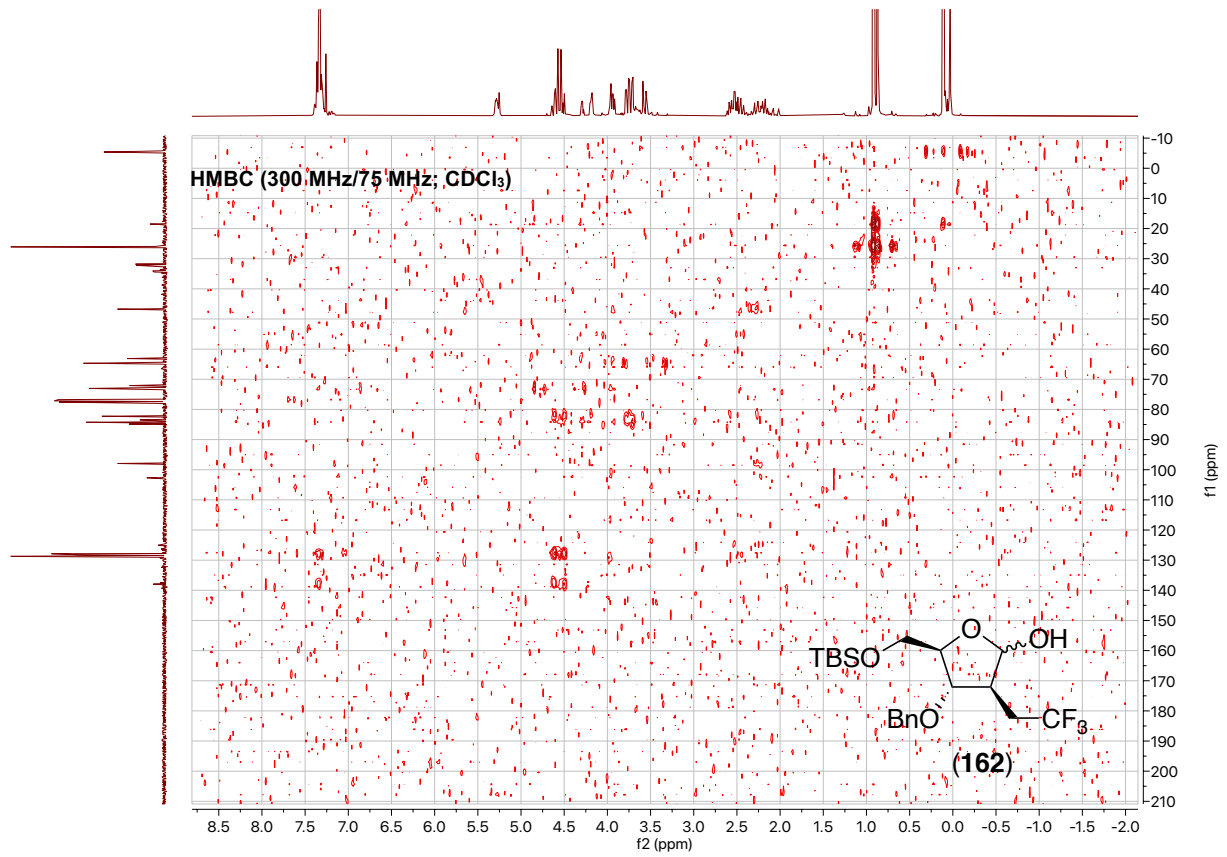


# 9. Spektroskopischer Anhang

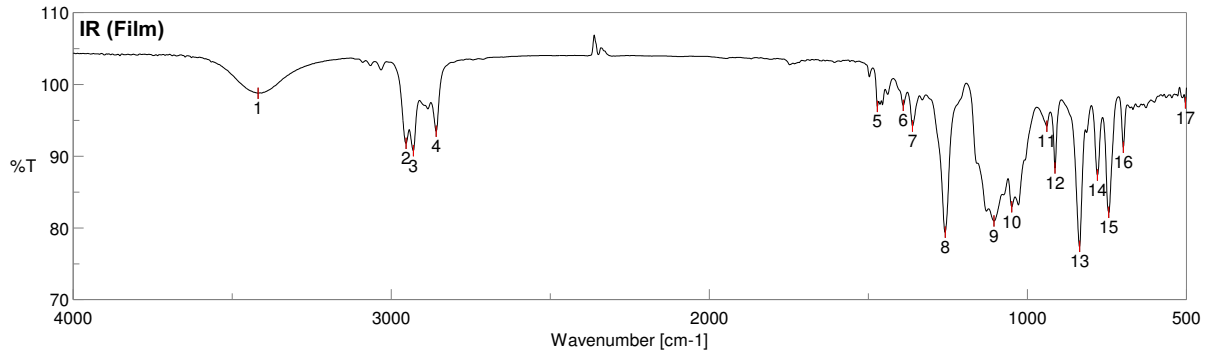


# 9. Spektroskopischer Anhang



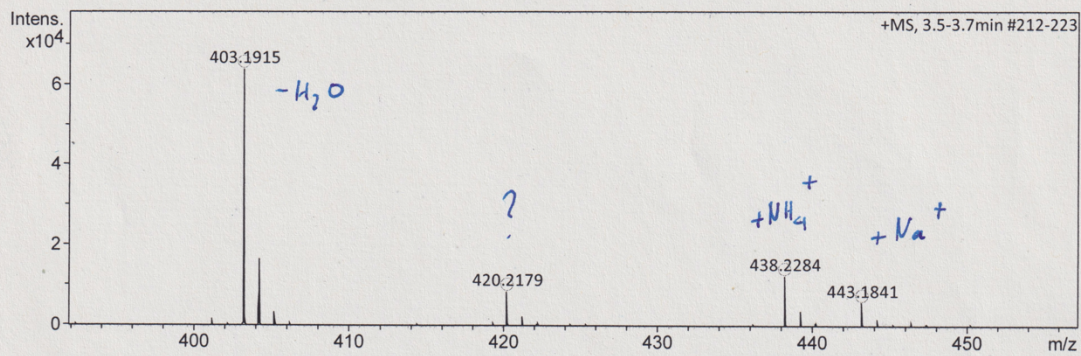


## 9. Spektroskopischer Anhang



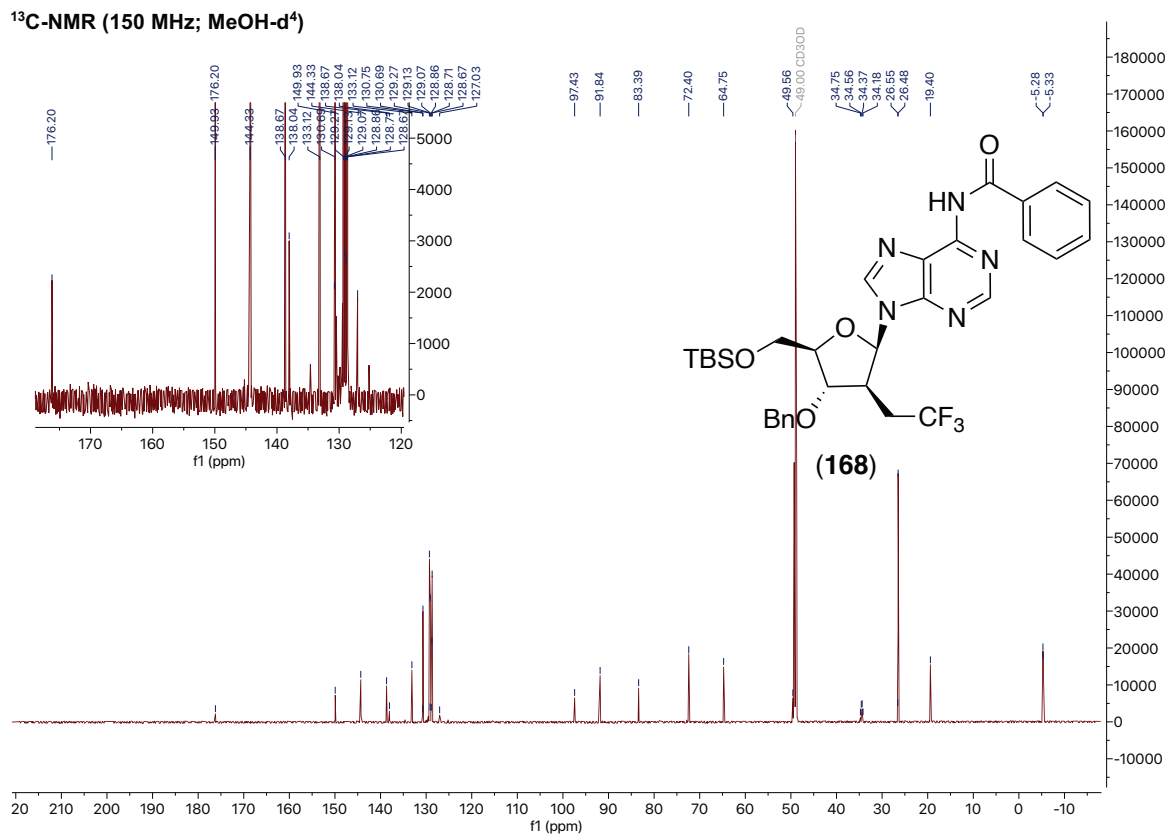
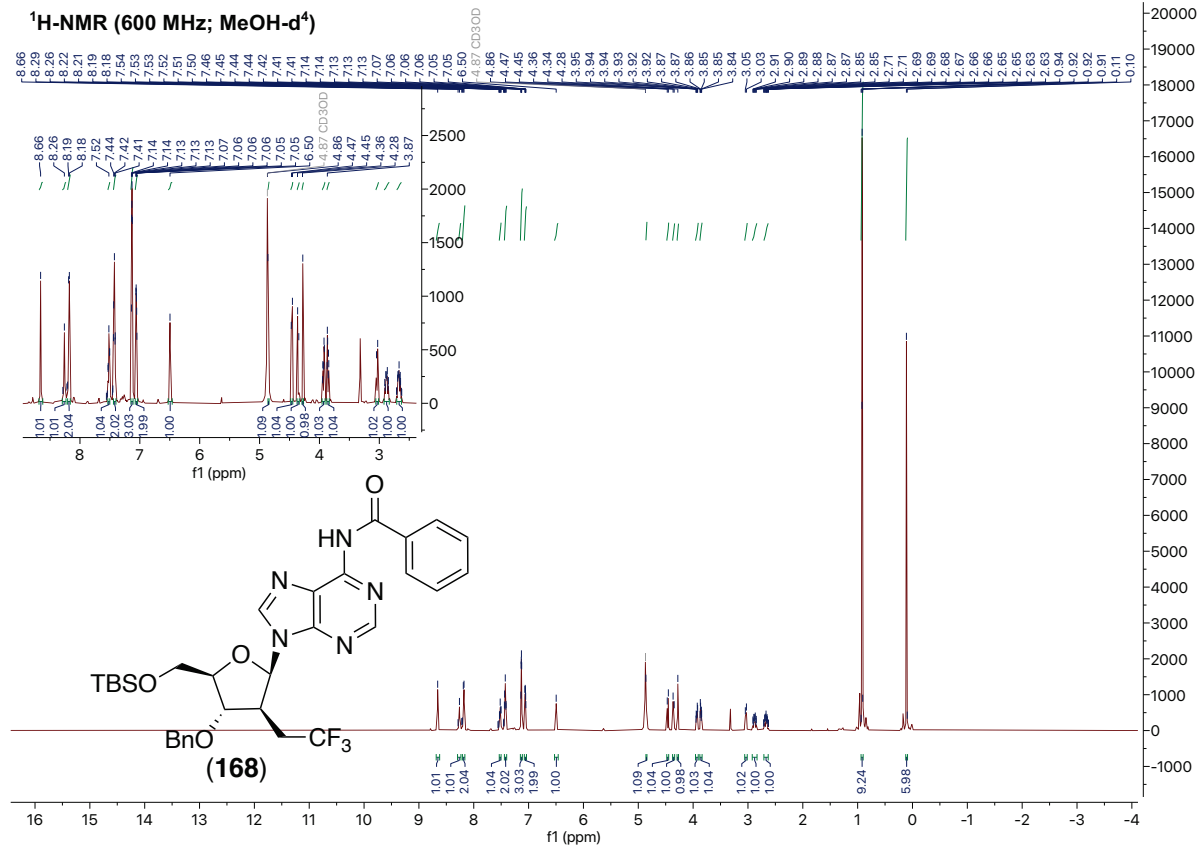
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



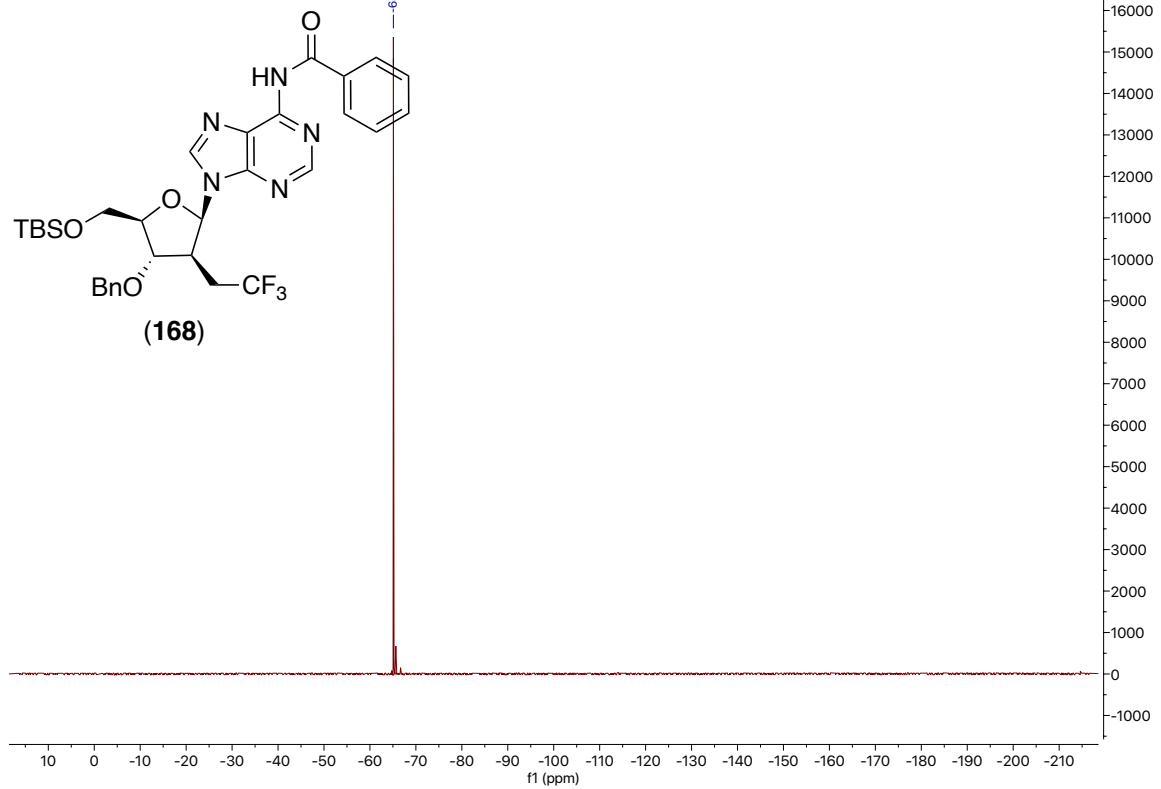
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
403.1915	1	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Si	403.1911	-1.0	12.1	1	100.00	5.5	even	ok
420.2179	1	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> Si	420.2176	-0.7	7.9	1	100.00	4.5	even	ok
438.2284	1	C <sub>20</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> Si	438.2282	-0.5	12.8	1	100.00	3.5	even	ok
443.1841	1	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> NaSi	443.1849	1.9	7.2	1	90.14	9.5	even	ok
	2	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> Si	443.1836	-1.1	10.6	2	100.00	4.5	even	ok

## 9. Spektroskopischer Anhang

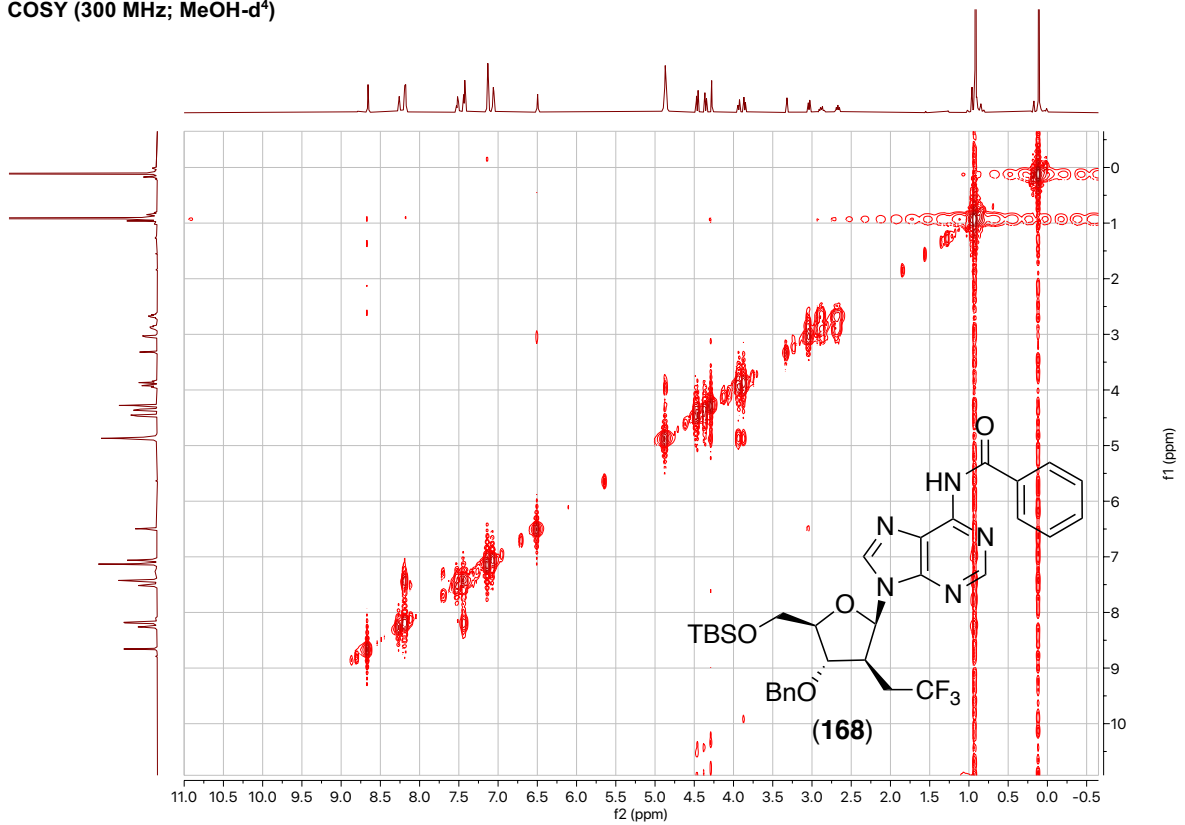


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)

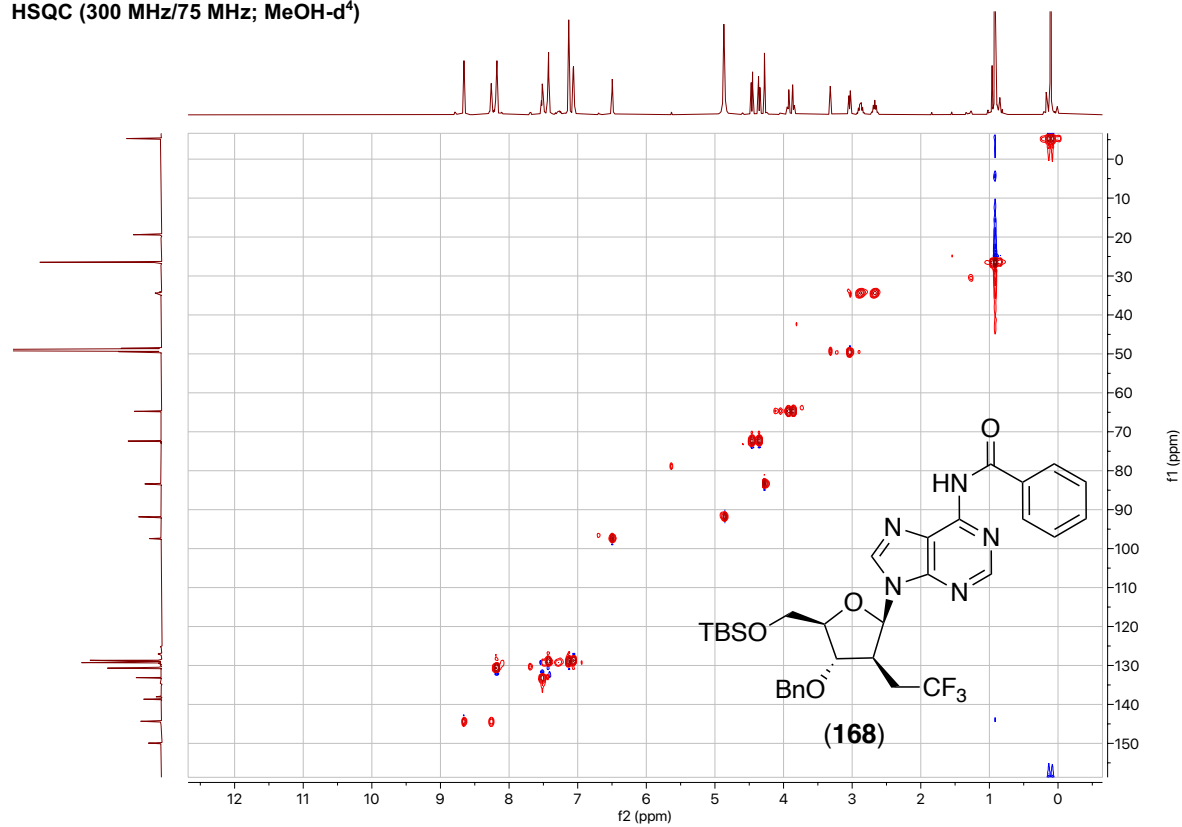


COSY (300 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)

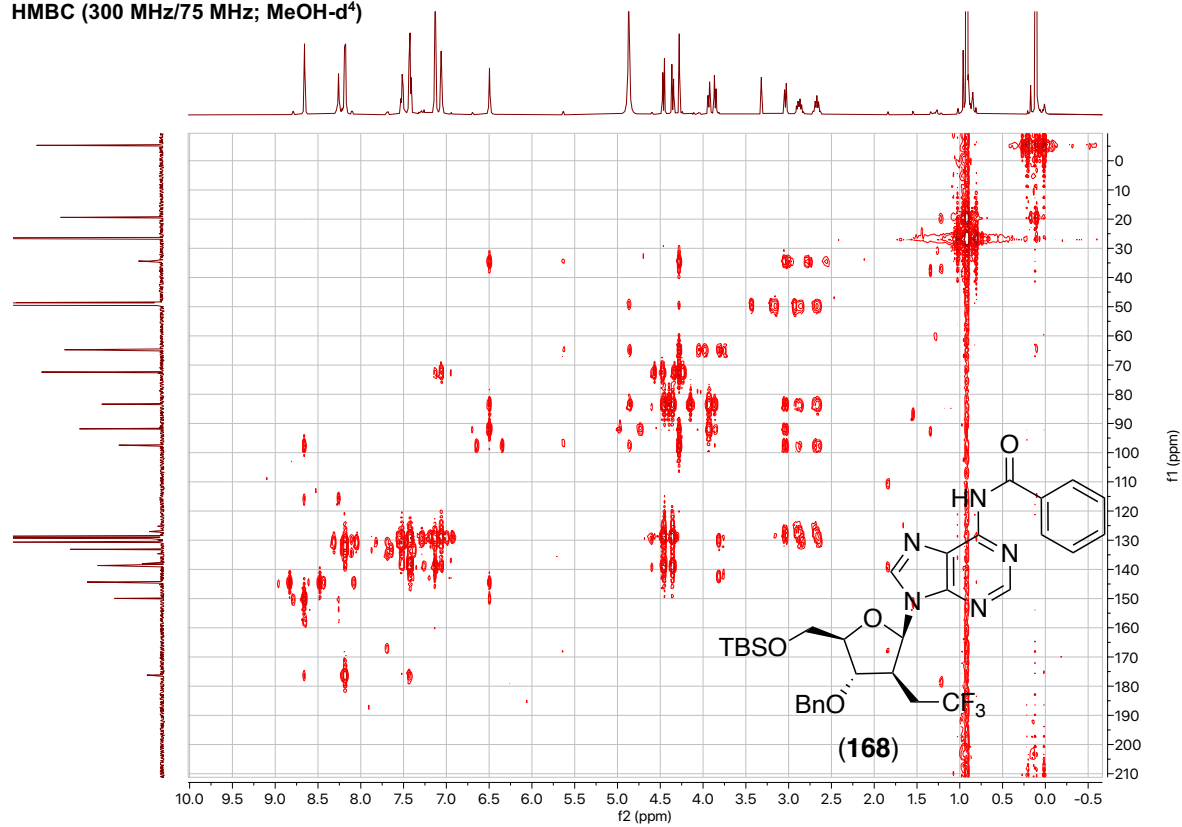


## 9. Spektroskopischer Anhang

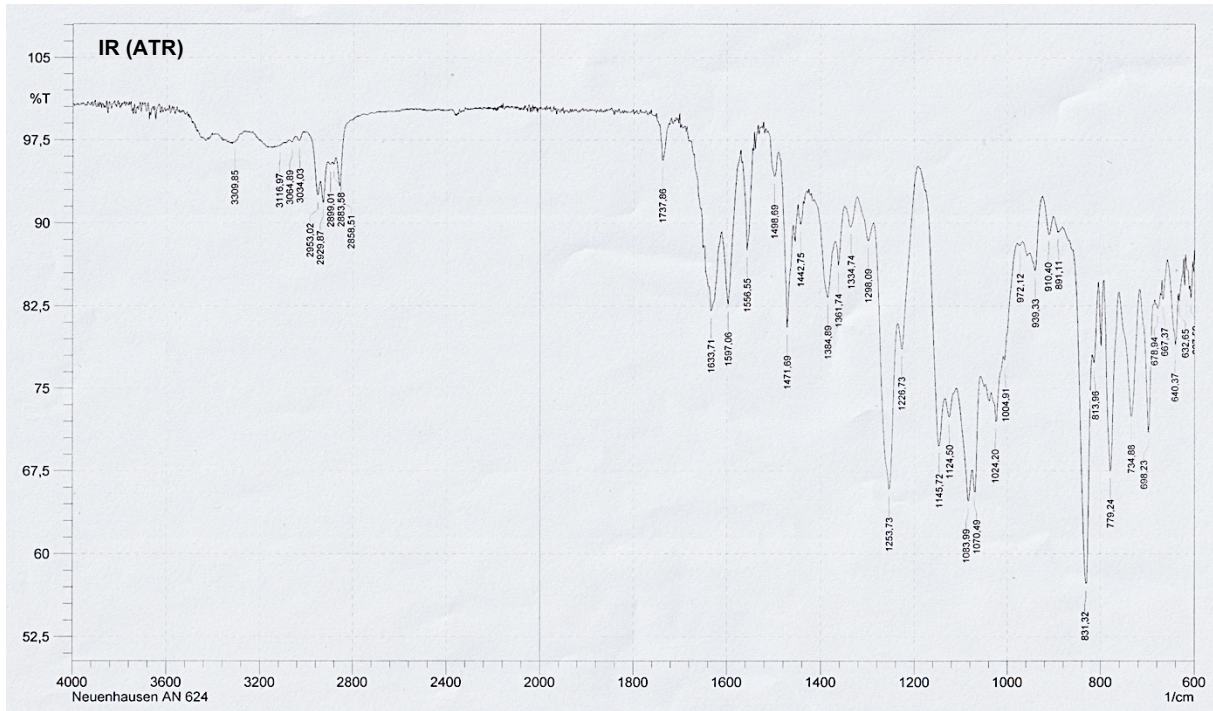
HSQC (300 MHz/75 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)



HMBC (300 MHz/75 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)

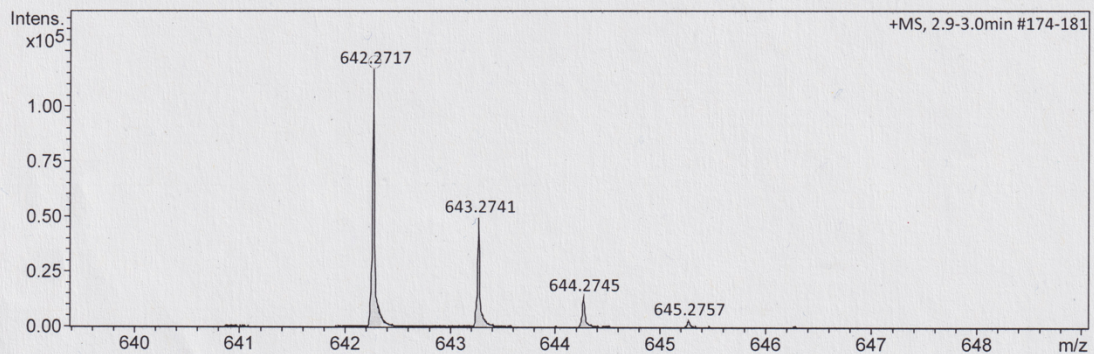


# 9. Spektroskopischer Anhang



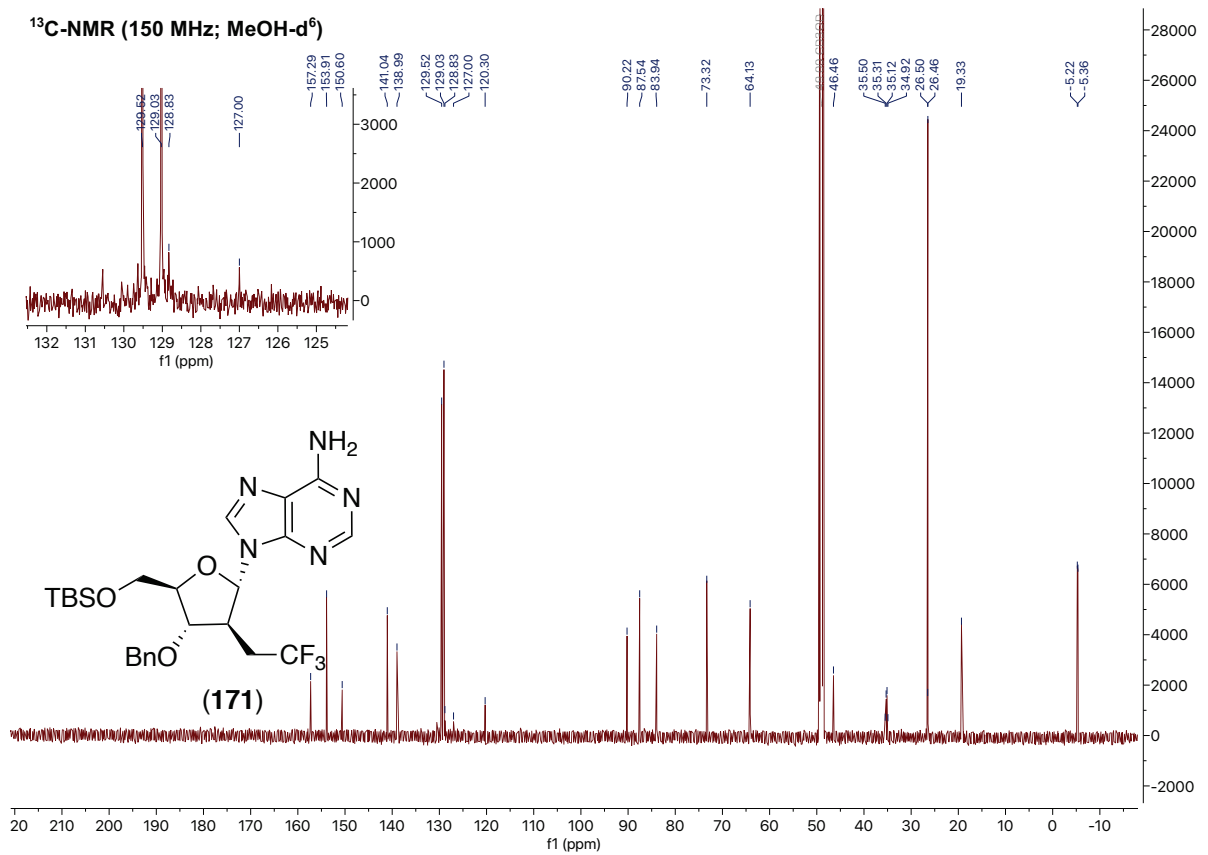
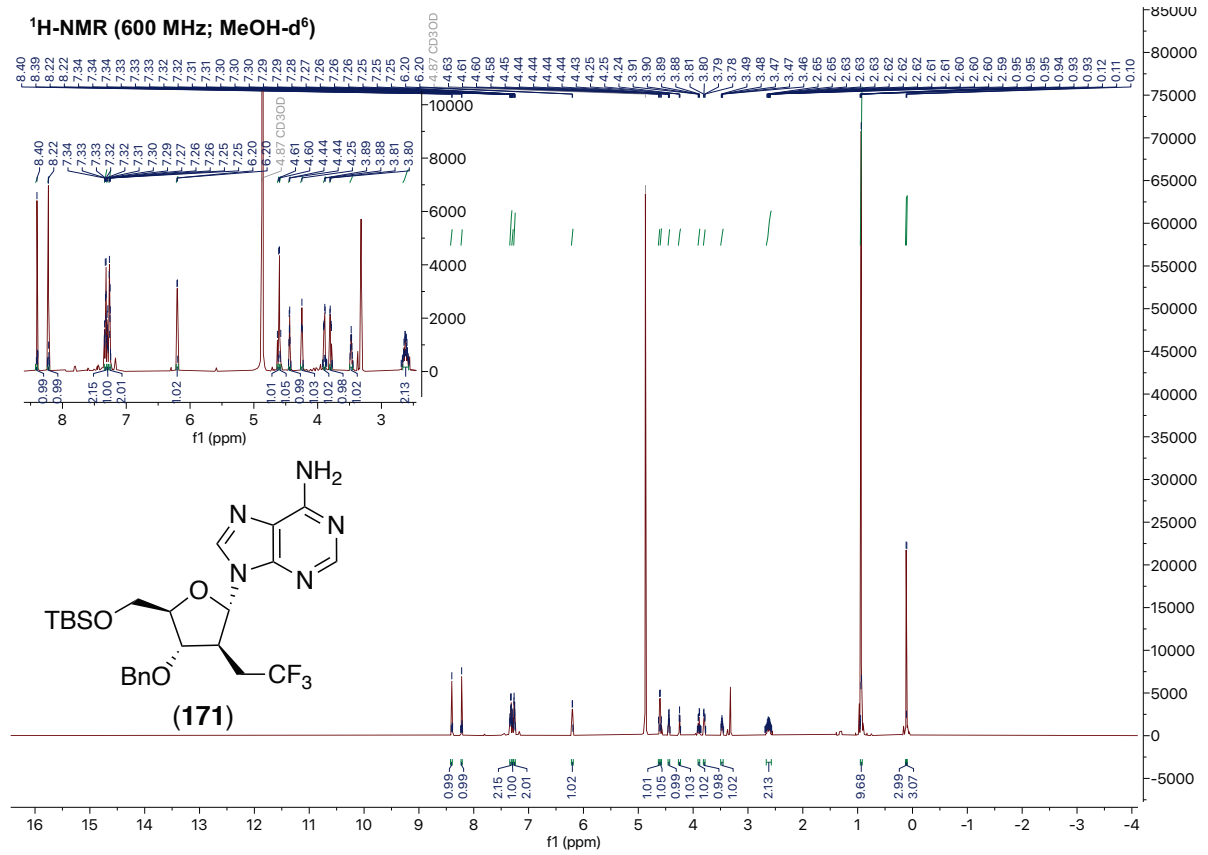
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

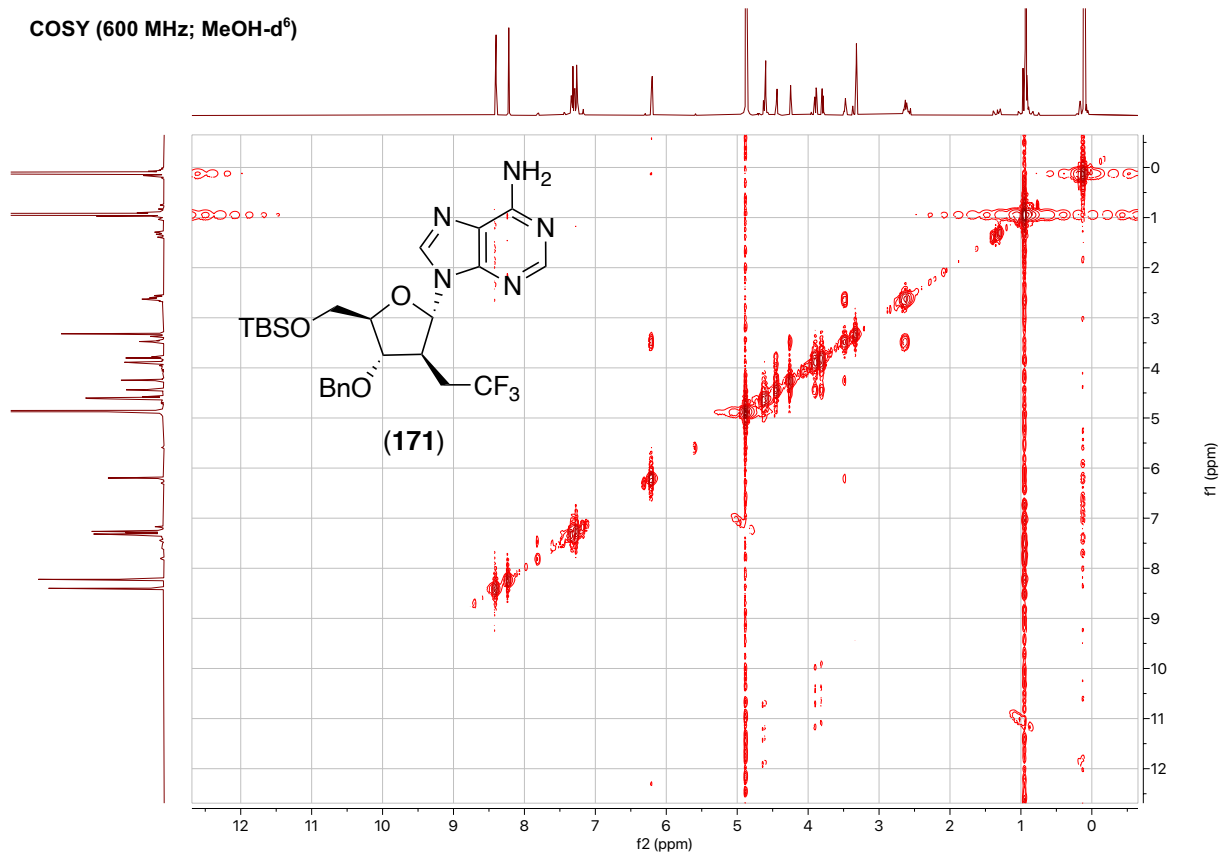
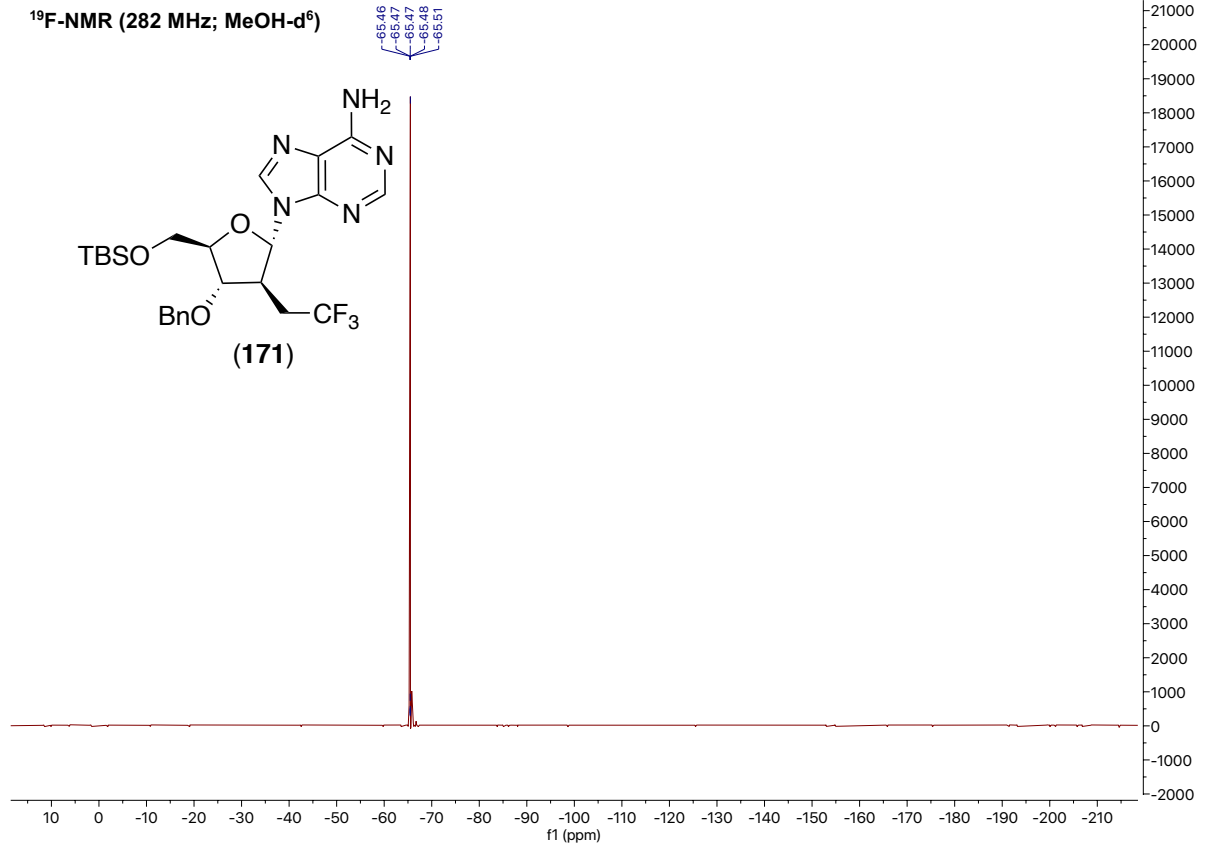


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
642.2717	1	C32H39F3N5O4Si	642.2718	0.2	4.0	1	100.00	15.5	even	ok
	2	C33H35F3N9Si	642.2731	2.3	11.2	2	42.95	20.5	even	ok
	3	C31H43F3NO8Si	642.2705	-1.9	13.6	3	48.44	10.5	even	ok

# 9. Spektroskopischer Anhang

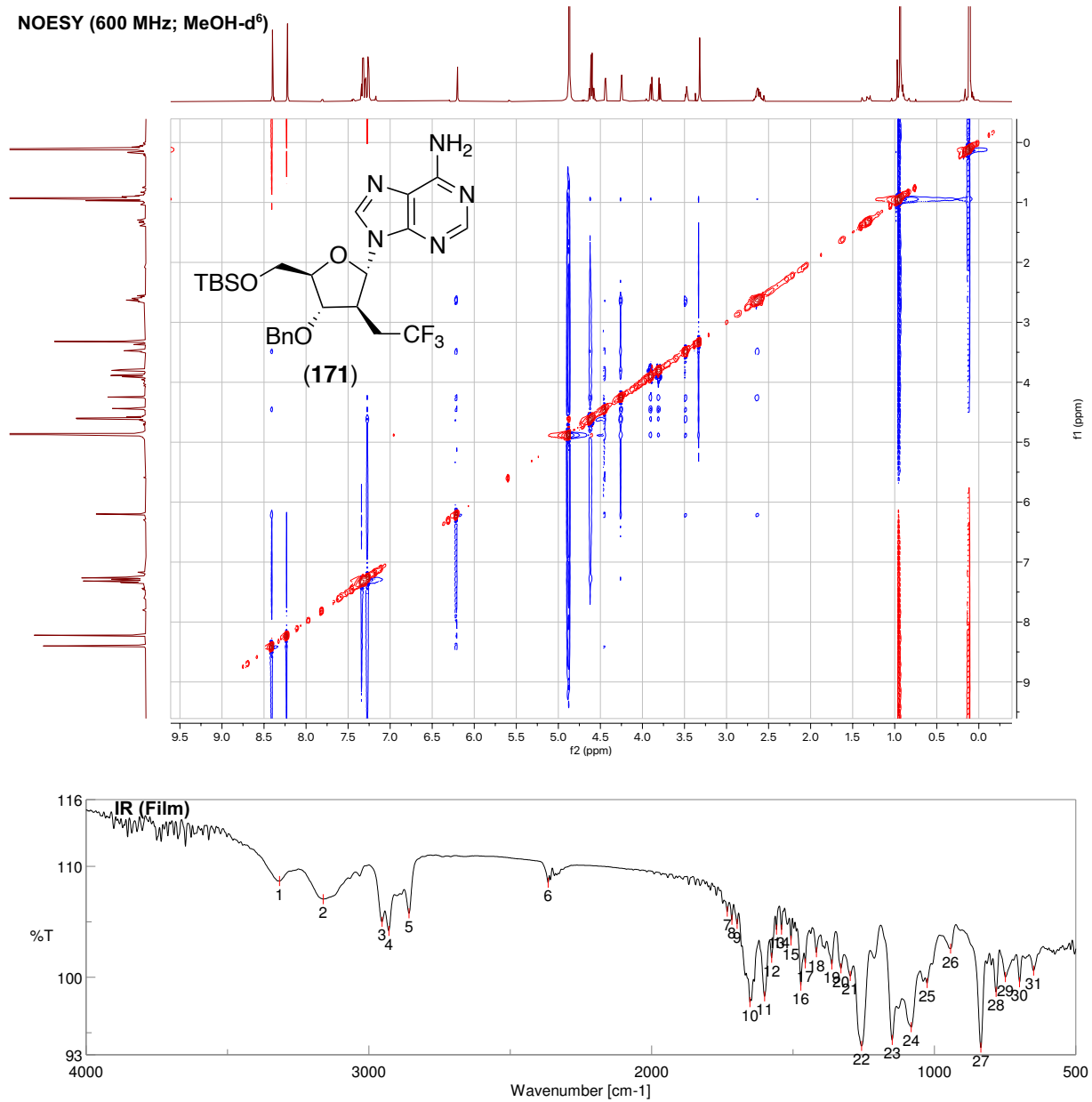


# 9. Spektroskopischer Anhang

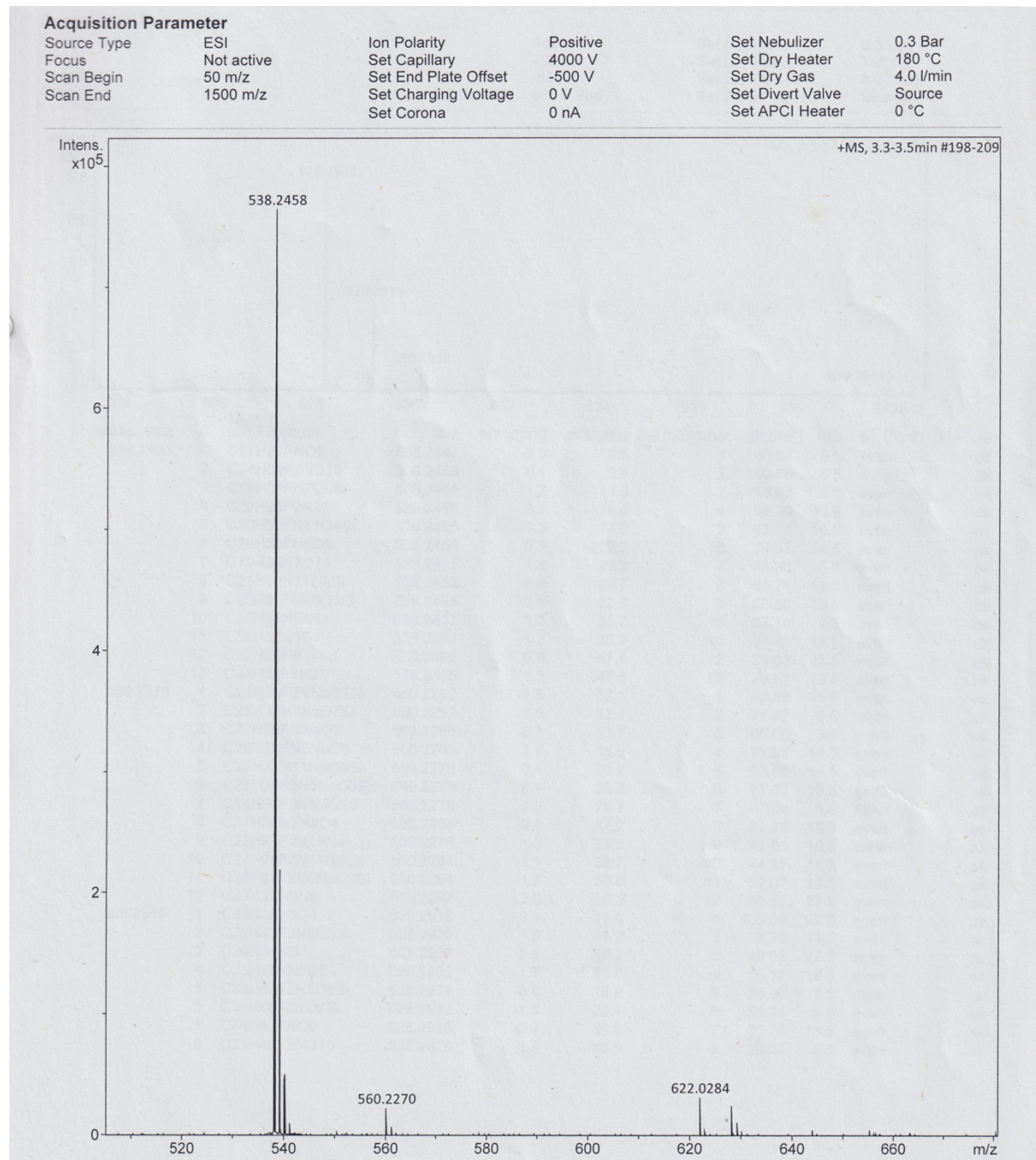




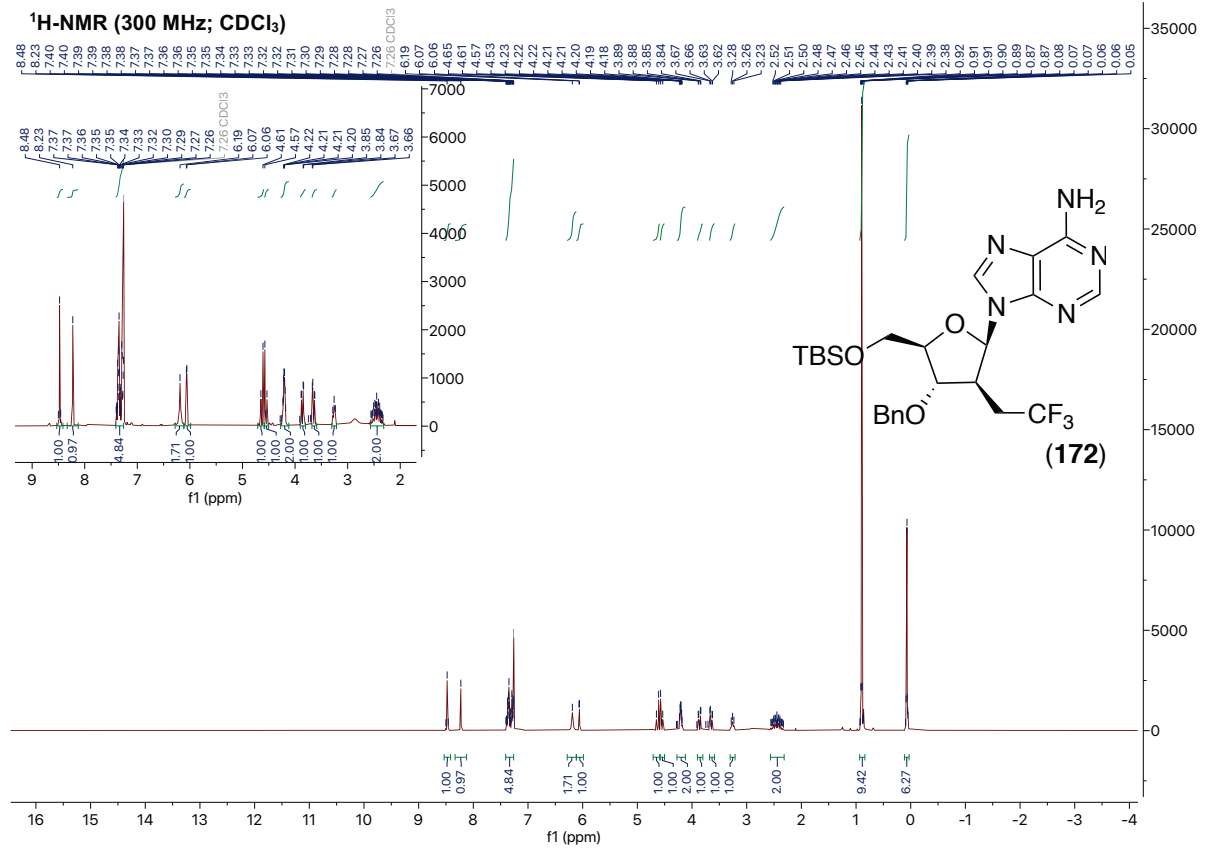
## 9. Spektroskopischer Anhang



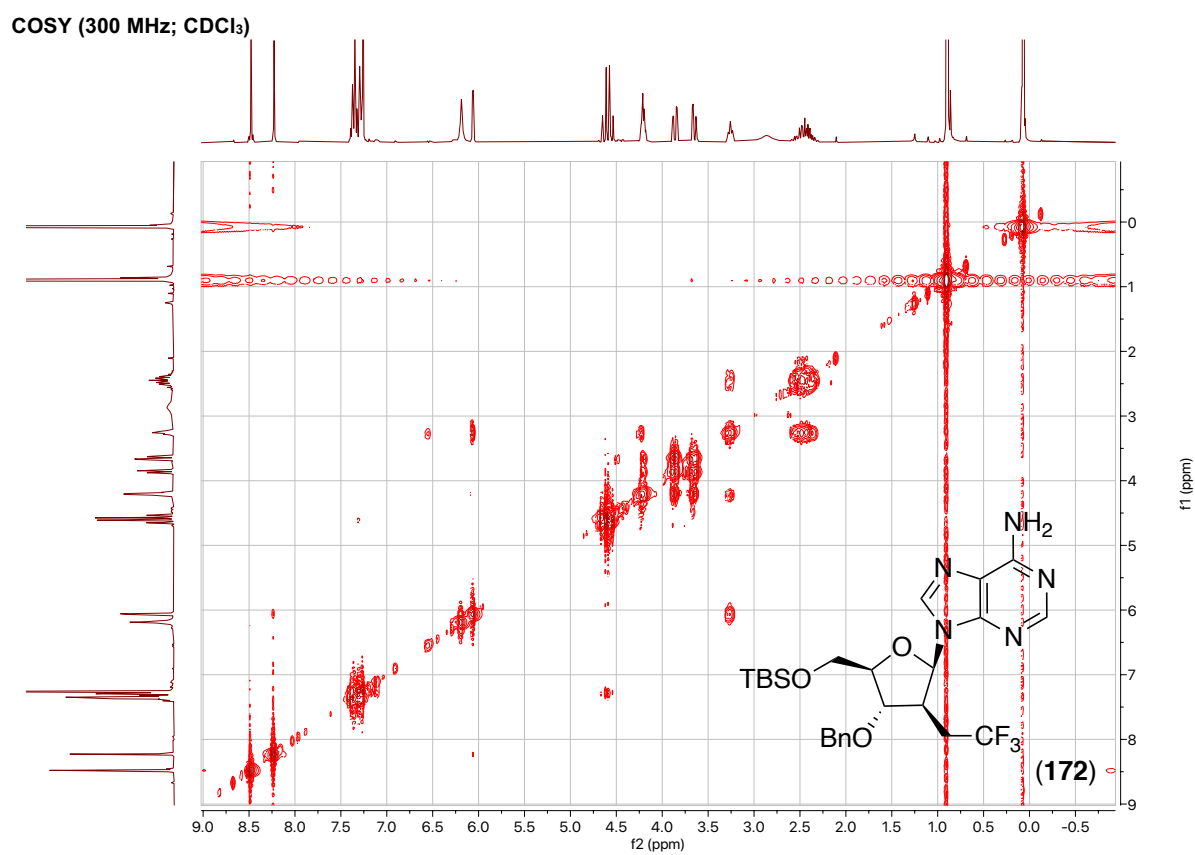
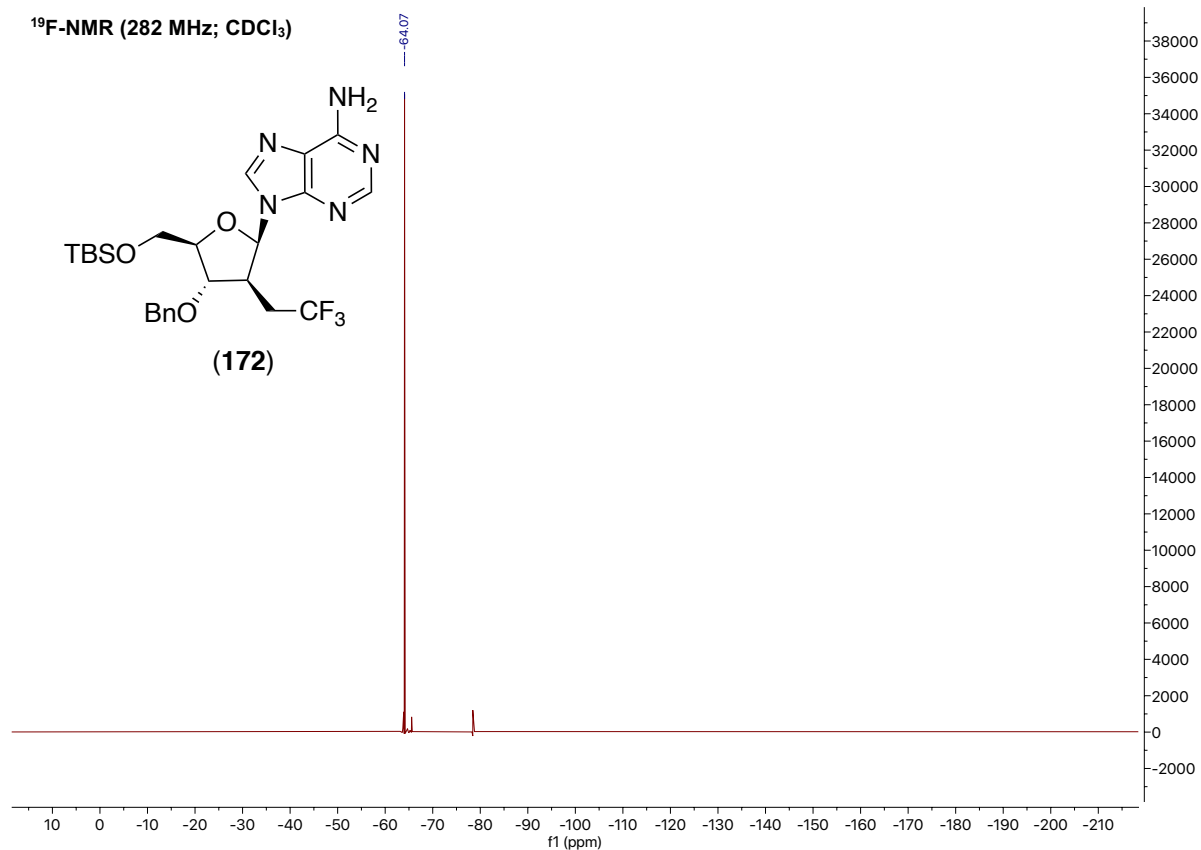
## 9. Spektroskopischer Anhang



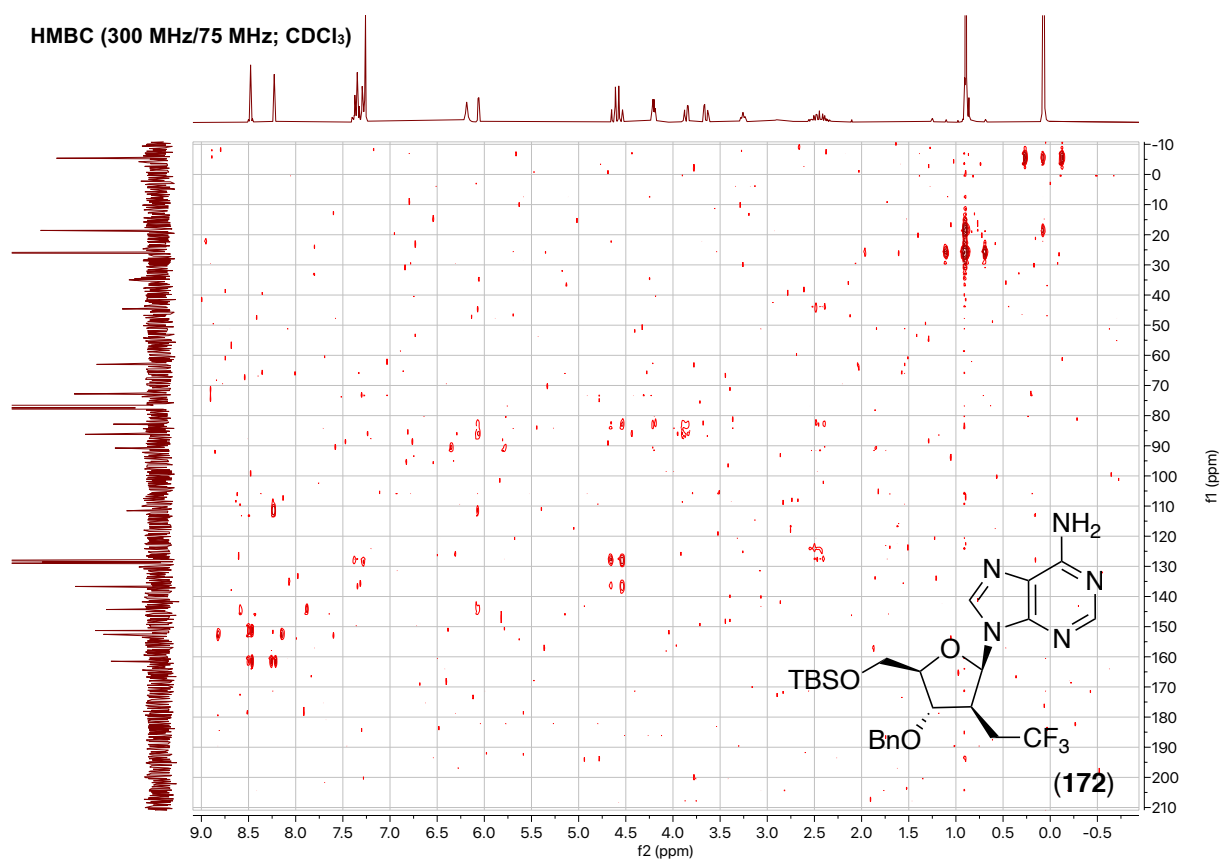
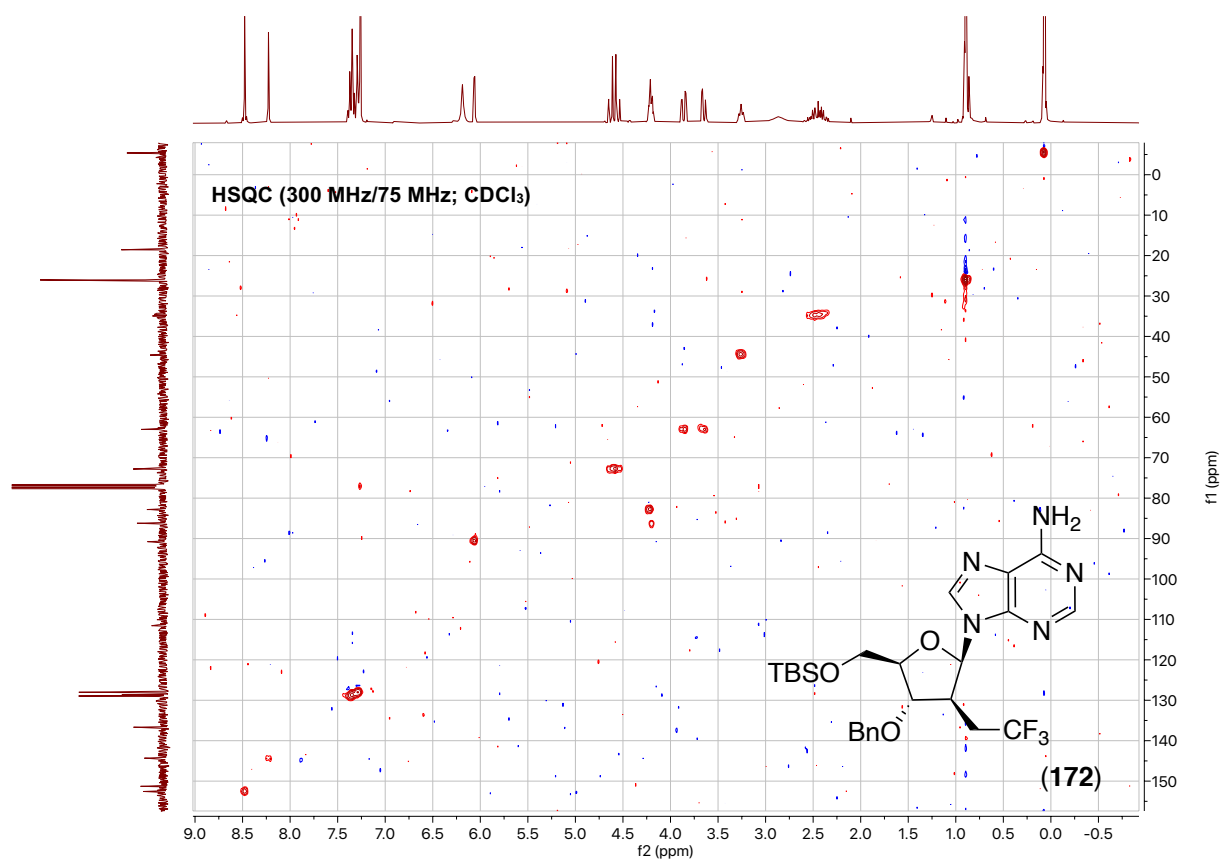
# 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

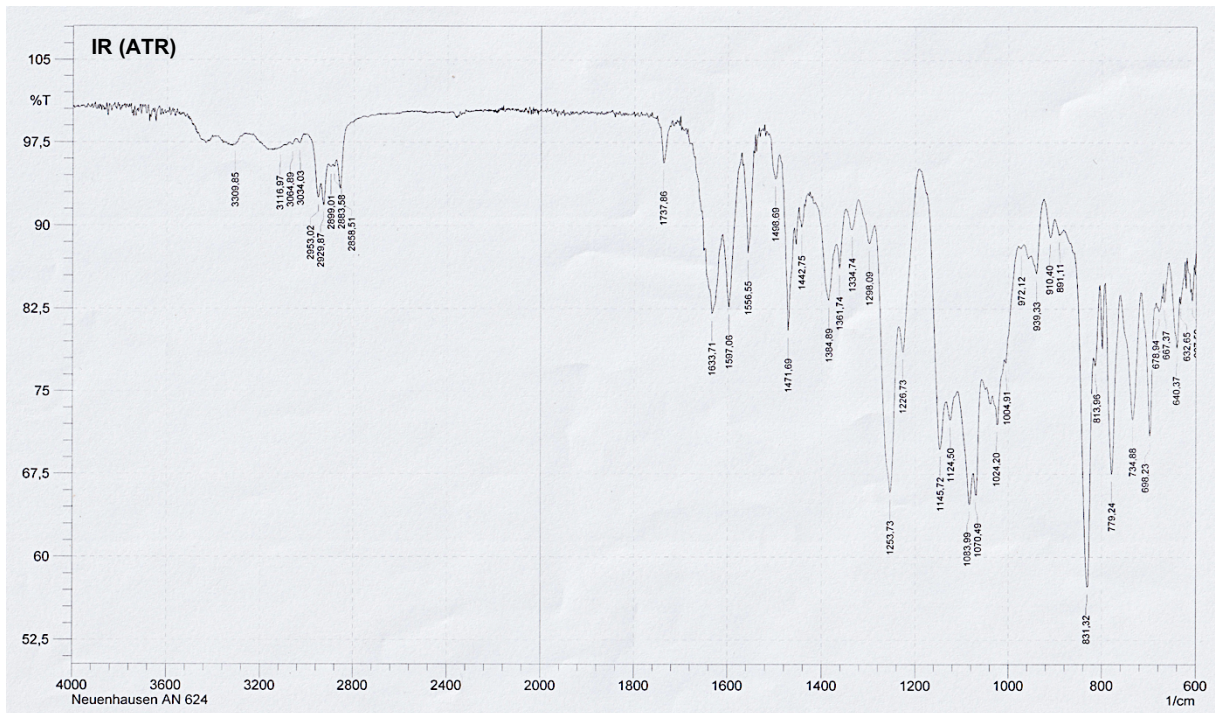
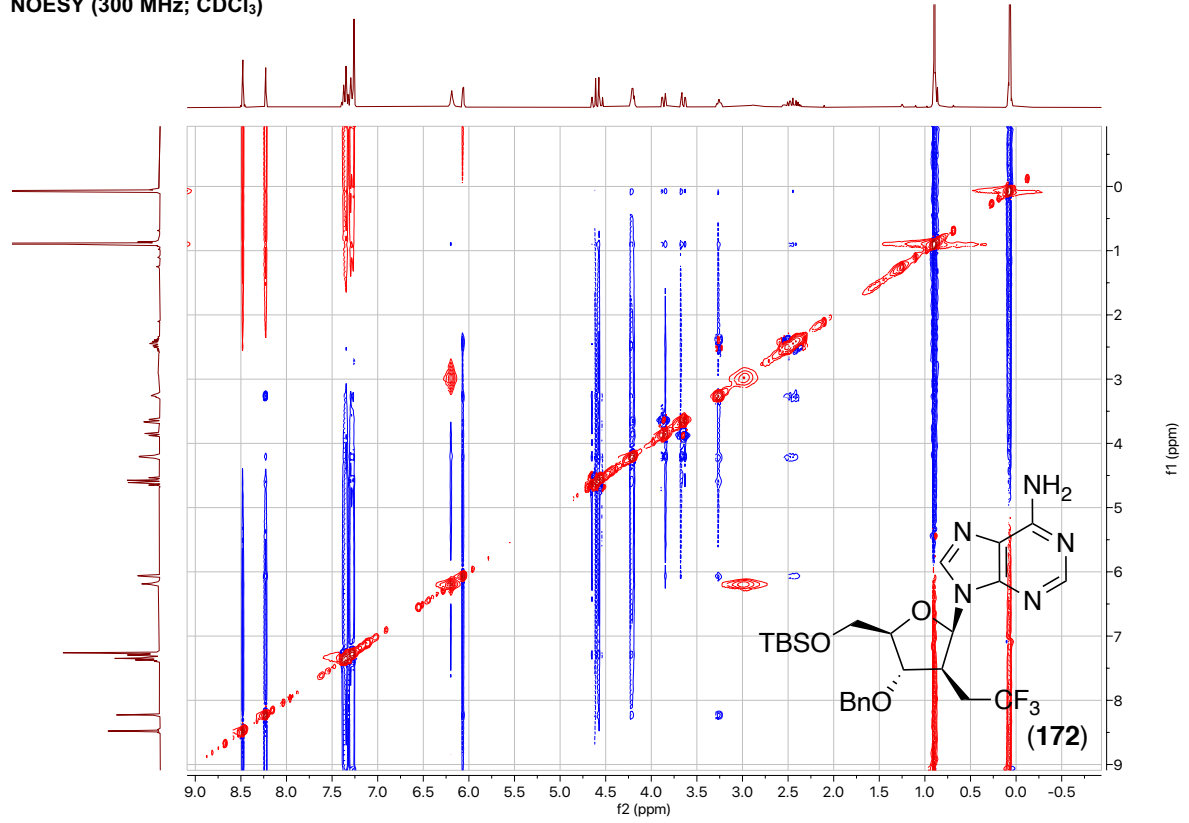


## 9. Spektroskopischer Anhang

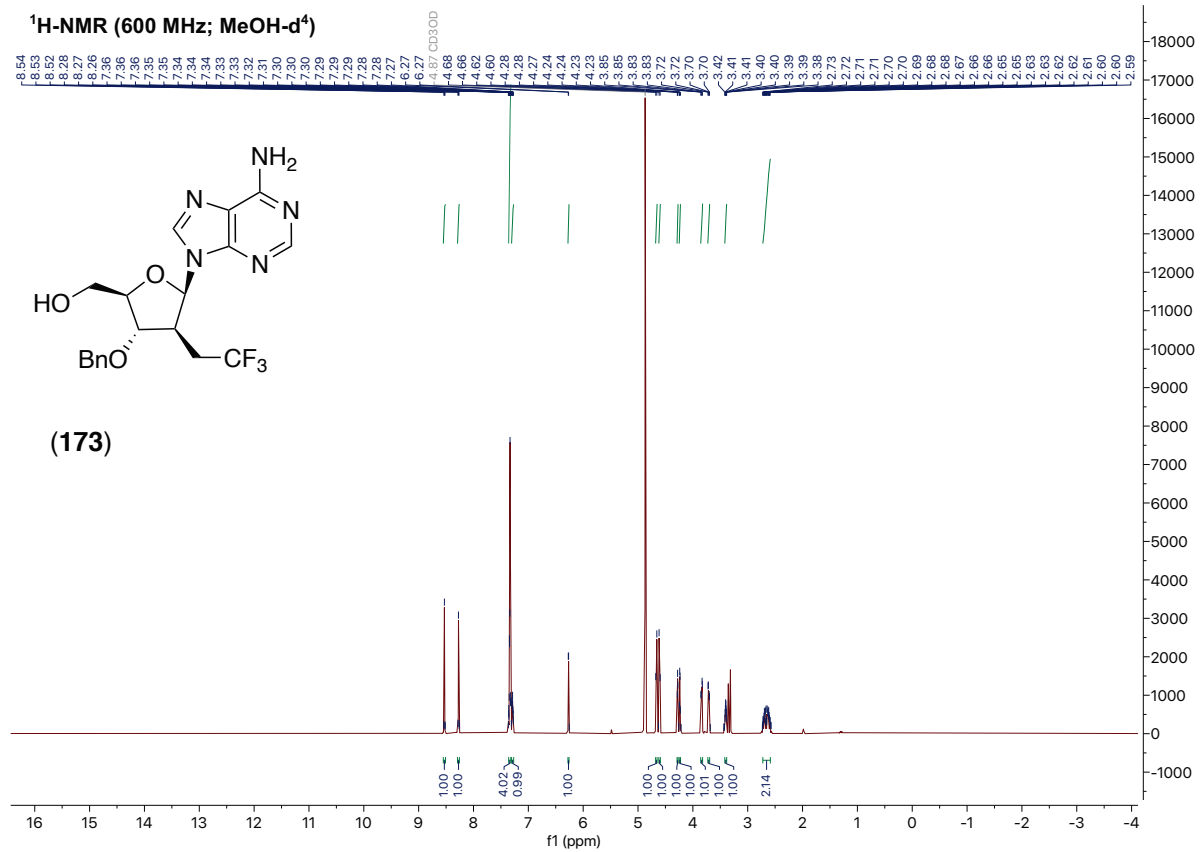
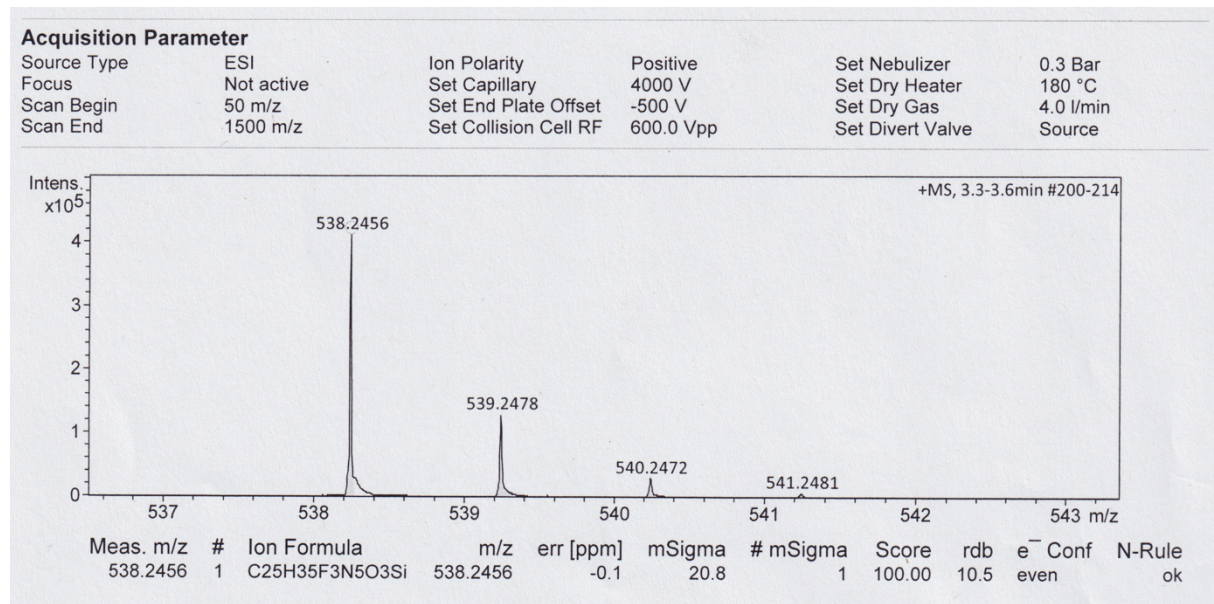


## 9. Spektroskopischer Anhang

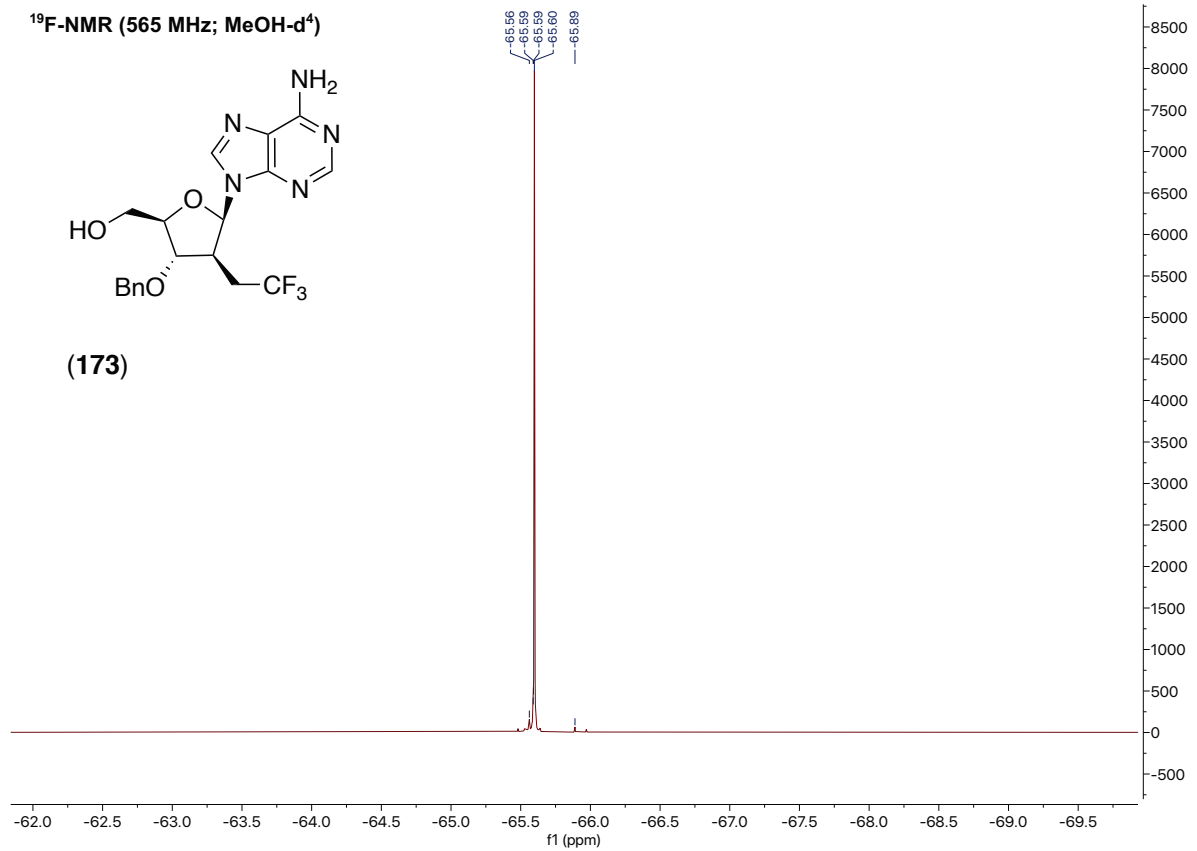
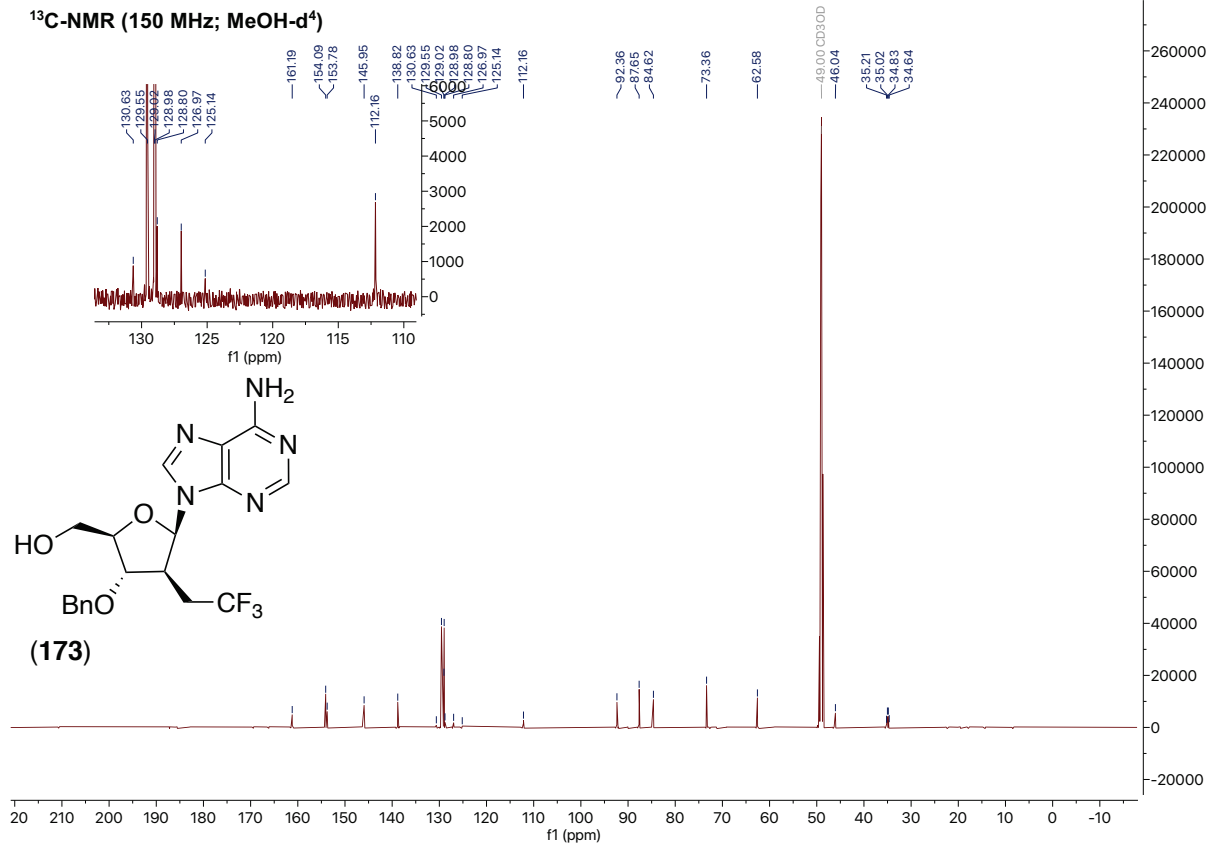
NOESY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



## 9. Spektroskopischer Anhang

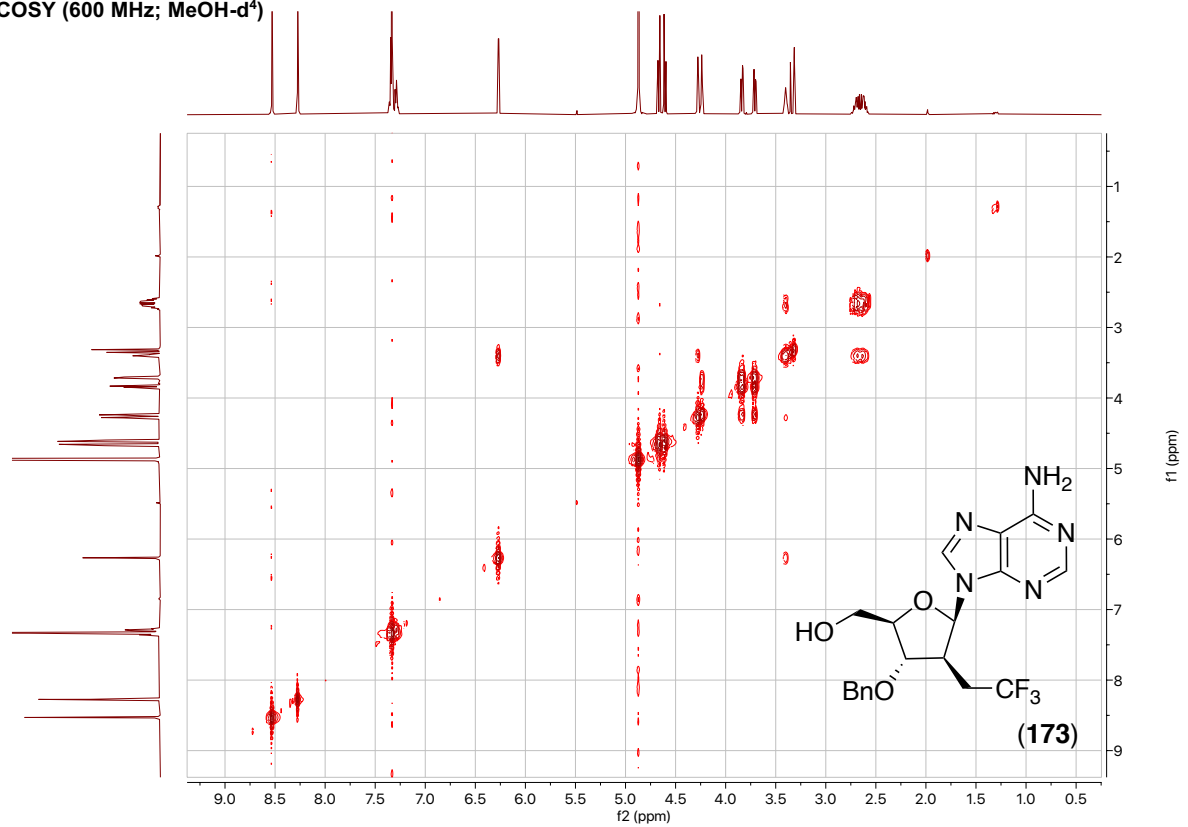


## 9. Spektroskopischer Anhang

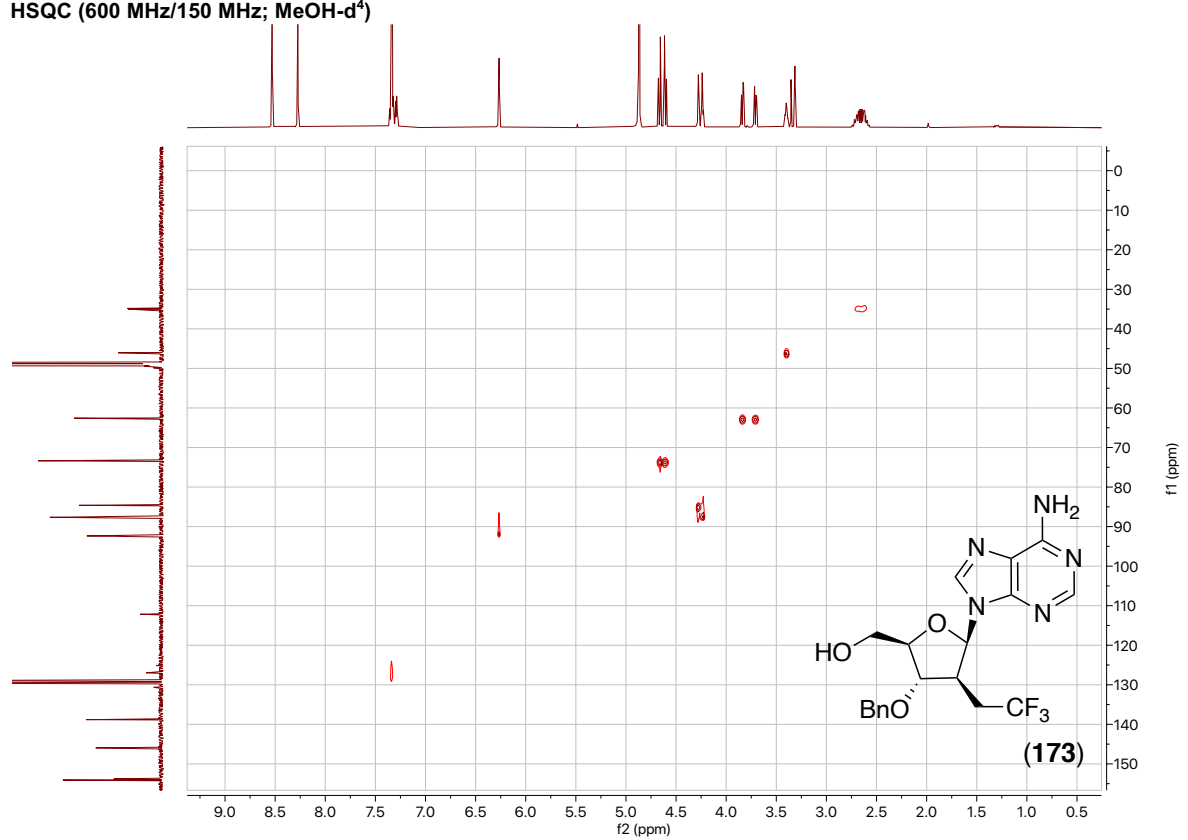


## 9. Spektroskopischer Anhang

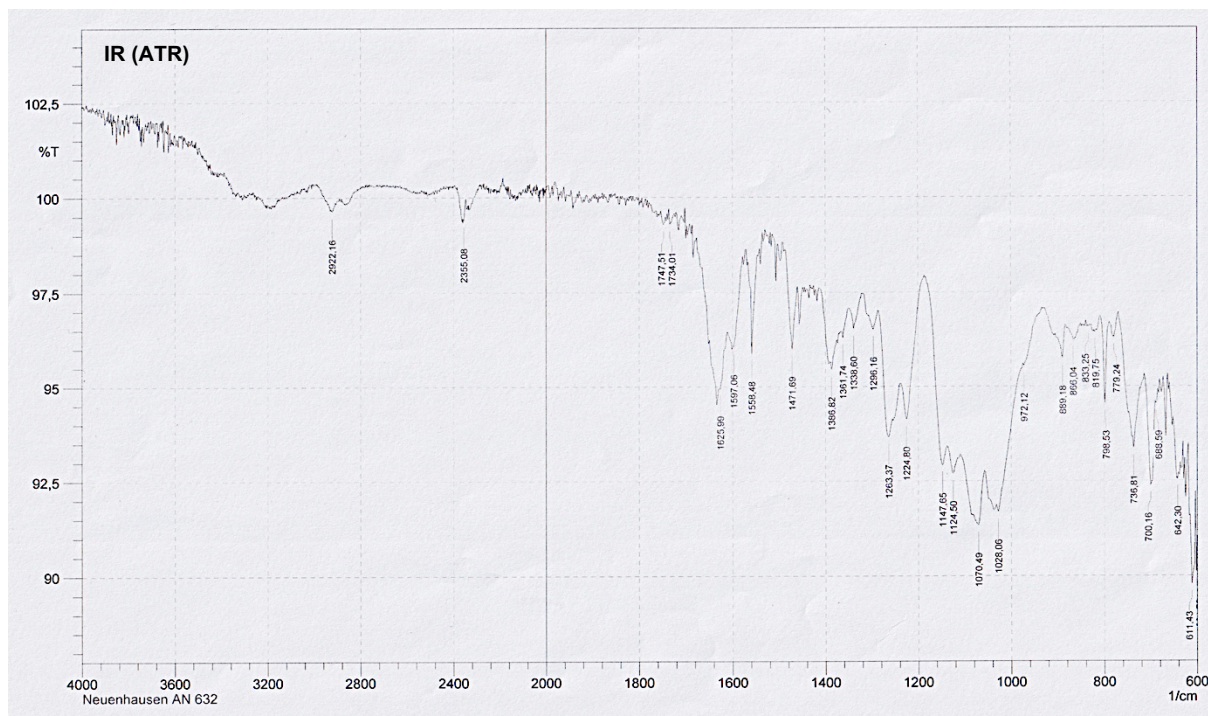
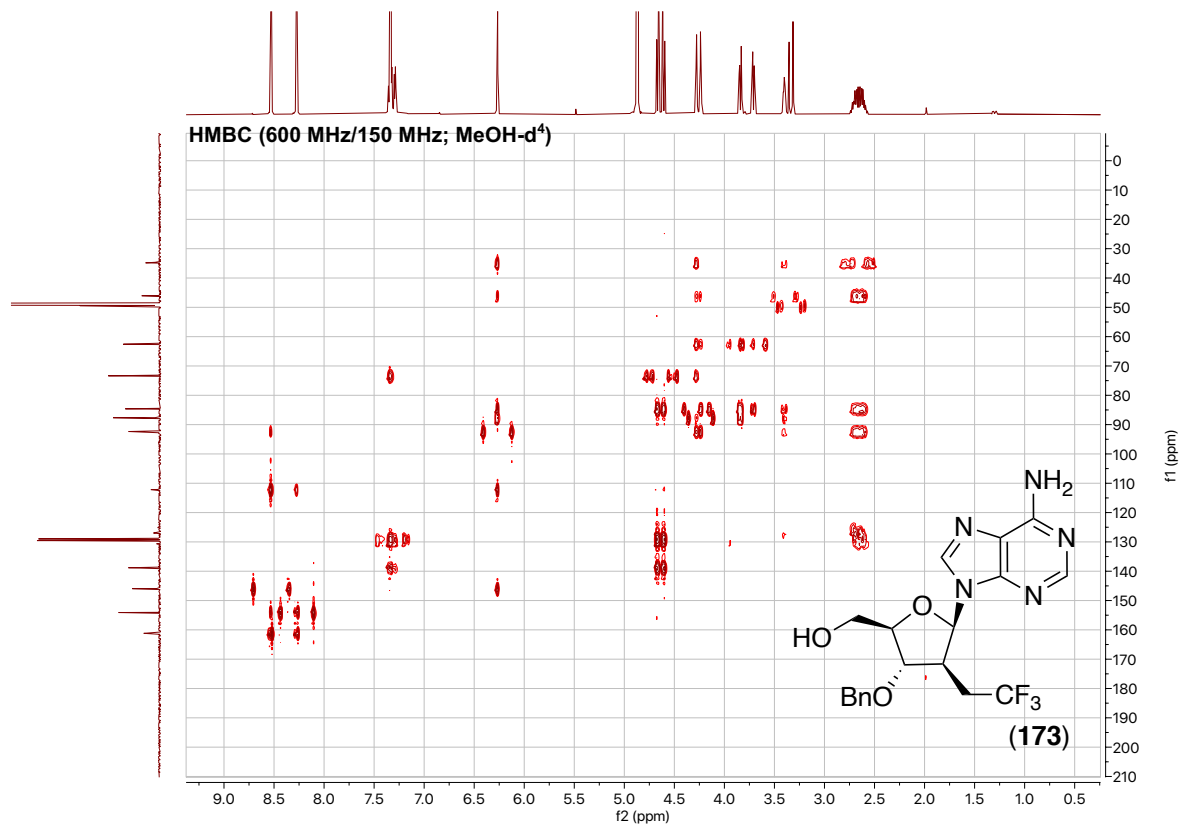
COSY (600 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)



HSQC (600 MHz/150 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)



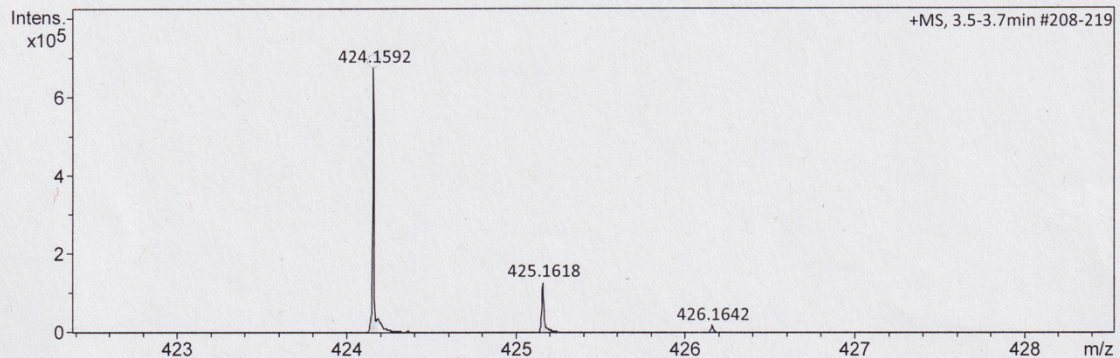
## 9. Spektroskopischer Anhang



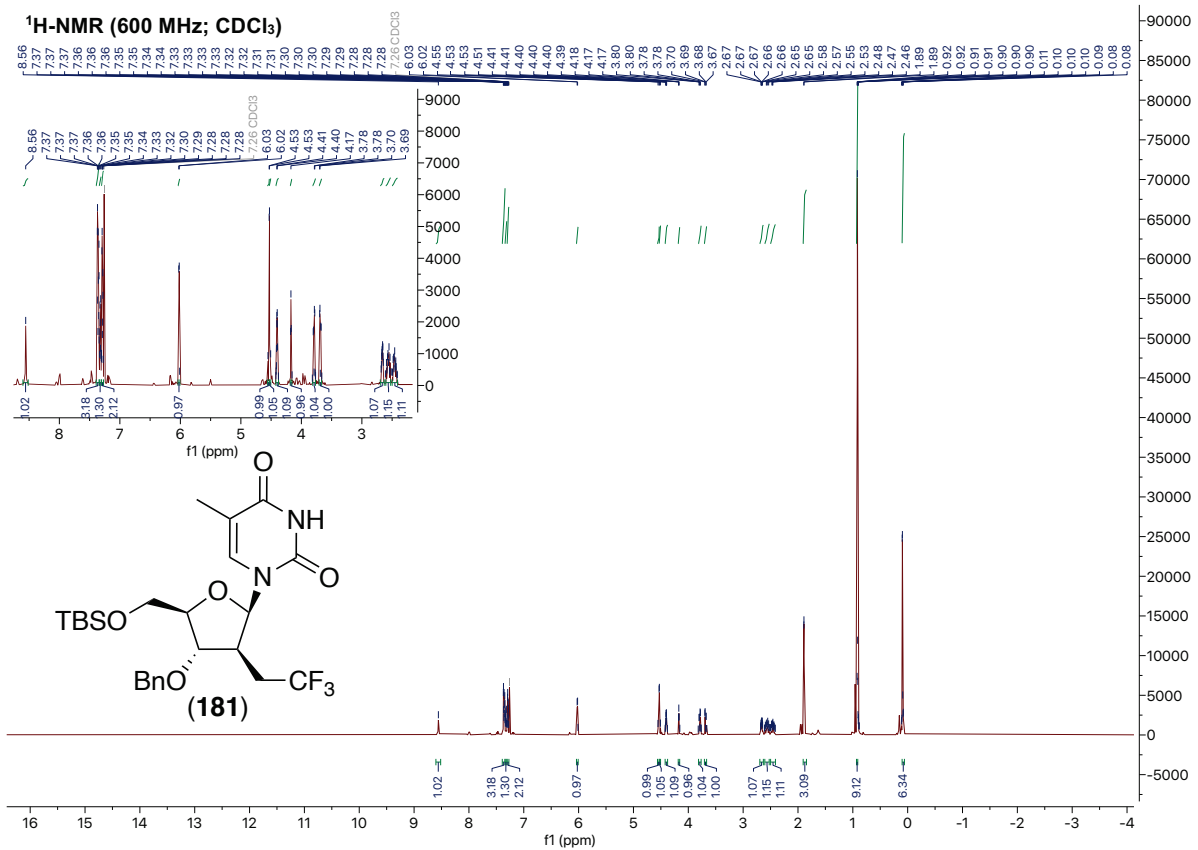
## 9. Spektroskopischer Anhang

### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

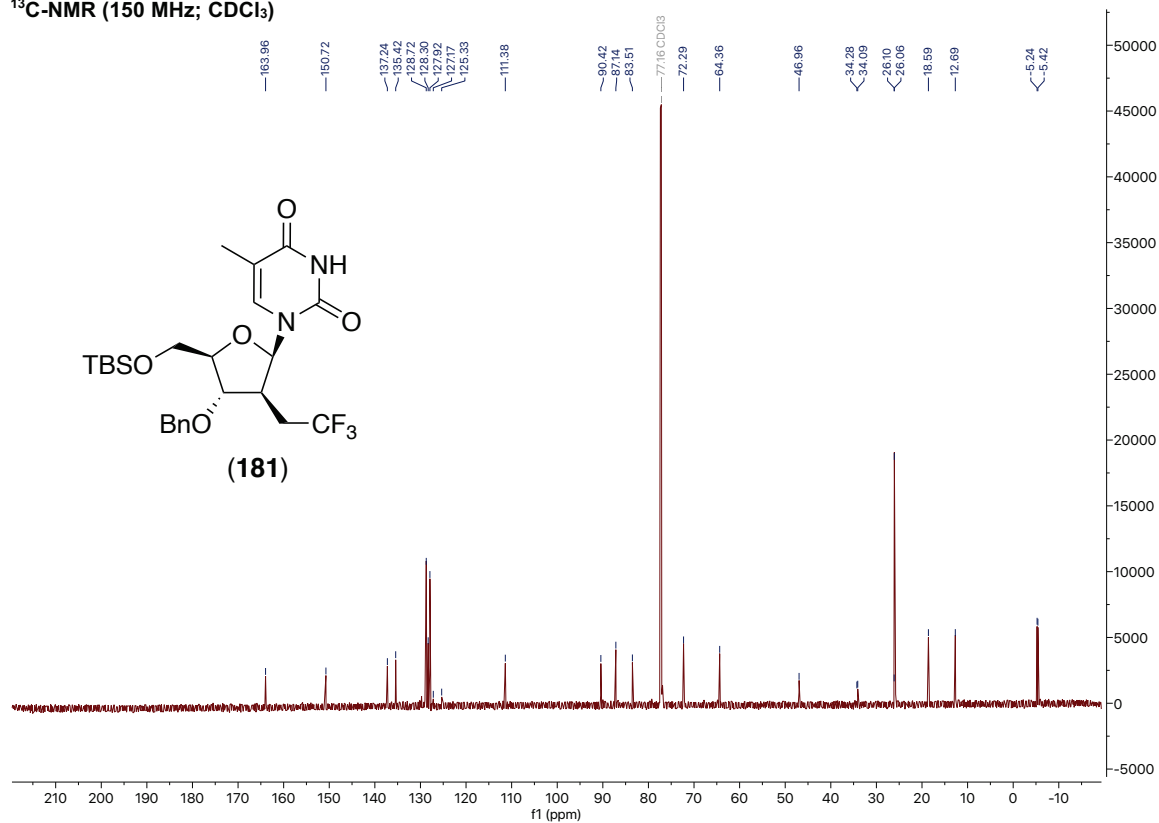


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
424.1592	1	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	424.1591	-0.3	21.9	1	100.00	10.5	even	ok

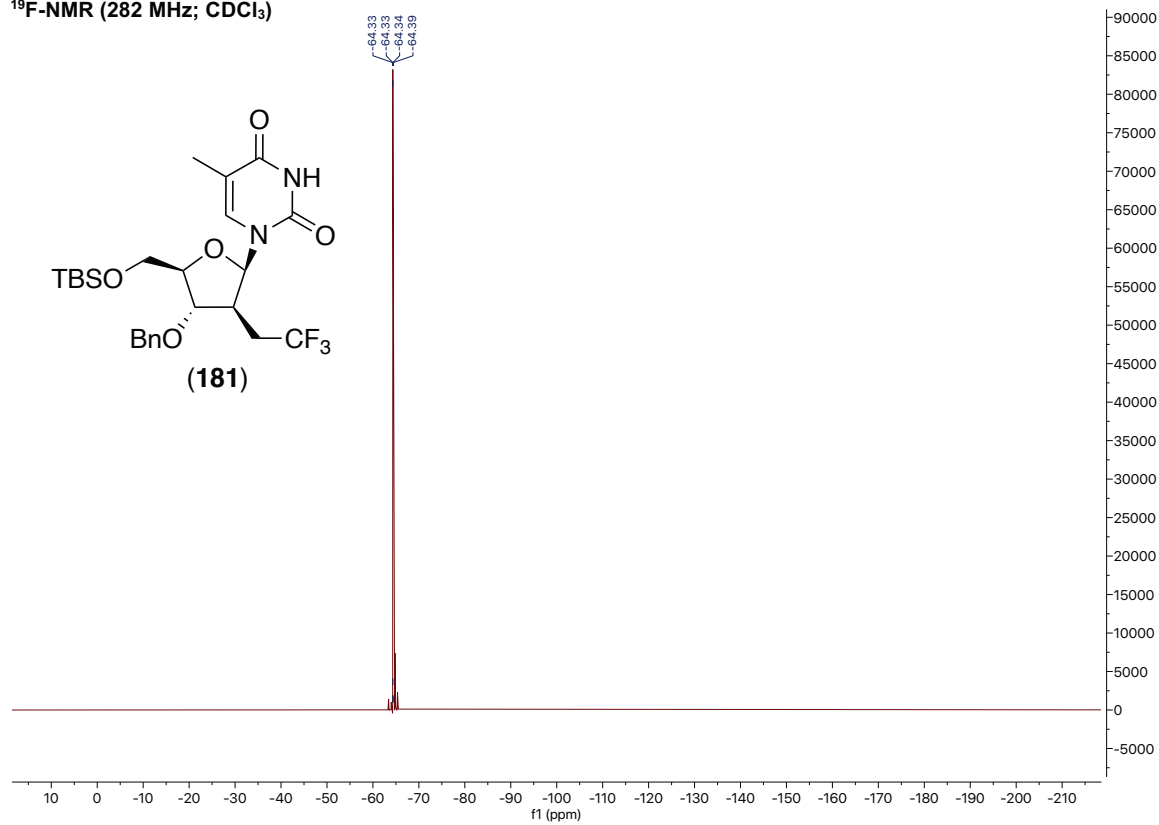


## 9. Spektroskopischer Anhang

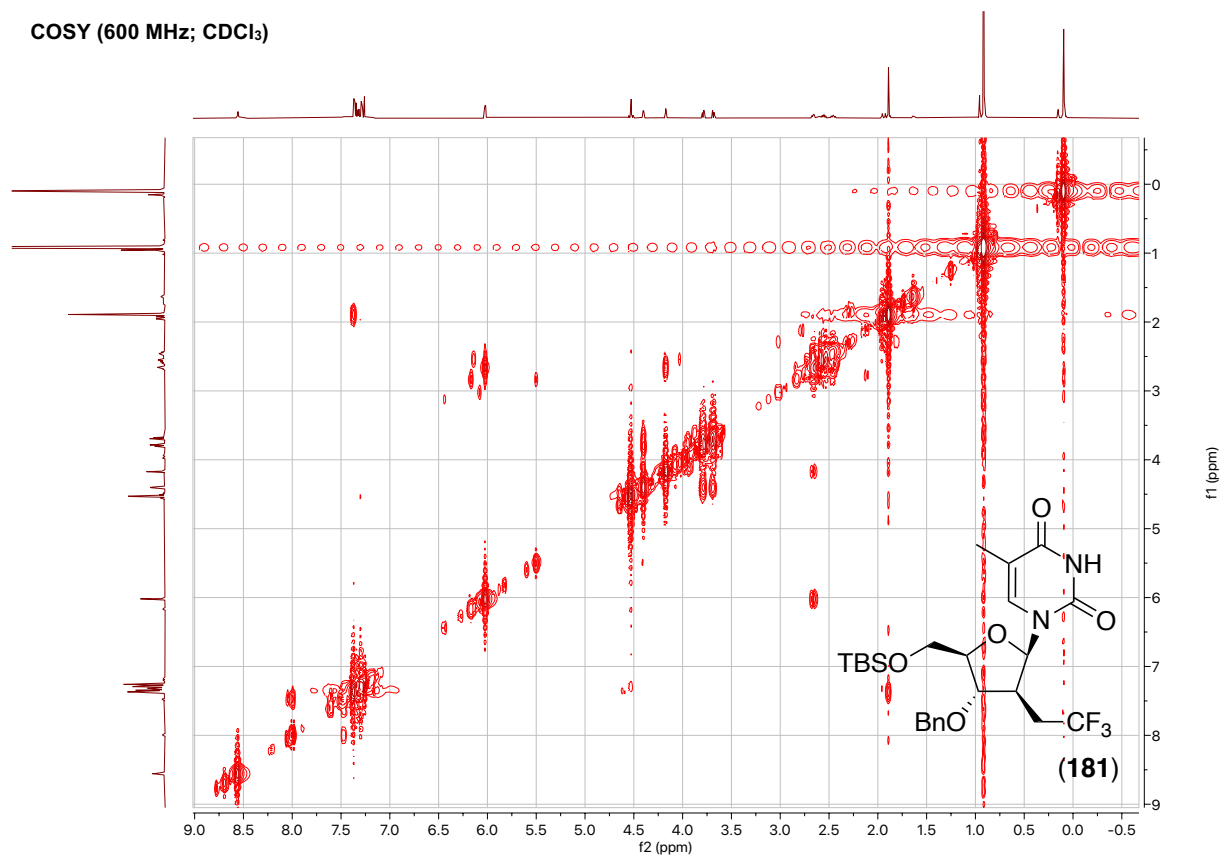
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



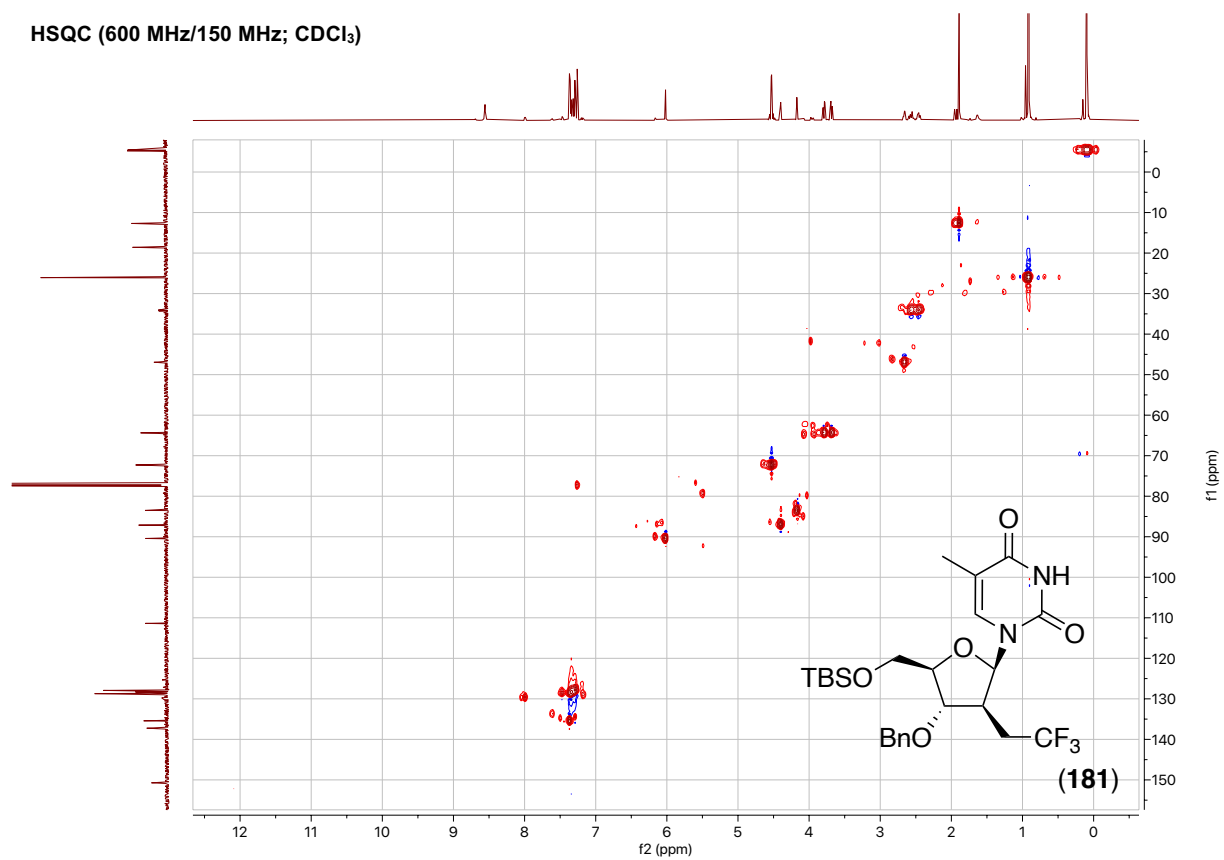
<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



COSY (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

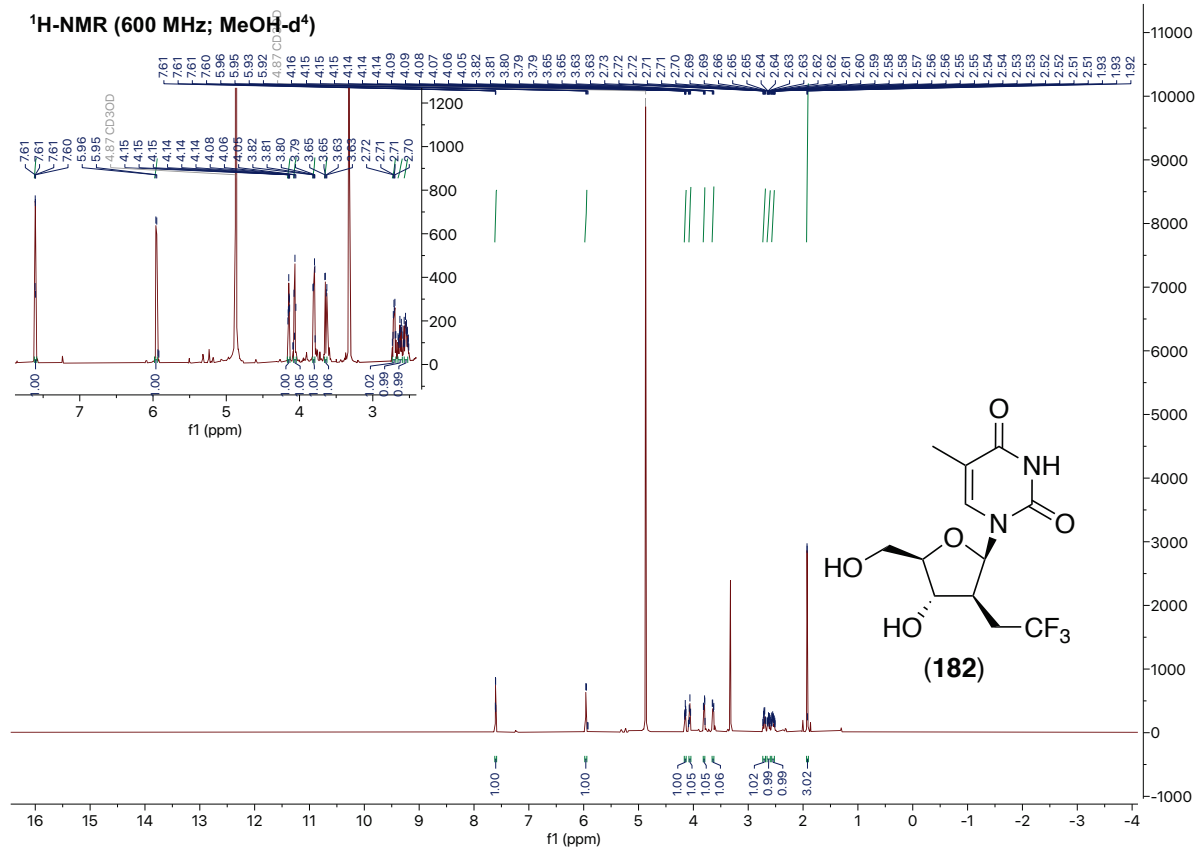
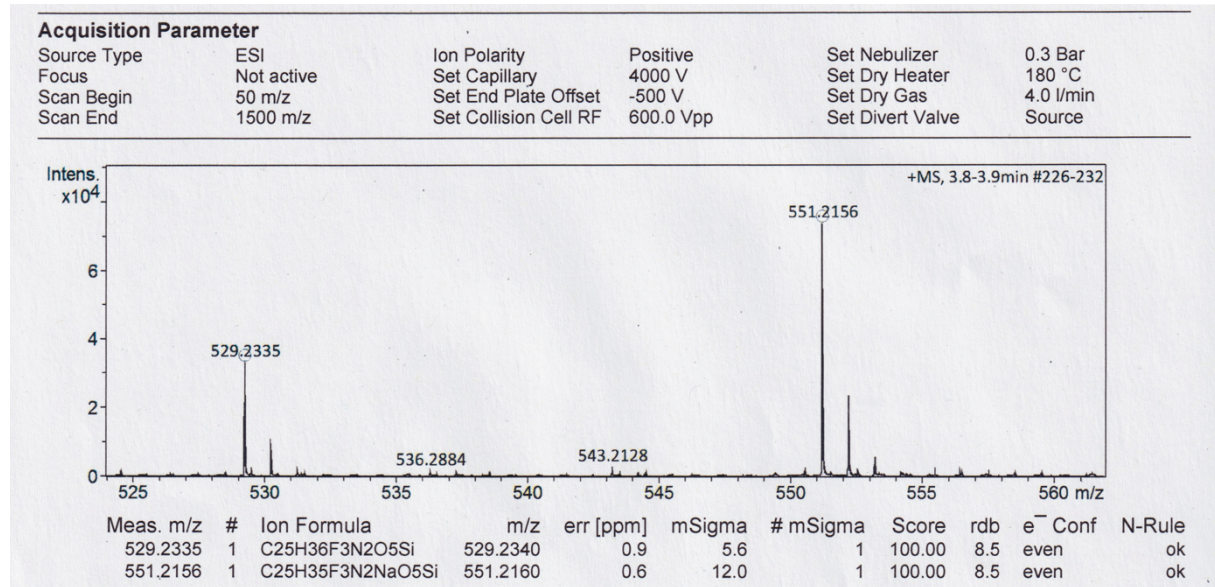


HSQC (600 MHz/150 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

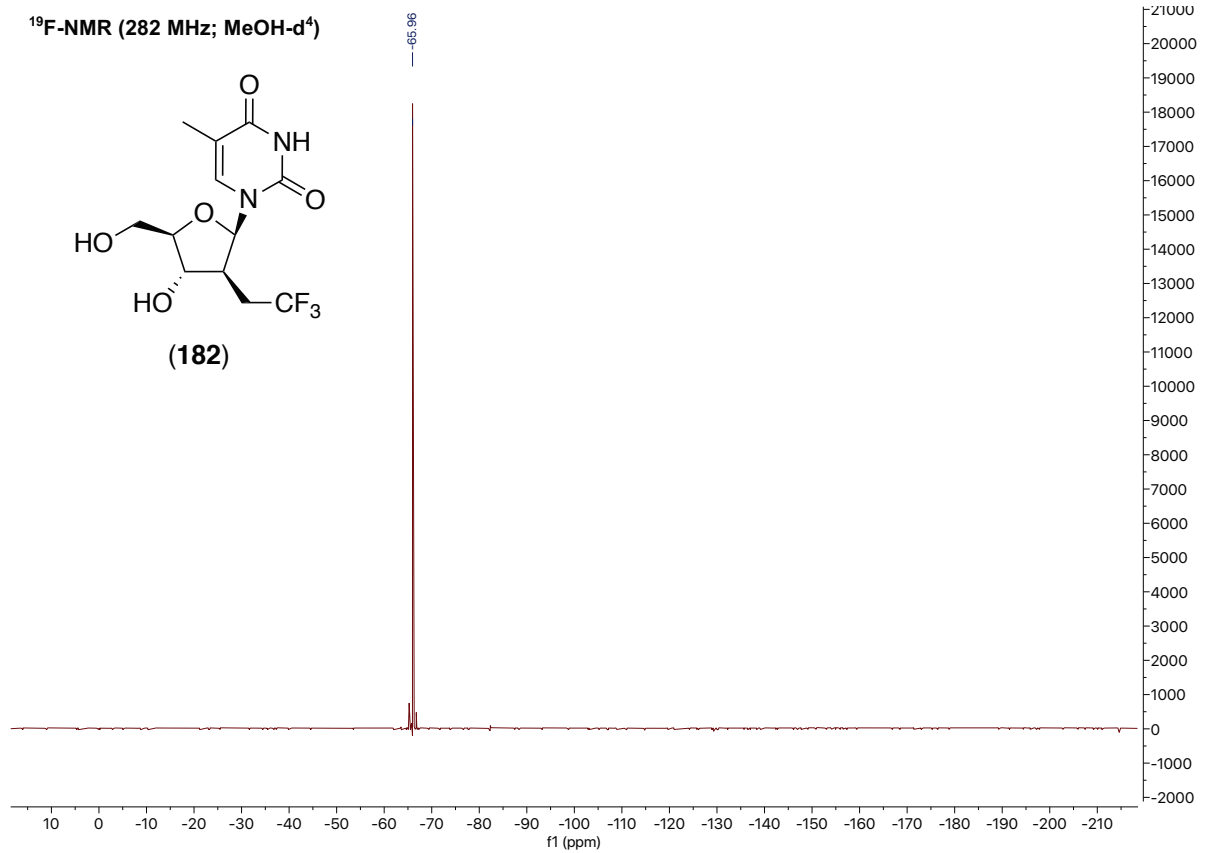
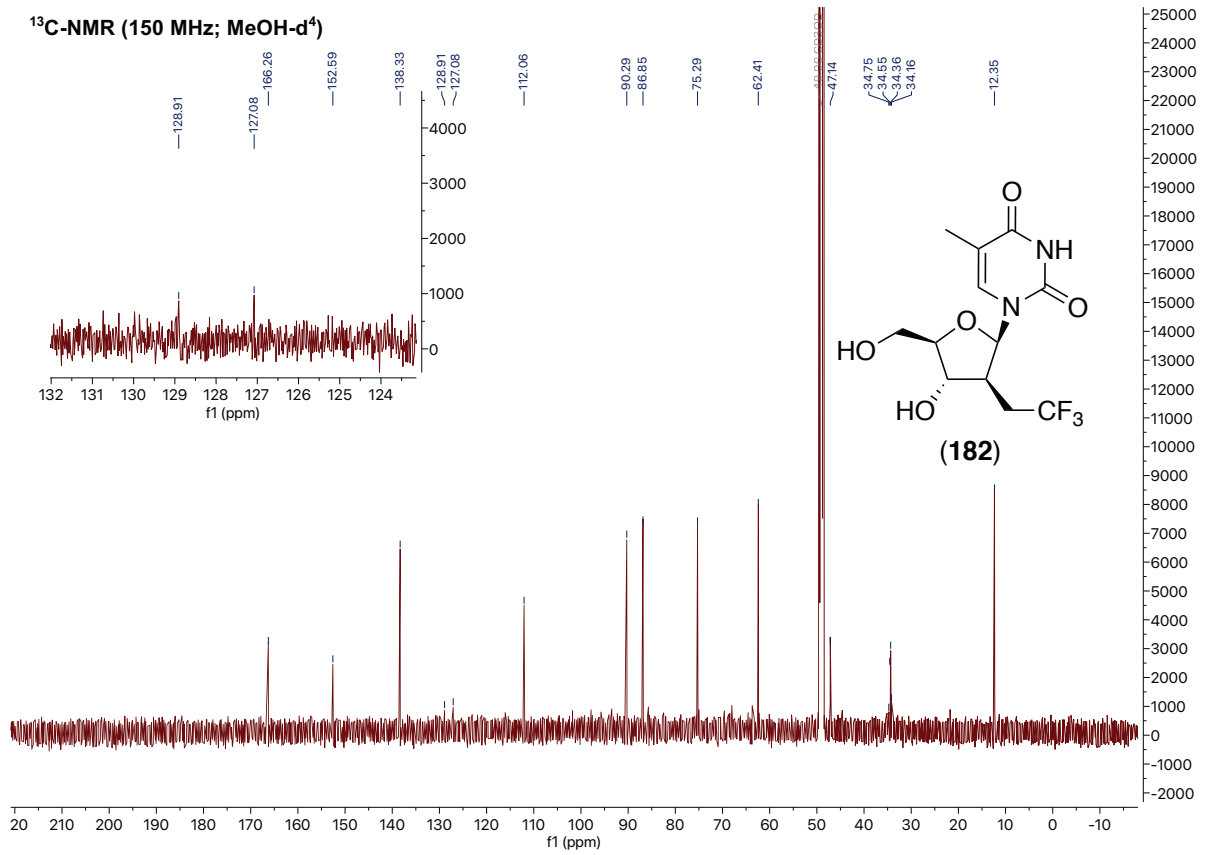




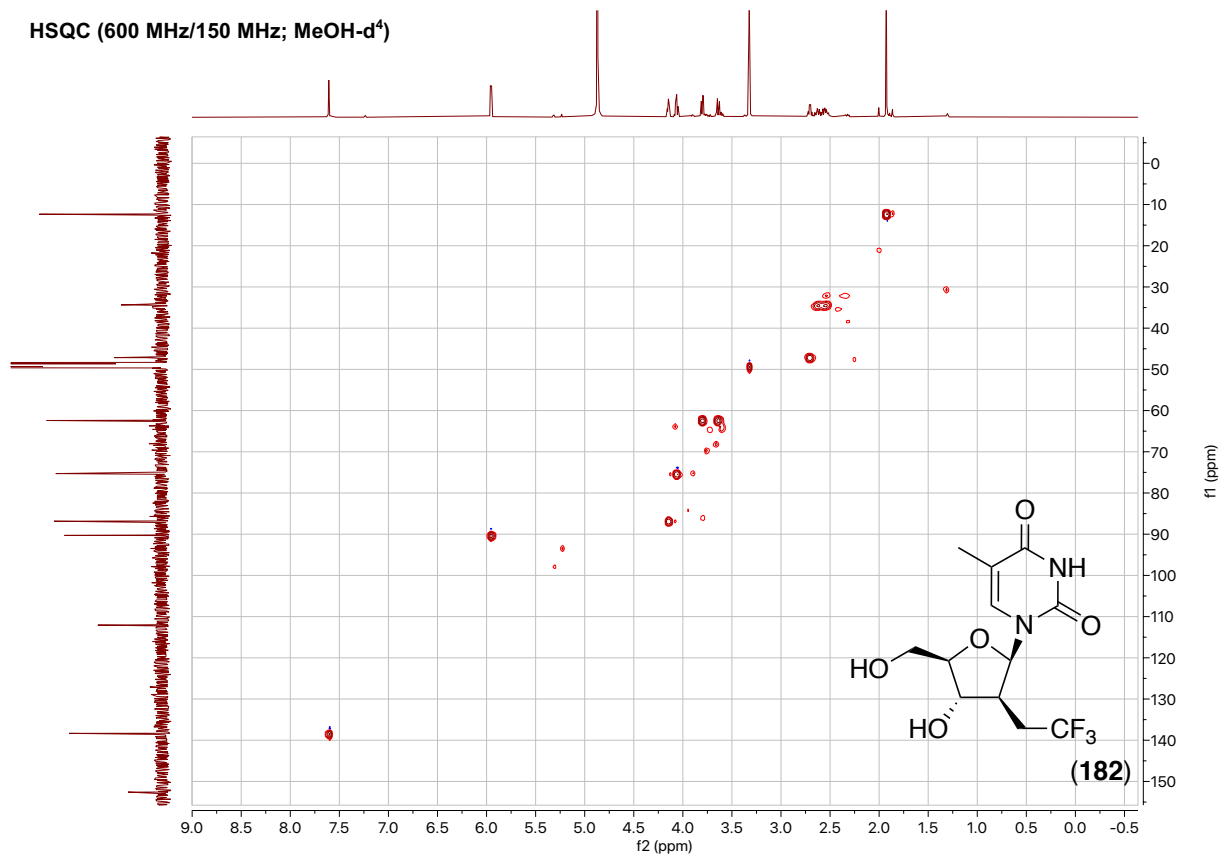
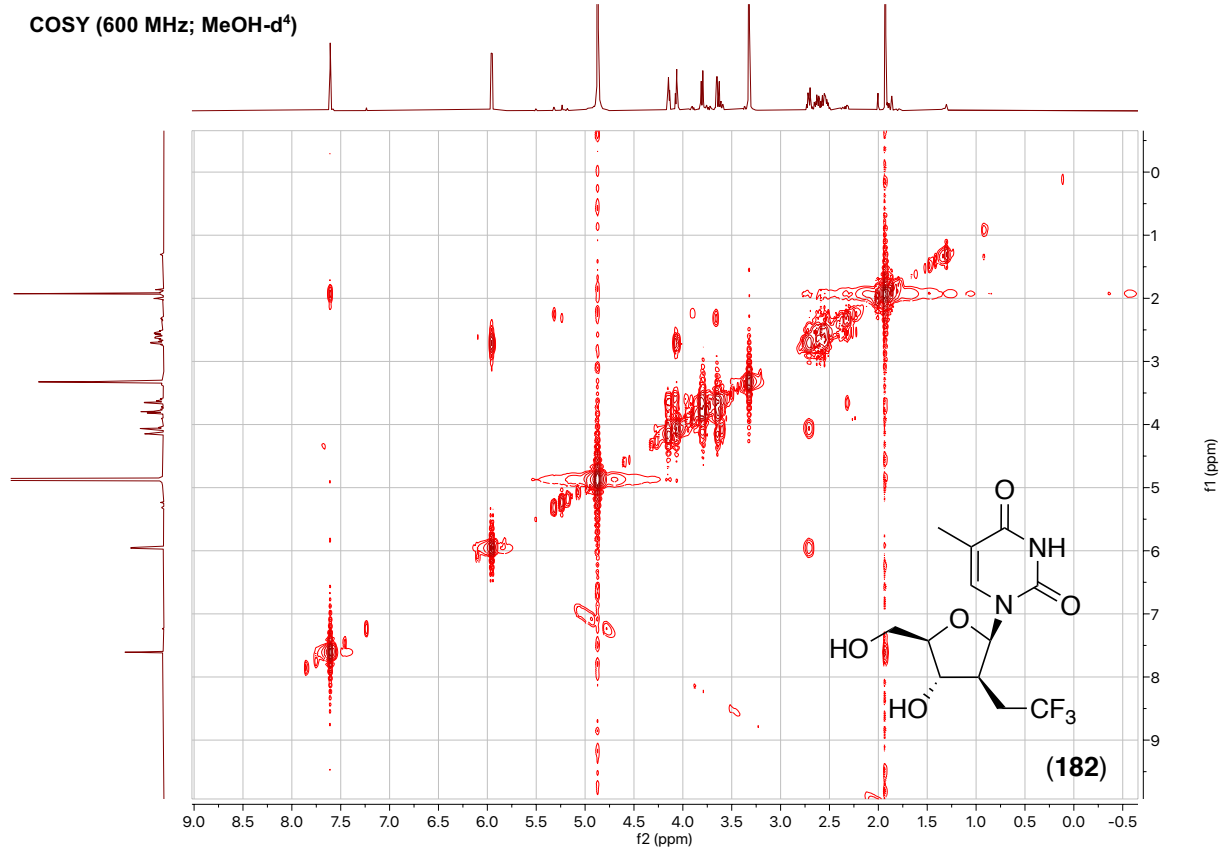
## 9. Spektroskopischer Anhang



## 9. Spektroskopischer Anhang

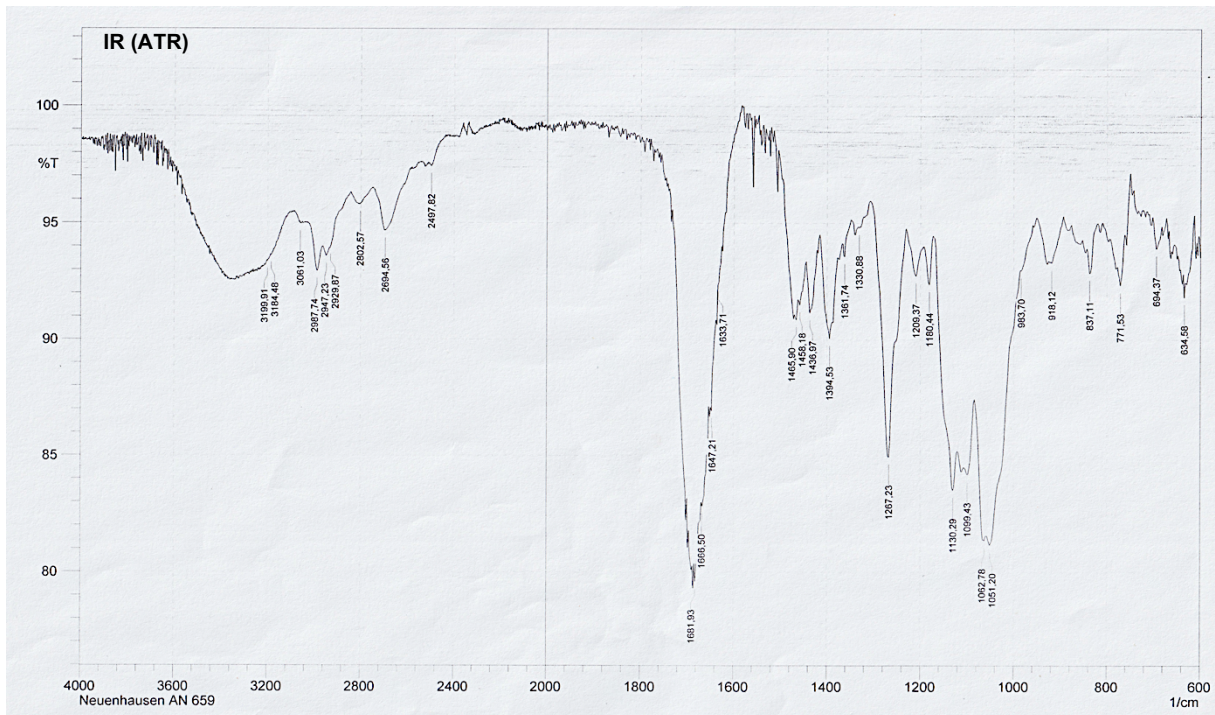
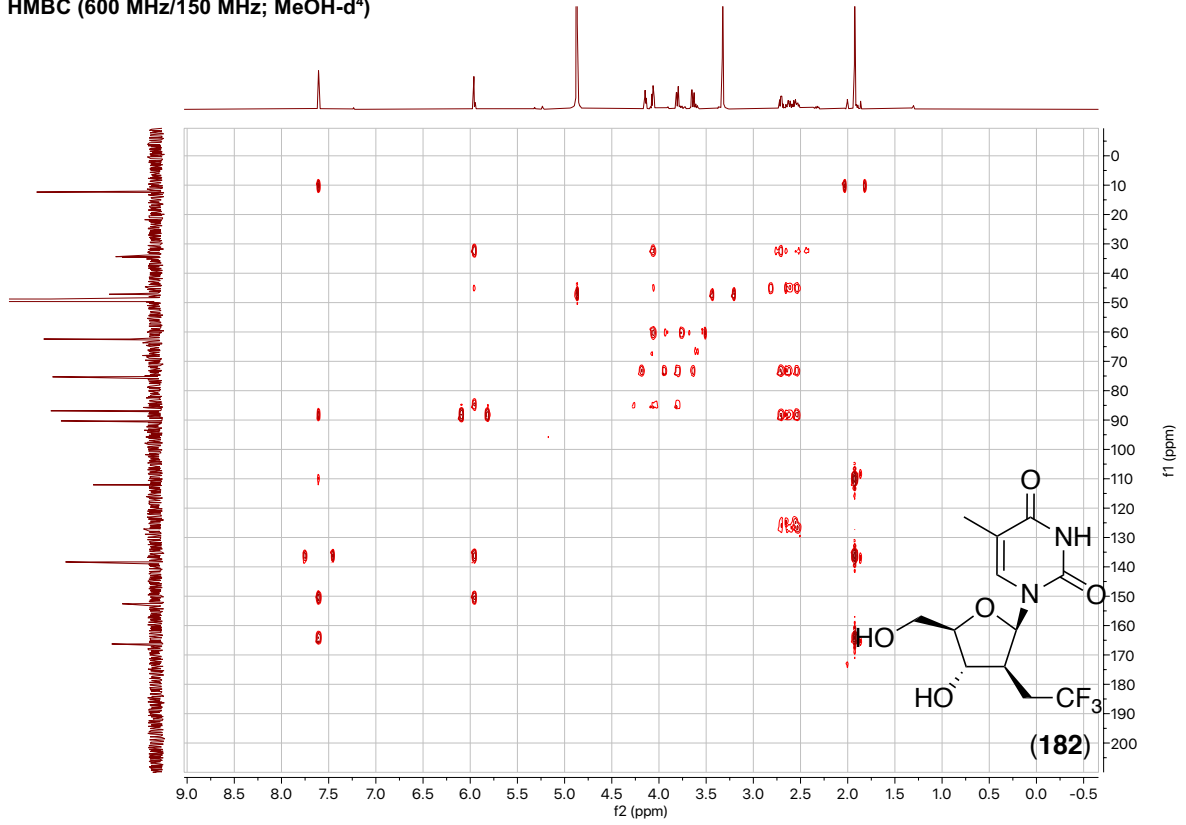


## 9. Spektroskopischer Anhang

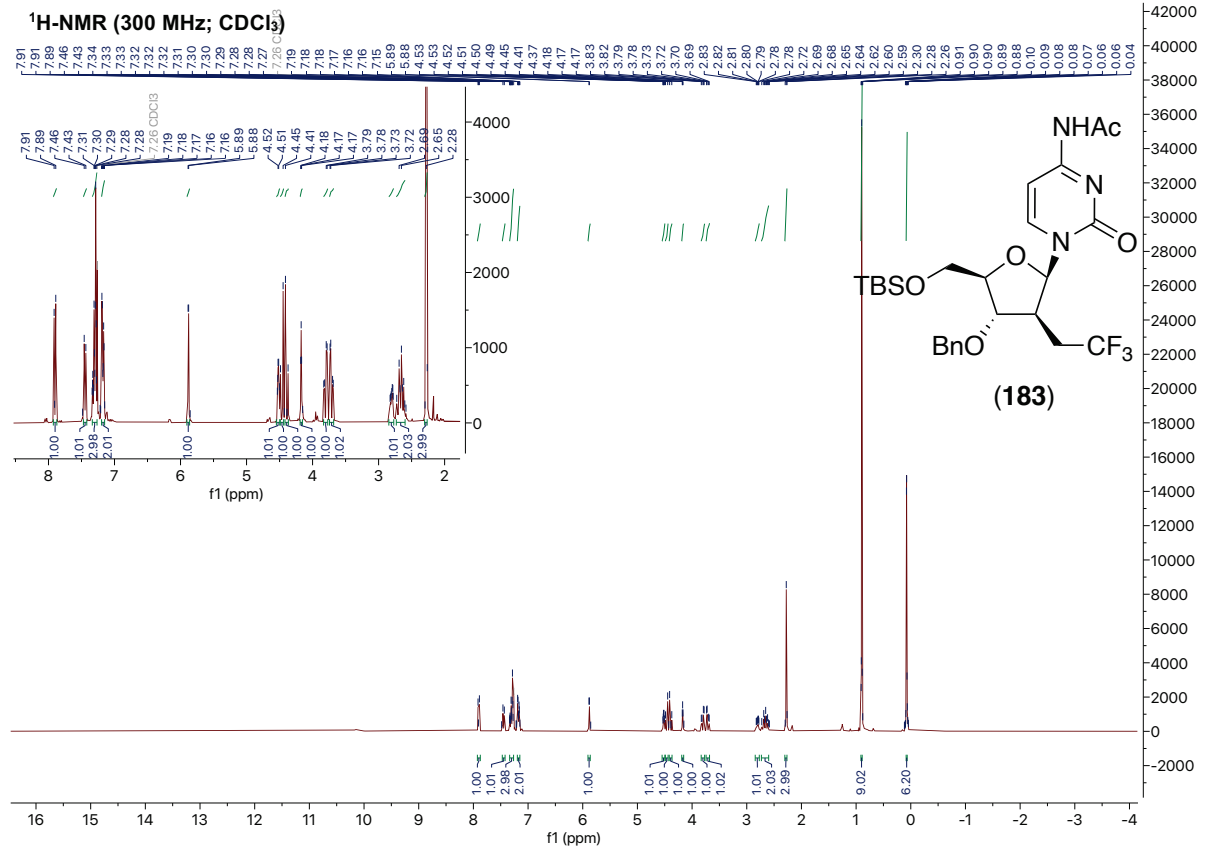
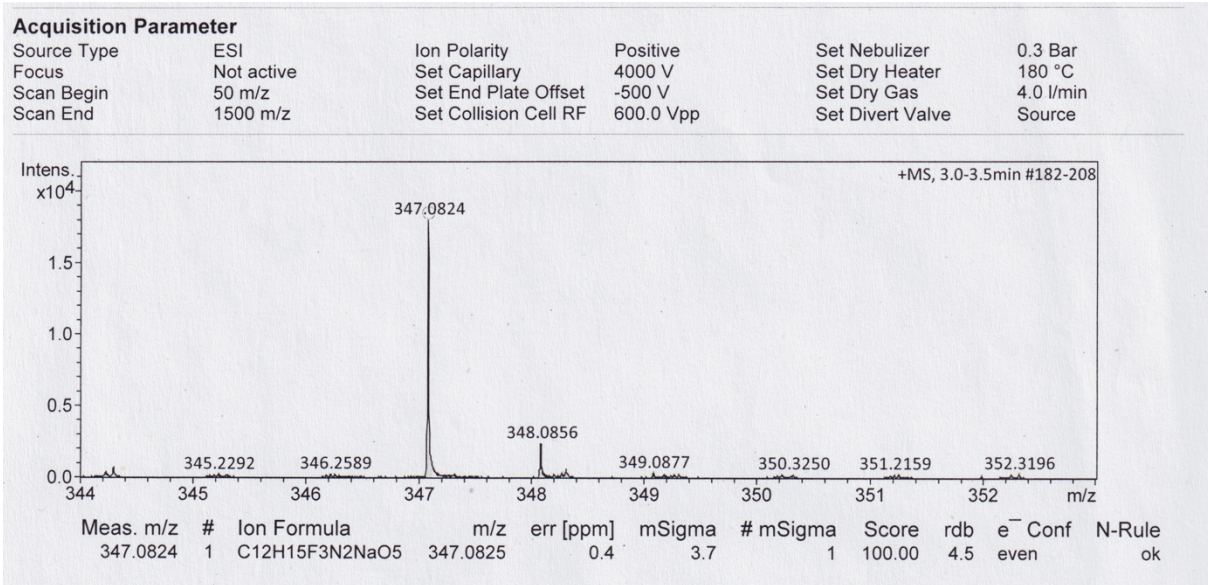


## 9. Spektroskopischer Anhang

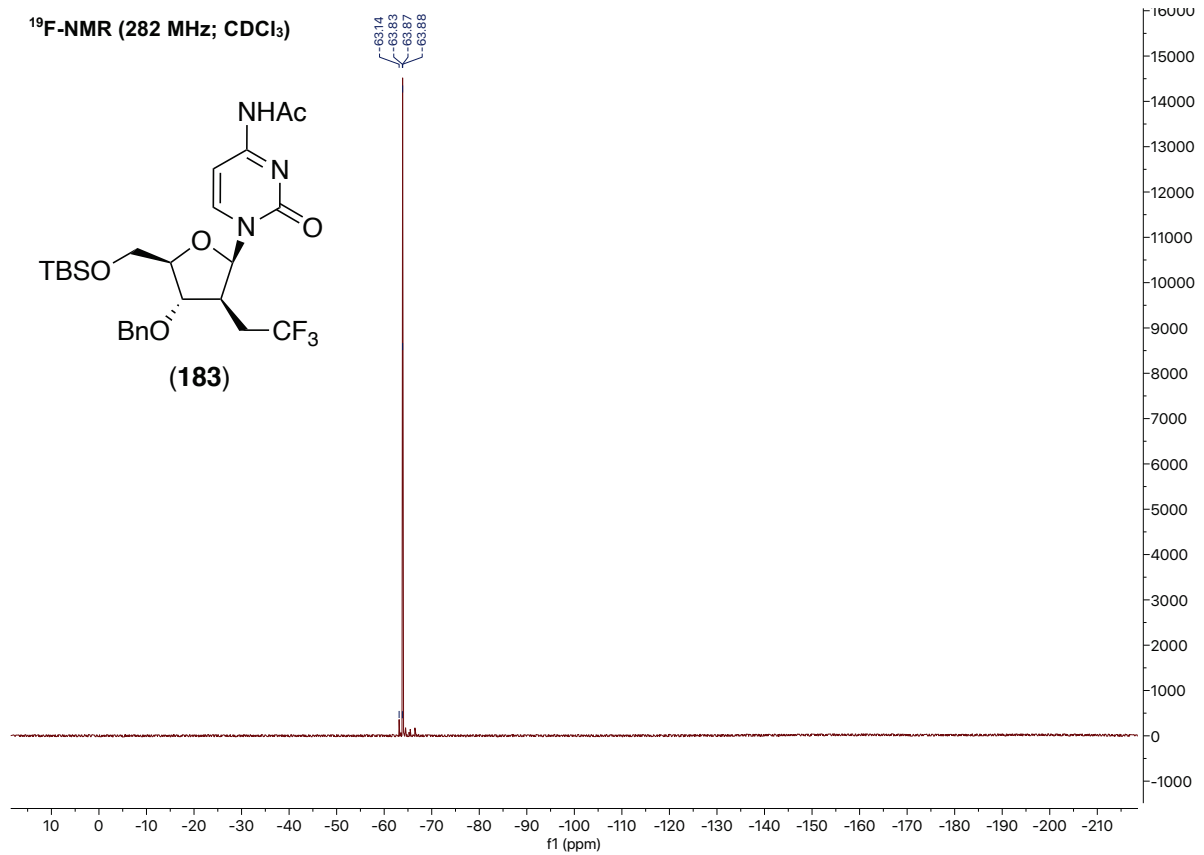
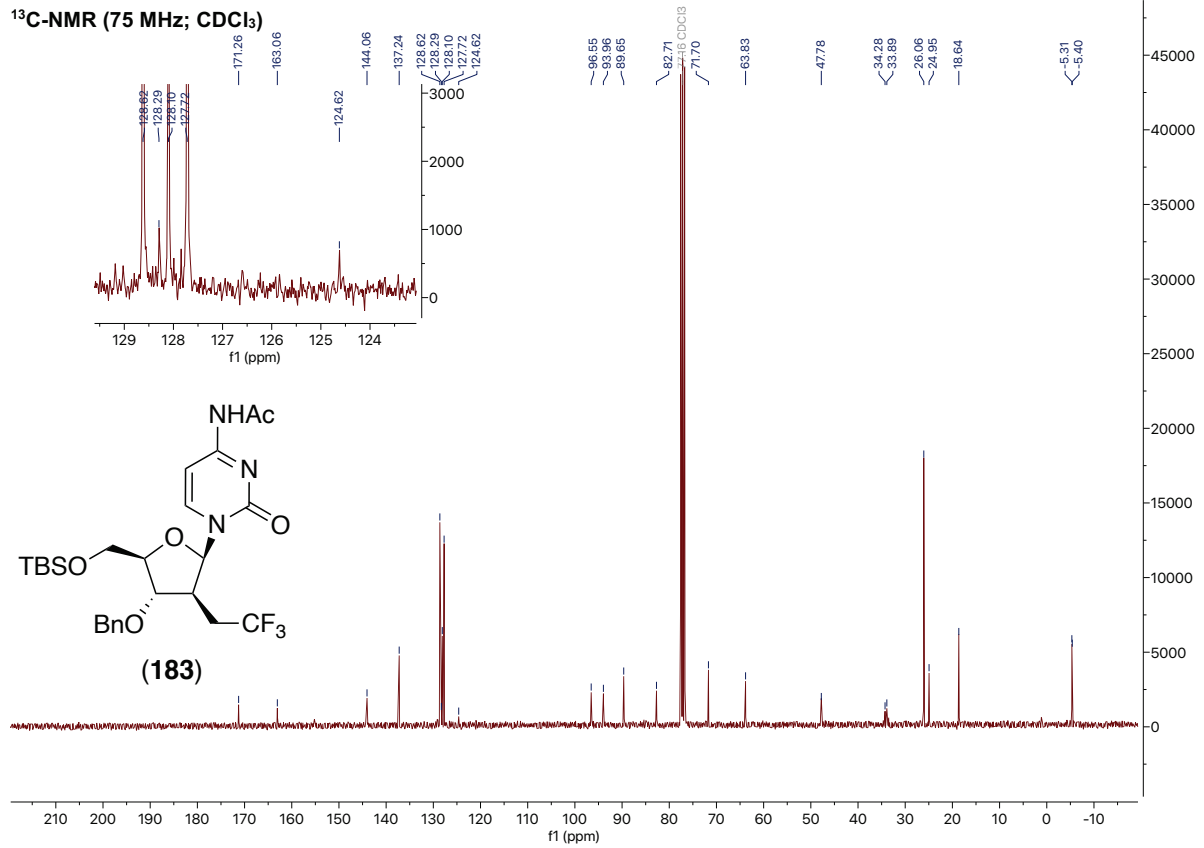
HMBC (600 MHz/150 MHz; MeOH-d<sup>4</sup>)

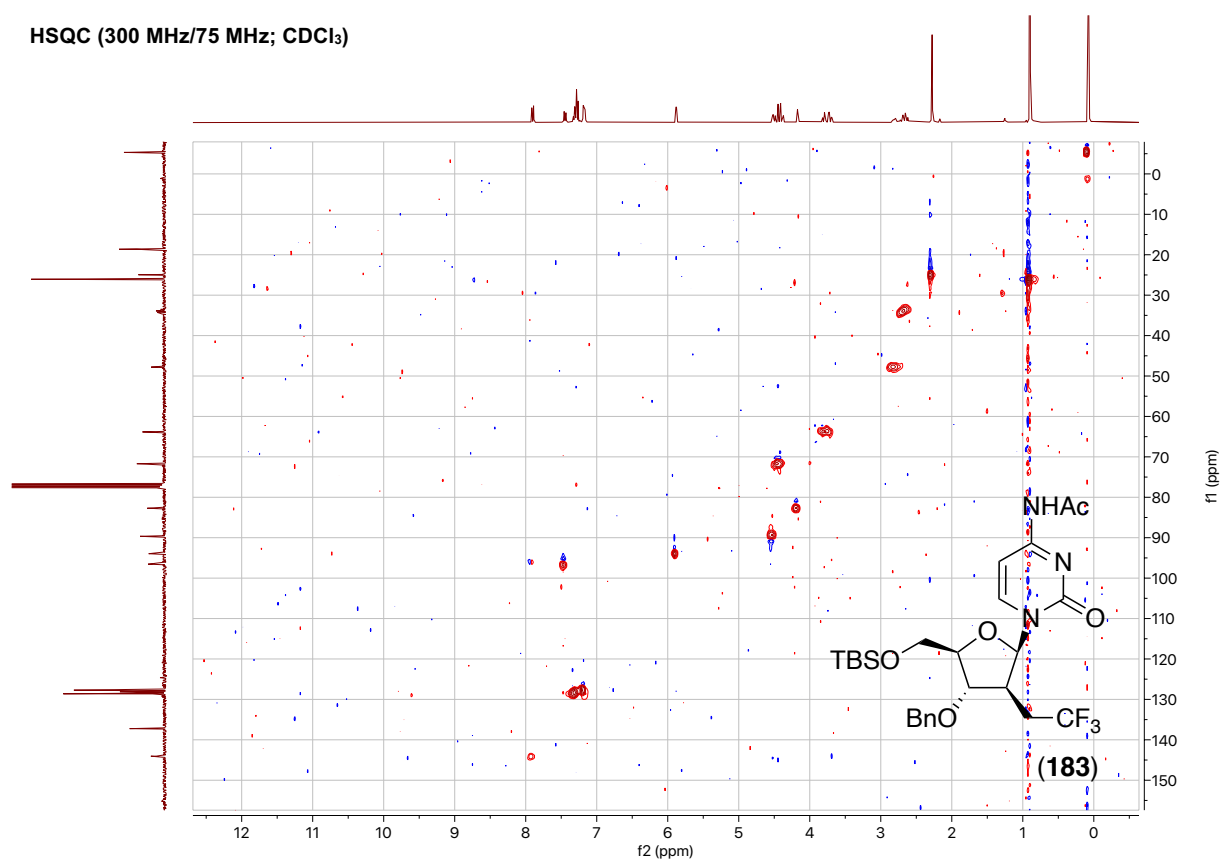
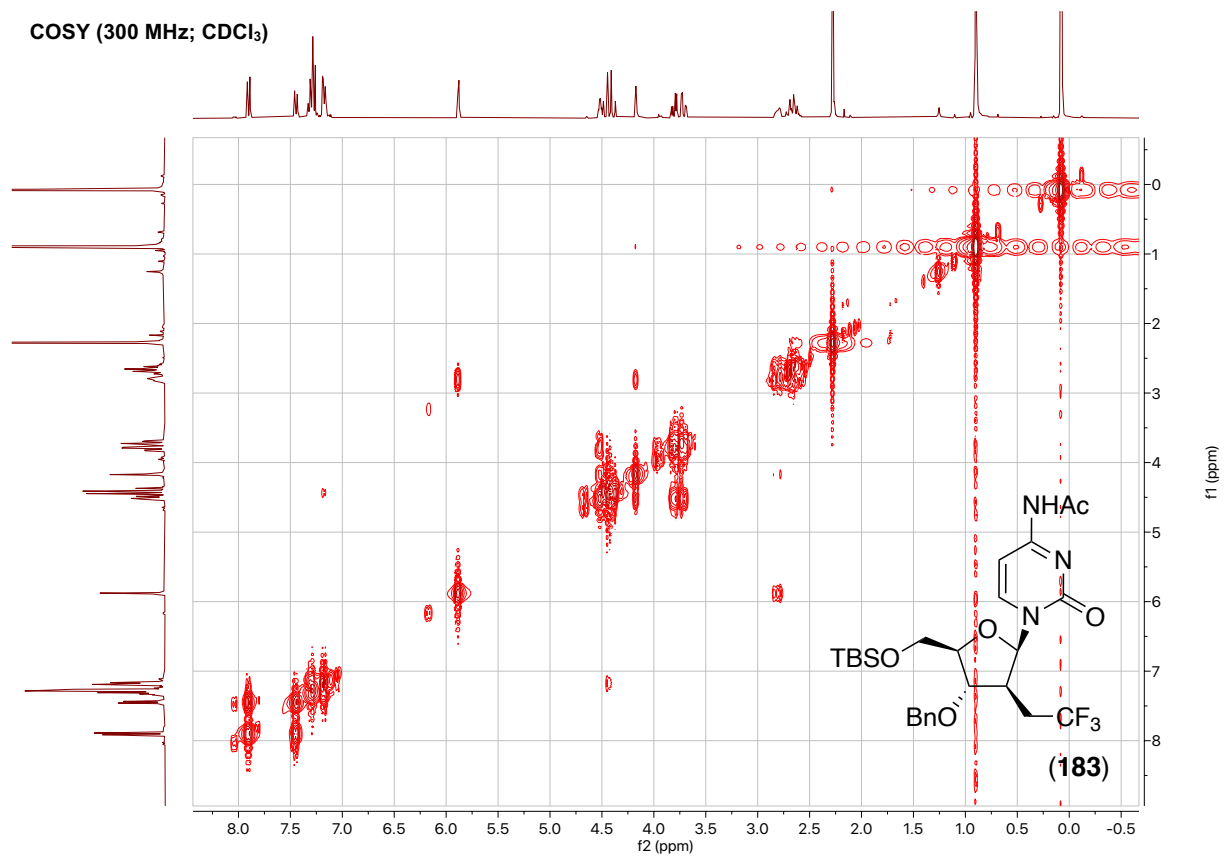


## 9. Spektroskopischer Anhang



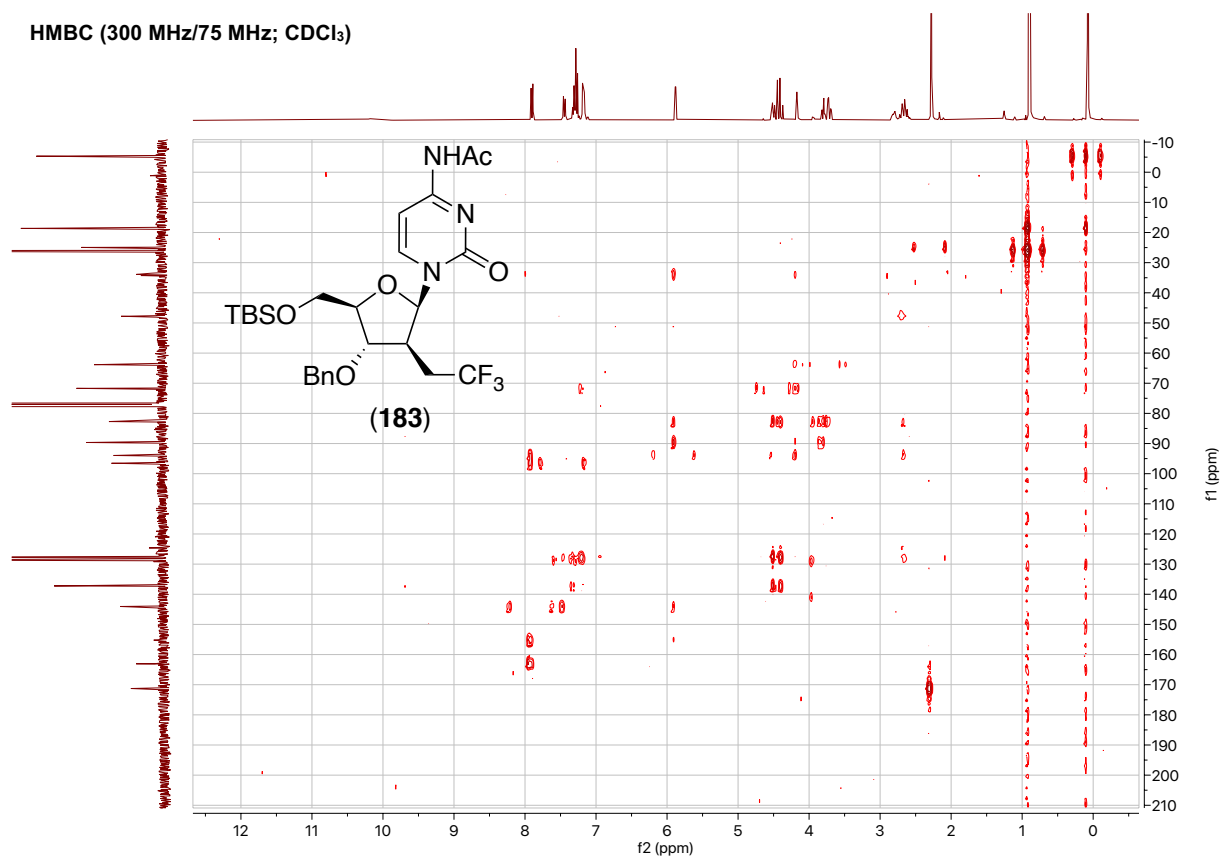
# 9. Spektroskopischer Anhang



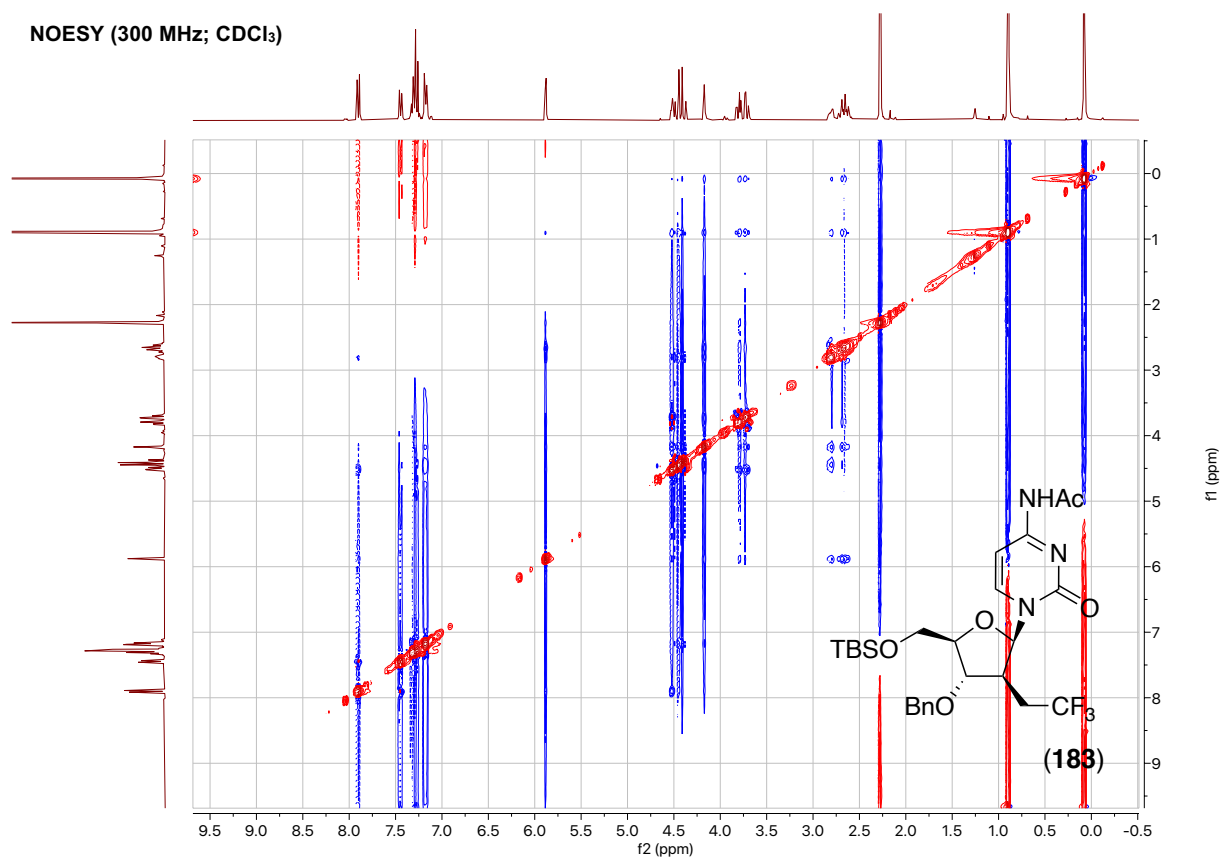


## 9. Spektroskopischer Anhang

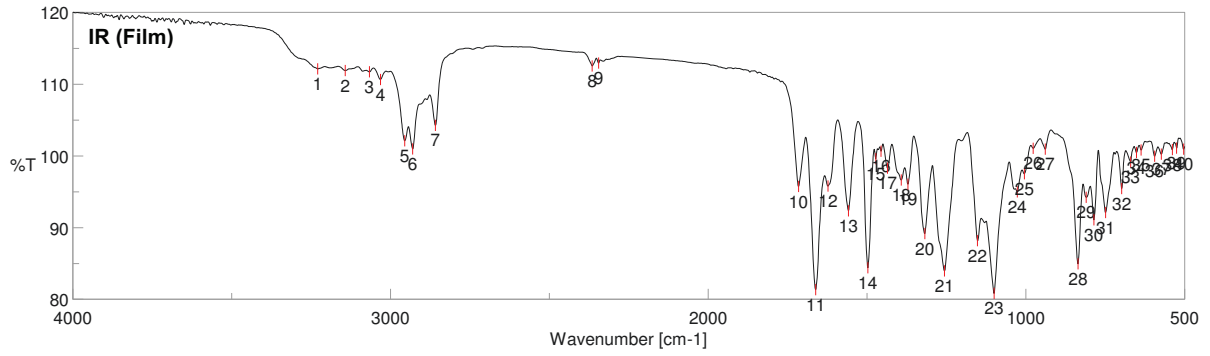
HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



NOESY (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

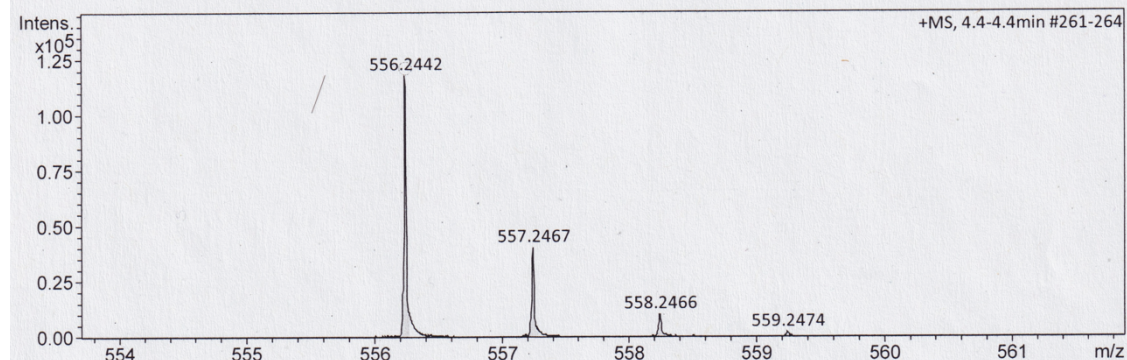


## 9. Spektroskopischer Anhang

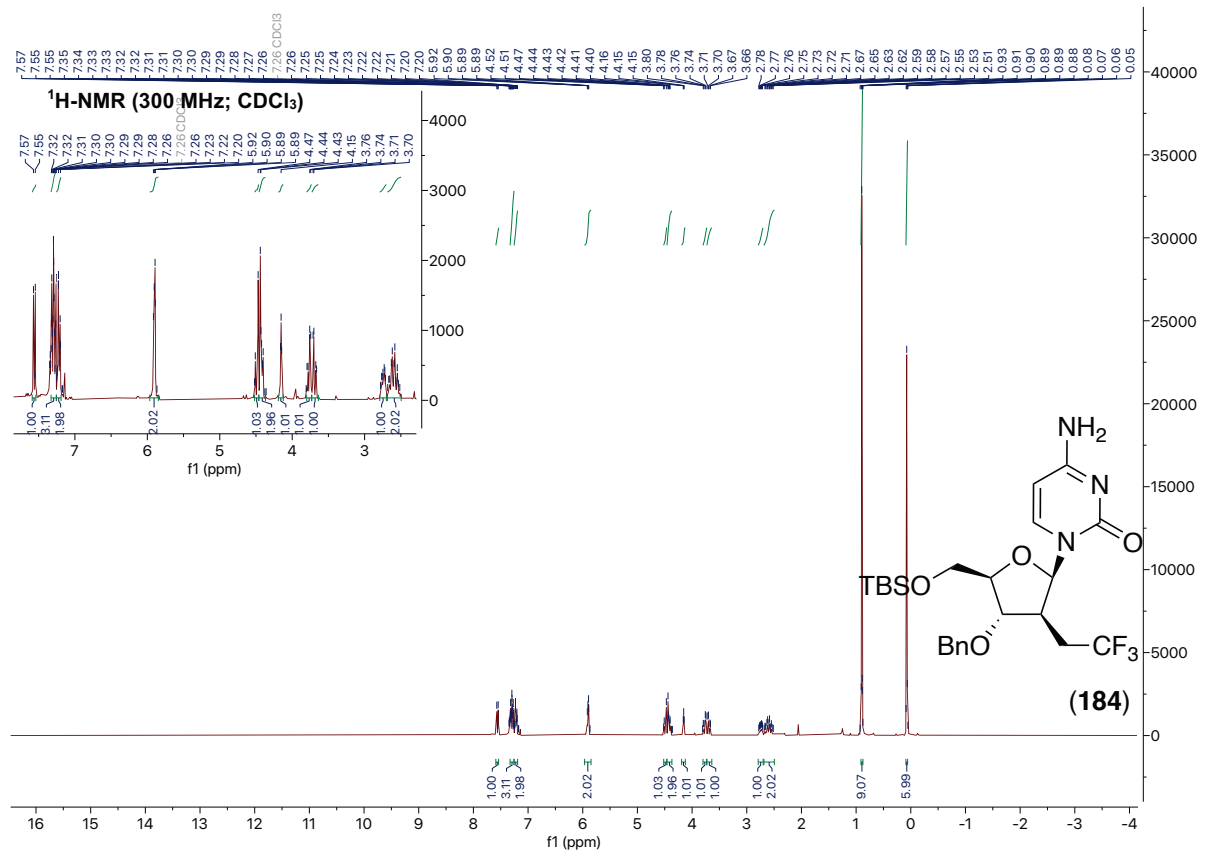


### Acquisition Parameter

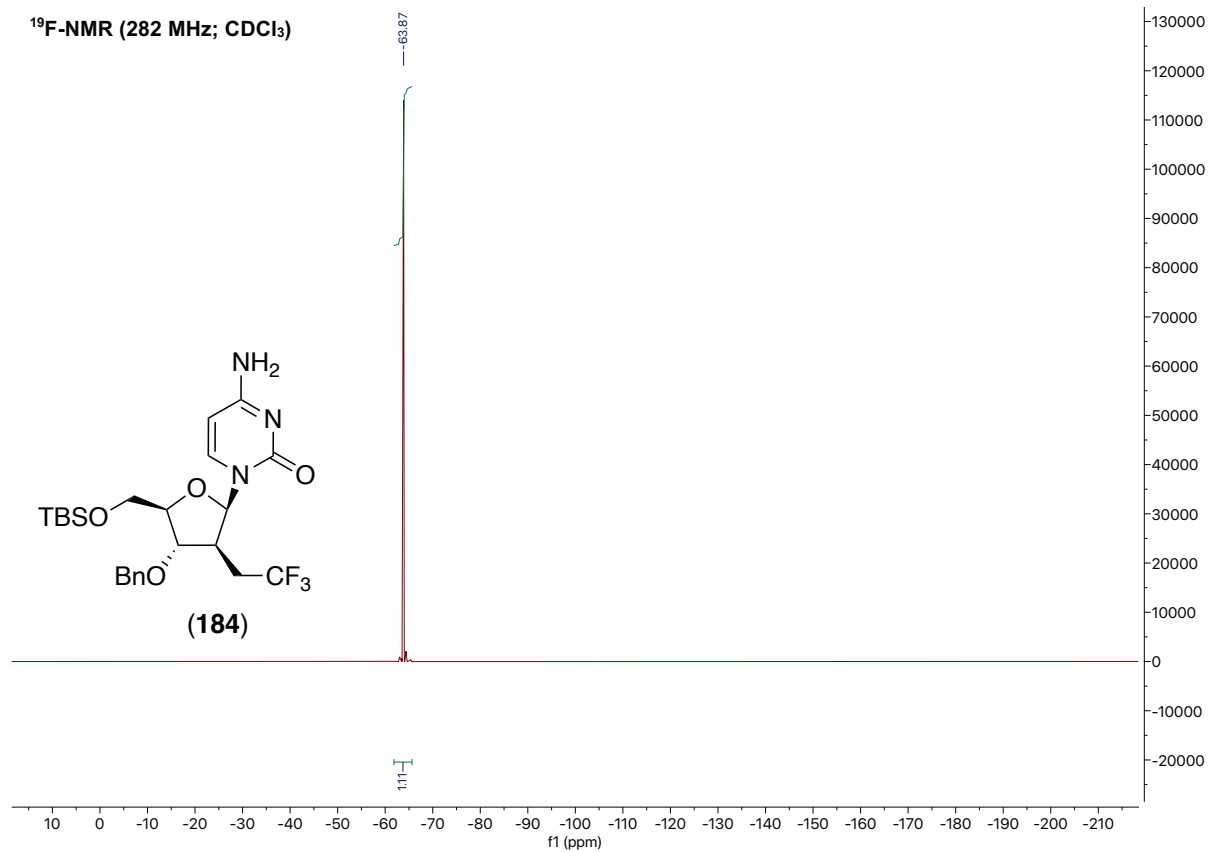
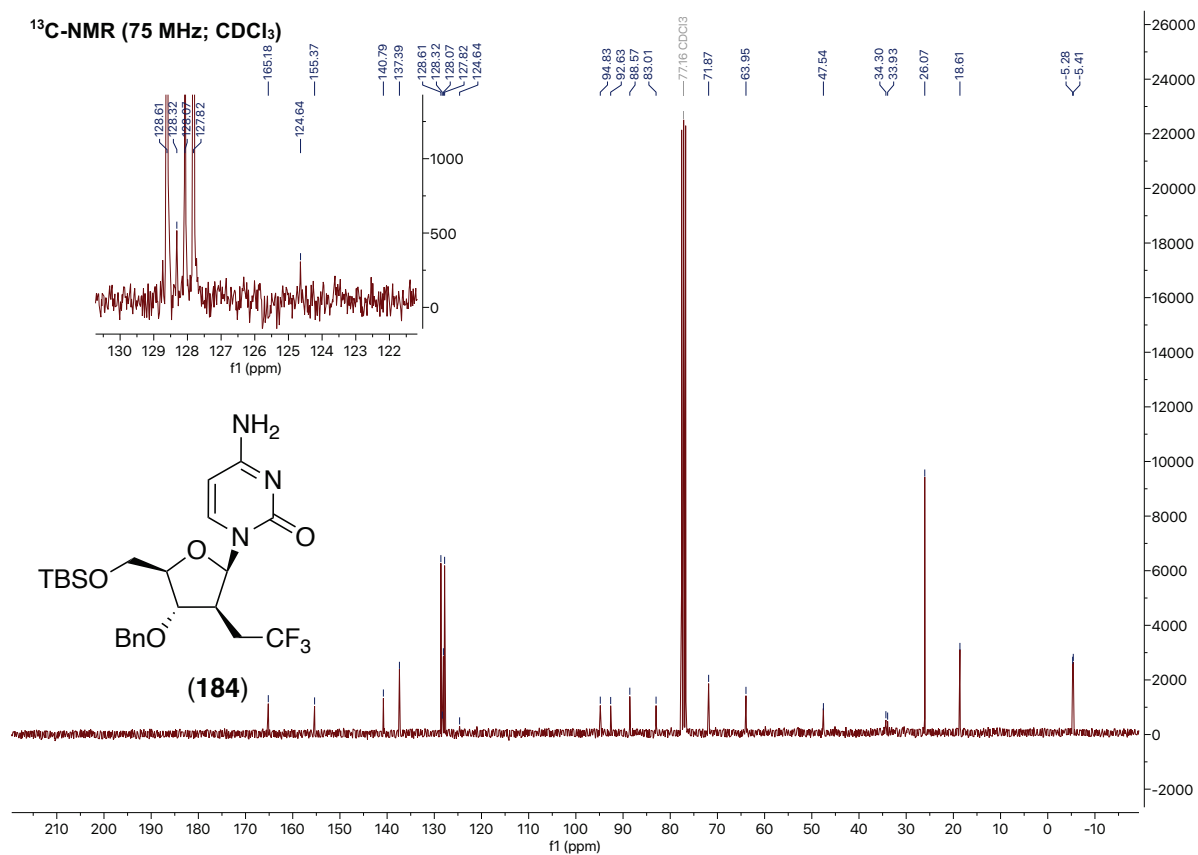
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

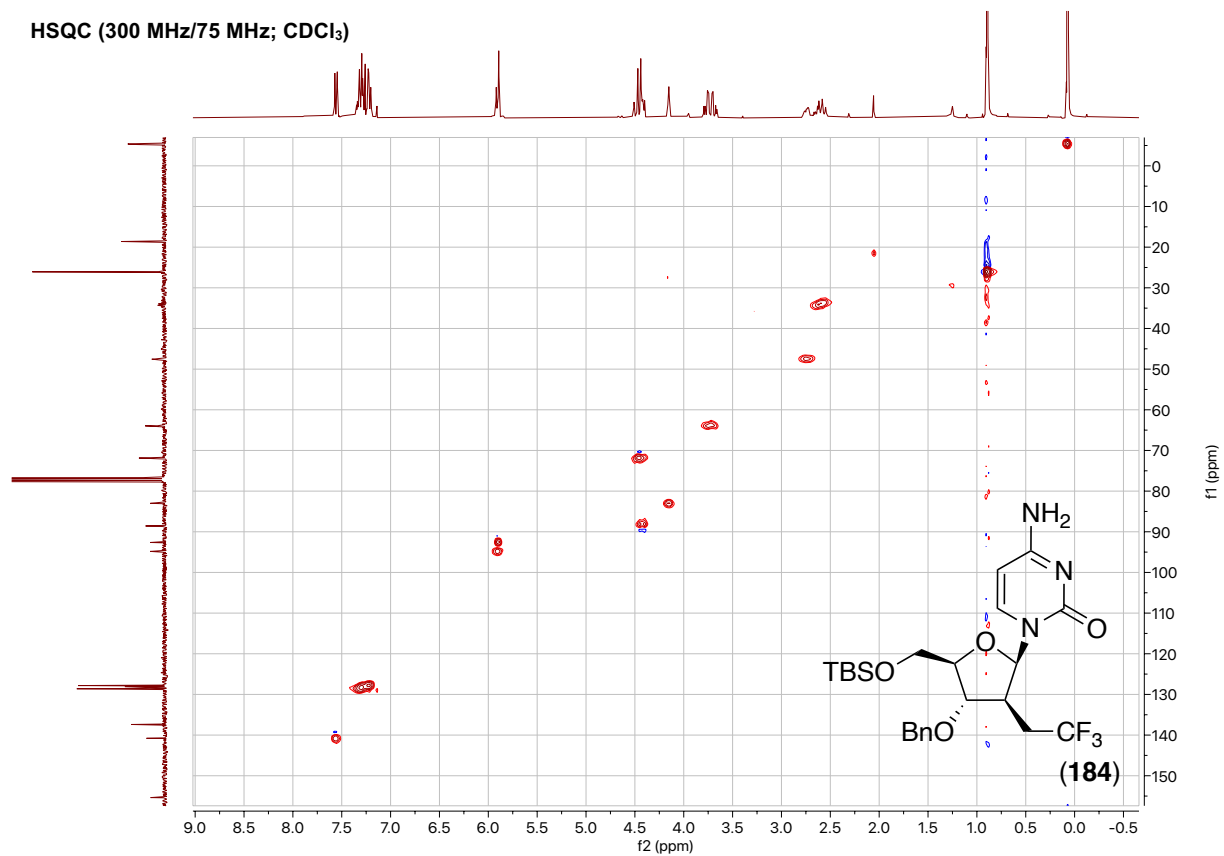
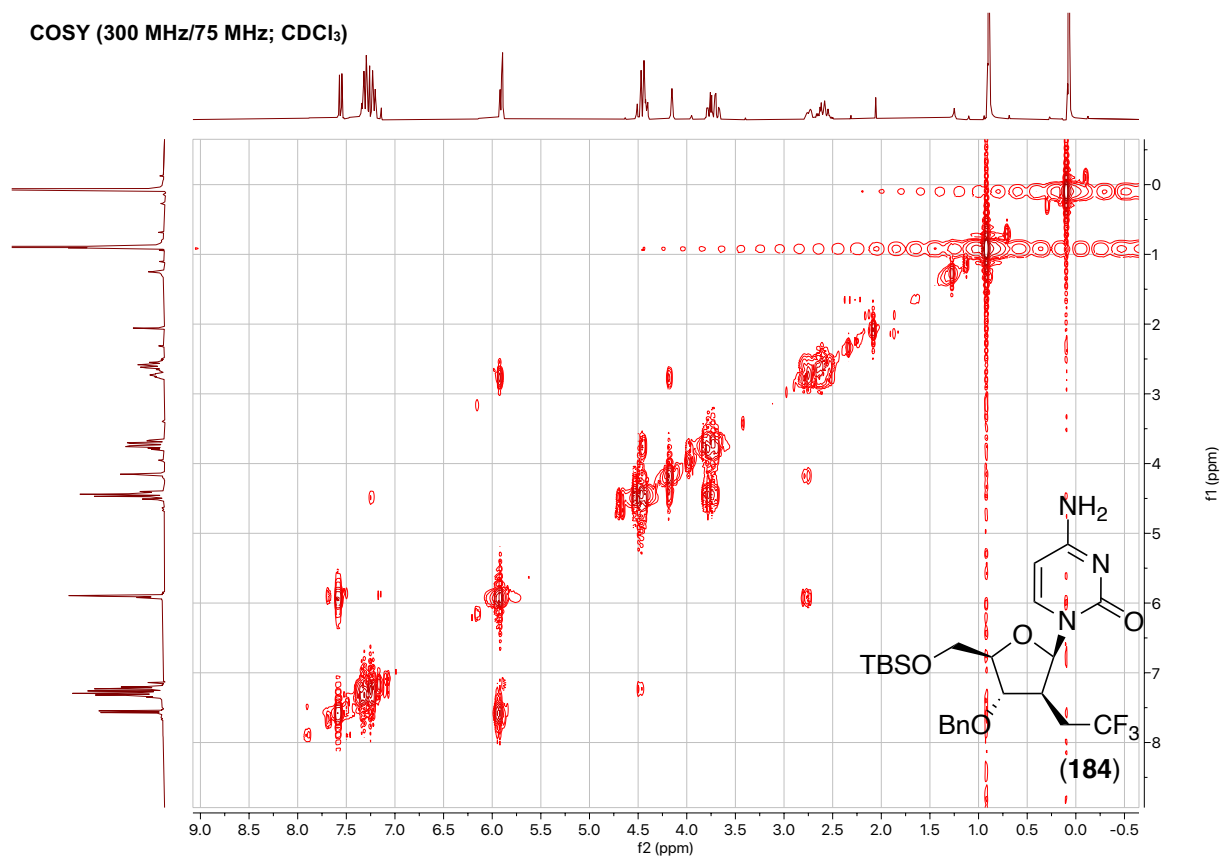


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
556.2442	1	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Si	556.2449	1.3	8.9	1	100.00	9.5	even	ok

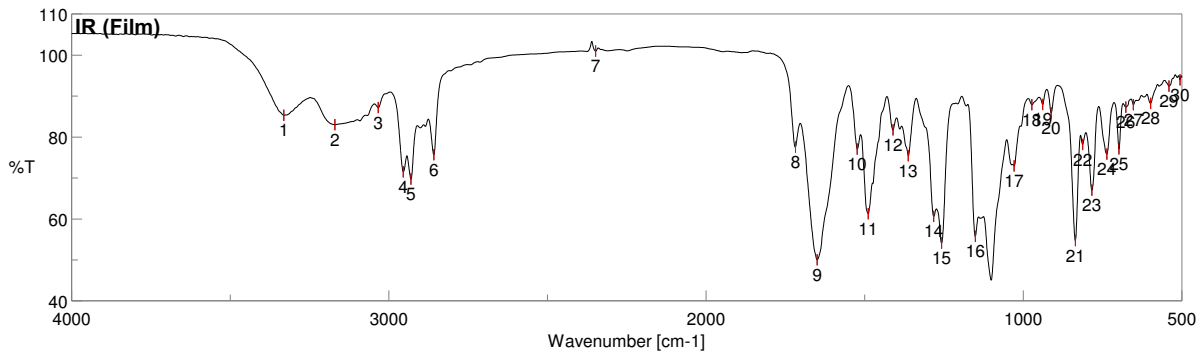
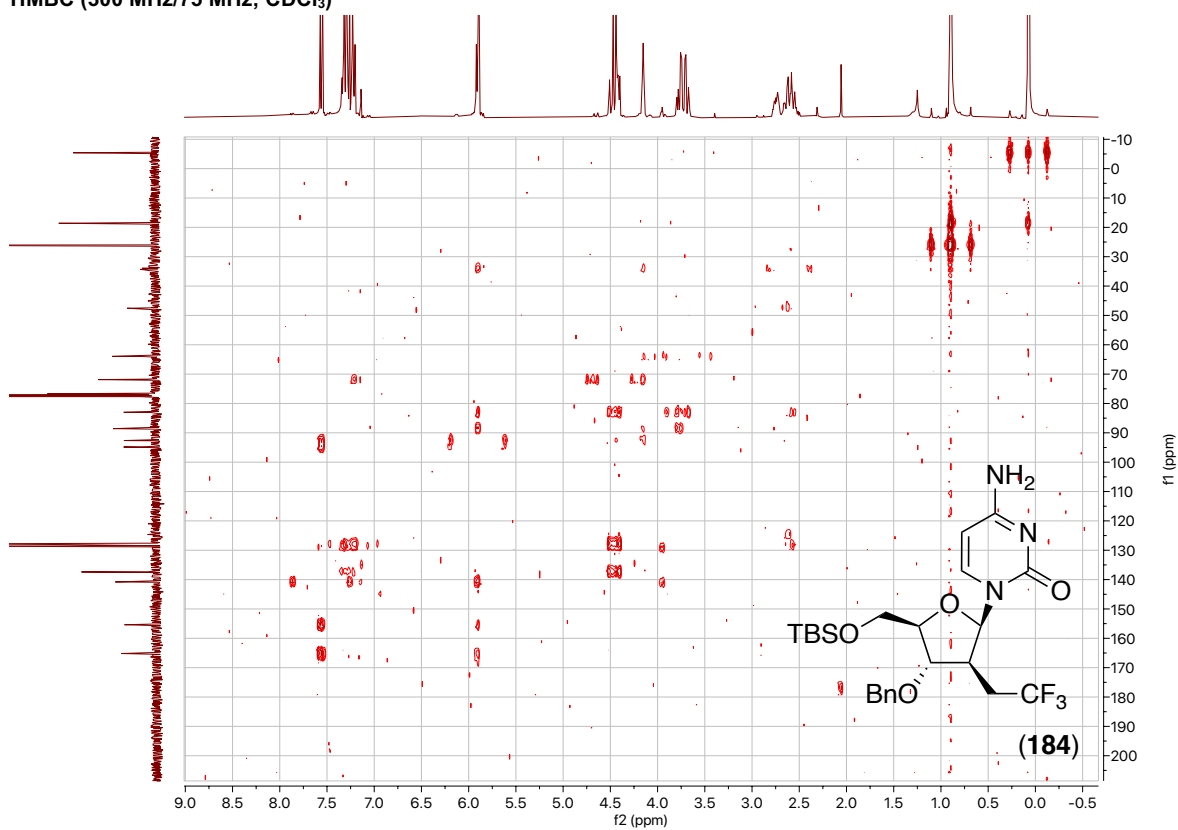


## 9. Spektroskopischer Anhang





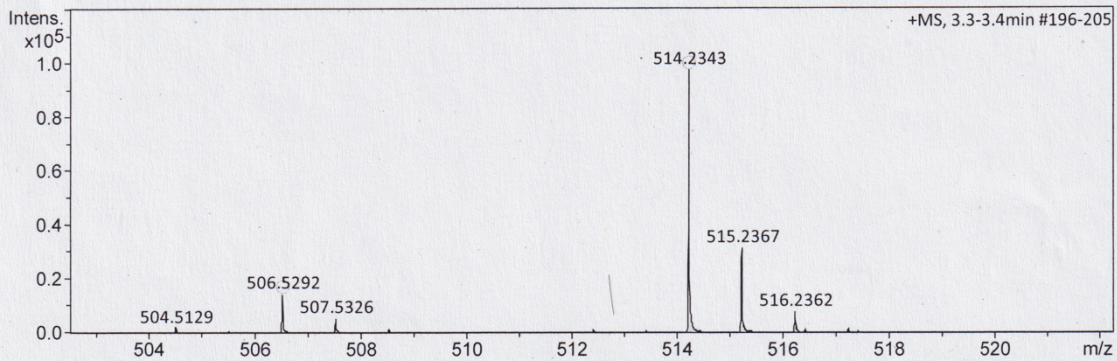
HMBC (300 MHz/75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)



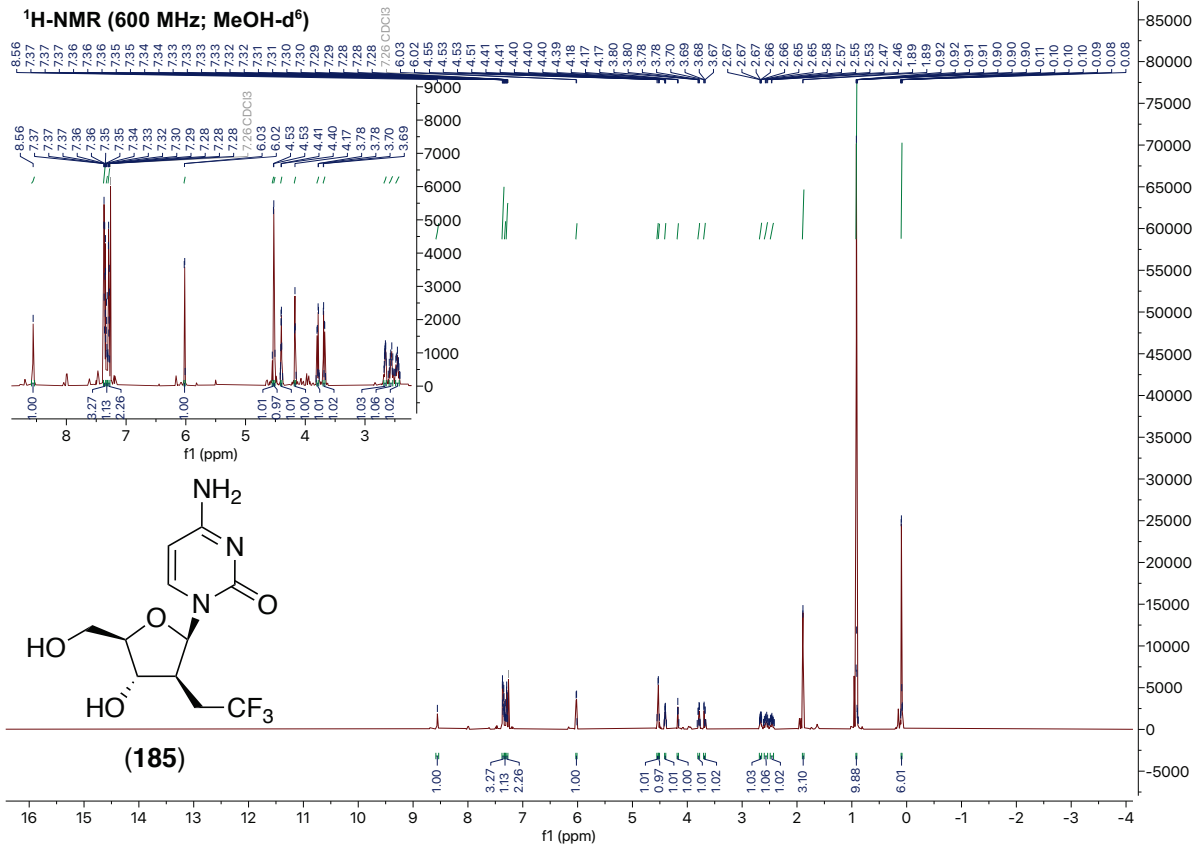
## 9. Spektroskopischer Anhang

### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

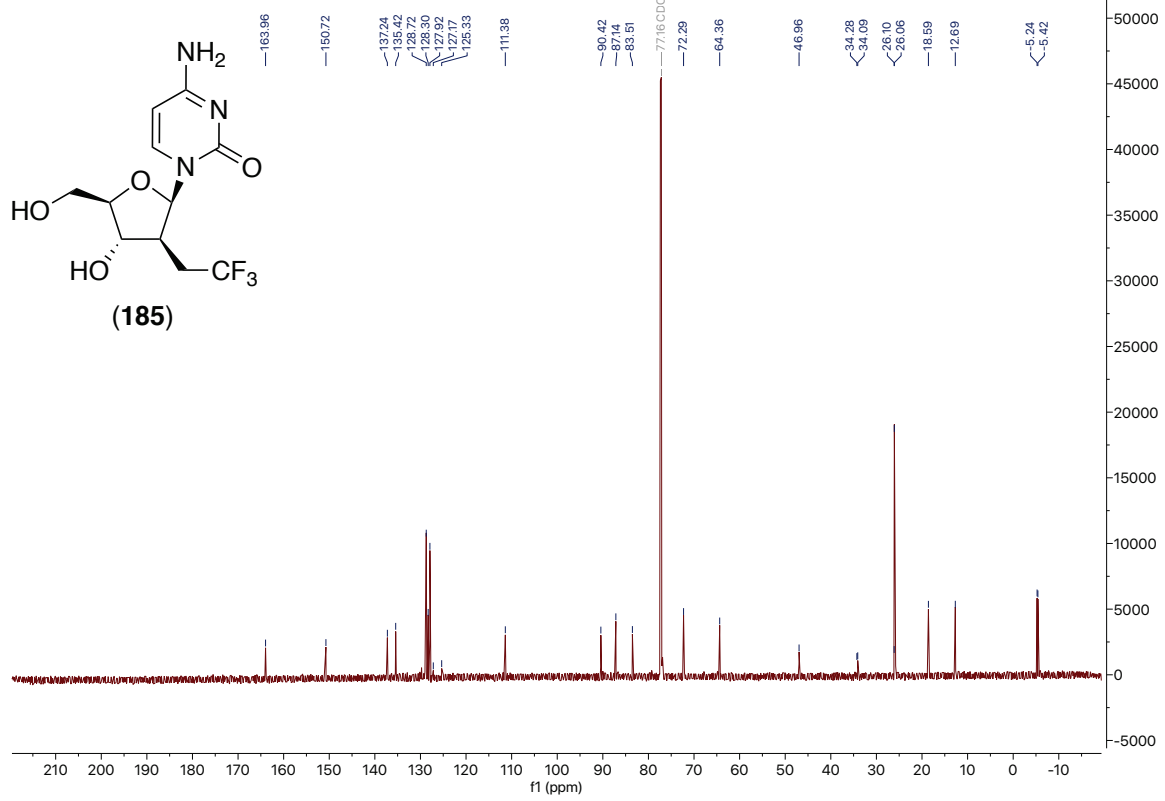


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
506.5292	1	C34H68NO	506.5295	0.7	5.2	1	100.00	1.5	even		ok
514.2343	1	C24H35F3N3O4Si	514.2343	0.2	7.6	1	100.00	8.5	even		ok

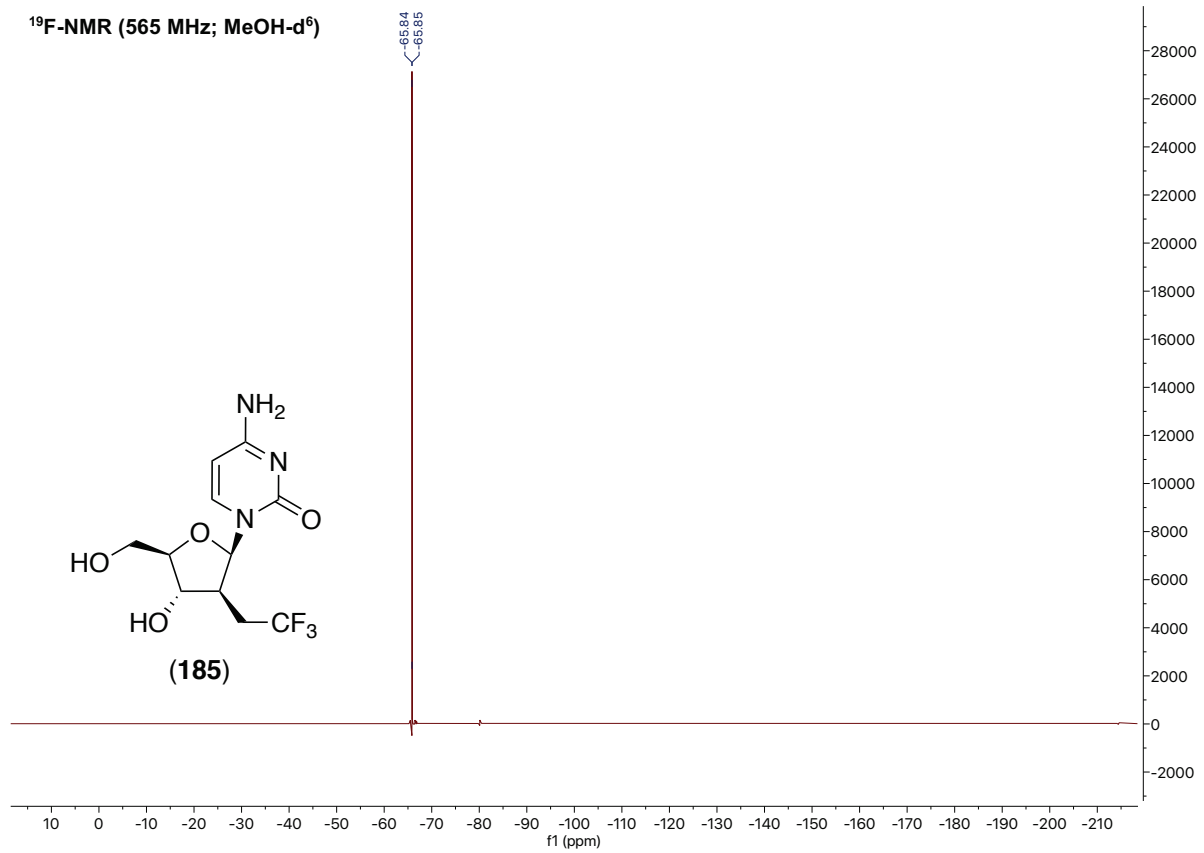


## 9. Spektroskopischer Anhang

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz; MeOH-d<sup>6</sup>)

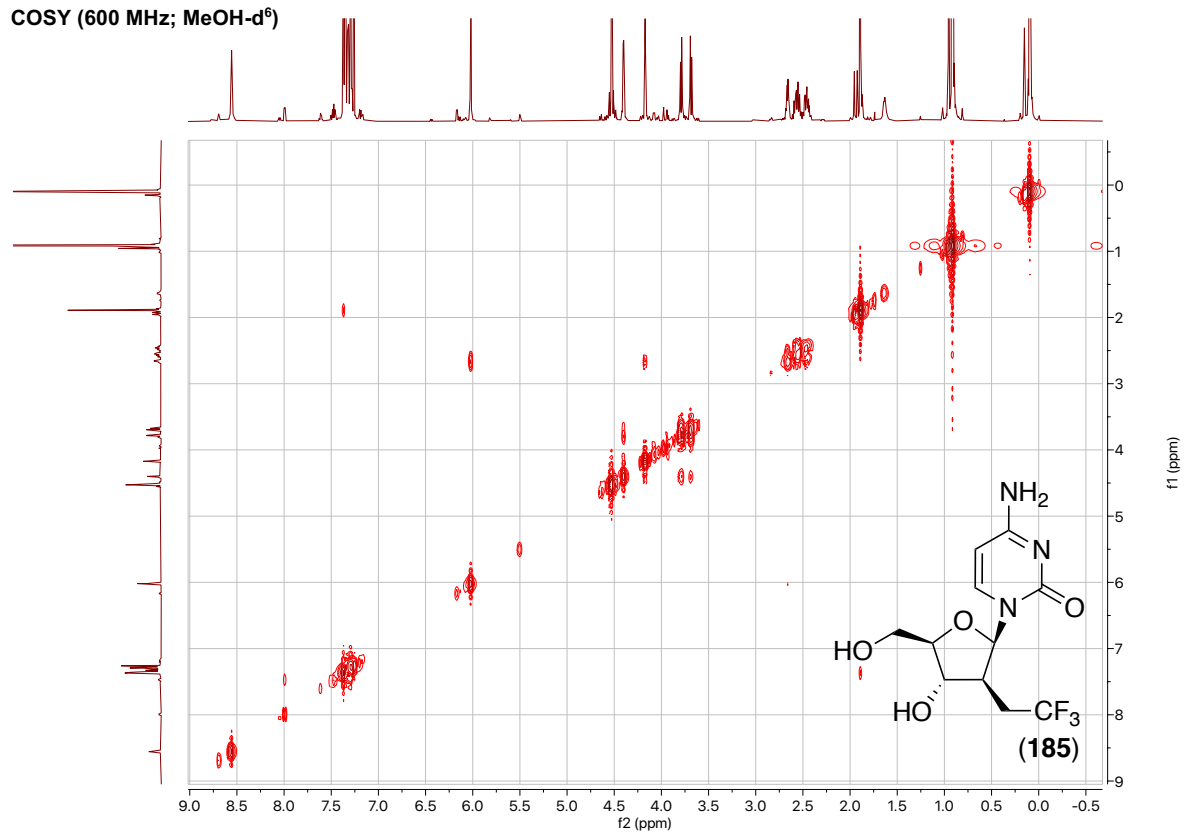


<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz; MeOH-d<sup>6</sup>)

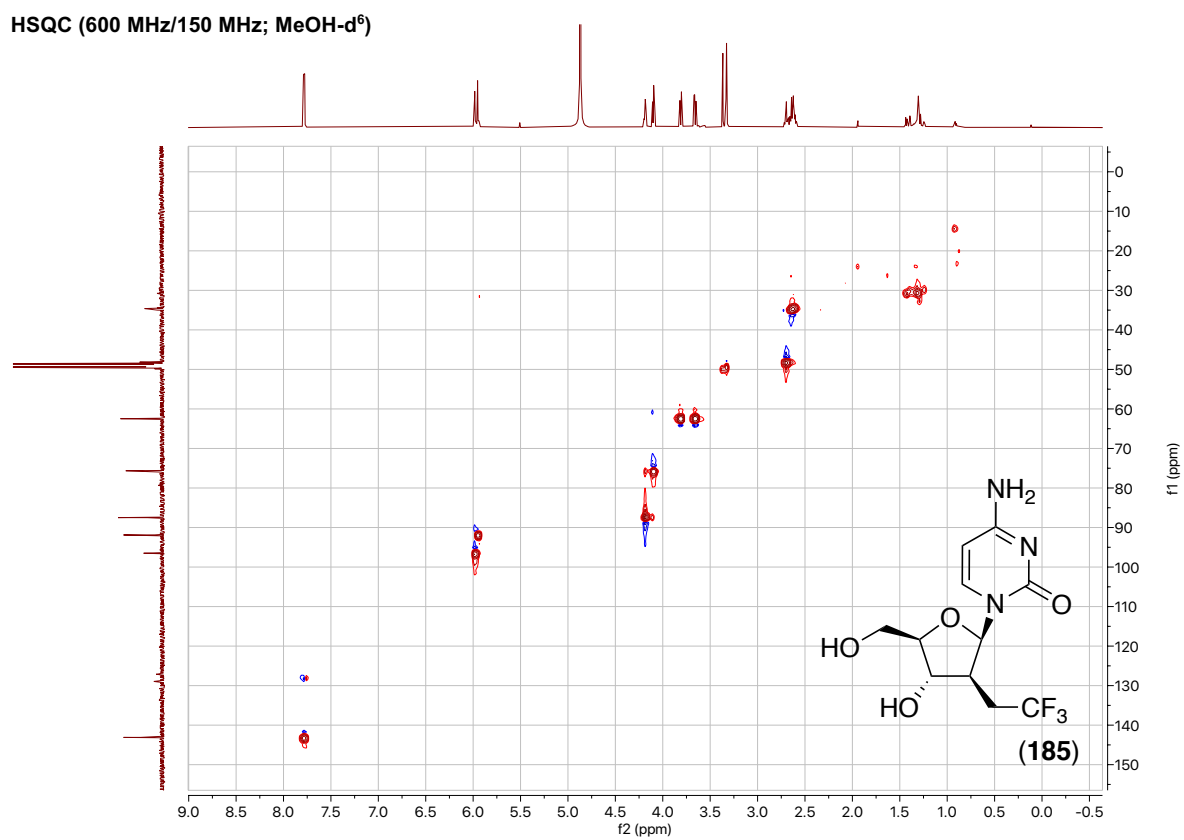


## 9. Spektroskopischer Anhang

COSY (600 MHz; MeOH-d<sup>6</sup>)

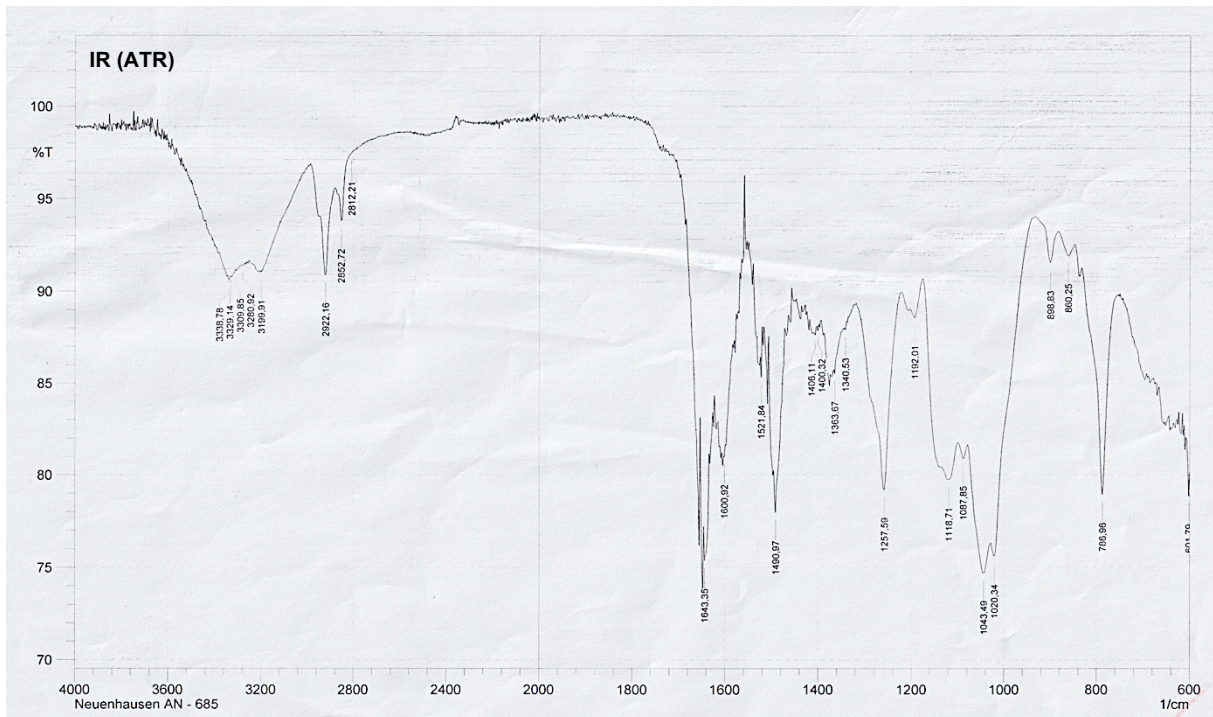
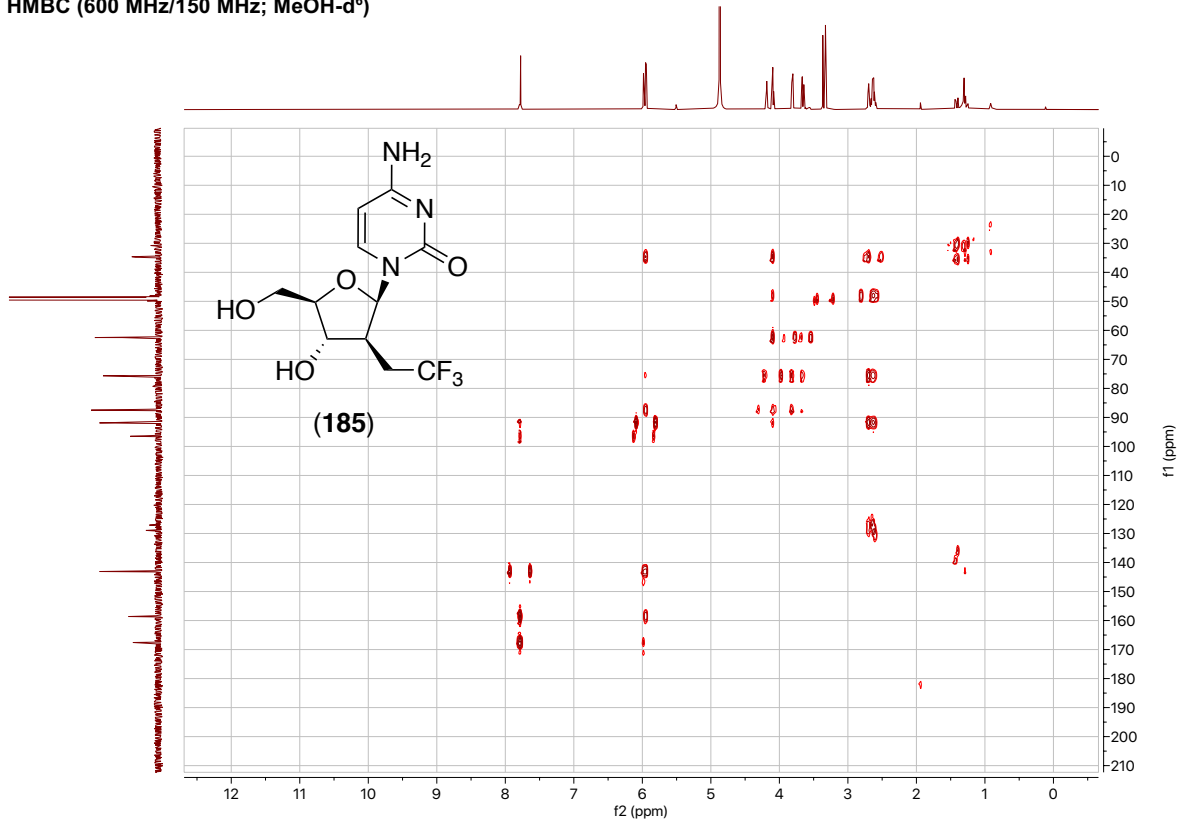


HSQC (600 MHz/150 MHz; MeOH-d<sup>6</sup>)

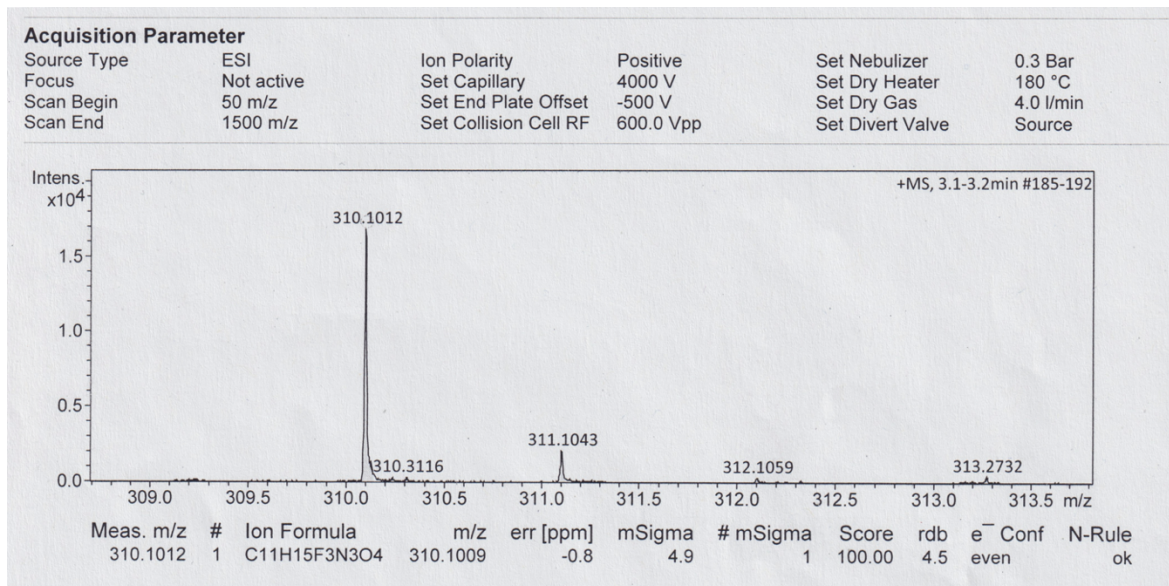


## 9. Spektroskopischer Anhang

HMBC (600 MHz/150 MHz; MeOH-d<sup>6</sup>)



## 9. Spektroskopischer Anhang



## 10. Kristallographischer Anhang

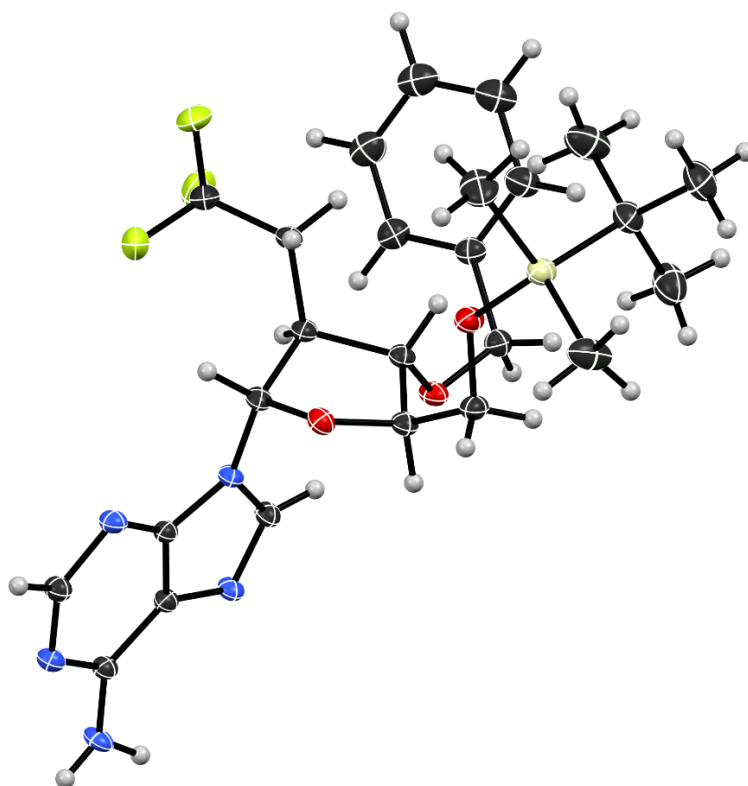


Abb. 121: Einkristallstruktur des Adenosin-Analogons 171.

Tabelle 1: Kristall- und Strukturdaten des Adenosin-Analogons

Identifikationscode	fullC_a
Diffraktometer	Bruker D8 VENTURE
Farbe	farblos
Summenformel	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Si
Molmasse	537.66 g/mol
Messtemperatur	140 K
Wellenlänge (Cu K $\alpha$ )	1.54178 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C <sub>2</sub>
Gittermetrik	a = 26.664(2) Å
	b = 7.9836(6) Å
	c = 14.6964(11) Å
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 119.089(2)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	V = 2733.9(4) Å <sup>3</sup>
Z	4

<b>Röntgenographische Dichte</b>	1.306 g/cm <sup>3</sup>
<b>Absorptionskoeffizient</b>	$\mu = 1.245 \text{ mm}^{-1}$
<b>Absorptionskorrektur</b>	Multi-scan
<b>F(000)</b>	1136
<b>Kristalldimensionen</b>	0.270x0.200x0.123 mm <sup>3</sup>
<b><math>\theta</math>-Bereich der Datensammlung</b>	3.79 ° bis 80.22 °
<b>Bereich der Indizes</b>	-33 < h < 34; -8 < k < 10; -18 < l < 18
<b>Anzahl gemessene Reflexe</b>	38334
<b>Unabhängige Reflexe</b>	5672
<b>Reflexe &gt;2<math>\sigma</math>(I)°</b>	5581
<b>Methode der Strukturverfeinerung</b>	Methode der kleinsten Fehlerquadrate
<b>Goodness-of-fit gegen F<sup>2</sup></b>	1.136
<b>R-Werte (für Reflexe mit [<math>I &gt; 2\sigma(I)</math>])</b>	R1 = 0.0378; wR2 = 0.0478
<b>R (alle Daten)</b>	R1 = 0.0382; wR2 = 0.0479
<b>Bewichtungsschema</b>	$w = 1/[\sigma^2(F_o)^2 + (0.0666P)^2 + 0.8864P]$ mit $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$
<b>Absol. Strukturparameter (Flack-Par.)</b>	0.071(6)
<b>Größe und kleinste Restelektronendichte</b>	0.521 Å <sup>-3</sup> und -0.351 Å <sup>-3</sup>

**Tabelle 2:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ).  $U_{ij}$  ist definiert als 1/3 des orthogonalisierten  $U_{ij}$  Tensors.

Atom	x	y	z	$U_{ij}$
Si1	0.64951(3)	0.41855(10)	0.61528(5)	0.03570(18)
C1	0.67083(10)	0.5109(3)	0.13987(18)	0.0291(5)
H1	0.670085	0.619428	0.165727	0.035
F1	0.46344(9)	0.5913(3)	0.06222(16)	0.0644(6)
O1	0.64749(7)	0.4244(3)	0.50055(12)	0.0367(4)
N1	0.69891(8)	0.4757(3)	0.08919(15)	0.0283(4)
O2	0.65093(8)	0.3154(2)	0.31672(13)	0.0306(4)
N2	0.64273(8)	0.3753(3)	0.15165(14)	0.0268(4)
C2	0.68881(9)	0.3068(3)	0.06651(17)	0.0258(4)
F2	0.43201(7)	0.4258(4)	0.13917(17)	0.0750(7)
N3	0.63683(8)	0.0833(3)	0.09943(16)	0.0297(4)
O3	0.65748(7)	0.7471(2)	0.29869(14)	0.0319(4)
C3	0.65446(9)	0.2423(3)	0.10527(16)	0.0254(4)
F3	0.48203(8)	0.3306(3)	0.07329(15)	0.0565(5)
N4	0.69023(8)	0.0315(3)	0.00841(15)	0.0301(4)
C4	0.65681(10)	-0.0120(3)	0.04934(18)	0.0311(5)
H4A	0.645790	-0.126475	0.041661	0.037
N5	0.74155(9)	0.2340(3)	-0.02373(16)	0.0323(4)
H3	0.7543(13)	0.151(3)	-0.043(2)	0.032(7)
H2	0.7613(13)	0.334(3)	-0.009(2)	0.035(8)

## 10. Kristallographischer Anhang

<b>C5</b>	0.70742(10)	0.1923(3)	0.01587(17)	0.0267(4)
<b>C6</b>	0.61242(10)	0.3596(3)	0.21213(18)	0.0290(5)
<b>H6</b>	0.582177	0.271295	0.180012	0.035
<b>C7</b>	0.58468(10)	0.5236(3)	0.21906(18)	0.0287(5)
<b>H7</b>	0.575298	0.595931	0.157281	0.034
<b>C8</b>	0.63214(10)	0.6063(3)	0.31994(17)	0.0278(4)
<b>H8</b>	0.616092	0.639796	0.366208	0.033
<b>C9</b>	0.67683(10)	0.4668(3)	0.37162(17)	0.0290(5)
<b>H9</b>	0.711082	0.492714	0.363338	0.035
<b>C10</b>	0.69627(10)	0.4395(4)	0.48613(18)	0.0342(5)
<b>H10A</b>	0.719792	0.336492	0.510701	0.041
<b>H10B</b>	0.720157	0.535188	0.527274	0.041
<b>C11</b>	0.53027(10)	0.4895(4)	0.22816(19)	0.0366(6)
<b>H11A</b>	0.537231	0.390467	0.273283	0.044
<b>H11B</b>	0.523501	0.586544	0.262758	0.044
<b>C12</b>	0.47726(11)	0.4594(5)	0.1262(2)	0.0459(7)
<b>C13</b>	0.58668(18)	0.2906(6)	0.5948(3)	0.0674(11)
<b>H13A</b>	0.552368	0.330123	0.532511	0.101
<b>H13B</b>	0.580889	0.301360	0.655488	0.101
<b>H13C</b>	0.593649	0.172900	0.585635	0.101
<b>C14</b>	0.71790(15)	0.3187(6)	0.7125(3)	0.0611
<b>H14A</b>	0.724809	0.217897	0.682119	0.092
<b>H14B</b>	0.715216	0.288068	0.774520	0.092
<b>H14C</b>	0.749651	0.397624	0.731853	0.092
<b>C15</b>	0.6889(2)	0.7514(6)	0.6549(3)	0.0678(10)
<b>H15A</b>	0.680482	0.768981	0.582847	0.102
<b>H15B</b>	0.726565	0.698146	0.694479	0.102
<b>H15C</b>	0.689036	0.859475	0.686606	0.102
<b>C16</b>	0.64248(13)	0.6371(4)	0.6560(2)	0.0461(7)
<b>C17</b>	0.58283	0.7054(6)	0.5808(4)	0.0699(11)
<b>H17A</b>	0.575736	0.694055	0.509124	0.105
<b>H17B</b>	0.580735	0.823885	0.596121	0.105
<b>H17C</b>	0.553790	0.642070	0.589012	0.105
<b>C18</b>	0.65076(19)	0.6329(7)	0.7675(3)	0.0679(10)
<b>H18A</b>	0.646475	0.746318	0.788305	0.102
<b>H18B</b>	0.689191	0.590521	0.815594	0.102
<b>H18C</b>	0.621854	0.559254	0.769273	0.102
<b>C19</b>	0.64706(10)	0.9056(3)	0.33248(19)	0.0334(5)
<b>H19A</b>	0.663670	0.995358	0.308820	0.040
<b>H19B</b>	0.667203	0.907663	0.409546	0.040
<b>C21</b>	0.58458(11)	0.9429(3)	0.29294(19)	0.0351(5)
<b>C22</b>	0.50650(17)	1.0159(5)	0.3246(3)	0.0624(9)
<b>H22</b>	0.493242	1.044576	0.372057	0.075

<b>C23</b>	0.46847(15)	1.0062(5)	0.2200(3)	0.0607(9)
<b>H23</b>	0.428673	1.023847	0.195169	0.073
<b>C24</b>	0.48823(15)	0.9707(5)	0.1506(3)	0.0540(7)
<b>H24</b>	0.462098	0.968389	0.077957	0.065
<b>C25</b>	0.54570(12)	0.9385(4)	0.1866(2)	0.0417(6)
<b>H25</b>	0.558843	0.913218	0.138524	0.050
<b>C20</b>	0.56479(14)	0.9835(4)	0.3615(2)	0.0486(7)
<b>H20</b>	0.590946	0.989344	0.434086	0.058

Tabelle 3: Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
<b>Si1</b>	0.0334(3)	0.0485(4)	0.0294(3)	0.0031(3)	0.0186(2)	0.0002(3)
<b>C1</b>	0.0332(11)	0.0311(12)	0.0296(10)	-0.0032(9)	0.0204(9)	-0.0034(9)
<b>F1</b>	0.0439(9)	0.0711(13)	0.0541(11)	-0.0076(10)	0.0047(8)	0.0046(9)
<b>O1</b>	0.0304(8)	0.0567(12)	0.0263(7)	0.0022(8)	0.0164(6)	0.0002(8)
<b>N1</b>	0.0315(9)	0.0327(10)	0.0292(8)	-0.0015(8)	0.0214(8)	-0.0027(8)
<b>O2</b>	0.0376(9)	0.0316(9)	0.0291(8)	0.0009(6)	0.0213(7)	-0.0001(7)
<b>N2</b>	0.0273(9)	0.0324(10)	0.0274(8)	-0.0028(7)	0.0186(7)	-0.0023(7)
<b>C2</b>	0.0255(9)	0.0329(12)	0.0219(9)	0.0001(8)	0.0138(8)	-0.0011(8)
<b>F2</b>	0.0320(8)	0.123(2)	0.0768(13)	-0.0379(14)	0.0319(9)	-0.0214(11)
<b>N3</b>	0.0292(9)	0.0325(10)	0.0338(9)	-0.0004(8)	0.0202(8)	-0.0005(8)
<b>O3</b>	0.0346(8)	0.0301(9)	0.0408(9)	-0.0017(7)	0.0260(7)	-0.0025(7)
<b>C3</b>	0.0229(9)	0.0330(12)	0.0225(9)	-0.0010(8)	0.0128(8)	-0.0006(8)
<b>F3</b>	0.0440(9)	0.0717(13)	0.0510(10)	-0.0247(9)	0.0208(8)	-0.0104(9)
<b>N4</b>	0.0324(9)	0.0321(10)	0.0320(9)	0.0010(8)	0.0206(8)	0.0019(8)
<b>C4</b>	0.0323(11)	0.0319(12)	0.0342(11)	-0.0014(9)	0.0202(9)	-0.0012(9)
<b>N5</b>	0.0418(11)	0.0332(11)	0.0372(11)	-0.0010(8)	0.0313(9)	0.0003(9)
<b>C5</b>	0.0272(10)	0.0337(12)	0.0235(10)	0.0011(8)	0.0158(8)	0.0001(8)
<b>C6</b>	0.0305(10)	0.0365(12)	0.0285(10)	-0.0024(9)	0.0210(9)	-0.0041(9)
<b>C7</b>	0.0268(10)	0.0367(12)	0.0286(10)	-0.0022(9)	0.0180(8)	-0.0016(9)
<b>C8</b>	0.0287(10)	0.0317(11)	0.0286(10)	-0.0006(9)	0.0184(9)	-0.0012(9)
<b>C9</b>	0.0294(10)	0.0331(11)	0.0312(10)	-0.0011(9)	0.0199(9)	-0.0011(9)
<b>C10</b>	0.0273(10)	0.0477(15)	0.0300(10)	-0.0007(10)	0.0158(8)	-0.0002(10)
<b>C11</b>	0.0290(11)	0.0539(16)	0.0348(11)	-0.0105(11)	0.0217(10)	-0.0047(11)
<b>C12</b>	0.0301(12)	0.0631(19)	0.0472(14)	-0.0161(14)	0.0211(11)	-0.0051(12)
<b>C13</b>	0.072(2)	0.079(3)	0.077(2)	-0.015(2)	0.056(2)	-0.032(2)
<b>C14</b>	0.0544(18)	0.097(3)	0.0386(14)	0.0271(17)	0.0276(13)	0.0302(18)
<b>C15</b>	0.086(3)	0.060(2)	0.072(2)	-0.0228(19)	0.051(2)	-0.027(2)
<b>C16</b>	0.0481(15)	0.0571(18)	0.0395(13)	-0.0066(13)	0.0264(12)	-0.0044(13)
<b>C17</b>	0.073(2)	0.074(3)	0.072(2)	0.0128(19)	0.043(2)	0.028(2)
<b>C18</b>	0.079(2)	0.088(3)	0.0470(17)	-0.0164(18)	0.0391(18)	-0.005(2)
<b>C19</b>	0.0315(11)	0.0331(12)	0.0363(11)	-0.0020(10)	0.0171(9)	-0.0009(10)

## 10. Kristallographischer Anhang

<b>C20</b>	0.0491(11)	0.0534(12)	0.0501(11)	0.0010(9)	0.0295(9)	0.0053(9)
<b>C21</b>	0.0337(9)	0.0346(10)	0.0400(9)	0.0025(8)	0.0201(8)	0.0007(8)
<b>C22</b>	0.0602(13)	0.0680(14)	0.0696(13)	0.0019(11)	0.0399(11)	0.0077(10)
<b>C23</b>	0.0474(12)	0.0627(14)	0.0741(14)	0.0042(11)	0.0311(10)	0.0037(10)
<b>C24</b>	0.0466(11)	0.0536(12)	0.0568(12)	0.0030(10)	0.0213(9)	0.0009(10)
<b>C25</b>	0.0387(10)	0.0425(11)	0.0432(10)	0.0023(9)	0.0193(8)	-0.0002(9)

**Tabelle 4:** Bindungslängen im Adenosin-Derivat

<b>Bindung</b>	<b>Bindungslänge (Å)</b>
Si1-O1	1.6613(17)
Si1-C13	1.857(3)
Si1-C14	1.862(3)
Si1-C16	1.884(4)
C1-N1	1.318(3)
C1-N2	1.375(3)
C1-H1	0.9500
F1-C12	1.338(4)
O1-C10	1.421(3)
N1-C2	1.383(3)
O2-C6	1.417(3)
O2-C9	1.431(3)
N2-C3	1.377(3)
N2-C6	1.469(3)
C2-C3	1.391(3)
C2-C5	1.413(3)
F2-C12	1.337(3)
N3-C4	1.336(3)
N3-C3	1.342(3)
O3-C8	1.423(3)
O3-C19	1.435(3)
F3-C12	1.332(4)
N4-C4	1.341(3)
N4-C5	1.350(3)
C4-H4A	0.9500
N5-C5	1.339(3)
N5-H3	0.85(2)
N5-H2	0.92(2)
C6-C7	1.531(3)
C6-H6	1.0000
C7-C11	1.544(3)
C7-C8	1.553(3)
C7-H7	1.0000

---

<b>C8-C9</b>	1.535(3)
<b>C8-H8</b>	1.0000
<b>C9-C10</b>	1.517(3)
<b>C9-H9</b>	1.0000
<b>C10-H10A</b>	0.9900
<b>C10-H10B</b>	0.9900
<b>C11-C12</b>	1.497(4)
<b>C11-H11A</b>	0.9900
<b>C11-H11B</b>	0.9900
<b>C13-H13A</b>	0.9800
<b>C13-H13B</b>	0.9800
<b>C13-H13C</b>	0.9800
<b>C14-H14A</b>	0.9800
<b>C14-H14B</b>	0.9800
<b>C14-H14C</b>	0.9800
<b>C15-C16</b>	1.544(5)
<b>C15-H15A</b>	0.9800
<b>C15-H15B</b>	0.9800
<b>C15-H15C</b>	0.9800
<b>C16-C17</b>	1.530(5)
<b>C16-C18</b>	1.543(4)
<b>C17-H17A</b>	0.9800
<b>C17-H17B</b>	0.9800
<b>C17-H17C</b>	0.9800
<b>C18-H18A</b>	0.9800
<b>C18-H18B</b>	0.9800
<b>C18-H18C</b>	0.9800
<b>C19-C21</b>	1.504(3)
<b>C19-H19A</b>	0.9900
<b>C19-H19B</b>	0.9900
<b>C21-C20</b>	1.384(4)
<b>C21-C25</b>	1.394(4)
<b>C22-C23</b>	1.372(6)
<b>C22-C20</b>	1.399(5)
<b>C22-H22</b>	0.9500
<b>C23-C24</b>	1.386(5)
<b>C23-H23</b>	0.9500
<b>C24-C25</b>	1.381(4)
<b>C24-H24</b>	0.9500
<b>C25-H25</b>	0.9500
<b>C20-H20</b>	0.9500

Tabelle 5: Bindungswinkel im Adenosin-Derivat

Winkel	Betrag [°]	Winkel	Betrag [°]
O1-Si1-C13	105.62(15)	O1-Si1-C14	109.07(12)
C13-Si1-C14	111.02(2)	O1-Si1-C16	109.74(13)
C13-Si1-C16	109.85(17)	C14-Si1-C16	111.37(18)
N1-C1-N2	113.4(2)	N1-C1-H1	123.3
N2-C1-H1	123.3	C10-O1-Si1	124.99(14)
C1-N1-C2	104.3(2)	C6-O2-C9	107.33(18)
C1-N2-C6	106.02	C1-N2-C6	129.6(2)
C3-N2-C6	123.9(2)	N1-C2-C3	110.6(2)
N1-C2-C5	132.9(2)	C3-C2-C5	116.5(2)
C4-N3-C3	110.7(2)	C8-O3-C19	115.37(17)
N3-C3-N2	127.2(2)	N3-C3-C2	127.1(2)
N2-C3-C2	105.7(2)	C4-N4-C5	118.9(2)
N3-C4-N4	129.0(2)	N3-C4-H4A	115.5
N4-C4-H4A	115.5	C5-N5-H3	115(2)
C5-N5-H2	123(2)	H3-N5-H2	118(3)
N5-C5-N4	118.5(2)	N5-C5-C2	123.7(2)
N4-C5-C2	117.8(2)	O2-C6-N2	110.86(18)
O2-C6-C7	105.04(18)	N2-C6-C7	113.1(2)
O2-C6-H6	109.2	N2-C6-H6	109.2
C7-C6-H6	109.2	C6-C7-C11	111.1(2)
C6-C7-C8	103.37(18)	C11-C7-C8	110.85(18)
C6-C7-H7	110.4	C11-C7-H7	110.4
C8-C7-H7	110.4	O3-C8-C9	110.15(18)
O3-C8-C7	112.34(18)	C9-C8-C7	103.90(19)
O3-C8-H8	110.1	C9-C8-H8	110.1
C7-C8-H8	110.1	O2-C9-C10	108.4(2)
O2-C9-C8	106.74(18)	C10-C9-C8	114.68(19)
O2-C9-H9	109.0	C10-C9-H9	109.0
C8-C9-H9	109.0	O1-C10-C9	109.50(18)
O1-C10-H10A	109.8	C9-C10-H10A	109.8
O1-C10-H10B	109.8	C9-C10-H10B	109.8
H10A-C10-H10B	108.2	C12-C11-C7	114.3(2)
C12-C11-H11A	108.7	C7-C11-H11A	108.7
C12-C11-H11B	108.7	C7-C11-H11B	108.7
H11A-C11-H11B	107.6	F3-C12-F2	106.1(3)
F3-C12-F1	105.6(2)	F2-C12-F1	107.4(3)
F3-C12-C11	113.4(2)	F2-C12-C11	111.6(2)
F1-C12-C11	112.4(3)	Si1-C13-H13A	109.5
Si1-C13-H13B	109.5	H13A-C13-H13b	109.5
Si1-C13-H13C	109.5	H13A-C13-H13C	109.5
H13B-C13-H13C	109.5	Si1-C14-H14A	109.5

10. Kristallographischer Anhang

<b>Si1-C14-H14B</b>	109.5	<b>H14A-C14-H14B</b>	109.5
<b>Si1-C14-H14C</b>	109.5	<b>H14A-C14-H14C</b>	109.5
<b>H14B-C14-H14C</b>	109.5	<b>C16-C15-H15A</b>	109.5
<b>C16-C15-H15B</b>	109.5	<b>H15A-C15-H15B</b>	109.5
<b>C16-C15-H15C</b>	109.5	<b>H15A-C15-H15C</b>	109.5
<b>H15B-C15-H15C</b>	109.5	<b>C17-C16-C18</b>	109.7(3)
<b>C17-C16-C15</b>	109.8(3)	<b>C18-C16-C15</b>	108.8(3)
<b>C17-C16-Si1</b>	109.2(3)	<b>C18-C16-Si1</b>	109.4(3)
<b>C15-C16-Si1</b>	109.9(2)	<b>C16-C17-H17A</b>	109.5
<b>C16-C17-H17B</b>	109.5	<b>H17A-C17-H17B</b>	109.5
<b>C16-C17-H17C</b>	109.5	<b>H17A-C17-H17C</b>	109.5
<b>H17B-C17-H17C</b>	109.5	<b>C16-C18-H18A</b>	109.5
<b>C16-C18-H18B</b>	109.5	<b>H18A-C18-H18B</b>	109.5
<b>C16-C18-H18C</b>	109.5	<b>H18A-C18-H18C</b>	109.5
<b>H18B-C18-H18C</b>	109.5	<b>O3-C19-C21</b>	113.9(2)
<b>O3-C19-H19A</b>	108.8	<b>C21-C19-H19A</b>	108.8
<b>O3-C19-H19B</b>	108.8	<b>C21-C19-H19B</b>	108.8
<b>H19A-C19-H19B</b>	107.7	<b>C20-C21-C25</b>	118.9(2)
<b>C20-C21-C19</b>	120.5(2)	<b>C25-C21-C19</b>	120.6(2)
<b>C23-C22-C20</b>	120.0(3)	<b>C23-C22-H22</b>	120.0
<b>C20-C22-H22</b>	120.0	<b>C22-C23-C24</b>	119.9(3)
<b>C22-C23-H23</b>	120.1	<b>C24-C23-H23</b>	120.1
<b>C25-C24-C23</b>	120.3(3)	<b>C25-C24-H24</b>	119.8
<b>C23-C24-H24</b>	119.8	<b>C24-C25-C21</b>	120.4(3)
<b>C24-C25-H25</b>	119.8	<b>C21-C25-H25</b>	119.8
<b>C21-C20-C22</b>	1120.4(3)	<b>C21-C20-H20</b>	119.8
<b>C22-C20-H20</b>	119.8		