

ASYMMETRISCHE ÜBERGANGSMETALLKATALYSE MIT KOHLENHYDRATLIGANDEN

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Jochen Kraft
aus Kirchheim unter Teck

Tübingen
2016

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

11.10.2016

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

3. Berichterstatter:

Prof. Dr. Horst Kunz

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

MEIN BESONDERER DANK GILT:

Meinem verehrten Doktorvater und Mentor Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die Möglichkeit diese Arbeit frei und kreativ zu entwickeln.

Herrn Prof. Martin E. Maier für seine Tätigkeit als 2. Berichterstatter.

Herrn Dr. Gregor Lemanski für die stete Diskussionsbereitschaft, die vielen nützlichen Tipps und das Korrekturlesen.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Ziegler für die freundschaftliche Atmosphäre und die hervorragende Zusammenarbeit. Ein besonderer Dank geht an meine Mitstreiter, Freunde und Kollegen Felix Bächle, Marius Bayer, Daniel Borowski, Per-André Franz, Martin Golkowski, Michael Imrich, Thomas Klein, Thomas Kutter, Melchior Menzel und Markus Nörrlinger für die Unterstützung meiner Arbeit mit Rat und Tat.

Herrn Dr. Daniel Schmollinger für den unermüdlichen Support.

Herrn Dr. Jochen Neumaier für die Instandsetzung der HPLC-Anlage und die vielen Tipps.

Frau Petra Krüger für die Durchführung der Elementaranalysen.

Frau Dr. Dorothee Wistuba, Frau Claudia Kruse und Herrn Dr. Peter Haiss für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Dr. Markus Kramer und Herrn Paul Schuler für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Frau Dr. Cäcilia Maichle-Mössmer für die Messung und Rechnung der Einkristalle.

Meinen geliebten Eltern und Schwester ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht hätte angefertigt werden können.

PUBLIKATIONSLISTE

Teile dieser Arbeit wurden bereits in den folgenden Peer-Review Fachzeitschriften publiziert:

Synthesis of Sugar-Derived Triazole- and Pyridine-Based Metal Complex Ligands

J. Kraft, D. Schmollinger, J. Maudrich und T. Ziegler, *Synthesis* **2015**, *47*, 199-208.

Synthesis of Spirofused Carbohydrate-Oxazoline Based Palladium(II) Complexes

J. Kraft und T. Ziegler, *Carbohydr. Res.* **2015**, *411*, 56-63.

Spiro-fused Carbohydrate Oxazoline Ligands: Synthesis and Application as Enantio-Discrimination Agents in Asymmetric Allylic Alkylation

J. Kraft, M. Golkowski und T. Ziegler, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 166-171. Highlighted in: *ChemInform* **2016**, *47*, Nr. 21.

Sugar-Annulated Oxazolin Ligands: A Novel Pd(II)-Complex and Applications in Allylic Substitution

J. Kraft, K. Mill und T. Ziegler, *Manuskript*.

Folgende Postervorträge wurden auf internationalen Konferenzen präsentiert:

Synthesis of New 1,2,3-Triazole-Based Carbohydrate Ligands

D. Schmollinger, F. Bächle, J. Kraft und T. Ziegler, *XXVI. International Carbohydrate Symposium*, Madrid, Spanien, Juli **2012**.

Synthesis of new Sugar-based Oxazoline Ligands

J. Kraft, M. Nörrlinger und T. Ziegler, *XVIII. European Carbohydrate Symposium*, Moskau, Russland, August **2015**.

Novel Insights into Sugar-Annulated Oxazoline Ligands

J. Kraft, K. Mill und T. Ziegler, *XV. Belgian Organic Synthesis Symposium*, Antwerpen, Belgien, Juli **2016**.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit befinden sich bereits in den Bachelorarbeiten von J. Maudrich, T. Saatkamp, A. Stroppe, C. Kirsch und K. Mill, die während der Anfertigung dieser Dissertation theoretisch sowie präparativ betreut wurden. An entsprechender Stelle ist dies durch Verweise kenntlich gemacht.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG	1
2 ALLGEMEINER TEIL	6
2.1 ANFÄNGE DER ASYMMETRISCHEN SYNTHESE	6
2.2 OXAZOLINBASIERTE LIGANDEN IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE	10
2.2.1 Literaturbekannte Syntheserouten zu Oxazolinen	11
2.2.2 Literaturbekannte Oxazolin-Liganden in metallkatalysierten Reaktionen	13
2.3 TRIAZOLBASIERTE LIGANDEN IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE.....	20
2.3.1 Literaturbekannte Syntheserouten zu Triazol-Liganden	21
2.3.2 Literaturbekannte Triazol-Liganden in metallkatalysierten Reaktionen	23
2.4 ASYMMETRISCHE C-C-BINDUNGSKNÜPFUNGSREAKTIONEN	32
2.4.1 Kupfer(I)-katalysierte Alkinylierung von Iminen	32
2.4.2 Palladium(II)-katalysierte Addition von Boronsäuren an Enone	34
2.4.3 Palladium(II)-katalysierte allylische Substitution	36
3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	39
3.1 PYRIDINARTIGE KOHLENHYDRAT-TRIAZOL-LIGANDEN.....	39
3.1.1 Synthese der Triazol-Liganden	39
3.1.2 Übergangsmetallkomplexe der synthetisierten Pyridin-Triazol-Liganden	46
3.1.3 Anwendung der Kohlenhydrat-Triazol-Liganden in der Katalyse	53
3.2 ANELLIERTE KOHLENHYDRAT-OXAZOLIN-LIGANDEN	59
3.2.1 Synthese der anellierten Oxazolin-Liganden	59
3.2.2 Übergangsmetallkomplexe der anellierten Oxazolin-Liganden	63
3.2.3 Anwendung der anellierten Oxazolin-Liganden in der asymmetrischen Katalyse	69
3.3 SPIRO-VERKNÜPFTE KOHLENHYDRAT-OXAZOLIN-LIGANDEN	75
3.3.1 Synthese der spiro-verknüpften Oxazolin-Liganden	75
3.3.2 Übergangsmetallkomplexe der spiro-verknüpften Oxazolin-Liganden	91
3.3.3 Anwendung der spiro-verknüpften Oxazolin-Liganden in der asymmetrischen Katalyse	96

4 EXPERIMENTELLER TEIL	111
4.1 ALLGEMEINE BEMERKUNGEN.....	111
4.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN.....	114
4.3 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 3.1	116
4.3.1 Synthese der Glycosylazide	116
4.3.2 Synthese der Pyridin-Triazol-Liganden	119
4.3.3 Synthese der Nitropyridin-Triazol-Liganden	122
4.3.4 Synthese der Chinolin-Triazol-Liganden	125
4.3.5 Synthese der Bis(triazolyl)pyridin-Liganden	133
4.3.6 Synthese der Übergangsmetallkomplexe	139
4.4 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 3.2.....	142
4.4.1 Synthese der Pyridin-basierten Oxazolin Liganden	142
4.4.2 Synthese des Cyclopropyl-basierten Oxazolin Liganden	145
4.4.3 Synthese der Übergangsmetallkomplexe	147
4.5 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 3.3	148
4.5.1 Synthese via Amidkupplung-Cyclisierung-Sequenz	148
4.5.2 Synthese via Ritter Reaktion und Suzuki Kupplung	161
4.5.3 Synthese der Übergangsmetallkomplexe	169
4.6 DURCHFÜHRUNG DER ASYMMETRISCHEN KATALYSEN	171
4.6.1 Alkinylierung von Iminen durch Kupfer(I)-Katalyse	171
4.6.2 Allylische Substitution durch Palladium(II)-Katalyse	171
4.6.3 Palladium(II)-katalysierte Addition von Boronsäuren an Enone	174
5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	177
6 LITERATURVERZEICHNIS	183
7 ANHANG	195
7.1 SUBSTANZVERZEICHNIS	195
7.2 ABKÜRZUNGEN	201
7.3 KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG	205
7.3.1 Kristallstrukturdaten für Verbindung 69	205

7.3.2 Kristallstrukturdaten für Verbindung 79b	207
7.3.3 Kristallstrukturdaten für Verbindung 104a	209
7.3.4 Kristallstrukturdaten für Verbindung 104b	211
7.4 SPEKTRENANHANG	213
7.5 AKADEMISCHE LEHRER.....	281
7.6 LEBENSLAUF	283

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Eine der wohl interessantesten, auf den ersten Blick aber auch unscheinbarsten Eigenschaft der Materie ist die Chiralität.^[1] Enantiomere haben abgesehen von der optischen Aktivität dieselben physikalischen Eigenschaften, weshalb es lange Zeit schwierig war, sie voneinander zu unterscheiden. So definierte William Thomson, der spätere Lord Kelvin, im Jahre 1904 erstmals den Begriff der Chiralität: „I call any geometrical figure or group of points, chiral, and say that it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself [...]“^[2]

Die molekulare Chiralität spielt eine wichtige Rolle im Leben, da biologisch ablaufende Prozesse, wie zum Beispiel die Enzym-Substrat-Erkennung, meist asymmetrischer Natur sind. Viele Rezeptorstellen im menschlichen Körper sind in der Lage Enantiomere zu unterscheiden und mit ihnen unterschiedlich zu interagieren. Diese chiralen Rezeptorstellen wechselwirken nur mit Molekülen der passenden Konfiguration. So sind chirale Rezeptoren in der Nase dafür verantwortlich, dass der Mensch Enantiomere anhand ihres individuellen Geruchs unterscheiden kann. Beispielsweise riecht (*S*)-Limonen nach Terpentin, während (*R*)-Limonen nach Orangen duftet (Abbildung 1, links).

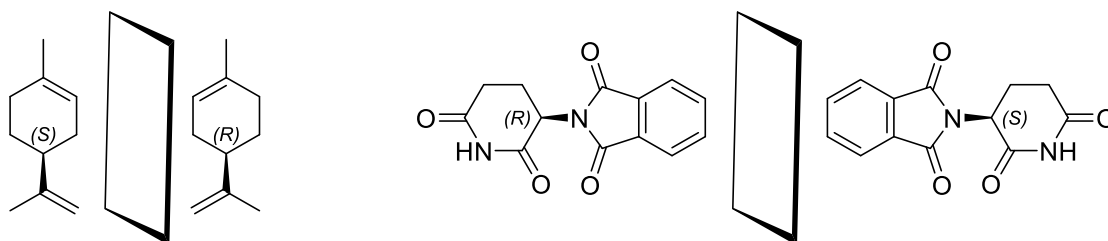


Abbildung 1: Beispiele für Enantiomere: (*S*)- und (*R*)-Limonen links, (*R*)- und (*S*)-Thalidomid rechts.

Es gibt zahlreiche Beispiele, bei denen chirale Wirtsmoleküle zwei enantiomere Gastmoleküle erkennen und unterscheiden können. Vor allem bei synthetischen Wirkstoffen können die strukturellen Unterschiede zwischen Enantiomeren ernste Folge haben. Für weltweites Aufsehen sorgte beispielsweise die Verabreichung von Thalidomid (Markenname: Contergan[®]) an Schwangere in den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Während (*R*)-Thalidomid die erwünschten sedativen Eigenschaften aufweist, wirkt das (*S*)-Enantiomer teratogen und löst Fehlbildungen bei Ungeborenen aus (Abbildung 1, rechts).^[3] Um diese falsche molekulare Erkennung zu unterbinden, dürfen als Wirkstoff nur enantiomerenreine Verbindungen

verabreicht werden. Im Fall des Thalidomids ist mittlerweile bekannt, dass das (*R*)-Enantiomer *in vivo* racemisiert, was eine Verabreichung des enantiomerenreinen Wirkstoffes hinfällig macht.^[4] Bei anderen chiralen Wirkstoffen wird jedoch seit diesem Vorfall die Pharmaindustrie per Gesetz dazu gezwungen, nur das therapeutisch nützliche Enantiomer, auch Eutomer genannt, zu vertreiben. Diese Regulierungen sowie Fortschritte in der asymmetrischen Synthese bewirkten einen erheblichen Anstieg an enantiomerenreinen Wirkstoffen in den letzten Jahren (Abbildung 2).^[5] Der weltweite Umsatz enantiomerenreiner Verbindungen betrug um die Jahrtausendwende 123 Milliarden US-Dollar, mit jährlichen Zuwachsraten von durchschnittlich 15%.^[6] Dies zeigt, dass die Synthese von chiralen Verbindungen nicht nur von akademischem Interesse ist. Vielmehr ist auch die chemische Industrie an effizienten Syntheserouten interessiert.

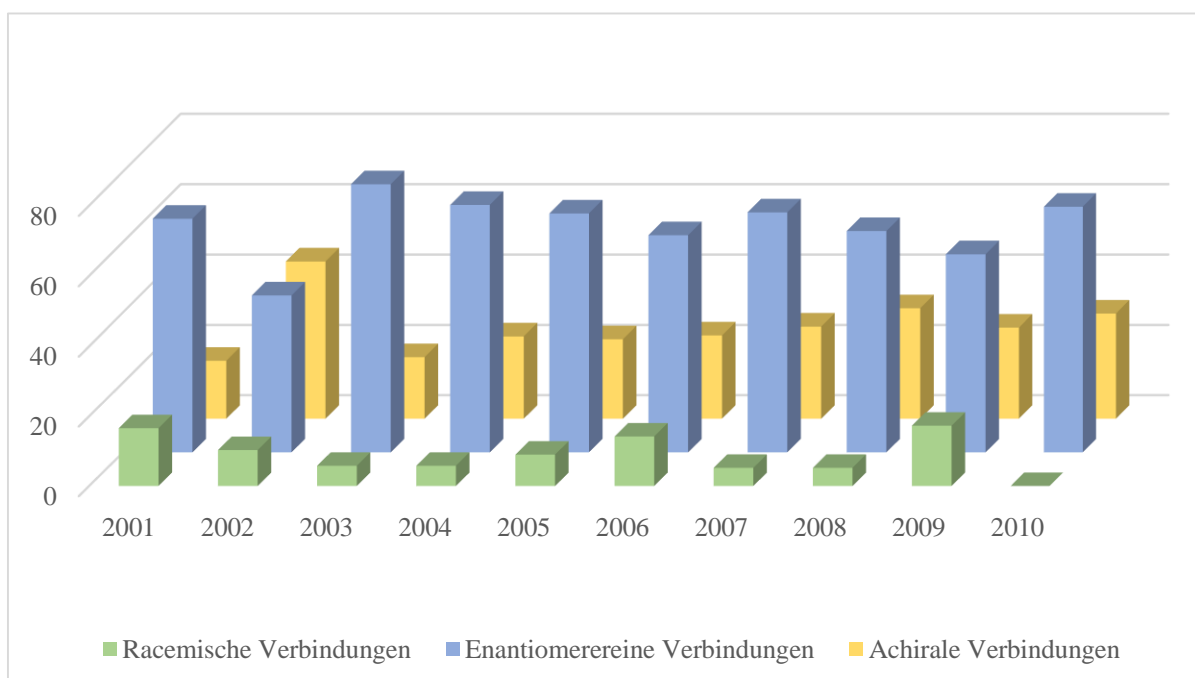


Abbildung 2: Verteilung der weltweit jährlich neu zugelassenen chiralen und achiralen Medikamente im Zeitraum 2001-2010.^[5]

Die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen stellt seit der Entdeckung der Chiralität eine Herausforderung an Chemiker dar. Früher wurden enantiomerenreine Verbindungen entweder durch aufwendige Racemattrennung oder durch Derivatisierung von bereits chiralen Verbindungen aus der Natur erhalten. Heutzutage wird die stereoselektive Umwandlung von prochiralen Verbindungen in asymmetrischen Reaktionen bevorzugt, da diese eine weitaus größere Bandbreite an synthetisierbaren Verbindungen bietet. Asymmetrische Synthesen, bei denen in stöchiometrischen Mengen teure chirale Auxiliare zugegeben werden müssen, sind

nur dann auch kosteneffizient, wenn das Auxiliar anschließend wieder leicht rückgewonnen werden kann. Die asymmetrische Katalyse hat hier einen entscheidenden Vorteil: kleine Mengen eines chiralen Katalysators können große Mengen prochiraler Verbindungen stereoselektiv miteinander kombinieren. Die Katalysatoren bestehen meist aus Organometallverbindungen, in denen ein Metallion von einem chiralen Ligandensystem umgeben wird. Das chirale Ligandensystem schirmt im Idealfall eine Seite des Substrates gezielt ab, sodass nur ein Enantiomer gebildet werden kann. Das allgemeine Prinzip der asymmetrischen Katalyse zeigt Abbildung 3.^[7]

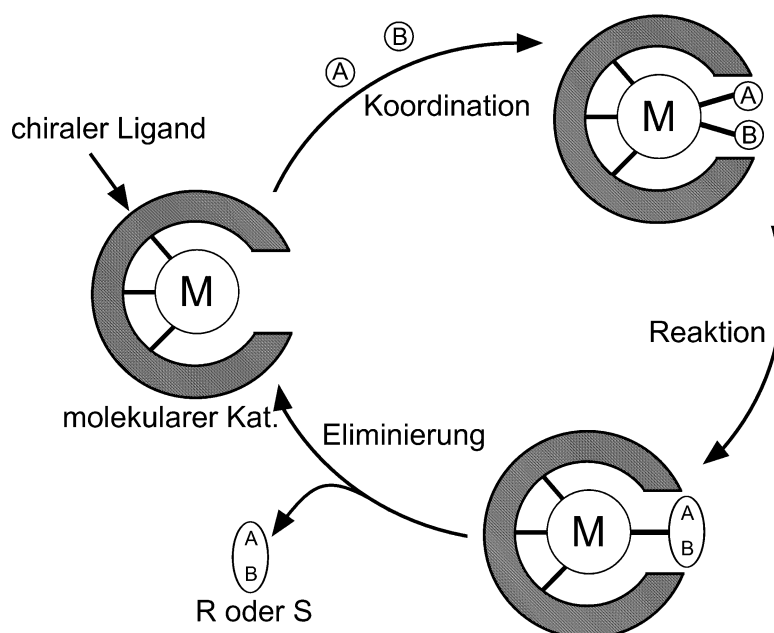


Abbildung 3: Allgemeines Prinzip der asymmetrischen Katalyse mit chiralen organometallischen Katalysatoren. M = Metall; A, B = Substrat.^[7]

Asymmetrische Liganden, welche für die chirale Induktion in das Substrat verantwortlich sind, werden üblicherweise aus Aminosäuren, Terpenen oder Alkaloiden hergestellt.^[8] Kohlenhydrate, die mit Abstand den größten Anteil der Biomasse auf der Erde ausmachen und deshalb hinreichend verfügbar sind, fristeten lange Zeit ein Nieschendasein als Ausgangsverbindungen für chirale Liganden. Dies liegt zum einen daran, dass Kohlenhydrate einen hohen polaren Charakter haben und zum anderen mehrere funktionelle Gruppen besitzen, welche zur gezielten Funktionalisierung meist mittels aufwendiger Schutzgruppenstrategien geschützt werden müssen. Doch in genau dieser Polyfunktionalität liegt auch der entscheidende Vorteil von Kohlenhydraten. Durch Derivatisierungen ist es beispielsweise möglich die Hydroxylgruppen durch Amino-, Phosphino- oder Mercaptogruppen auszutauschen. Dies bietet vor allem im Hinblick auf die Synthese von chiralen Liganden einige interessante

Möglichkeiten. Durch die Einführung von Elektronendonorsubstituenten kann das Metallzentrum zusätzlich koordiniert oder durch sterisch anspruchsvolle Reste gezielt abgeschirmt werden.

Erste kohlenhydratderivatisierte Komplexligenanden sind seit Ende der 70er-Jahre des 20. Jahrhunderts bekannt und wurden unabhängig voneinander von den Arbeitsgruppen um Cullen^[9] und Thompson^[10] beschrieben (Abbildung 4). Die synthetisierten Phosphinit-Liganden wurden in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von α -Acetamidozimtsäure zu L-Phenylalanin eingesetzt und lieferten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 80% *ee*. Liganden dieses Typs wurden kurz darauf bereits in der chemischen Industrie bei der Synthese von L-DOPA eingesetzt.^[11]

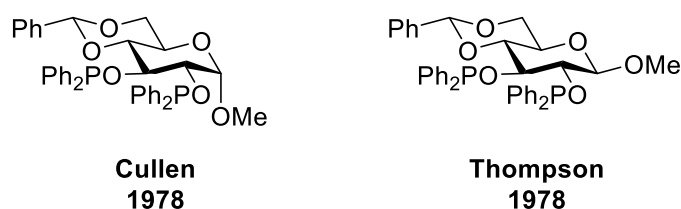


Abbildung 4: Erste kohlenhydratderivatisierte Komplexligenanden auf Diphosphinitbasis.

In den letzten Jahren erlangten Oxazolin-Liganden aufgrund ihrer einfachen Verfügbarkeit und ihrer exzellenten Koordinationseigenschaften erhöhte Aufmerksamkeit.^[12] Oxazoline können leicht durch Kondensation aus β -Aminoalkoholen und Carbonsäuren hergestellt werden, sodass bisher eine Vielzahl an Liganden für die enantioselective Katalyse synthetisiert wurde.^[13] Die Einsatzmöglichkeiten chiraler Oxazolin-Liganden erstrecken sich über asymmetrische allylische Substitutionen,^[14] Mukaiyama-Aldol-,^[15] Diels-Alder-Reaktionen,^[16] [2+2+2]-Cycloadditionen^[17] und Cyclopropanierungen.^[18] Die ersten kohlenhydrat-substituierten Oxazolin-Liganden wurden von Kunz,^[19] Uemura^[20] und Claver^[21] aus D-Glucosamin synthetisiert und lieferten in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen hohe Enantioselectivitäten bis zu 98% *ee*. Boysen *et al.* berichteten über C_2 -symmetrische Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)-^[22] (**BOX**) und Pyridylbis(oxazolin)-^[23] (**PyBOX**) Liganden, die in asymmetrischen Cyclopropanierungen^[22] und Alkinylierungen von Iminen^[23] mit Erfolg eingesetzt wurden.

Vor kurzem konnten in unserer Arbeitsgruppe ein kohlenhydrat-substituierter Triazolylpyridin-,^[24] ein Bis(triazolyl)pyridin-^[25] und zwei Bis(pyrazolyl)pyridin-^[26] Liganden synthetisiert werden und deren Effizienz in asymmetrischen allylischen Oxidationen (Kharasch-Sosnovsky-

Reaktion)^[27] untersucht werden. So konnte gezeigt werden, dass die von uns hergestellten kohlenhydrat-substituierten Liganden eine chirale Induktion ins Substrat zeigen, diese jedoch sehr gering ausfällt, da der aktive Metall-Ligand-Komplex während der Reaktion zersetzt wird.^[26]

Auf der Grundlage dieser ersten Ergebnisse sollten in der hier vorliegenden Arbeit weitere kohlenhydrat-substituierte Triazoliganden dargestellt und diese in asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden. Dazu wurden eine Reihe von Liganden aus D-Glucose, D-Galactose, D-Mannose und D-Glucosamin mit unterschiedlichen Schutzgruppen (OAc, OPiv, OBn, 4,6-O-Benzylidenacetale) und aromatischen Rückgraten synthetisiert, um deren Einfluss auf die chirale Induktion genauer zu evaluieren (Abbildung 5, links).

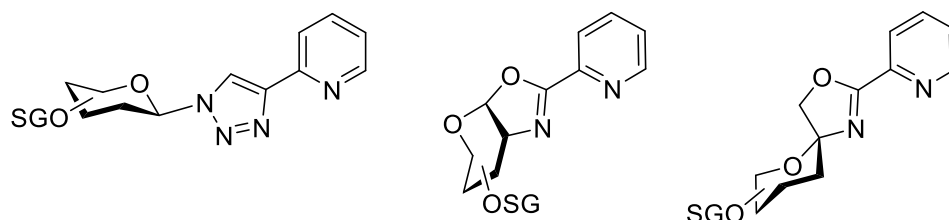


Abbildung 5: Leitstrukturen der vorliegenden Arbeit. Kohlenhydrat-substituierte Triazoliganden (links), anellierte (Mitte) und spiroverknüpfte (rechts) Oxazolinliganden. SG = Schutzgruppe.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese neuer C_1 -symmetrischer Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden, die ähnlich zu den von Kunz *et al.*^[19] und Boysen *et al.*^[22-23] vorgestellten Liganden aus D-Glucosamin aufgebaut werden sollten (Abbildung 5, Mitte). Mit diesen Liganden sollte die räumliche Struktur der anellierten Oxazolin-Kohlenhydrat-Metallkomplexe untersucht werden, von denen in der Literatur bisher noch keine Beispiele bekannt sind. Im Anschluss wurden die Liganden in Pd-katalysierten Tsuji-Trost-Reaktionen^[28] eingesetzt.

Desweiteren sollte ein Syntheseweg zu einem neuartigen Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden entwickelt werden, dessen molekulare Struktur möglichst rigide ist. So sollte eine spiro-Verbindung konzipiert werden, die zum einen räumliche Nähe des Kohlenhydrats zum Metallzentrum und zum anderen eine eingeschränkte Drehbarkeit des Kohlenhydrats garantiert (Abbildung 5, rechts). Dieser neu synthetisierte spiro-Ligand sollte im Anschluss in stereoselektiven Reaktionen (konjugierten Additionen,^[29] allylischen Substitutionen^[28] und Alkinylierungen von Iminen^[30]) auf seine chirale Induktion untersucht werden.

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 ANFÄNGE DER ASYMMETRISCHEN SYNTHESE

Die Entwicklung zuverlässiger Methoden zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen ist von großem akademischem und wirtschaftlichem Interesse. Chemiker haben über die letzten Jahrzehnte verschiedene Verfahren zur Gewinnung optisch reiner Substanzen entwickelt. Die klassische Racematspaltung, die Louis Pasteur bereits Mitte des 19. Jahrhunderts an DL-Weinsäure durchführte, gehört auch heute noch zu einer der wichtigsten Methoden zur Isolierung enantiomerenreiner Verbindungen.^[31] Die Trennung erfolgt heutzutage jedoch entweder über präparative chirale HPLC-Säulen, welche die Enantiomere aufgrund ihrer unterschiedlichen Wechselwirkungen mit der chiralen stationären Phase trennt, oder *via* kinetischer Racematspaltung, in der eines der beiden Enantiomere mit einem chiralen Reagenz schneller reagiert als das andere. Der große Nachteil bei einer racemischen Reaktionsführung mit abschließender Racemattrennung liegt in der maximal erzielbaren Ausbeute von nur 50%. Dies bedeutet, dass stets die Hälfte der Ausgangsstoffe für das andere, oft unbrauchbare, Enantiomer verschwendet wird.

Chirale Auxiliare gehören spätestens seit den von Evans synthetisierten Oxazolidinonen zu den am häufigsten verwendeten Reagenzien um prochirale Verbindungen enantioselectiv umzusetzen (Abbildung 6).^[32] Hierfür muss das chirale Auxiliar zunächst kovalent an ein prochirales Substrat gebunden werden, sodass das Auxiliar seine stereochemische Information auf das Produkt übertragen kann. Dies geschieht durch die sterische Abschirmung eines enantiotopen Halbraums des Substrates während der Reaktion. Im Anschluss an die stereoselektive Reaktion wird das Auxiliar wieder abgespalten und das oft nahezu enantiomerenreine Produkt erhalten.

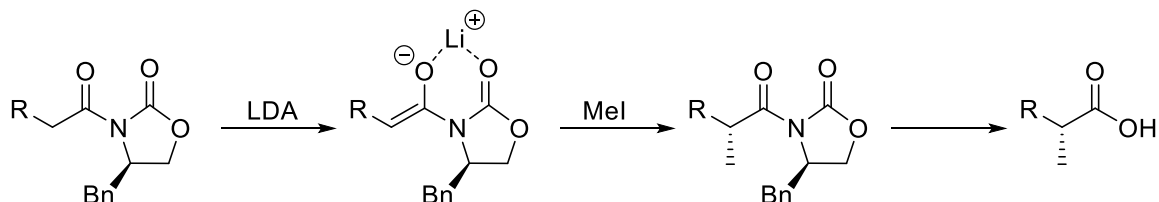


Abbildung 6: Stereoselektive Methylierung mit Hilfe eines Evans-Auxiliars. R = Alkyl, Aryl.^[32]

Kunz *et al.* konnten Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts zeigen, dass auch Kohlenhydrate als chirale Auxiliare verwendet werden können.^[33] Die von ihnen

synthetisierten D-Galactosylamin-Derivate lieferten hohe Stereoselektivitäten (bis zu 13:1 *dr*) in asymmetrischen Strecker-Synthesen zu α -Aminonitrilen (Abbildung 7). Durch Kondensation des anomeren Glycosylamins mit einem Alkyl- oder Arylaldehyd wird zunächst das entsprechende Imin gebildet, welches unter Lewis-sauren Bedingungen mit Trimethylsilylcyanid zum optisch angereicherten α -Aminonitril reagieren kann. Dabei erfolgt der Angriff des Nucleophils hauptsächlich von der Seite, die nicht durch die sterisch anspruchsvollen *O*-Pivaloylschutzgruppen abgeschirmt wird.

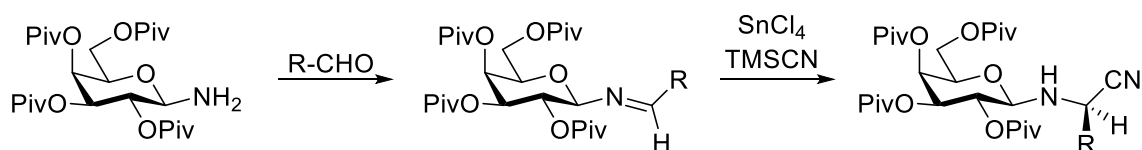


Abbildung 7: Kunz' asymmetrische Strecker-Reaktion mit D-Galactosylamin Auxiliar. R = Alkyl, Aryl.^[33]

Chirale Auxiliare werden vor allem bei C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen wie beispielsweise Aldolreaktionen,^[34] Cycloadditionen oder Michael-Additionen eingesetzt.^[35] Der Einsatz chiraler Auxiliare hat dennoch zwei entscheidende Nachteile: Zum einen muss das Auxiliar in stöchiometrischen Mengen zugegeben werden, und zum anderen muss es nach erfolgter Reaktion wieder abgespalten werden. Dies geht oft mit hohen Ausbeuteverlusten einher.

In den letzten Jahren haben organokatalytische Methoden deutlich an Bedeutung in der asymmetrischen Synthese gewonnen.^[36] Insbesondere Organokatalysatoren, die aus Thioharnstoff-^[37] oder Chininderivaten^[38] aufgebaut sind, erfuhren eine erhöhte Aufmerksamkeit (Abbildung 8). Diese sind leicht aus natürlichen Aminosäuren oder Alkaloiden enantiomerenrein herstellbar und liefern in niedrigen Katalysatorkonzentrationen (1-5 mol%) hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten in Aldol-, Diels-Alder-, Baylis-Hillmann Mannich- und Strecker-Reaktionen.^[39]

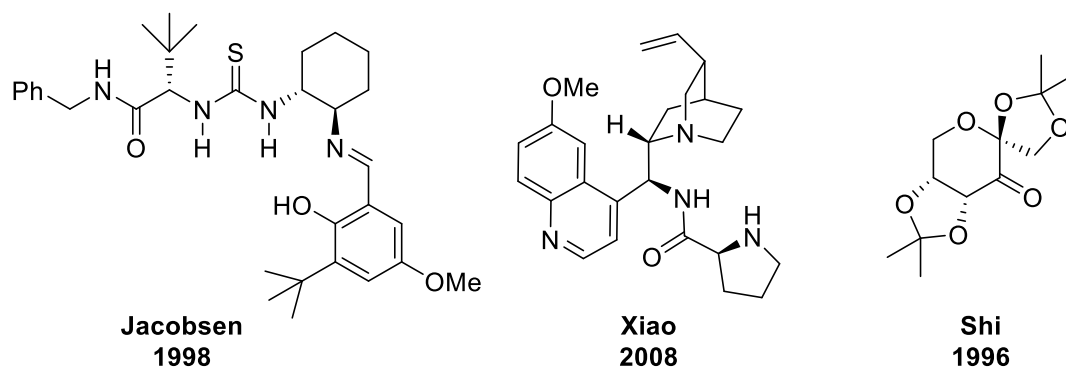


Abbildung 8: Organokatalysatoren die bereits erfolgreich in der asymmetrischen Synthese eingesetzt wurden.

Shi *et al.* zeigten 1996, dass Kohlenhydratderivate als Organokatalysatoren in asymmetrischen Epoxidierungen verwendet werden können.^[40] Das aus D-Fructose abgeleitete Ulosid (Abbildung 8, rechts) ist heutzutage kommerziell erhältlich und gehört zu den am häufigsten verwendeten Katalysatoren um Olefine enantioselektiv zu epoxidieren.

Eine weitere, sehr elegante Methode zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen stellt die asymmetrische Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen dar.^[7,41] Dabei werden nur wenige Molprozent (0.1-5 mol%) einer chiralen Organometallverbindung benötigt um große Mengen prochiraler Substrate selektiv miteinander zu kombinieren. Die aktiven Katalysatorspezies bestehen aus einem ein- oder mehrzähligen chiralen Ligandensystem, welche ein Metallzentrum gezielt abschirmen.

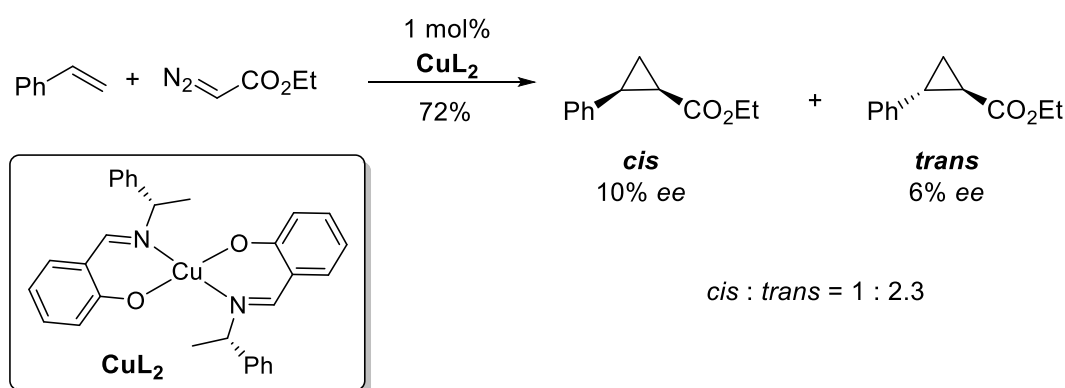


Abbildung 9: Erstes Beispiel einer asymmetrischen Organometall-Katalyse.^[42]

Die erste Übergangsmetallkatalysierte Reaktion eines prochiralen Substrats mit einem chiralen Metallkomplex wurde von H. Nozaki und R. Noyori Mitte der 1960er Jahre veröffentlicht.^[42] Darin beschreiben die Autoren die Umsetzung von Styrol mit Ethyldiazoacetat unter Verwendung eines optisch aktiven Schiff-Base/ Cu^{II} -Komplexes zu nichtracemischen Cyclopropanverbindungen (Abbildung 9). Diese asymmetrische Cyclopropanierung lieferte zwar nur geringe Enantioselektivitäten, legte jedoch den Grundstein für das allgemeine Prinzip der asymmetrischen Katalyse.^[41]

Mittlerweile wurde seit den ersten Pionierarbeiten von R. Noyori eine beeindruckende Anzahl an chiralen Liganden synthetisiert, die hohe Stereoselektivitäten in asymmetrischen Reaktionen zeigten. Dabei fiel auf, dass einige bestimmte Verbindungsklassen der Liganden bei vielen verschiedenen Reaktionen hohe chirale Induktionen lieferten. Diese Katalysatoren definierte E. Jacobsen als „Privilegierte Strukturen“ in Anlehnung an die in der pharmazeutischen Forschung

oft verwendete Bezeichnung für Verbindungsklassen, welche gegen eine ganze Reihe biologischer Targets aktiv sind.^[43] Heutzutage werden für neue stereoselektive Problemstellungen häufig diese „privilegierten“ Ligandensysteme verwendet, da diese einerseits über eine große Substratbreite hinweg bereits in asymmetrischen Reaktionen getestet wurden und andererseits inzwischen kommerziell erhältlich sind (Abbildung 10). Einige der meistverwendeten Ligandensysteme sind die **BINAP**-Liganden^[44] von Noyori, die **TADDOL**-Liganden^[45] von Seebach sowie die **JOSIPHOS**-Liganden^[46] von Togni. Dennoch bleiben viele synthetische Probleme ungelöst, sodass die Entwicklung neuer chiraler Katalysatoren auch heute noch Gegenstand der Forschung ist.

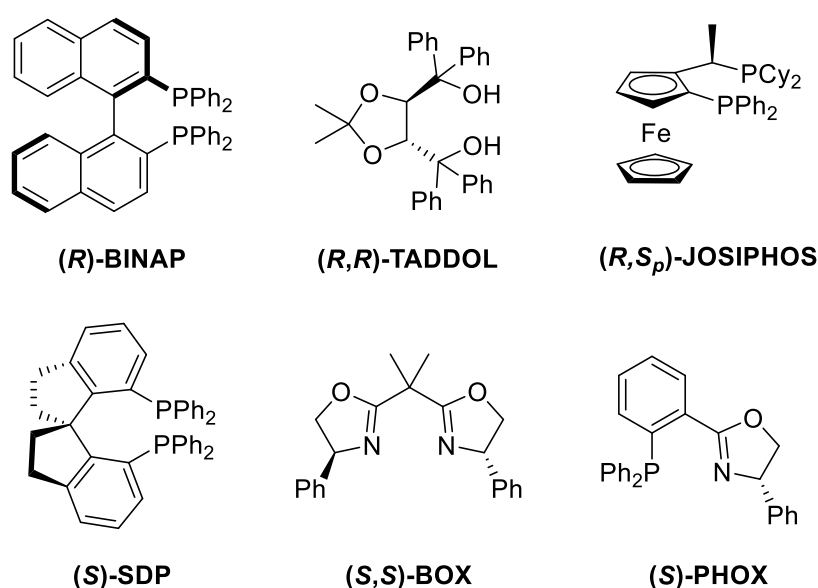


Abbildung 10: Privilegierte Ligandensysteme für die asymmetrische Metallkatalyse.^[47]

Neuere Systeme wie beispielsweise die **SDP**-Liganden,^[48] welche als chirales Element ein spiro-Indangerüst (von lat. *spira* = Windung, Brezel) enthalten, zeigten aufgrund ihres axial-chiralen und zugleich strukturellen sehr rigiden Aufbaus hervorragende Stereoselektivitäten in asymmetrischen Reaktionen.

Erst kürzlich konnten Vidal *et al.* das spiro-Strukturelement auf Kohlenhydratderivatisierte Liganden übertragen (Abbildung 11, links).^[49] Die spiro-Bis(isoxazolin)-Liganden wurden durch 1,3-dipolare Cycloaddition von peracetylierten *exo*-D-Glucalen mit Pyridinbis(nitriloxid) erhalten und sowohl in Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen, als auch in Cu^I-katalysierten Additionen von Phenylacetylen an *N*-Benzylidenanilin eingesetzt. In der Cu^I-katalysierten Alkinylierung generierte der spiro-Bis(isoxazolin)-Ligand jedoch nur moderate Ausbeuten (52%) und niedrige Enantiomerenüberschüsse (17% *ee*). Bei der Pd-katalysierten Tsuji-Trost

Reaktion entstanden nur Spuren des Alkylierungsprodukts, was die Autoren auf eine Zersetzung des Ligandensystems zurückführten. Tatsächlich konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen bewiesen werden, dass sich die spiro-Isoxazolinverbindung bei Kontakt mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bereits innerhalb weniger Minuten durch Ringöffnung des Glucopyranosylgerüsts zum thermodynamisch stabileren, aromatischen Isoxazolderivat zersetzt (Abbildung 11, rechts).

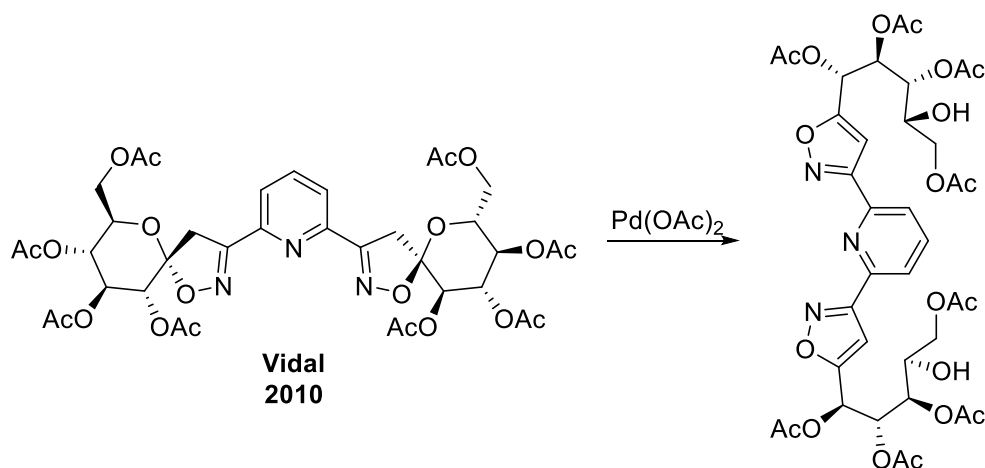


Abbildung 11: Palladium-vermittelte Ringöffnung des *D*-gluco-konfigurierten spiro-Isoxazolin-Liganden.^[49]

Chirale **BOX**-^[50] und **PHOX**-Liganden^[51] gehören ebenfalls zu den „privilegierten“ Ligandensystemen, die heutzutage aus der organischen Synthese nicht mehr wegzudenken sind. Sie katalysieren eine Vielzahl an enantioselektiven Transformationen und sind aufgrund ihrer leichten Darstellung auf viele synthetische Problemstellungen anpassbar. Da sich ein Großteil der vorliegenden Arbeit mit Oxazolin-basierten Liganden beschäftigt, werden diese im nächsten Kapitel ausführlich besprochen.

2.2 OXAZOLINBASIERTE LIGANDEN IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE

Oxazolin-Liganden erfuhren in den letzten Jahren erhöhte Aufmerksamkeit als chirale Liganden in asymmetrischen Reaktionen.^[12] Dies liegt zum einen an ihren hervorragenden Komplexierungseigenschaften und zum anderen an ihrer einfachen Darstellung aus enantiomerenreinen, natürlichen Aminosäuren. Durch den Aufbau aus Aminosäuren befindet sich das stereogene Kohlenstoffzentrum, welches für die Stereodiskriminierung während asymmetrischer Reaktionen verantwortlich ist, direkt neben dem koordinierenden Stickstoff

des Oxazolinrings. Diese räumliche Nähe zum aktiven Metallzentrum hat meist einen positiven Einfluss auf die Stereoinduktion, sodass bisher eine Vielzahl verschiedener Oxazolin-Ligandensysteme entwickelt und erfolgreich in asymmetrischen Synthesen eingesetzt wurden. Wichtige Vertreter sind die C_2 -symmetrischen Bisoxazolin-^[52] (**BOX**) und Pyridinbisoxazolin-^[53] (**PyBOX**) Liganden sowie die C_1 -symmetrischen Phosphinooxazolin-^[51] (**PHOX**) und Pyridinoxazolin-^[54] (**PyOx**) Liganden (Abbildung 12).

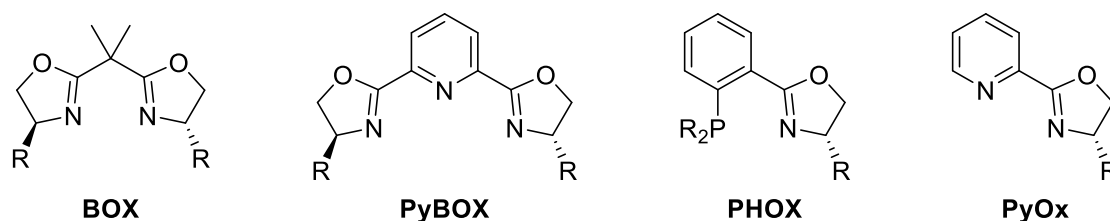


Abbildung 12: 2-Oxazolin-basierte Ligandensysteme für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse. R = Alkyl, Aryl.

In diesem Kapitel soll kurz auf die am häufigsten verwendeten Synthesen zur Darstellung solcher Oxazolin-Liganden eingegangen werden, bevor diese dann im Hinblick auf ihre Anwendung in der enantioselektiven Katalyse diskutiert werden.

2.2.1 LITERATURBEKANNTE SYNTHESEROUTEN ZU OXAZOLINEN

Oxazoline gehören zur Stoffklasse der cyclischen Imidsäureester, die aus einem fünfgliedrigen Heterozyklus mit einer Doppelbindung bestehen. Je nach Stellung der Doppelbindung können Oxazoline in drei Regioisomere eingeteilt werden, von denen 2-Oxazoline in der asymmetrischen Katalyse die größte Rolle spielen. Häufig verwendete Ausgangsstoffe für die Synthese dieser 2-Oxazoline sind β -Aminoalkohole, die leicht durch Reduktion aus den entsprechenden Aminosäuren in großen Mengen und enantiomerenrein erhalten werden können. Eine gängige Methode zur Synthese von substituierten 2-Oxazolinen ist die Umsetzung von β -Aminoalkoholen mit Ethylformiat und anschließender Dehydratisierung mit Phosphoroxotrichlorid.^[55] Die intermediär entstehenden Isocyanide cyclisieren zu den entsprechenden Oxazolinen, welche unter Pd^{II}-Katalyse mit verschiedenen Aryl- oder Heterorarylhalogeniden gekuppelt werden können (Abbildung 13, oben).^[56]

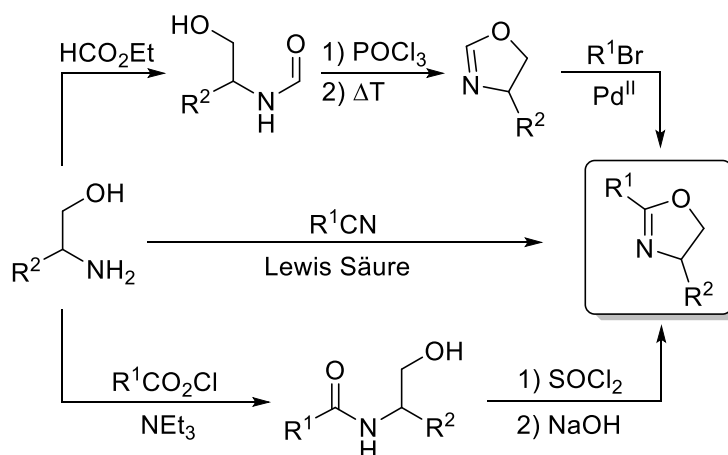


Abbildung 13: Literaturbekannte Syntheserouten zu Oxazolinen. R¹, R² = Alkyl, Aryl, Heteroaryl.

Eine weitere, häufig in der Literatur verwendete Methode ist die Lewissäure-katalysierte Reaktion von Aminoalkoholen mit Nitrilen (Abbildung 13, Mitte).^[57] Diese Methode benötigt jedoch hohe Temperaturen, was für empfindliche Substrate meist ein Problem darstellt. Die wohl am häufigsten verwendete Syntheseroute zu 2-Oxazolinen führt über eine zweistufige Reaktionssequenz (Abbildung 13, unten). Hier werden zunächst Aminoalkohole mit aktivierten Carbonsäurederivaten in die entsprechenden Amidoalkohole überführt. Dann wird die β-ständige Hydroxylgruppe aktiviert und anschließend unter basischen Bedingungen zum Oxazolin cyclisiert.^[58] Der Nachteil dieser Methode liegt an den stark sauren bzw. basischen Bedingungen, die die Substratbreite deutlich einschränkt.

2.2.2 LITERATURBEKANNTE OXAZOLIN-LIGANDEN IN METALLKATALYSIERTEN REAKTIONEN

PYOX-LIGANDEN

Der erste Bericht über die Verwendung von Oxazolin-Liganden in asymmetrischen Synthesen geht auf Brunner *et al.* zurück, in der die Cu^{II}-katalysierte Monophenylierung von *meso-cis*-Cyclohexan-1,2-diol mit Hilfe eines (*S,S*)-*s*Bu-PyOx-Liganden beschrieben wird (Abbildung 14).^[13a] Hierbei konnten optische Induktionen von bis zu 30% *ee* erzielt werden.

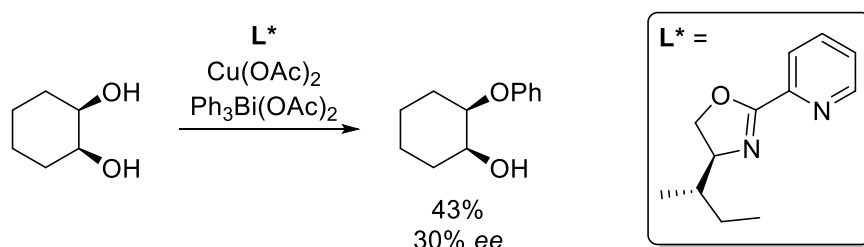


Abbildung 14: Asymmetrische Phenylierung von *meso-cis*-Cyclohexan-1,2-diol mit L* = (*S,S*)-(*s*Bu)-PyOx.^[13a]

BOX-LIGANDEN

Ende der 1980er Jahre konnten Pfaltz *et al.* zeigen, dass C₂-symmetrische Semicorrin-Liganden (Abbildung 15, links) aktive Präkatalysatoren in asymmetrischen Cu^{II}-katalysierten Cyclopropanierungen von Olefinen mit Diazoestern sind und dabei exzellente Enantioselektivitäten von bis zu 97% *ee* liefern.^[59] Die hohe chirale Induktion ist vor allem auf die Stabilität der Semicorrinato-Chelatkomplexe zurückzuführen, welche das katalytisch aktive Zentrum während der gesamten Reaktionszeit gezielt von einer Seite abschirmen.

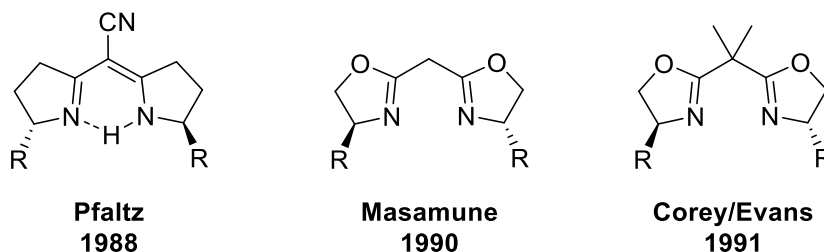


Abbildung 15: Erste C₂-symmetrische Semicorrin (links) und Bisoxazolin Liganden (Mitte und rechts).

Aufbauend auf diese Erkenntnisse konnten die Arbeitsgruppen um Masamune,^[60] Corey^[61] und Evans^[13b] BOX-Liganden entwickeln (Abbildung 15), die in enantioselektiven Cyclopropanierungen Selektivitäten von über 99% *ee* und in Diels-Alder-Reaktionen die

entsprechenden Cycloaddukte mit bis zu 99:1 *exo/endo*-Selektivität und 86% *ee* lieferten. Corey *et al.* zeigten, dass mit Kenntnis der Metallumgebung plausible Modelle für die Enantiodiskriminierung konstruiert werden können, welche das stereochemische Ergebnis der Reaktion beschreiben. Diese fundamentale Erkenntnis führte dazu, dass viele Arbeitsgruppen versuchten, die exakte molekulare Struktur der Chelatkomplexe *via* Röntgenkristallstrukturanalysen, NMR-Spektroskopie und computergestützten Methoden aufzuklären. So konnten vor allem durch Kristallstrukturanalysen die Koordinationsgeometrie des Komplexes, die chirale Umgebung um das Metallzentrum und Verzerrungen innerhalb der Ligandenstruktur erforscht werden. Diese Untersuchungen führten zu einem tiefen Verständnis der stereoinduzierenden Wirkungen der **BOX**-Liganden in asymmetrischen Reaktionen, sodass die Liganden bereits auf viele unterschiedliche synthetische Problemstellungen angepasst und angewendet werden konnten. So wurden Bisoxazolin-Liganden unter anderem schon in asymmetrischen allylischen Substitutionen,^[14] konjugierten Additionen an β -substituierten cyclischen Enonen,^[62] Henry-Reaktionen,^[63] Mukaiyama-Aldol-Reaktionen,^[15] Diels-Alder-Reaktionen,^[16] allylischen Oxidationen^[64] und Cyclopropanierungen^[18] erfolgreich eingesetzt. Eine ausführliche Zusammenfassung der verschiedenen **BOX**-Liganden und deren Anwendung in enantioselektiven Reaktionen findet sich in Übersichtsartikeln von Desimoni *et al.*^[52a] sowie von L. M. Stanley und M. P. Sibi.^[50]

Erste kohlenhydratbasierte **BOX**-Liganden wurden bereits 2007 von Boysen *et al.* vorgestellt (Abbildung 16, links).^[22] Diese wurden aus D-Glucosaminhydrochlorid und Dimethylmalonsäuredichlorid *via* Amidkupplung und anschließender intramolekularer Cyclisierung synthetisiert. Der *per-O*-Acetyl-geschützte *glucoBOX*-Ligand lieferte in der Cu^I-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat Diastereoselektivitäten des entsprechenden Cyclopropanprodukts von 70:30 zugunsten des (1*S*,2*S*)-*trans*-Isomers und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 82% *ee*. Durch Ersetzen der *OAc*-Gruppen im Kohlenhydratgerüst durch die sterisch anspruchsvolleren *OPiv*-Gruppen konnte eine Anreicherung des (1*S*,2*R*)-*cis*-Isomers erreicht und dessen Enantiomerenreinheit auf 94% *ee* gesteigert werden.^[65]

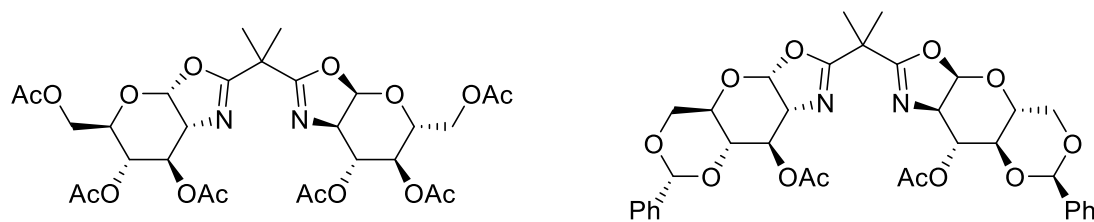


Abbildung 16: Kohlenhydratsubstituierte Bisoxazolin-Liganden (*glucoBOX*).

Weitere Untersuchungen von Boysen *et al.* ergaben, dass sich die Einführung einer 4,6-*O*-Benzylidenacetalschutzgruppe in das Ligandensystem positiv auf die Stereoselektivität in der asymmetrischen Cyclopropanierung auswirkt (Abbildung 16, rechts).^[65-66] Die Autoren begründen diese Beobachtung mit der Sessel-artigen Konformation in die das Kohlenhydratgerüst durch die cyclische Schutzgruppe gezwungen wird. Durch die 1,2-*cis*-Anellierung des Oxazolinrings an das Pyranosegerüst unterscheidet sich die Konformation der *glucoBOX*-Liganden ohne cyclische Schutzgruppen deutlich von der sonst üblichen 4C_1 -Konformation in Glucopyranosen. Stattdessen nehmen die anellierte Kohlenhydratsysteme eine Twist-artige 0S_2 -Konformation ein (Abbildung 17, links).^[67] Dies hat zur Folge, dass die Schutzgruppe an C-3, welche dem koordinierenden N-Atom räumlich am nächsten steht und daher großen Einfluss auf die Enantiodiskriminierung haben sollte, sich auf der gegenüberliegenden Seite des Oxazolinrings befindet, und so in Metall-katalysierten Reaktionen vom aktiven Zentrum weg zeigt. Im Gegensatz dazu wird die Pyranose durch das Einführen einer 4,6-*O*-Benzylidenschutzgruppe in einer *trans*-Decalin-artigen Konformation fixiert (Abbildung 17, rechts). In dieser ist die funktionelle Gruppe an C-3 deutlich näher in Richtung des N-Donoratom ausgerichtet und kann damit das aktive Metallzentrum effektiver abschirmen, was in einer erhöhten Stereoselektivität in der asymmetrischen Cyclopropanierung resultiert.

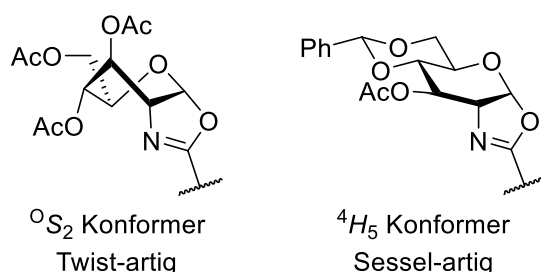


Abbildung 17: Konformationen in Abwesenheit (links) und Anwesenheit (rechts) von cyclischen Schutzgruppen.

Durch weitere Derivatisierungen am Ligandensystem konnten Boysen *et al.* zeigen, dass die Schutzgruppe an C-3 des Kohlenhydratgerüsts tatsächlich großen Einfluss auf die

Stereoselektivität hat.^[68] So liefert der 4,6-*O*-Benzylidenacetal-geschützte 3-Desoxy *gluco***BOX**-Ligand, in dem die OH-Gruppe unter Barton-McCombie-Bedingungen entfernt wurde, in der Cu^I-katalysierten Cyclopropanierung nur racemische Produkte. Die besten Ergebnisse in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat konnten mit dem 3-*O*-Formyl geschützten *gluco***BOX**-Ligand erhalten werden, welcher das Cyclopropanprodukt mit einer Enantiomerenreinheit von bis zu 95% *ee* lieferte. Boysen und Minuth demonstrierten die exzellenten Katalysatoreigenschaften des 3-*O*-Formyl geschützten *gluco***BOX**-Liganden in der Totalsynthese von (+)-Grenadamid, in der sie das Schlüsselintermediat mit einem Enantiomerenüberschuss von 90% *ee* synthetisieren konnten.^[69]

PYBOX-LIGANDEN

Nishiyama *et al.* entwickelten C₂-symmetrische **PyBOX**-Liganden, die ein zentrales Pyridin als Verbrückungselement enthalten (Abbildung 18).^[13c] Durch die Einführung eines weiteren Donoratoms, und den damit verbundenen unterschiedlichen sterischen und elektronischen Effekten auf das Metallzentrum im Chelatkomplex, konnten bei Alkinylierungen von Iminen^[30] im Gegensatz zu **BOX**-Liganden hohe Ausbeuten (93%) und Stereoselektivitäten (94% *ee*) erhalten werden. Eine Übersicht über verschiedene **PyBOX**-Liganden wurde von Desimoni *et al.* zusammengestellt.^[53]

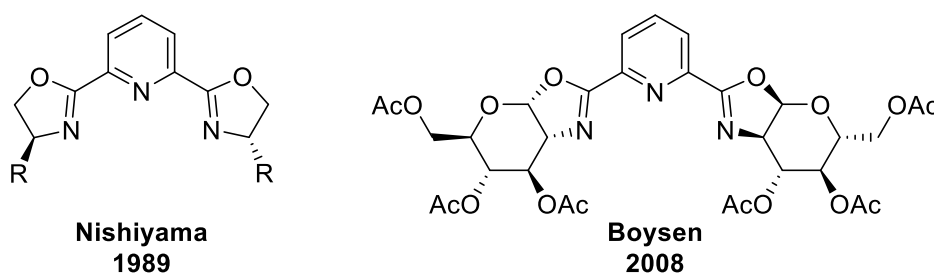


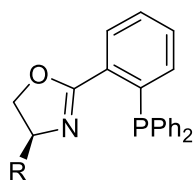
Abbildung 18: Bisoxazolin Liganden mit Pyridinspacer: **PyBOX** (links) und *gluco***PyBOX** (rechts).

Ein Kohlenhydratgerüst konnte 2008 erstmals von Boysen *et al.* in diese Ligandenarchitektur eingefügt werden.^[23] Der entsprechende *gluco***PyBOX**-Ligand konnte aus D-Glucosaminhydrochlorid und 2,6-Pyridindicarbonsäuredichlorid mittels Amidkupplung und sukzessiver intramolekularer Cyclisierung in einer Gesamtausbeute von 27% synthetisiert werden. Der *D-gluco*-konfigurierte **PyBOX**-Ligand lieferte erstaunlich hohe Enantioselektivitäten in der Cu^I-katalysierten Alkinylierung von Iminen mit Phenylacetylen.

Bei Iminen, die *in situ* aus aromatischen Aldehyden und Anilinderivaten generiert wurden, konnten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99% *ee* beobachtet werden.

PHOX-LIGANDEN

Die Arbeitsgruppen um Helmchen,^[70] Pfaltz^[71] und Williams^[72] konnten durch die Einführung eines *P*-Donoratoms in das Ligandengerüst C_1 -symmetrische **PHOX**-Liganden (Abbildung 19) entwickeln, die höhere Stereoselektivitäten als entsprechende **BOX**-Liganden in allylischen Substitutionen lieferten. Lange Zeit galt eine C_2 -Drehachse als notwendiges Strukturelement in chiralen Liganden für die asymmetrische Katalyse.^[73] Der Grund hierfür ist simpel: Als Konsequenz der C_2 -Symmetrie reduzieren sich die möglichen Katalysator-Substrat-Anordnungen und dementsprechend werden die durchlaufbaren Reaktionspfade und Übergangszustände halbiert, wodurch im Allgemeinen die Selektivität der Reaktion steigt.



Helmchen/Pfaltz/Williams
1993

Abbildung 19: C_1 -symmetrischer **PHOX**-Ligand mit gemischten *N,P*-Donoratomen.

Dennoch gibt es Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen, in denen mechanistische Überlegungen zeigen, dass es von Vorteil ist, wenn Liganden mit zwei Donoratomen mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften eingesetzt werden. Ein Beispiel hierfür ist die Pd-katalysierte allylische Substitution (Tsuji-Trost-Reaktion), welche über einen symmetrischen Allylkomplex verläuft. In dieser Reaktion entscheidet der regioselektive, nucleophile Angriff auf einen der beiden Allyltermini über das Verhältnis der sich bildenden enantiomeren Produkte. Wird das Metallzentrum über zwei elektronisch unterschiedliche Donoratome koordiniert sind auch die entsprechenden *trans*-ständigen Allyltermini elektronisch inäquivalent, was sich in unterschiedlichen Reaktivitäten und Pd-C-Bindungsabständen im Pd-Komplex widerspiegelt.^[74] So wird die beobachtete Selektivität in allylischen Substitutionen sowohl durch sterische als auch durch stereoelektronische Faktoren kontrolliert.^[75] Durch die C_1 -Symmetrie des **PHOX**-Liganden kann im Allyl-Metallkomplex zusätzlich zwischen zwei diastereomeren *exo/endo*-Komplexen unterschieden werden, die über

eine η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierung ineinander überführbar sind und daher in einem dynamischen Gleichgewicht vorliegen (Abbildung 20).

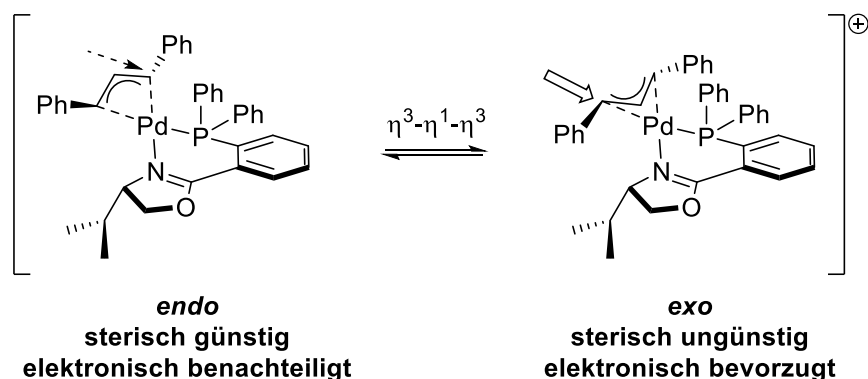


Abbildung 20: Angenommener Übergangszustand in der Pd-katalysierten allylischen Substitution mit **PHOX**-Liganden.^[76]

Im Falle des **PHOX**-Liganden erfolgt der nucleophile Angriff bevorzugt auf den Allylterminus im *exo*-Diastereomer der sich in *trans*-Stellung zum *P*-Donoratom befindet, da zum einen die Triphenylphosphangruppe der deutlich bessere π -Akzeptor als die Oxazolineinheit ist, und zum anderen hierdurch sterische Spannungen abgebaut werden können.^[76]

Der erste kohlenhydratsubstituierte *glucoPHOX*-Ligand wurde von Kunz *et al.* synthetisiert.^[19] Die Synthesesequenz verläuft hierbei ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid zunächst über eine Amidkupplung mit 2-Fluorbenzoylchlorid und anschließender per-*O*-Pivaloylierung der OH-Gruppen. Die *OPiv*-geschützte Glucose konnte daraufhin mit HBr in AcOH in das entsprechende α -Glucopyranosylbromid überführt werden und unter basischen Bedingungen zum Oxazolin cyclisiert werden. Abschließend wurde die Diphenylphosphangruppe über eine nucleophile Aromatensubstitution mit KPh_2 in den Liganden eingeführt.

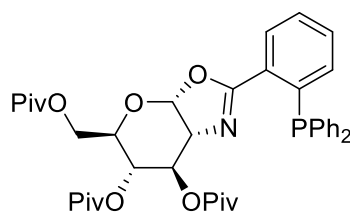


Abbildung 21: Kohlenhydratsubstituierter Phosphinoxazolin-Ligand (*glucoPHOX*).^[19]

Ähnlich wie die nicht-kohlenhydratderivatisierten **PHOX**-Liganden zeigte *glucoPHOX* hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten beim Einsatz in der asymmetrischen allylischen Substitution. So konnten die Autoren in der Pd-katalysierten Alkylierung von *rac*-1,3-

Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat das entsprechende Alkylierungsprodukt mit einer Ausbeute von 94% und in einer Enantiomerenreinheit von 98% *ee* erhalten.

2.3 TRIAZOLBASIERTE LIGANDEN IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE

Triazole haben aufgrund ihrer einfachen Zugänglichkeit in den letzten Jahren eine enorm gestiegene Aufmerksamkeit erfahren. Dies geht auf die Entwicklung der „Click-Chemie“ um K. B. Sharpless zurück,^[77] der zur selben Zeit wie die Arbeitsgruppe um M. Meldal^[78] die wohl bekannteste aller Click-Reaktionen vorstellte: die kupfervermittelte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen (CuAAC) zur Synthese von 1,2,3-Triazolen.^[79] Mittlerweile haben sich die Click-Reaktionen in vielen Forschungsgebieten etabliert und umfassen Teile der Organischen Chemie, Biochemie und Materialwissenschaften.^[80] Eine einfache Suche im SciFinder® (Chemical Abstract Service) zu den Stichwörtern „click chemistry“ liefert 13612 Einträge (Stand: 20.04.2016) und zeigt das immens gestiegene Interesse seit der Definition der Click-Chemie im Jahr 2001 (Abbildung 22).

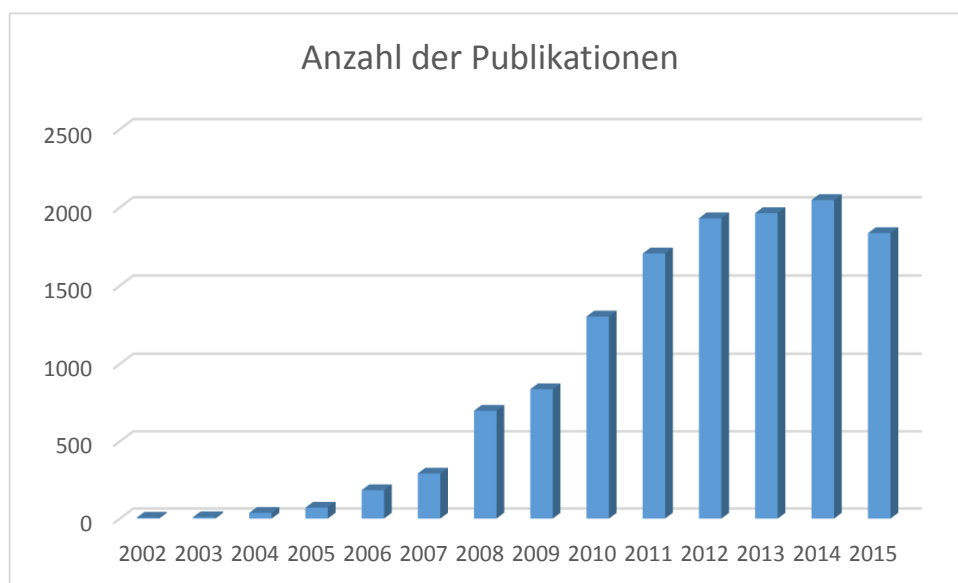


Abbildung 22: Anstieg publizierter Artikel von 2002-2015, die die Stichwörter „click chemistry“ enthalten (Quelle: SciFinder®, Stand: 20.04.2016).

Triazolbasierte Liganden werden häufig als Präkatalysatoren verwendet, um Cu^{I} -spezies zu stabilisieren, oder in metallfreien Reaktionen als Organokatalysatoren verwendet. In diesem Kapitel soll zunächst kurz auf die Synthese der 1,2,3-Triazole und auf die Entwicklung der Click-Chemie eingegangen werden. Im Anschluss daran werden Triazol-Liganden vorgestellt, welche bereits erfolgreich in der (asymmetrischen) Synthese eingesetzt wurden.

2.3.1 LITERATURBEKANNTE SYNTHESEROUTEN ZU TRIAZOL-LIGANDEN

Triazole sind fünfgliedrige Heterocyclen, die drei Stickstoff- und zwei Kohlenstoffatome enthalten. Man unterscheidet zwischen 1,2,3-Triazolen und 1,2,4-Triazolen, die in je zwei tautomeren Formen existieren. 1,2,4-Triazolderivate zeigen antimykotische Wirkung oder werden in Medikamenten gegen Migräne eingesetzt.^[81] Der weitaus größere Teil in der Literatur beschreibt jedoch die 1,2,3-Triazole, deren Synthese bereits 1960 von R. Huisgen untersucht wurde (Abbildung 23, rechts).^[82] Die Huisgensche 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen organischen Aziden und terminalen Alkinen ist sehr tolerant gegenüber Luft, Wasser oder anderen funktionellen Gruppen und kann deshalb benutzt werden um komplizierte organische Gerüste einfach miteinander zu kombinieren. Dennoch besitzt die Reaktion einige Nachteile, wie lange Reaktionszeiten (12-24 h) bei hohen Temperaturen (80-120 °C) und wenig bis keine Regioselektivität zwischen 1,4- und 1,5-Triazolen, sodass die Aufreinigung der Verbindungen durchaus aufwendig sein kann. Dies änderte sich im Jahr 2002, als Meldal^[78] und Sharpless^[79] unabhängig voneinander durch den Einsatz von Cu^I-Salzen regioselektiv das 1,4-Isomer erhalten, und die Reaktion bereits bei Raumtemperatur durchführen konnten (Abbildung 23, links).

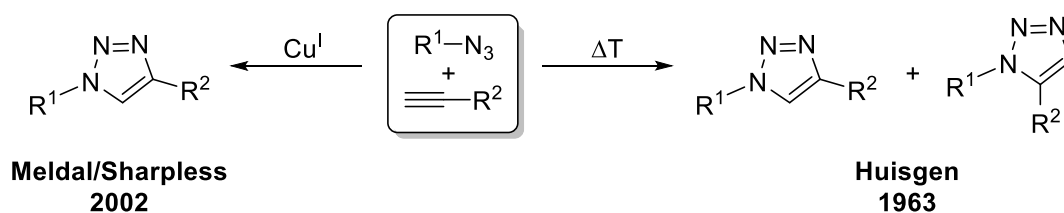


Abbildung 23: 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen. Rechts: Thermische Umsetzung zu einem regioisomeren Gemisch; links: Cu^I-katalysierte Reaktion ausschließlich zum 1,4-Isomer. R¹, R² = Alkyl, Aryl, Heteroaryl.

Die kupfervermittelte 1,3-dipolare Cycloaddition gilt als *die* Modellreaktion für eine Click-Reaktion. Sie erfüllt die meisten der von Sharpless geforderten Anforderungen an eine Click-Reaktion: Sie ist modular anwendbar und hat ein breites Anwendungsspektrum, liefert meist hohe Ausbeuten und während der Reaktion entstehen nur unbedenkliche Nebenprodukte, welche durch nicht-chromatographische Methoden entfernt werden können. Desweiteren verläuft die CuAAC regiospezifisch, ist wasser- und lufttolerant und unter einfachem apparativen Aufbau durchführbar.^[77] Weitere Beispiele für Click-Reaktionen, die diesen strengen Anforderungen entsprechen, sind Cycloadditionen (vorallem 1,3-dipolare Cycloadditionen und Diels-Alder-Reaktionen), Ringöffnungsreaktionen an gespannten

Heterocyclen (Epoxide, Aziridine), nicht-aldolartige Carbonylreaktionen oder Additionen an C-C-Mehrfachbindungen (Epoxidierungen, Dihydroxylierungen, Aziridinierungen).^[77]

Seit der Entdeckung der katalytischen Wirkung von Cu^{I} auf die 1,3-dipolare Cycloaddition versuchten vor allem die Arbeitsgruppen am Scripps Research Institute in La Jolla den Mechanismus der Reaktion durch Kinetikmessungen und DFT-Rechnungen aufzuklären.^[83]

DFT-Rechnungen zufolge bildet sich im ersten Schritt des Katalysezyklus eine Kupferacetylidspezies (Abbildung 24, I) aus. Zunächst war unklar, wie ohne zugesetzte Basen die Deprotonierung des Alkins stattfinden kann. Erste Studien zeigten jedoch, dass sich durch eine η^2 -Koordination von Cu^{I} an das Alkin eine π -Alkin- Cu^{I} -Spezies bildet, wodurch sich der pK_{s} des Alkins auf 9.8 erniedrigt und so Wasser selbst basisch genug ist um die Deprotonierung zu initiieren.^[83d] Im darauffolgenden Schritt wird das Azid durch den Kupferkomplex aktiviert (Abbildung 24, II). Anschließend wird die erste C-N-Bindung geknüpft und ein Cu^{III} -Metallacyclus gebildet (Abbildung 24, III). Daraus kann durch reduktive Eliminierung ein Kupfertriazolid-Komplex entstehen (Abbildung 24, IV), der mit sterisch anspruchsvollen Resten stabil genug ist um isoliert werden zu können.^[84] Die abschließende Produktbildung setzt durch Protonierung des Triazolids (Abbildung 24, V) das 1,2,3-Triazol frei und regeneriert den Kupferkatalysator zurück.

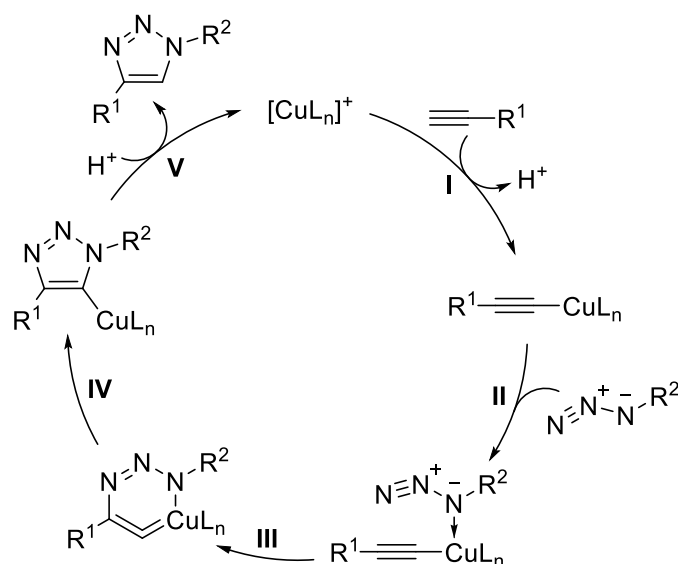


Abbildung 24: Vorgeschlagener Mechanismus der kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition (CuAAC) basierend auf DFT-Rechnungen.^[83d] $\text{L} = \text{H}_2\text{O}$. $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}, \text{Aryl}, \text{Heteroaryl}$.

Im Gegensatz zu den DFT-Rechnungen zeigen kinetische Messungen bei der kupfervermittelten Reaktion zwischen Benzylazid und Phenylacetylen in DMSO, dass die

Reaktion erster Ordnung bezüglich des Azids, zwischen erster und zweiter Ordnung bezüglich des Alkins und nullter Ordnung bezüglich des Metalls abläuft.^[85] Die nicht-ganzzahlige Reaktionsordnung des Alkins deutet auf zwei unterschiedliche Reaktionskanäle hin, die je nach Reaktionsfortschritt und damit vorherrschender Konzentration des Alkins durchlaufen werden.

Inzwischen ist bekannt, dass der Reaktionsmechanismus noch deutlich komplizierter ist als bisher angenommen. So ist die Aufklärung des Mechanismus immer noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Eine ausführliche Zusammenfassung der mechanistischen Betrachtungen wurde von R. Berg und B. F. Straub in einem Übersichtsartikel zusammengestellt.^[86]

2.3.2 LITERATURBEKANNTE TRIAZOL-LIGANDEN IN METALLKATALYSIERTEN REAKTIONEN

Die meisten in der Literatur beschriebenen Triazol-basierten Metallkomplexe wurden synthetisiert um deren Komplexierungs- und photophysikalische Eigenschaften zu untersuchen.^[87] Dabei handelt es sich zum größten Teil um Analoga der Bi- oder Terpyridin Ligandensysteme, die aufgrund ihrer hervorragenden Komplexierungseigenschaften weitverbreitet sind.^[88] Im Vergleich zu Bipyridin- (bpy) oder Terpyridin- (tpy) Metallkomplexverbindungen liegt das LUMO (niedrigstes unbesetztes Molekülorbital) der elektronenreicheren Triazolanaloga bei höherer Energie, was bei elektromagnetischer Anregung zu einer Blauverschiebung der Absorptionsbande führt.^[89]

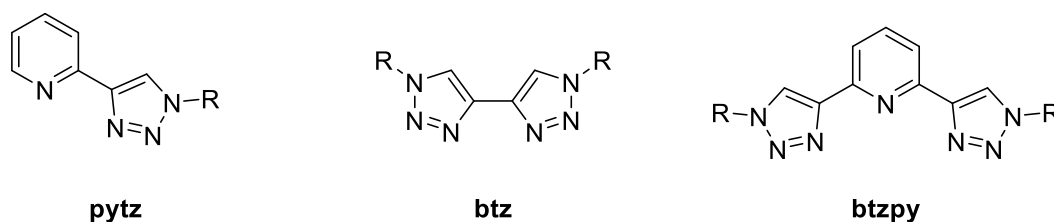


Abbildung 25: Bi- und Terpyridin Analoga aufgebaut aus 1,2,3-Triazolen. R = Alkyl, Aryl, Heteroaryl.

Durch den modularen Aufbau über die CuAAC konnte bereits eine Vielzahl der strukturell verwandten Pyridyltriazol- (**pytz**), Bis(triazolyl)- (**btz**) und Bis(triazolyl)pyridin-Liganden (**btzpy**) mit unterschiedlichen Substituenten synthetisiert werden (Abbildung 25).^[90] So wurde unter anderem der Einfluss der Substituenten auf die photophysikalischen Eigenschaften in Pt^{II}-, Pd^{II}-, Fe^{II}-, Ru^{II}- und Eu^{III}-Komplexen untersucht.^[91]

In unserer Arbeitsgruppe konnten bereits triazolbasierte Ru^{II} -^[25] und Zn^{II} -Glycochelatkomplexe^[92] synthetisiert werden, welche konzipiert wurden um Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen zu evaluieren (Abbildung 26). Durch NMR-Experimente konnte gezeigt werden, dass der Carboxamidligand ein Zinkatom über die beiden *N*-3-Atome der Triazole und die Carbonylsauerstoffe des Aromatenrückgrats komplexiert (Abbildung 26, links). Leider konnten bisher keine Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden um diesen Strukturvorschlag eindeutig zu beweisen.

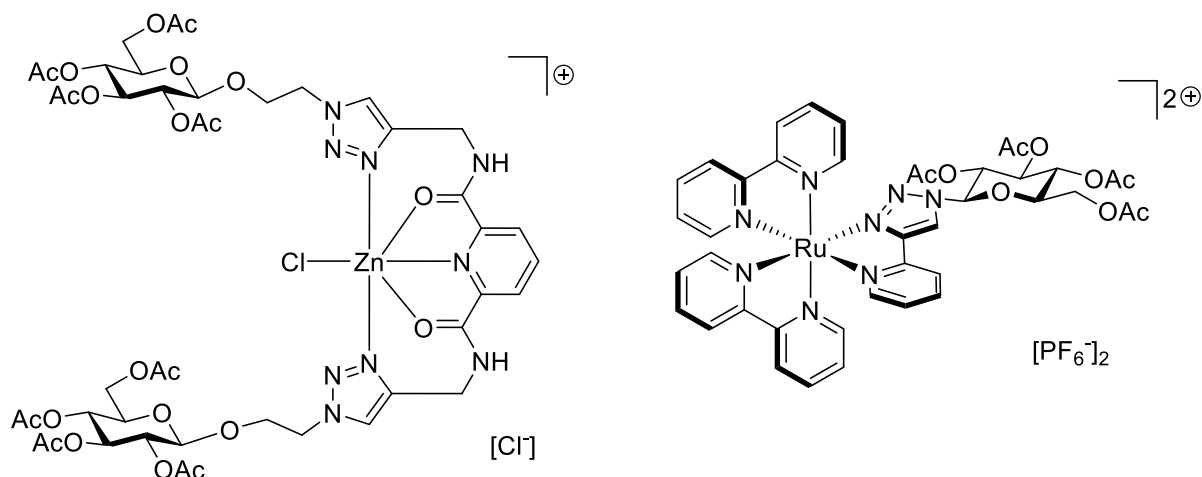


Abbildung 26: Literaturbekannte triazolderivatisierte Glycochelatkomplexe. Links: Zn^{II} -Komplex,^[92] rechts: Λ -Isomer des Ru^{II} -Komplex.^[25]

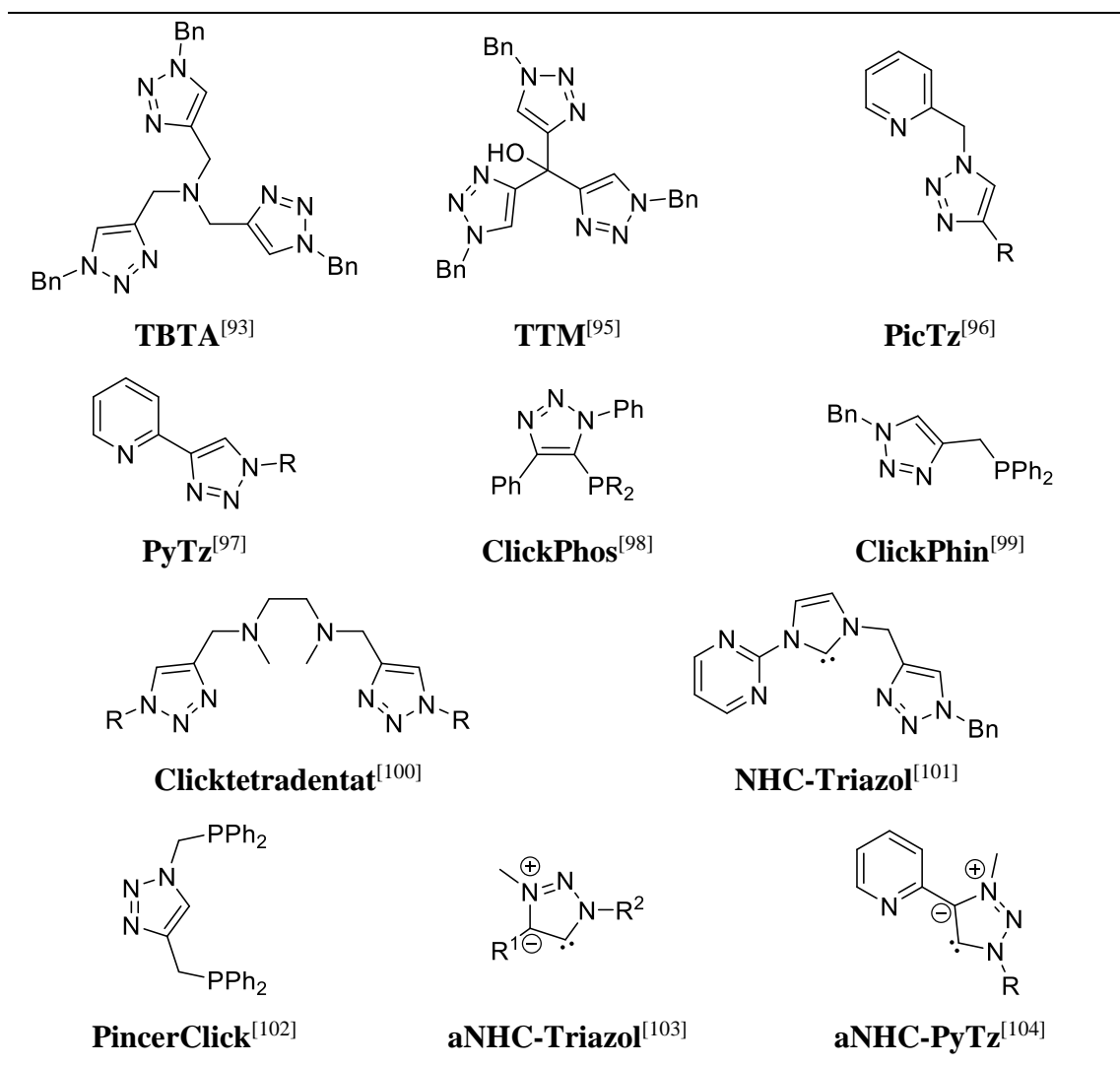
Der gemischt-substituierte Bipyridin-Pyridyltriazol- Ru^{II} -Komplex (Abbildung 26, rechts) wurde als Diastereomerenmischung der im Verhältnis 1:1 vorkommenden Δ - und Λ -Isomere erhalten. Im ^1H -NMR-Spektrum wird eine Verschiebung von $\delta = 9.75$ ppm (bzw. $\delta = 9.69$ ppm) für das Triazol-Proton beobachtet, welches der höchste gemessene Wert innerhalb einer Reihe von untersuchten Metall-Triazol-Komplexen ist.^[25]

TRIAZOL-LIGANDENSYSTEME IN DER METALLKATALYSE

Erste Publikationen im Bereich der Metallkatalyse nutzten vor allem die leichte Zugänglichkeit und den modularen Aufbau der Triazol-Liganden durch die CuAAC um große Ligandenbibliotheken zu konstruieren.^[93] So konnten bereits einige triazolbasierte Ligandensysteme mit unterschiedlichen Eigenschaften synthetisiert, und auf entsprechende Anforderungen in der Katalyse angepasst werden. Dementsprechend erstreckt sich die Bandbreite an Liganden über multidentate *N*- und *P,N*-Chelatliganden, Phosphino-Ferrocensysteme, Pincer-Liganden oder *N*-Heterocyclische Carbene.^[94]

Die Verwendung von Triazol-basierten Liganden in metallkatalysierten Reaktionen beschränkt sich zum größten Teil auf achirale Systeme (Tabelle 1). So gibt es nur wenige Beispiele in der Literatur, die chirale Triazoliganden (Tabelle 2) in enantioselektiven Reaktionen beschreiben. Die C_3 -symmetrischen Triazoliganden **TBTA** (Tris(benzyltriazolylmethyl)amin)^[93] und **TTM** (Tris(benzyltriazolyl)methanol)^[95] wurden bereits erfolgreich in der Cu^I-katalysierten Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen eingesetzt (Tabelle 1). Cyclovoltammetrische Messungen der entsprechenden Cu-Komplexe zeigten eine Erhöhung des Standardreduktionspotentials von Cu^I/Cu^{II} um fast 300 mV im Vergleich zu unkomplexiertem Cu^I.^[93] Die Stabilisierung der aktiven Cu^I-spezies minimiert die Katalysatorbelastungen auf bis zu 0.5 mol% in der CuAAC. Desweiteren konnte **TTM** auf einem Polystyrol-Harz immobilisiert werden, wobei die katalytische Aktivität erhalten blieb. Der polymergebundene Katalysator lieferte auch nach mehrmaligen Durchläufen hohe Ausbeuten an 1,2,3-Triazolen.

Tabelle 1: Übersicht über achirale Triazol Liganden die bereits in metallkatalysierten Reaktionen eingesetzt wurden. R = Alkyl, Aryl, Heteroaryl.



Aus den Pyridin-basierten Liganden **PicTz** (Picolinyltriazol)^[96] und **PyTz** (Pyridinyltriazol)^[97] konnten stabile Pd-Komplexe synthetisiert werden, welche als Katalysatoren in Suzuki-Miyaura-, Sonogashira- und Heck-Kupplungen eingesetzt wurden (Tabelle 1). Die entsprechenden Kupplungsprodukte, die unter Einsatz von **PicTz** erzeugt wurden, konnten jedoch oft nur in moderaten Ausbeuten (28-68%) erhalten werden. Röntgenkristallographische Untersuchungen an dem kationischen Allyl-Komplex $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{PicTz})]^+$ zeigten, dass die Komplexierung des Pd über das *N*-2-Atom des Triazols und über den Stickstoff des Pyridins erfolgt.^[96] Dies scheint, im Kontrast zu **PyTz** welcher Pd über *N*-3 und Pyridin-*N* chelatisiert, Einfluss auf die katalytische Aktivität des Metallkomplexes zu haben.^[87] Ein eindrucksvolles Beispiel eines hochaktiven Pyridyltriazol-Katalysators liefert der β -Cyclodextrin substituierte **PyTz** Palladiumkomplex in Abbildung 27.^[105] Der Pd^{II}-Komplex wurde in Suzuki-Miyaura Kupplungen von Arylhalogeniden mit Arylboronsäuren eingesetzt und zeigte selbst bei einer Katalysatorkonzentration von 10^{-7} mol% quantitative Umsetzungen innerhalb weniger Stunden.

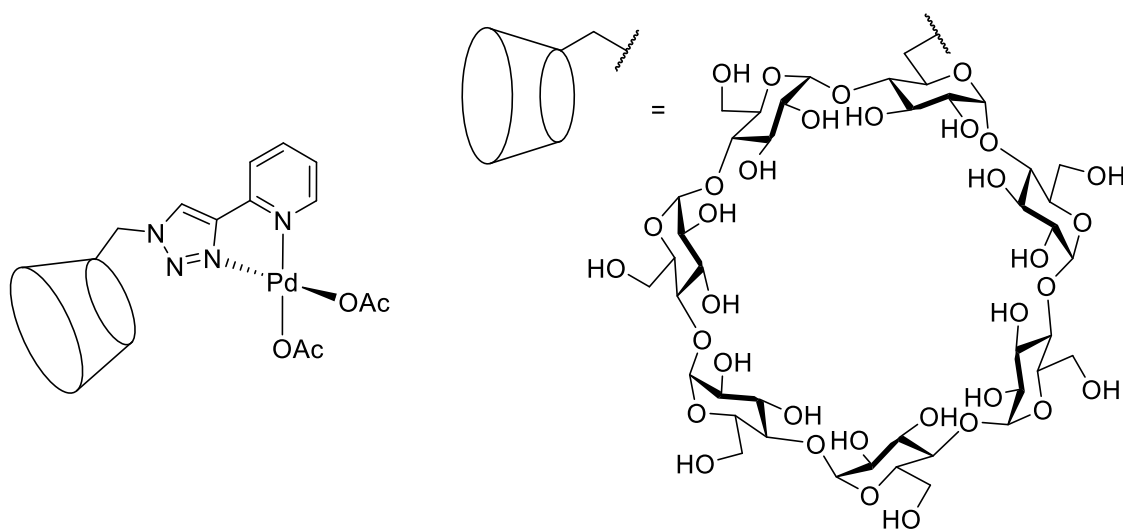


Abbildung 27: β -Cyclodextrin-funktionalisierter **PyTz** Palladiumkomplex.^[105]

Die *P,N*-Liganden **ClickPhos**^[98] und **ClickPhin**,^[99] die aus einer Kombination aus Triazol- und Phosphinresten aufgebaut sind, zeigten als Pd-Komplexe exzellente Katalysatoreigenschaften in Suzuki-Miyaura-Kupplungen, bei Aminierungen von Arylchloriden oder bei allylischen Alkylierungen (Tabelle 1). Umfangreiche NMR-Studien an $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{ClickPhin})]^+$ in Lösung führten zu der Erkenntnis, dass die aktive Spezies während der Katalyse aus einem bidentaten *P,N*-koordinierten Metallkomplex besteht, obwohl bisher in Röntgenkristallstrukturen nur monodentate *P*-Koordination nachgewiesen werden konnte.^[99]

Hao *et al.* konnten den vierzähligen Liganden **Clicktetradentat** erfolgreich in Mn^{II}-katalysierten Epoxidierungen von terminalen Olefinen mit Peroxyessigsäure einsetzen.^[100] Der Katalysator liefert selbst bei niedriger Konzentration (0.5 mol%) hohe Umsatzraten in nur wenigen Minuten.

Der tridentate **NHC-Triazol**-Ligand vereint die starken Donoreigenschaften *N*-heterocyclischer Carbene mit den dazu relativ labilen *N*-Donoratomen im Pyrimidin- und Triazolgerüst.^[101] Daraus resultierte ein Präkatalysator den sowohl hohe katalytische Aktivität (TON bis zu 550000) als auch hohe Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit auszeichnen. So liefert der entsprechende Pd-**NHC-Triazol**-Komplex in Suzuki-Miyaura Reaktionen von Arylbromiden mit 1,1-Dibrom-1-alkenen bei 100 °C unter aeroben Bedingungen in Wasser hervorragende Ausbeuten der doppelten Kupplungsprodukte.

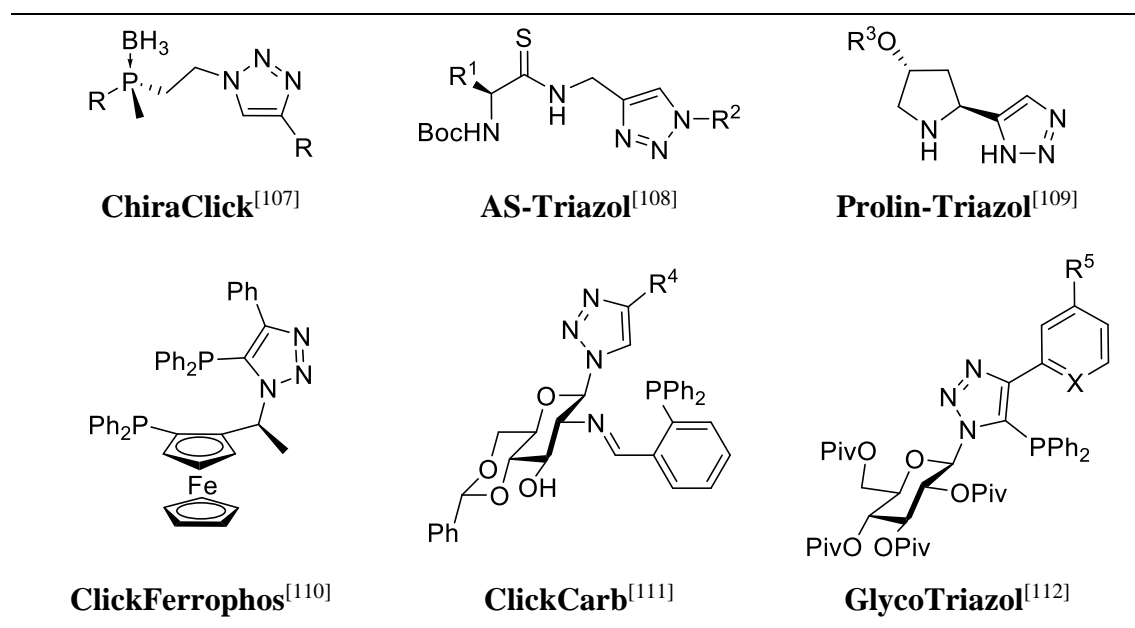
Schuster *et al.* konnten den Liganden **PincerClick** durch kupferkatalysierte [3+2]-Cycloaddition aus (Azidomethyl)diphenylphosphinoxid und Diphenyl(prop-2-in-1-yl)phosphan-Boran-Komplex und anschließender Reduktion synthetisieren.^[102] Durch Palladiuminsertion in die *C-H*-Bindung an C-5 des Triazols wurden Pd-Katalysatoren erhalten, die hohe Aktivität (TON bis zu 134000) in Heck-Reaktionen zeigen.

Durch Alkylierung von 1,2,3-Triazolen an *N*-1 und anschließender Deprotonierung an *C*-5 können anormale (mesoionische) *N*-Heterocyclische Carben (aNHC)-Liganden wie **aNHC-Triazol** oder **aNHC-PyTz** erzeugt werden (Tabelle 1). Diese meist *N*-methyl- oder *N*-ethylierten 1,2,3-Triazol-5-yliden-Verbindungen können mittels Transmetallierung in katalytisch aktive Palladium-,^[103] Gold-,^[106] oder Iridium-Carbenkomplexe^[104] überführt werden, die bereits erfolgreich in *C-C*-Kreuzkupplungen, Cyclisierungen von Eninen oder bei der Oxidation von Wasser eingesetzt wurden.

CHIRALE TRIAZOL-LIGANDENSYSTEME IN DER METALLKATALYSE

Asymmetrische Reaktionen, in denen chirale Triazoliganden als Präkatalysatoren eingesetzt wurden sind in der Literatur nur wenige beschrieben. Die chiralen Selektoren in den Liganden, welche während der Reaktionen für die asymmetrische Induktion verantwortlich sind, werden aus enantiomerenreinen Phosphanen, Aminosäuren oder Kohlenhydraten aufgebaut. Tabelle 2 fasst die chiralen 1,2,3-triazolderivatisierten Liganden zusammen.

Tabelle 2: Übersicht über chirale Triazol-Liganden die bereits in asymmetrischen metallkatalysierten Reaktionen eingesetzt wurden. R = Alkyl, Aryl. X = CH, N.



Dolhem *et al.* synthetisierten eine Reihe von **ChiraClick**-Liganden mit chiralen Phosphoratomen, die als Pd-Katalysatoren in allylischen Alkylierungen von 1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat untersucht wurden (Tabelle 2).^[107] Die enantiomerenreinen Phosphanylethylazide, welche als Ausgangsverbindungen zur Synthese der Liganden benötigt wurden, konnten aus prochiralen Boran-geschützten Phosphanen durch stereoselektive Evans-Desymmetrierung^[113] mit (-)-Sparteïn/*sec*-BuLi erhalten werden. Die **ChiraClick**-Liganden zeigten in den getesteten Alkylierungsreaktionen hohe bis quantitative Umsatzraten, lieferten jedoch nur Enantioselektivitäten zwischen 8-12% *ee*.

Asymmetrische 1,2,3-triazolderivatisierte Liganden, die chirale Aminosäuren als Stereoselektoren enthalten, wurden von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Tinnis *et al.* synthetisierten verschiedene Thioamid-Liganden vom Typ **AS-Triazol** (Tabelle 2) und setzten diese erfolgreich in Rhodium-katalysierten Transferhydrierungen von Acetophenon zu 1-

Phenylethanol ein.^[108] Die Autoren konnten zeigen, dass der ausgehend von L-Valin hergestellte Ligand **AS-Triazol** (Tabelle 2, $R^1 = iPr$, $R^2 = Bn$) die besten Ergebnisse bezüglich Ausbeute (88%) und Stereoselektivität (89% *ee*) liefert.

Cambeiro *et al.* synthetisierten eine Reihe von L-Prolin derivatisierten 1,2,3-Triazolliganden (**Prolin-Triazol**, Tabelle 2), die als Präkatalysatoren in Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Transferhydrierungen eingesetzt wurden.^[109] Der silyl-geschützte **Prolin-Triazol**-Ligand (Tabelle 2, $R^3 = TBDPS$) zeigte bei der Reduktion von Acetophenon zu 1-Phenylethanol ähnlich gute Selektivitäten und Ausbeuten (93%, 81% *ee*) wie die **AS-Triazol**-Liganden von Tinnis.

Der planar- und zentralchirale *P,P*-Ligand **ClickFerrophos** (Tabelle 2) wurde von Fukuzawa *et al.* in vier Stufen aus dem kommerziell erhältlichen (*S*)-(-)-[1-(Dimethylamino)ethyl]ferrocen (Ugi's Amin)^[114] hergestellt und sowohl in asymmetrischen Hydrierungen als auch in allylischen Alkylierungen eingesetzt.^[110] In der Rhodium-katalysierten Hydrierung von α -Acetamidozimtsäuremethylester zu dem entsprechenden L-Phenylalaninderivat lieferte der Präkatalysator **ClickFerrophos** hervorragende Ergebnisse (Ausbeute: 99%, 99% *ee*), während beim Einsatz in der Palladium-katalysierten Alkylierung von 1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat lediglich eine Selektivität von 10% *ee* erzielt werden konnte.

KOHLLENHYDRATBASIERTE LIGANDENSYSTEME IN DER METALLKATALYSE

1,2,3-Triazolliganden, die als chirale Selektoren Kohlenhydrate beinhalten, wurden erst kürzlich von Khier *et al.*^[111] und Shen *et al.*^[112] beschrieben. Um möglichst hohe Stereoselektivitäten in asymmetrischen Synthesen zu erhalten, verfolgten die Autoren unterschiedliche Konzepte bei der Entwicklung der chiralen Präkatalysatoren. Während Khier *et al.* einen möglichst rigiden, konformationsstabilen Liganden synthetisierten, entwickelten Shen *et al.* einen Liganden mit sterisch anspruchsvollen Resten. So besitzt das Kohlenhydratgerüst in den **ClickCarb**-Liganden (Tabelle 2) eine 4,6-*O*-Benzylidengruppe, die die Pyranose in eine *trans*-Decalinartige Struktur zwingt und damit die ⁴C₁-Konformation des Kohlenhydrats fixiert. Die über acht bzw. neun Stufen aufwendig synthetisierten *N,P*- (Tabelle 2, $R^4 = Ph$) und *P,P*-Liganden (Tabelle 2, $R^4 = CH_2PPh_2$) wurden in der Pd-katalysierten asymmetrischen Alkylierung von 1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat eingesetzt (Abbildung 28).

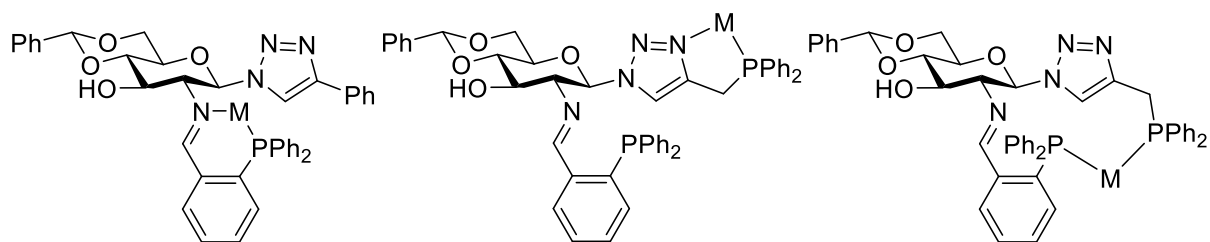


Abbildung 28: Vorgeschlagene Metallkoordinierungen von **ClickCarb**.^[111] M = Palladiumsalz.

Das alkylierte Produkt entstand dabei in sehr unterschiedlichen Stereoselektivitäten. Während der *N,P*-**ClickCarb**-Ligand (Abbildung 28, links) bis zu 80% *ee* lieferte, konnten beim Einsatz des *P,P*-**ClickCarb**-Liganden (Abbildung 28, Mitte und rechts) nur racemische Produkte erhalten werden. Die Autoren führen diese unterschiedlichen Ergebnisse auf das Koordinationsverhalten der Liganden zurück. Sie vermuten, dass hohe Enantioselektivitäten nur zustande kommen können, wenn sich das aktive Metallzentrum in unmittelbarer Nähe zum Kohlenhydratgerüst befindet. Dies scheint nach ersten NMR-Untersuchungen des Pd^{II}-Komplexes im Falle des *N,P*-Liganden (Abbildung 28, links) auch der Fall zu sein. Tieffeldverschiebungen des *H*-2 und des Imin-Protons im ¹H-NMR, sowie eine Verschiebung des Phosphoratoms im ³¹P-NMR-Spektrums weisen auf eine Komplexierung des Metalls zwischen dem Imin-Stickstoff und dem Phosphan hin. Bisher konnten diese NMR-Untersuchungen jedoch nicht durch Röntgenstrukturanalysen eindeutig belegt werden.

Im Falle des *P,P*-**ClickCarb**-Liganden (Tabelle 2, R⁴ = CH₂PPh₂) gehen die Autoren von einer Komplexierung des Metalls zwischen dem *N*-3-Atom des Triazolrings und dem daran gebundenen Diphenylphosphan aus (Abbildung 28, Mitte). Khlar *et al.* vermuten, dass der *N,P*-Metallkomplex eine geringere chirale Induktion als der entsprechende *P,P*-Komplex (Abbildung 28, rechts) liefert. Der *N,P*-Komplex (Abbildung 28, Mitte) scheint jedoch die deutlich stabilere Katalysatorzwischenstufe zu sein, und erniedrigt somit die Stereoselektivität der Reaktion. Diese Vermutungen konnten bisher weder durch NMR-Spektroskopie noch durch Einkristallstrukturanalysen bestätigt werden.

Shen *et al.* synthetisierten eine Reihe von *O*-Pivaloylgeschützten **GlycoTriazol**-Liganden (Tabelle 2), die in Rhodium-katalysierten Hydrosilylierungen von Acetophenon eingesetzt wurden.^[112] Dabei zeigte der Pyridinderivatisierte **GlycoTriazol**-Ligand (Tabelle 2, X = N, R⁵ = H,) die besten Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Selektivität (89%, 68% *ee*). Ähnlich wie bei den **ClickCarb**-Liganden gehen die Autoren davon aus, dass eine gewisse räumliche Nähe des aktiven Metallzentrums zu dem Kohlenhydratgerüst vorliegen muss, um ein enantiomerenangereichertes Produkt zu erhalten. So wird anstatt einer Metallkoordination über

den Pyridin-Stickstoff und das *P*-Atom der PPh₂-Gruppe (Abbildung 29, links) eine Koordination über den Carbonyl-Sauerstoff der Pivaloylgruppe an C-2 und den Phosphor der Diphenylphosphinogruppe (Abbildung 29, rechts) vermutet. Leider konnten diese Annahmen weder durch NMR-Spektroskopie noch durch Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen werden.

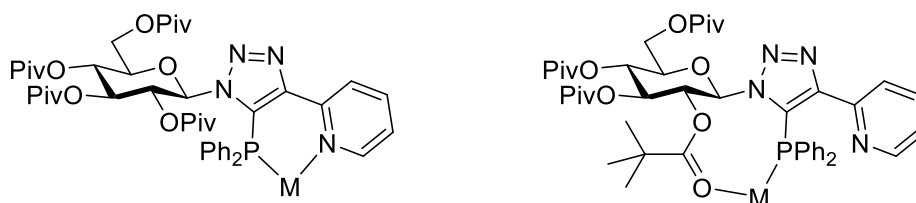


Abbildung 29: Vorgeschlagene Metallkoordinationen von **GlycoTriazol**.^[112] M = Metallsalz.

Auf der Grundlage dieser ersten erfolgreichen Anwendungen der kohlenhydratsubstituierten Triazolliganden in der asymmetrischen Synthese wurde versucht, die Liganden in dieser Arbeit sukzessive zu verbessern. So sollte zum einen der Synthesaufwand bezüglich der zu synthetisierenden Stufenanzahl der einzelnen Ligandenbausteine erniedrigt werden um die Vorteile des modularen Aufbaus durch die CuAAC besser auszunutzen. Da sich die Schutzgruppen an den Kohlenhydratbausteinen leicht derivatisieren lassen, könnte so schnell eine große Bibliothek an Triazolliganden mit unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften aufgebaut werden. Zum anderen sollte versucht werden, die Affinität der literaturbekannten achiralen Triazolliganden zu Cu^I-Verbindungen auf chirale Liganden zu übertragen (siehe Kapitel 3.1).

2.4 ASYMMETRISCHE C-C-BINDUNGSKNÜPFUNGSREAKTIONEN

In diesem Abschnitt werden kurz die theoretischen Hintergründe der am häufigsten in dieser Arbeit verwendeten asymmetrischen C-C-Knüpfungsreaktionen, an denen die neu synthetisierten Präkatalysatoren getestet wurden, besprochen.

2.4.1 KUPFER(I)-KATALYSIERTE ALKINYLIERUNG VON IMINEN

Die stereoselektive Knüpfung neuer C-C-Bindungen stellt seit jeher eine Herausforderung an den organischen Chemiker dar. Ein Beispiel einer solchen C-C-Knüpfungsreaktion ist die Addition von terminalen Alkinen an prochirale Imine, die *in situ* aus Aldehyden und Anilinderivaten gebildet werden (A³-Kupplung). Die dabei entstehenden Propargylamine sind wichtige Intermediate in der Synthese von stickstoffhaltigen, biologisch aktiven Verbindungen und Naturstoffen.^[115] So konnte gezeigt werden, dass Propargylamin-derivatisierte Artemisinin-Verbindungen eine fast 100-fach höhere Cytotoxizität (IC₅₀ = 1.1 μM) gegen *liver hepatocellular carcinoma* (HepG2) Zelllinien zeigen als nicht derivatisiertes Artemisinin (IC₅₀ = 97 μM) (Abbildung 30).^[116]

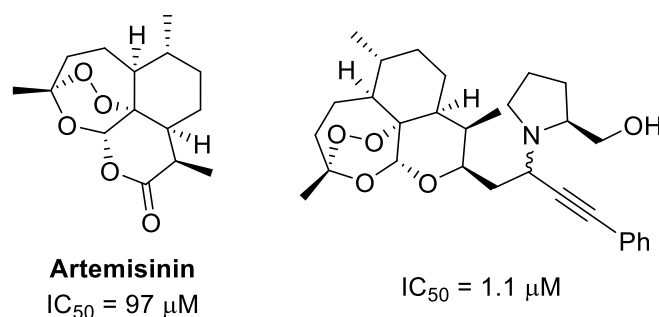


Abbildung 30: Biologisch aktives Artemisinin (links) aus dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*) und Propargylamin-derivatisiertes Artemisinin (rechts) synthetisiert *via* A³-Kupplung.

Die Addition von organometallischen Reagenzien wie beispielsweise Organolithiumverbindungen^[117] an Imine oder Grignard-artige Additionen von Alkinen mittels Ruthenium-^[118] oder Iridiumkatalyse^[119] sind die am häufigsten verwendeten Methoden um Propargylamine herzustellen. Die erste enantioselektive, kupferkatalysierte Variante dieser Reaktion unter Verwendung eines **PyBOX**-Liganden wurde von Wei und Li 2002 vorgestellt (Abbildung 31).^[30] Als Modellreaktion wählten die Autoren die Addition von Phenylacetylen an *in situ* aus Anilin und Benzaldehyd gebildetem *N*-Benzylidenanilin zu dem chiralen *N*-(1,3-

Diphenyl-prop-2-in-1-yl)anilin. Seither wurden eine ganze Reihe neuer chiraler Liganden an diesem System auf ihre chirale Induktion untersucht.^[23,49,120]

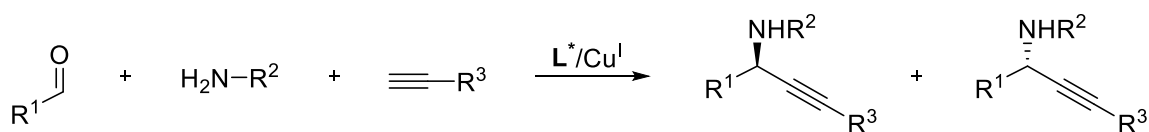


Abbildung 31: Kupferkatalysierte Alkinylierung von Iminen. L^* = chiraler Ligand. R^1, R^2 = Alkyl, Aryl; R^3 = Aryl, TMS.

Im Folgenden soll kurz auf den in der Literatur diskutierten Mechanismus der asymmetrischen Alkinylierung eingegangen werden (Abbildung 32).^[120] Der vorläufig postulierte Mechanismus der Alkinylierung von Iminen beginnt mit einer *C-H*-Aktivierung des Alkins durch den Metallkomplex. Die Entstehung der Metallacetylidspezies, welche auch als Zwischenstufe während der Sonogashira-Kupplung oder der CuAAC diskutiert werden, ist noch nicht vollständig verstanden, da das eingesetzte Amin, die *in situ* gebildete Schiff'sche Base oder das entstehende Propargylamin schwache Basen ($pK_B = 9-10$) sind und es daher nicht vermögen, das terminale Alkin direkt zu deprotonieren.

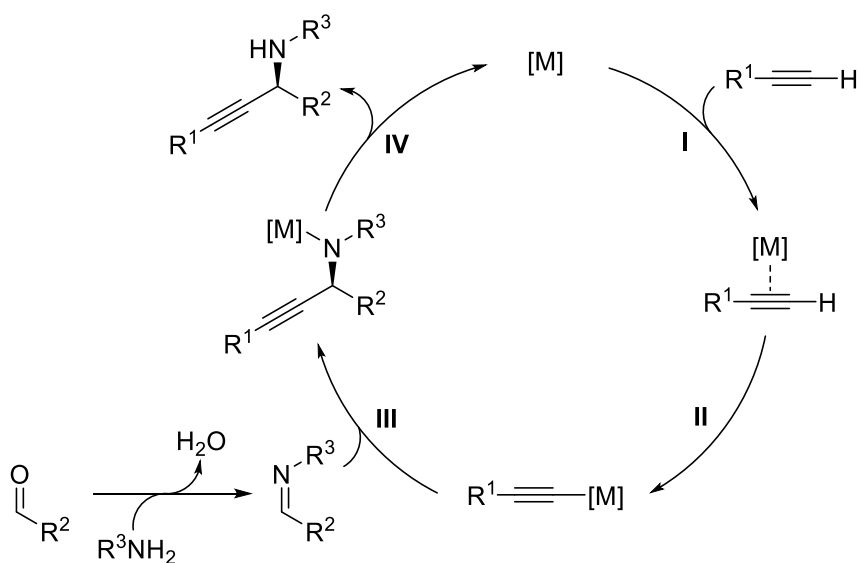


Abbildung 32: Postulierter Mechanismus der A^3 -Kupplung.^[120] $[M]$ = Metallkomplex. R^1, R^2 = Alkyl, Aryl; R^3 = Aryl, TMS.

Deshalb bildet sich höchstwahrscheinlich zunächst ein π -Metall-Alkin Komplex (Abbildung 32, I) welcher die Acidität des Alkin-Protons erhöht, sodass die schwachen Basen dieses deprotonieren können (Abbildung 32, II). Das Metallacetylid kann daraufhin mit dem Imin die neue *C-C*-Bindung ausbilden und zum Propargylamin reagieren (Abbildung 32, III). Nach

Abspaltung des koordinativ gebundenen Metallkomplexes wird zum einen das Propargylamin erhalten und zum anderen der Metallkatalysator regeneriert, welcher wieder in den Katalysezyklus eintreten kann (Abbildung 32, IV).

2.4.2 PALLADIUM(II)-KATALYSIERTE ADDITION VON BORONSÄUREN AN ENONE

Ein häufig in Naturstoffen anzutreffendes Strukturelement sind stereogene Zentren, die aus quartären Kohlenstoffatomen bestehen.^[121] Deren stereoselektive Synthese stellt eine große Herausforderung an organische Chemiker dar, besonders wenn mehrere quartäre stereogene Zentren in direkter Nachbarschaft zueinander stehen. Für den Aufbau solcher Strukturen wurden in den letzten Jahren einige Strategien entwickelt,^[122] dennoch ist die Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesen zur Herstellung quartärer Kohlenstoffzentren noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Eine elegante Methode zur enantioselektiven Synthese quartärer Kohlenstoffverbindungen bietet die Übergangsmetallkatalysierte konjugierte Addition von Organometallverbindungen an β -substituierte Enone.^[123] Lu *et al.* berichteten 2010 erstmals über eine Pd-katalysierte Variante dieser Reaktion, welche jedoch nur racemische Produkte lieferte.^[124] Ein Jahr später konnten Stoltz *et al.* unter Verwendung eines Pd-PyOX-Katalysatorsystems zeigen, dass die 1,4-Addition von Arylboronsäuren an cyclische, β -substituierte Enone zu enantiomerenangereicherten benzylicen Verbindungen führt, die quartäre C-Stereozentren enthalten (Abbildung 33).^[29]

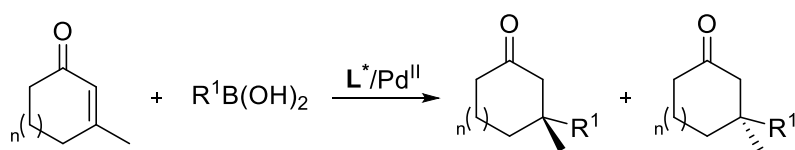


Abbildung 33: Palladiumkatalysierte konjugierte Addition von Boronsäuren an β -substituierte cyclische Enone. L^* = chiraler Ligand. R^1 = Aryl. $n = 0, 1, 2$.

Die Autoren optimierten die Reaktionsbedingungen der konjugierten Addition bei der Umsetzung von Phenylboronsäure an 3-Methyl-2-cyclohexenon zum chiralen 3-Methyl-3-phenylcyclohexanon (Abbildung 33, $n = 1$, $R^1 = Ph$). So ergaben erste Untersuchungen, dass (*S*)-*t*Bu-PyOX weitaus bessere Ausbeuten (99%) und Stereoselektivitäten (93% *ee*) des Additionsprodukts liefert als entsprechende BOX, PyBOX, PHOX oder ChinOX Liganden.^[29]

Inzwischen konnten weitere Liganden an dem substituierten Cyclohexenonsystem auf ihre stereoselektive Wirkung untersucht^[62] und die Substratbreite auf heterocyclische Verbindungen ausgeweitet werden.^[125] Stoltz und Houk *et al.* zeigten in einem ausführlichen Artikel im *Journal of the American Chemical Society*, dass sich durch die Zugabe von 5 äq. Wasser und 30 mol% Ammoniumhexafluorophosphat die Reaktionsgeschwindigkeit (vollständiger Umsatz nach bereits 1.5 h anstatt 12 h) bei fast gleichbleibender Stereoselektivität (88% *ee*) deutlich erhöht.^[126] Desweiteren konnten sie diese experimentellen Erkenntnisse durch computergestützte DFT-Rechnungen erklären und einen Vorschlag für den Reaktionsmechanismus der asymmetrischen konjugierten Addition geben (Abbildung 34).

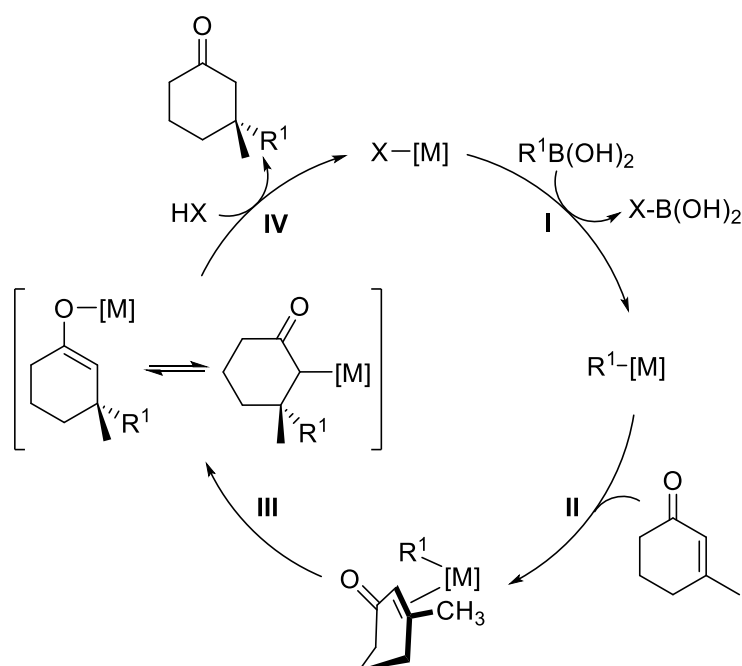


Abbildung 34: Postulierter Mechanismus der konjugierten Addition von Boronsäuren an β -substituierte cyclische Enone.^[126] [M] = Kationischer Metallkomplex. R¹ = Aryl.

So verläuft die Reaktion zunächst über einen Transmetallierungsschritt, in dem der Arylrest der Boronsäure auf den Palladiumkomplex übertragen wird (Abbildung 34, I). Dem schließt sich eine Koordination des Substrates an den kationischen Metallkomplex an (Abbildung 34, II), aus dem im nachfolgenden geschwindigkeits- und enantioselektivitätsbestimmenden Schritt der Arylrest in das π -Systems des Enons inseriert (Abbildung 34, III). Tautomerisierung zum O-gebundenen Pd-Enolat oder direkte Protonierung des C-gebundenen Enolats liefert das 1,4-Additionsprodukt und regeneriert den kationischen Pd^{II}-Komplex, der wieder in den Katalysezyklus eintreten kann (Abbildung 34, IV).

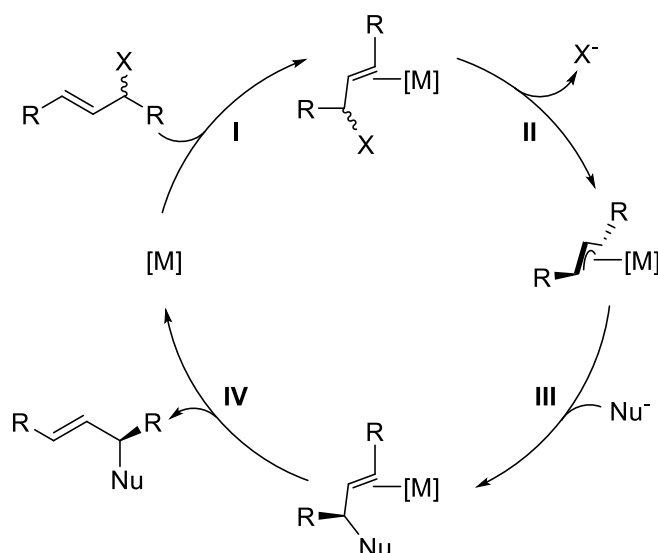


Abbildung 36: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten allylischen Substitution (Tsuji-Trost-Reaktion).^[131]
[M] = Metallkomplex. X = Abgangsgruppe. Nu = Nucleophil.

Bei chiralen, unsymmetrisch-substituierten Allylverbindungen verläuft die oxidative Addition zum η^3 -Allylpalladium-Komplex unter einem Rückseitenangriff der Pd^0 -spezies auf das Allylsubstrat, was eine Stereo inversion zur Folge hat (Abbildung 37).^[132] Der nachfolgende Angriff des Nucleophils auf den η^3 -Allylkomplex führt, abhängig von der Natur des Nucleophils, über zwei unterschiedliche Reaktionspfade: Harte Nucleophile ($^{\text{H}}\text{Nu}$), wie Hydride oder Organometallverbindungen, deren konjugierte Säuren einen $\text{pK}_{\text{S}} > 25$ besitzen, addieren zunächst an das Metallzentrum und greifen anschließend in einem „Inner Sphere“ Mechanismus den Allylkomplex unter Retention an. Daher verläuft der Gesamtprozess bei harten Nucleophilen unter Inversion.

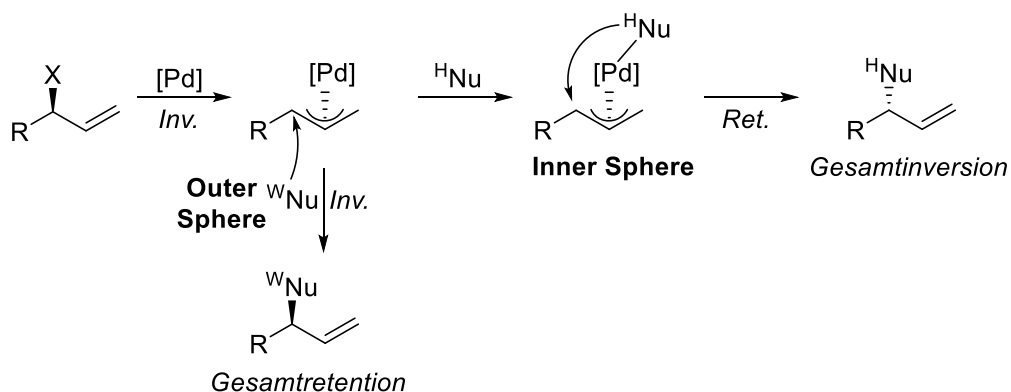


Abbildung 37: Unterschiedliche Reaktionspfade während des nucleophilen Angriffs in der allylischen Substitution. [Pd] = Palladiumsalz ohne chirale Liganden. R = Alkyl, Aryl. X = Halogenide, Carbonate, OAc. $^{\text{H}}\text{Nu}$ = harte Nucleophile ($\text{pK}_{\text{S}} > 25$). $^{\text{w}}\text{Nu}$ = weiche Nucleophile ($\text{pK}_{\text{S}} < 25$).

Weiche Nucleophile (^WNu), wie beispielsweise stabilisierte Carbanionen oder Amine mit einem $pK_s < 25$ hingegen, greifen im Sinne eines „Outer Sphere“ Mechanismus unter erneuter Inversion den Allylkomplex an, was in einer Gesamtretention resultiert. Dementsprechend kann das unterschiedliche Reaktionsverhalten von harten und weichen Nucleophilen entscheidende Auswirkungen auf die Stereoselektivität in der allylischen Substitution haben.

Die meisten asymmetrischen allylischen Substitutionen gehen jedoch von symmetrisch-substituierten 1,3-Allylsubstraten aus, die in Abwesenheit chiraler Liganden mit Pd^0 achirale *meso*-Komplexe ausbilden (Abbildung 38). Da ein nucleophiler Angriff auf beide Allyltermini dann gleich wahrscheinlich ist, entsteht ein racemisches Gemisch der beiden Enantiomere. Das stereochemische Ergebnis der allylischen Substitution hängt also davon ab, wie selektiv ein chiraler Ligand im Pd-Allylkomplex den Angriff des Nucleophils zu einem der beiden Allylenden lenken kann.^[76]

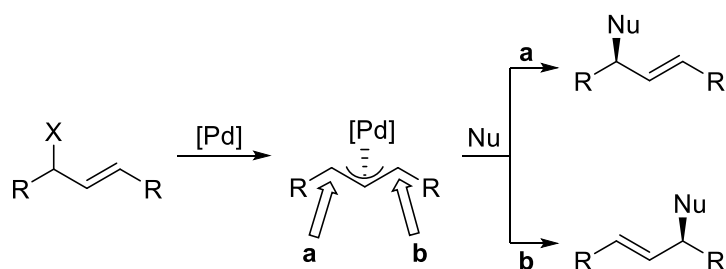


Abbildung 38: Nucleophiler Angriff auf symmetrische 1,3-disubstituierte Allylpalladiumkomplexe. $[Pd]$ = Palladiumsalz. R = Alkyl, Aryl. X = Halogenide, Carbonate, OAc. Nu = C^- , N^- , S^- -Nucleophile.

3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 PYRIDINARTIGE KOHLENHYDRAT-TRIAZOL-LIGANDEN

3.1.1 SYNTHESE DER TRIAZOL-LIGANDEN

In diesem Kapitel soll auf die Synthese der 1,2,3-triazolbasierten Liganden eingegangen werden. Diese wurden über die bereits in Kapitel 2.3.1 vorgestellte kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition (CuAAC) aufgebaut (Abbildung 39). Durch den modularen Aufbau aus Glycosylaziden einerseits und terminalen Alkinderivaten andererseits konnte schnell eine Ligandenbibliothek von 29 Verbindungen erstellt werden. Die für die Click-Reaktion benötigten Alkinderivate konnten durch Sonogashira-Miyaura-Kupplung aus den entsprechenden Heteroarylhalogeniden hergestellt werden.

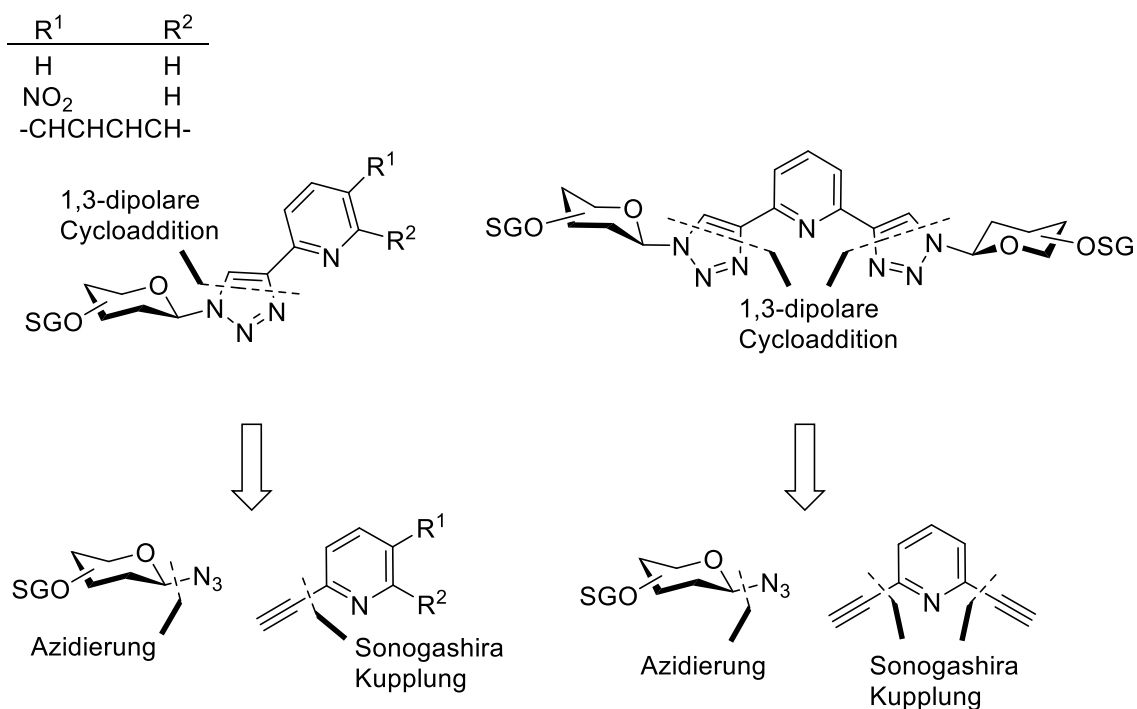


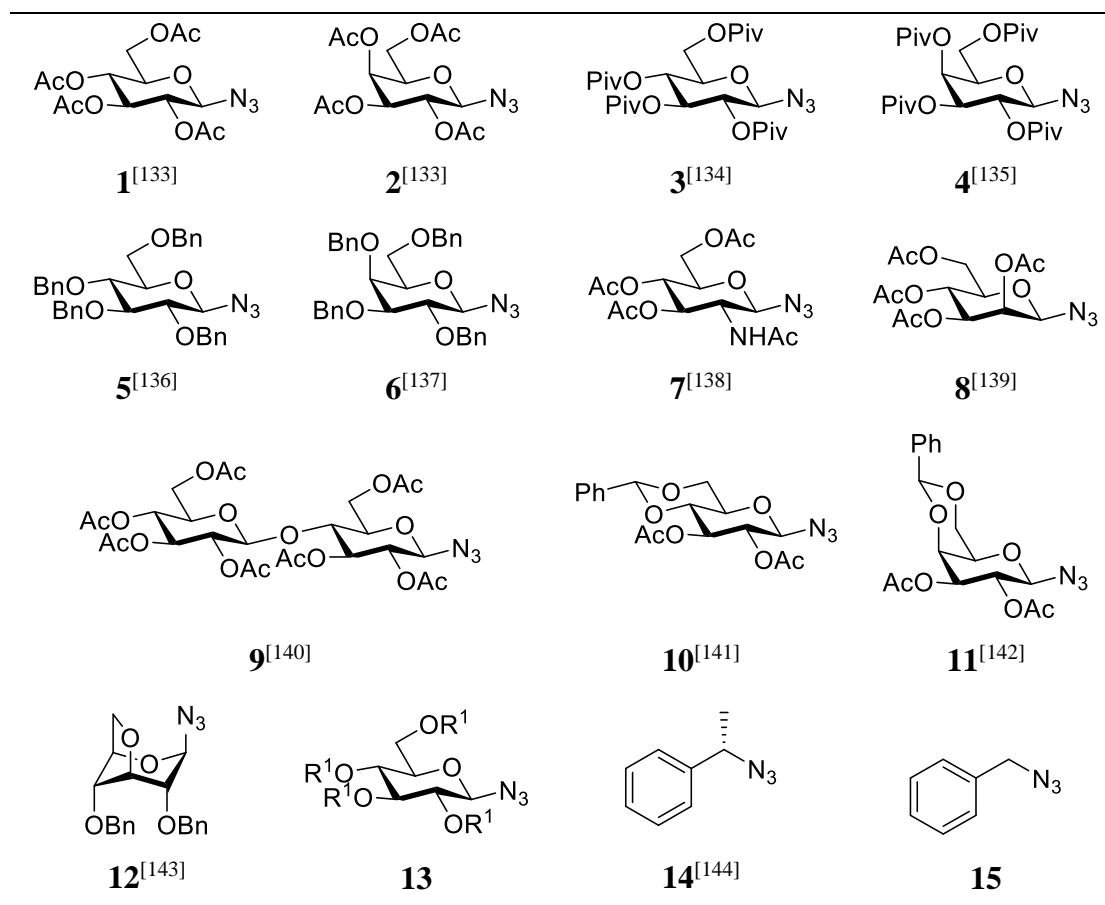
Abbildung 39: Retrosynthetische Betrachtung der Triazol Liganden. SG = Schutzgruppe.

Zunächst soll auf die Synthese der Glycosylazide eingegangen werden, bevor die Synthese der Alkinverbindungen diskutiert wird. Anschließend wird die Click-Reaktion zu den entsprechenden Triazoliganden behandelt.

VERWENDETE ANOMERE AZIDE

Für den Aufbau der Ligandensysteme wurden Glycosylazide eingesetzt. Verwendet wurden Monosaccharide mit D-Glc-, D-GlcNAc-, D-Gal- und D-Man-Konfiguration und ein Disaccharid mit D-Cel- (β -D-Glc(1 \rightarrow 4)-D-Glc) Konfiguration. Diese wurden mit unterschiedlichen Schutzgruppen derivatisiert um den sterischen und elektronischen Einfluss auf die chirale Induktion der Liganden zu evaluieren. Hierfür wurden Acetyl-, Pivaloyl-, Benzyl-, 4,6-*O*-Benzylidenacetale und 3,5-Dimethylphenylcarbamate verwendet. Die Glycosylazide wurden aus den entsprechenden Glycosylhalogeniden durch nucleophile Substitution mit Natriumazid oder durch lewissaure Reaktion mit Trimethylsilylazid aus den peracetylierten Sacchariden analog zu Literaturvorschriften hergestellt (Tabelle 3).

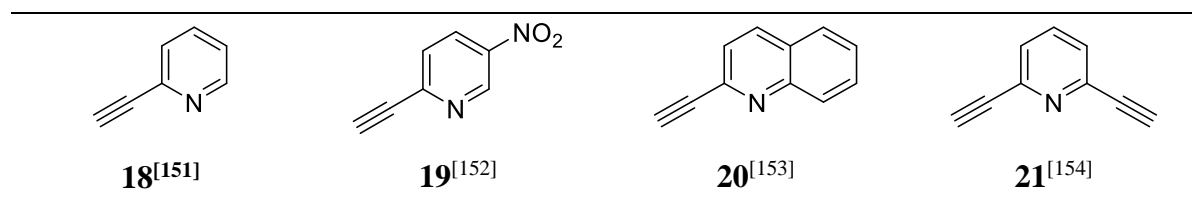
Tabelle 3: Verwendete Azide für die Synthese der Triazoliganden. ($R^1 = 3,5$ -Dimethylphenylcarbamate)



Um die Einflüsse der verschiedenen Glycosylbausteine in der späteren Metallkatalyse untereinander besser vergleichen zu können, wurden alle in dieser Arbeit verwendeten Glycosylazide mit β -Konfiguration am anomeren Zentrum synthetisiert, was bei der Herstellung der *manno*-konfigurierten Verbindung **8** nur über eine Phasentransferkatalyse des benzylierten Mannosylbromids in akzeptablen Ausbeuten gelang.^[145] Die Pyranosen **11-13**

hierzu auch das Nitropyridinderivat **19** synthetisiert. Die nicht in direkter Konjugation mit dem Pyridin-*N*-Atom stehende NO₂-Gruppe an C-5 sollte wenig Einfluss auf die Donoreigenschaften des Pyridin-Stickstoffs haben und deshalb in der asymmetrischen Katalyse vergleichbare Ergebnisse wie das unsubstituierte Ethinyl-Pyridin **18** liefern. Die Nitro-Gruppe selbst kann sehr leicht durch Reduktion in das entsprechende Amin überführt werden, welches mittels Standard-Peptidkupplungsmethoden^[150] an einer COOH-derivatisierten Phase angebunden werden könnte.

Tabelle 4: Verwendete Alkine für die Synthese der Triazol-Liganden.



Die Alkinokomponenten **18**, **19** und **21** wurden analog zu Literaturvorschriften aus den entsprechenden Pyridinhalogeniden und Trimethylsilylacetylen über eine Sonogashira-Kupplung und anschließender Desilylierung synthetisiert (Tabelle 4).^[151-152,154] Das Chinolinderivat **20** wurde aus 2-Chlorchinolin und 2-Methylbut-3-in-2-ol *via* Sonogashira-Kupplung und nachfolgender basischer Entschützung mit NaOH erhalten.^[153]

ZUSAMMENFÜHRUNG VON AZIDEN UND ALKINEN VIA CUAAC

Die benötigten Pyridin-Triazol-Liganden wurden über eine kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition (Click-Reaktion) aus den zuvor vorgestellten Glycosylaziden und terminalen Alkinderivaten hergestellt. Durch den modularen Aufbau und den damit verbundenen Kombinationsmöglichkeiten konnte eine Vielzahl an neuen Liganden synthetisiert werden (Abbildung 40).

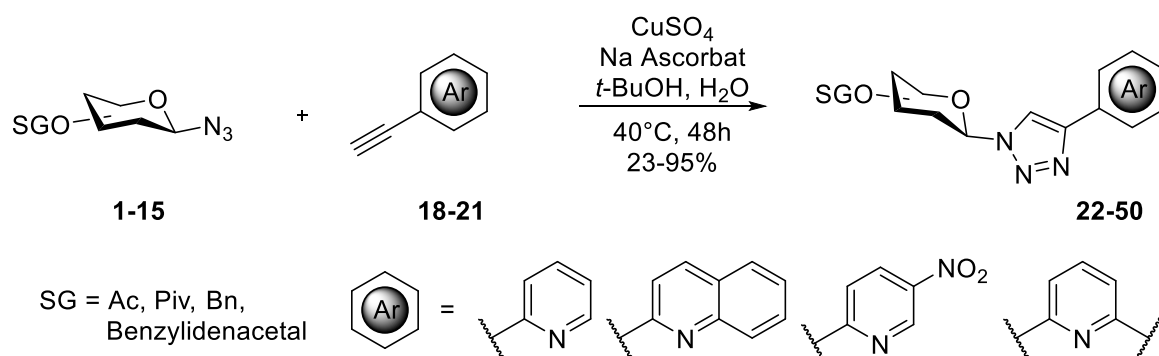


Abbildung 40: Allgemeines Reaktionsschema der CuAAC zum Aufbau der Triazol-Liganden.

In Vorversuchen zeigte sich, dass das Katalysatorsystem $\text{P}(\text{OEt})_3\text{CuI}/\text{DIPEA}^{[155]}$ oder Reaktionen unter Mikrowellenbedingungen niedrigere Ausbeuten lieferten als die Kombination aus Kupfer(II)-sulfat/Natriumascorbat,^[79,156] in der Cu^{I} *in situ* generiert wird. Daher wurden alle folgenden Click-Reaktionen mit 20 mol% (40 mol% für **21**) CuSO_4 und 40 mol% (80 mol% für **21**) Natriumascorbat in *tert*-Butanol/Wasser-Mischungen durchgeführt. Tabelle 5 und Abbildung 41 fassen die durchgeführten Reaktionen und erhaltenen Ausbeuten zusammen.

Tabelle 5: Übersicht über die synthetisierten Triazol-Liganden: Ergebnisse der Click-Reaktion.

Alkin Azid	18	19	20	21
	1	22 ^[157] (81%)	29 (67%)	32 (78%)
2	23 ^[158] (60%)	n.d.	33 ^[159] (73%)	45 ^[159] (89%)
3	24 ^[112] (95%)	30 (68%)	34 (68%)	46 (67%)
4	25 ^[159] (85%)	n.d.	35 ^[159] (73%)	n.d.
5	26 ^[25] (52%)	31 (77%)	36 (71%)	47 ^[25] (61%)
6	27 ^[159] (87%)	n.d.	37 ^[159] (81%)	n.d.
7	n.d.	n.d.	38 (91%)	n.d.
8	n.d.	n.d.	39 (84%)	n.d.
9	n.d.	n.d.	40 (71%)	n.d.
10	28 (21%)	n.d.	- ^[a]	48 (39%)
11	n.d.	n.d.	41 (90%)	49 (76%)
12	n.d.	n.d.	- ^[a]	n.d.
13	n.d.	n.d.	- ^[a]	n.d.
14	n.d.	n.d.	42 (67%)	n.d.
15	n.d.	n.d.	43 (70%)	50 ^[160] (95%)

^[a] Isolierung des Produkts nicht möglich. (n.d. = nicht durchgeführt.)

Die Glycosyltriazol-Liganden **22**, **23** und **24** wurden bereits in der Literatur beschrieben und in biologischen Tests als Inhibitoren gegen *Trypanosoma cruzi trans-sialidase* verwendet,^[158] als Katalysatoren in enantioselektiven rhodiumkatalysierten Hydrosilylierungen eingesetzt,^[112] oder deren Koordinationsverhalten in Metallkomplexen untersucht.^[157] Verbindungen **25**, **27**, **33**, **35**, **37** und **45** mit *D-galacto*-Konfiguration entstanden in Zusammenarbeit mit J. Maudrich während seiner Bachelorarbeit.^[159]

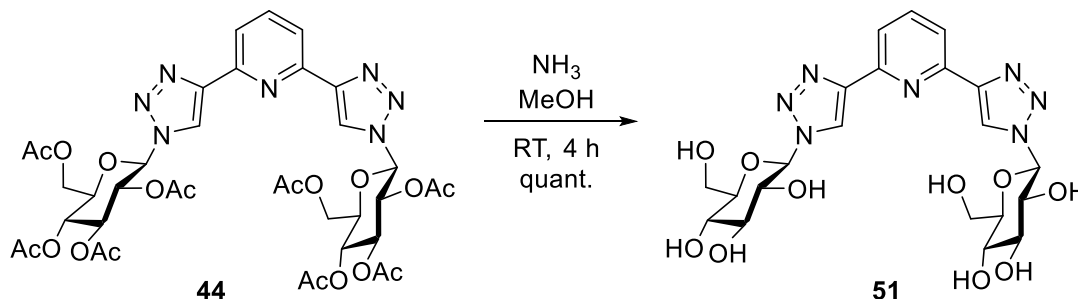
Alle Versuche, das Kupplungsprodukt aus dem *O*-benzylidengeschützten Glucosylazid **10** und dem Alkin **20** zu isolieren, scheiterten, da sich das entstehende Triazol nicht von den Edukten

abtrennen ließ. Dies ist auf die schlechte Löslichkeit des Produkts zurückzuführen, welches sowohl in polaren als auch in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich war. Leider konnten auch ausgehend von dem 3,6-Anhydrozucker **12** und dem Dimethylphenylcarbamat-geschützten Glucosylazid **13** keine Triazol-Liganden synthetisiert werden, da diese ähnlich schlechte Löslichkeiten in organischen Lösungsmitteln zeigten. So war eine Aufreinigung und anschließende Charakterisierung dieser Verbindungen nicht möglich. Die moderaten Ausbeuten der Click-Reaktionen für die Verbindungen **28** (21%) und **48** (39%) lassen sich ebenfalls mit ähnlichen Löslichkeitsproblemen erklären.

Das (*S*)-1-Phenylethyl-substituierte Chinolinderivat **42** wurde in einer kupferkatalysierten Eintopfreaktion^[149] aus kommerziell erhältlichem (*S*)-1-Phenylethylamin *via* Diazotransfer zunächst in das entsprechende Azid überführt, welches direkt mit 2-Ethynylchinolin **20** zum Triazol weiterreagierte.

D. Schmollinger untersuchte in seiner Dissertation das Koordinationsverhalten von 1,2,3-Triazol-verknüpften Kohlenhydratliganden und synthetisierte die ersten Metallkomplexe mit den tridentaten Liganden **44** und **47**.^[25] Das achirale Benzylderivat **50** wurde in der Literatur bereits beschrieben,^[160-161] hier konnte die Ausbeute mit dem Katalysatorsystem CuSO₄/Natriumascorbat in wässrigem *tert*-Butanol auf 95% erhöht werden (Lit.^[161a] 48%).

Der Acetyl-geschützte Ligand **44** konnte unter milden basischen Bedingungen (NH₃ in MeOH) in die OH-freie Verbindung **51** überführt werden. Glucosid **51** könnte aufgrund seines hohen polaren Charakters als wasserlöslicher Katalysator in asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden.



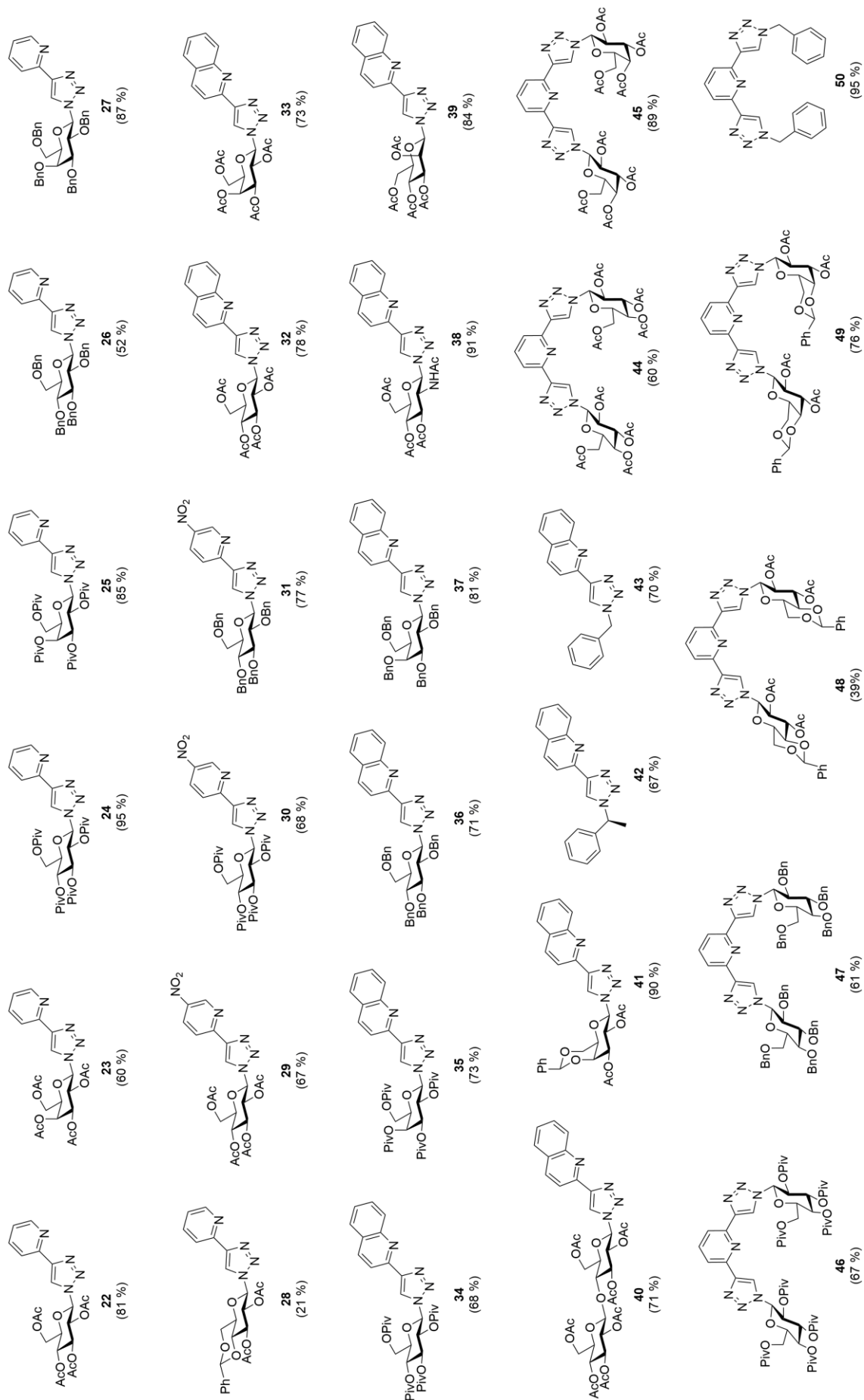


Abbildung 41: Übersicht über alle synthetisierten Triazol-Liganden.

3.1.2 ÜBERGANGSMETALLKOMPLEXE DER SYNTHETISIERTEN PYRIDIN-TRIAZOL-LIGANDEN

Da die räumliche Anordnung der Kohlenhydrate in den synthetisierten Triazol-Liganden (**22-51**) erheblichen Einfluss auf die chirale Induktion in asymmetrischen Reaktionen hat, und einige dieser Liganden hervorragende Kristallisationseigenschaften zeigten (vor allem die *OAc*- und *OPiv*-geschützten Derivate), wurde zunächst versucht, die molekulare Struktur der hergestellten Liganden und der daraus generierten Metallkomplexe näher zu untersuchen.

KRISTALLISATIONSVERSUCHE OHNE METALLSALZE

Der Pivaloyl-geschützte Glucosylligand **46** eignete sich als Modellverbindung um die molekulare Struktur der Pyridin-artigen Triazoliliganden genauer zu untersuchen, da dieser sehr gute Kristallisationseigenschaften aufwies. So wurde nachfolgend zunächst versucht, geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse von **46** zu erhalten, um die Struktur ohne komplexiertes Metall zu studieren. Im Anschluss wurden Umsetzungen mit verschiedenen Metallsalzen (Ru, Cu, Pd, Pt) durchgeführt, um auch die Struktur der Kohlenhydrat-Liganden im Komplex aufzuklären.

Durch langsame Evaporation einer gesättigten ethanolischen Lösung aus **46** konnten farblose Kristalle erhalten werden, welche mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden. Die Qualität der erhaltenen Kristallstrukturen war jedoch auch nach mehrmaligen Kristallisationsversuchen nur mäßig. Dies lag vermutlich an eingeschlossenen Lösungsmittelmolekülen im Kristallgitter, welche die Optimierung der Struktur erheblich erschwerten. So konnte keine zuverlässige Aussage über die genauen Bindungsabstände und –winkel in Verbindung **46** gemacht werden. Jedoch wird aus der Strukturanalyse ersichtlich, dass die Triazoleinheiten eine *anti-anti* Konformation bezogen auf das Stickstoffatom des Pyridinrings einnehmen (Abbildung 42).

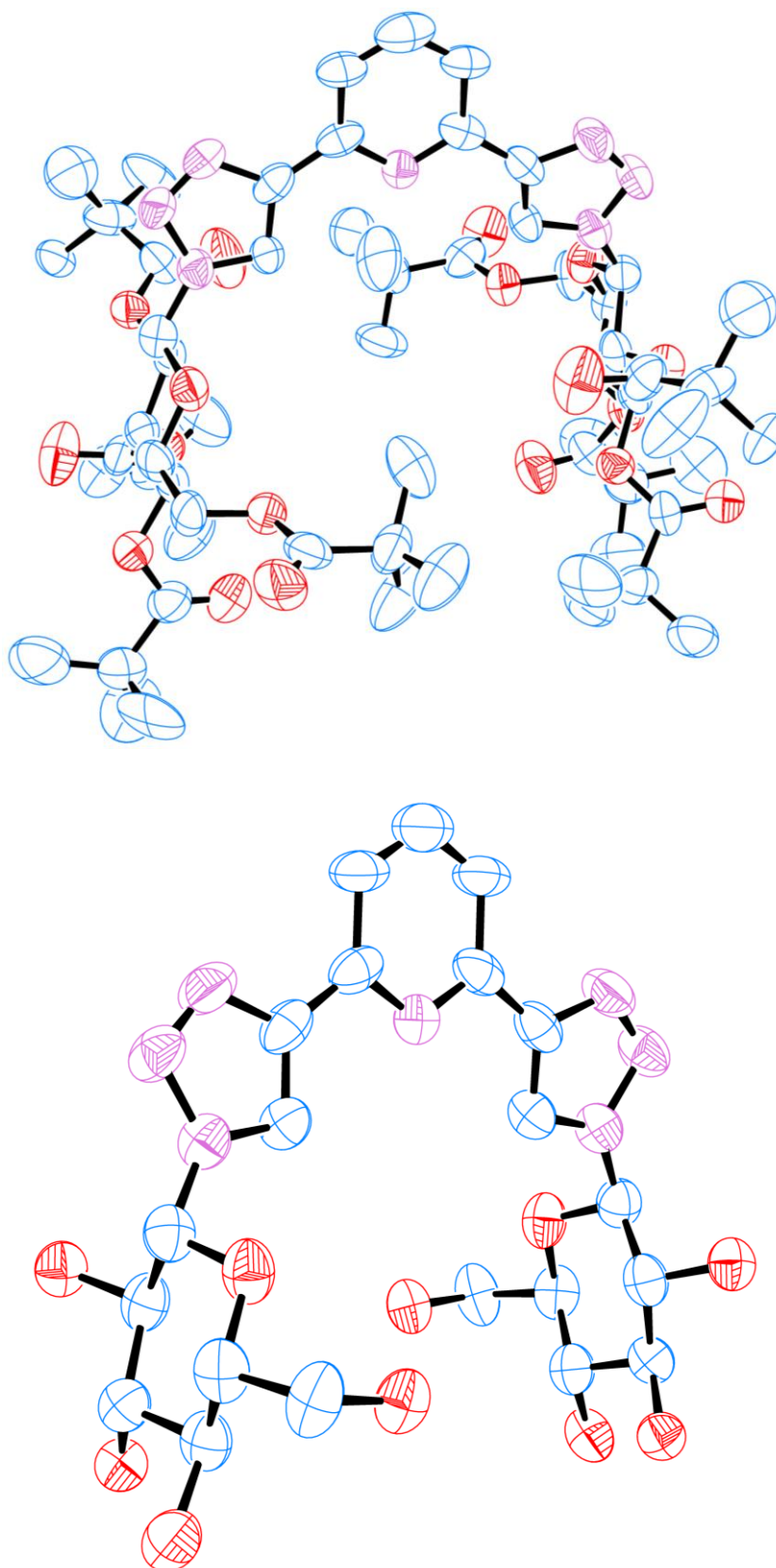


Abbildung 42: ORTEP-Plots der Molekülstruktur von Triazol-Ligand **46**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Im unteren Bild wurden die Pivaloylgruppen entfernt um das Kohlenhydratgerüst besser erkennen zu können. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff.

Die beobachtete *anti-anti* Konformation ist mit den repulsiven Wechselwirkungen zwischen den freien, nicht-bindenden Elektronenpaaren der Stickstoffatome zu erklären, welche bei Protonierung oder Komplexbildung an ein Metallzentrum bindend werden.^[161b] Dies hat eine Konformationsänderung in *syn-syn* zur Folge, so dass die Reste am Triazol-Stickstoff im Komplex vom Metallzentrum wegzeigen (Abbildung 43).

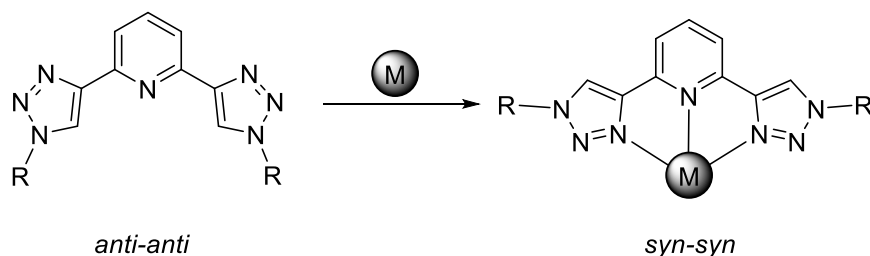
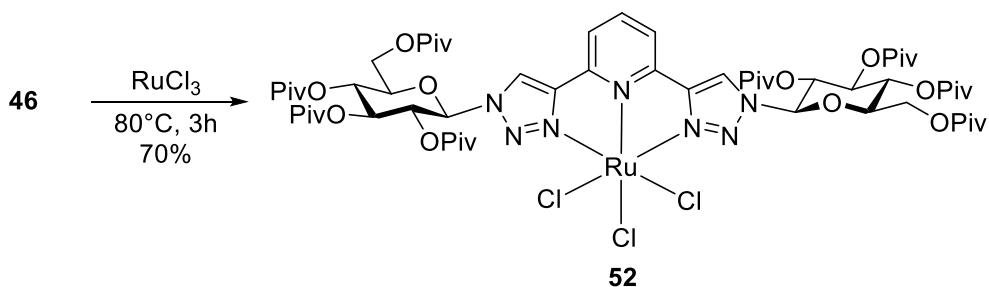


Abbildung 43: Konformationsänderung der Bis(triazolyl)pyridin-Liganden bei Komplexbildung mit Metallsalzen. M = Metallprecursor. R = Kohlenhydratrest.

Diese Konformationsänderung bei der Komplexbildung mit einem Metallsalz kann durchaus entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität in asymmetrischen Reaktionen haben. Je nach Angriff des Substrats an das aktive Metallzentrum können die Kohlenhydratreste verschiedene Koordinationssphären abschirmen, und damit unterschiedliche Stereoselektivitäten erzeugen.

UMSETZUNGEN MIT RUTHENIUM(III)-SALZEN

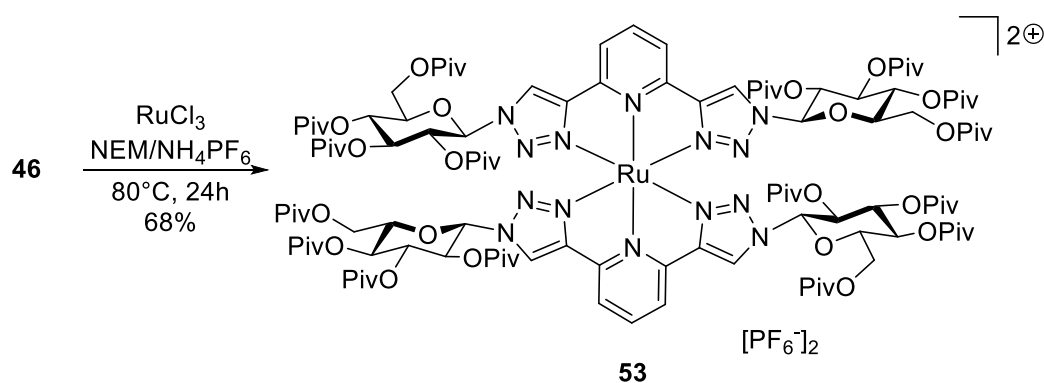
Um die Anordnung der Kohlenhydratreste in den Metallkomplexen näher studieren zu können, mussten zunächst die entsprechenden Metall-Ligand-Komplexe dargestellt werden. Hierfür musste Verbindung **46** zuerst mit verschiedenen Metallsalzen umgesetzt werden. Zunächst wurde analog zur Synthese der von D. Schmollinger bereits synthetisierten Rutheniumkomplexen^[25] vorgegangen.



Dementsprechend wurde Ligand **46** zusammen mit RuCl_3 für 3 h in EtOH erhitzt. Der entstandene Komplex **52** färbte die Lösung blutrot und war stabil genug um chromatographisch

aufgereinigt zu werden (Ausbeute: 70%). Anschließende Kristallisationsversuche aus EtOH/*n*-Pentan lieferten blutrote Nadeln von **52**, welche jedoch aufgrund ihrer geringen Größe nicht durch Röntgenkristallstrukturanalyse vermessen werden konnten. Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von Ru^{III} sind NMR-spektroskopische Untersuchungen fehlgeschlagen. So störte das Metall die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums im kompletten Bereich zwischen $\delta = 11.0$ - 1.0 ppm. Durch Verbrennungs- und hochaufgelöste Massensanalysen konnte der Komplex jedoch eindeutig charakterisiert werden.

Wird das Verhältnis von Ligand zu Metall auf 2:1 festgelegt, und als Reduktionsmittel *N*-Ethylmorpholin zugegeben, entsteht der multivalente Glucokomplex **53** mit vier Kohlenhydrateinheiten.



In diesem Komplex liegt das zentrale Ruthenium als zweiwertiges Kation vor, so dass eine Untersuchung von **53** durch Kernresonanz-Spektroskopie möglich war. Das ¹H-NMR-Spektrum des hochsymmetrischen Komplexes zeigt einen Signalsatz, der im Vergleich zum freien Ligand tieffeldverschoben ist (Abbildung 44). Durch langsames Eindiffundieren von *n*-Pentan in eine gesättigte Lösung aus **53** in Aceton-*d*₆ konnten gelbe Kristalle erhalten werden, deren Qualität aber auch nach mehrmaligen Versuchen nicht ausreichend genug für eine Einkristallanalyse waren.

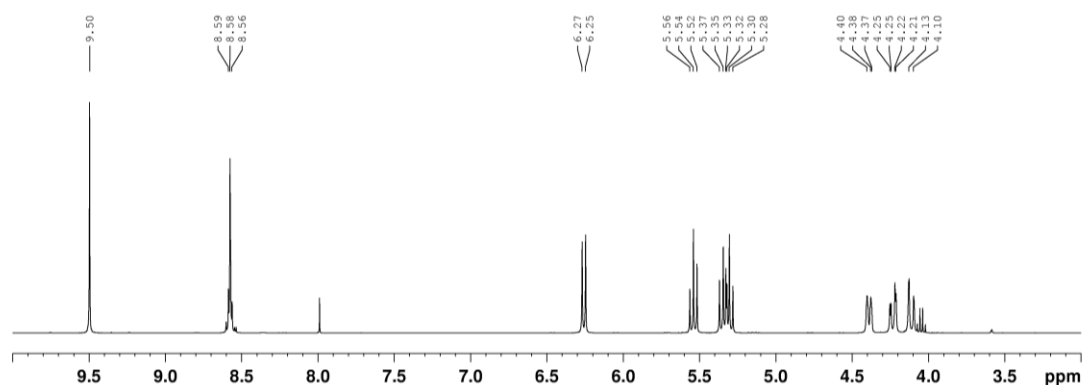
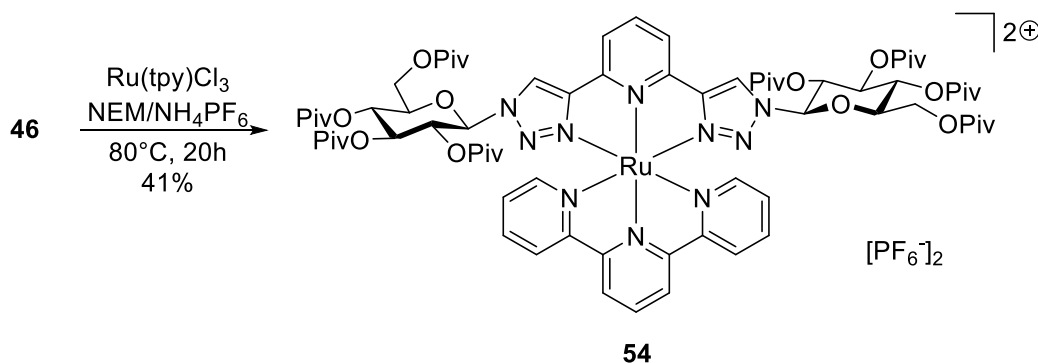


Abbildung 44: ¹H-NMR-Spektrum des Ru^{II}-Komplexes **53** in Aceton-*d*₆.

Daraufhin wurde versucht, mit Terpyridin als zusätzlichem Liganden die Kristallisationseigenschaften des Glucokomplexes zu verbessern. Hierfür wurde Ligand **46** mit $\text{Ru}(\text{tpy})\text{Cl}_3$ ^[162] und *N*-Ethylmorpholin umgesetzt, und anschließend analog zu Verbindung **53** als Hexafluorophosphatsalz **54** gefällt.



Der entstandene orangefarbene Komplex **54** konnte sowohl durch NMR-Spektroskopie als auch durch Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert werden. Leider war es nicht möglich, durch verschiedene Kristallisationsversuche geeignetes Material für eine Röntgenstruktur zu erhalten.

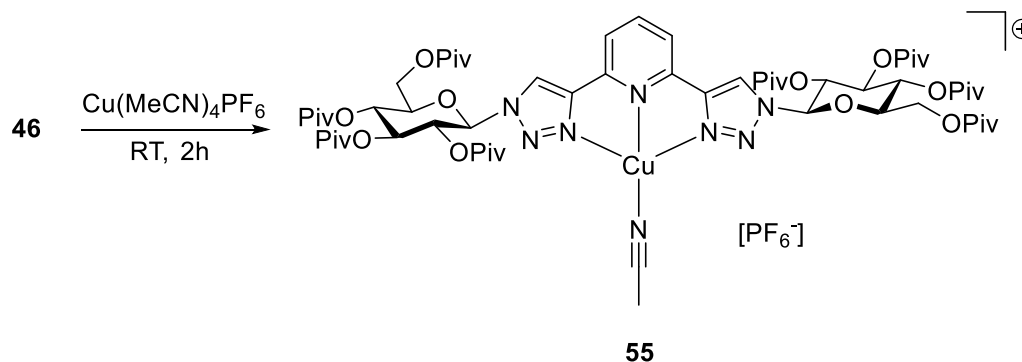
UMSETZUNGEN MIT ÜBERGANGSMETALLSALZEN DER GRUPPE 10

Komplexierungsversuche zwischen dem tridentaten Liganden **46** mit Übergangsmetallen der Gruppe 10 waren nicht von Erfolg geprägt. Als Metallprecursoren wurden hier verschiedene Metallhalogenide (PdCl_2 , PtCl_2) verwendet, die auch nach partieller Dehalogenierung mit AgSbF_6 nicht mit dem Triazol-Ligand **46** komplexierten. Auch klassische Ligandenaustauschstrategien, in denen schwache Liganden wie beispielsweise 1,5-Cyclooctadien aus $\text{PdCl}_2(\text{cod})$, $\text{PtCl}_2(\text{cod})$ oder $\text{Ni}(\text{cod})_2$ durch **46** verdrängt werden, gelangen nicht.

UMSETZUNGEN MIT KUPFER(I)-SALZEN

Die bereits in Kapitel 2.3.2 angesprochene Affinität der literaturbekannten Triazol-Liganden zu Kupfersalzen zeigte sich auch bei dem glucosylsubstituierten Liganden **46** vor allem mit Cu^{I} -Verbindungen. Die Umsetzung von Ligand **46** mit $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ in CDCl_3 im Verhältnis 1:1 zeigte bereits nach wenigen Sekunden eine Gelbfärbung der Lösung, die auf eine Komplexbildung des Metalls schließen ließ. Höchstwahrscheinlich werden in diesem Komplex die freien Koordinationsstellen des Kupfers mit schwach koordinierenden Acetonitril-

Molekülen abgesättigt. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von Danielraj *et al.* an Cu^{II}-Bis(triazolyl)pyridin-Komplexen gemacht, die H₂O-Moleküle in der Röntgenkristallstruktur nachweisen konnten.^[161b]



Im ESI-Massenspektrum wird das erwartete m/z -Verhältnis für $[\text{Cu}(\mathbf{46})]^+$ bei 1272.4 m/z gefunden. Das Isotopenverhältnis im Massenspektrum stimmt mit der berechneten Feinaufspaltung perfekt überein. Weiterhin findet sich im Spektrum noch das Verhältnis 2482.5 m/z . Dies entspricht dem dimeren Cu-Komplex $[\text{Cu}(\mathbf{46})_2]^+$, in dem zwei Ligandenmoleküle ein Cu umgeben. NMR-spektroskopische Untersuchungen des Komplexes **55** zeigten unterschiedliche Verschiebungen des Komplexes im Vergleich zum freien Liganden (Abbildung 45).

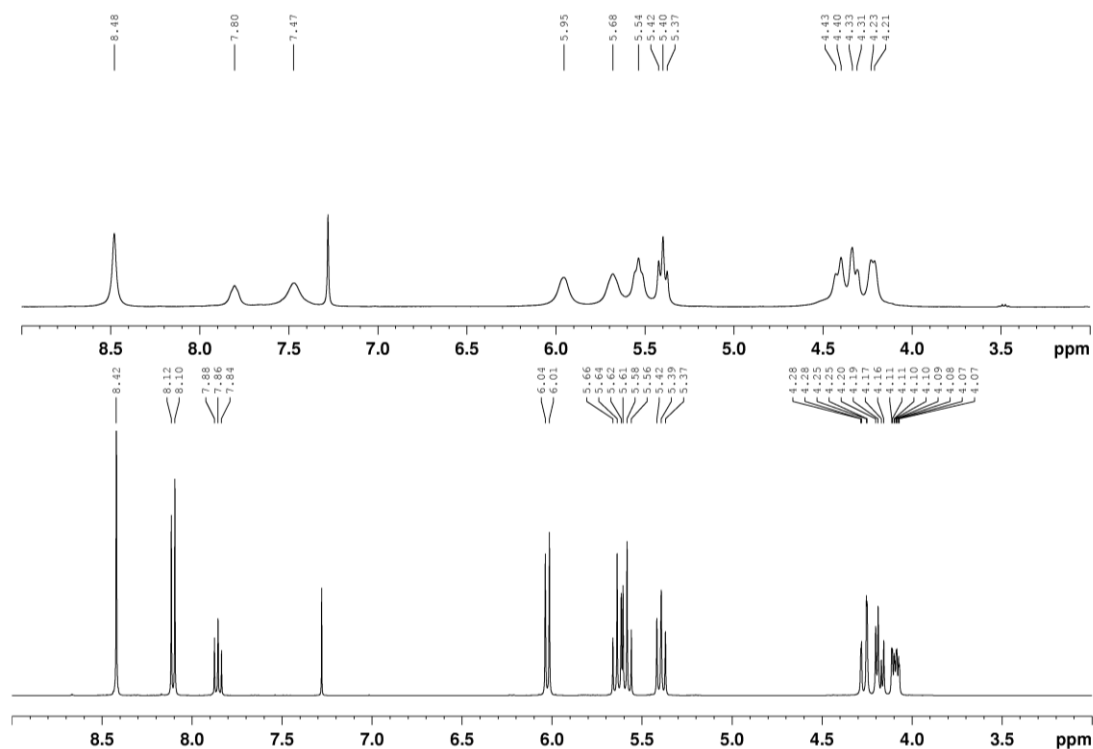


Abbildung 45: ¹H-NMR-Spektren des freien Liganden **46** (unten) und des Cu^I-Komplexes **55** (oben).

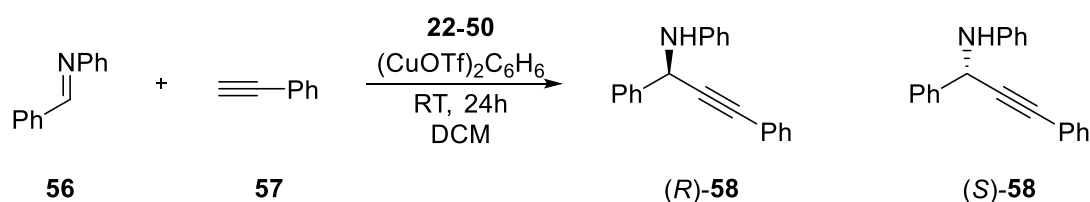
Vor allem die Signale der Pyridin-Protonen an C-3 und C-5 sind im Komplex deutlich hochfeldverschoben. So kommt es zu einer Verschiebung von 8.11 ppm im Liganden nach 7.47 ppm im Cu-Komplex ($\Delta = 0.64$ ppm). Desweiteren kommt es im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Komplexes zu einer Verbreiterung der Signale, was auf die Anwesenheit unterschiedlicher Cu^{I} Spezies in Lösung zurückzuführen ist. Höchstwahrscheinlich wird hier eine gewisse Fluktuation zwischen schwach-koordinierenden Liganden wie beispielsweise Acetonitril sichtbar. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von Vidal *et al.* an Pyridin-Isoxazolin-Komplexen gemacht.^[49]

3.1.3 ANWENDUNG DER KOHLENHYDRAT-TRIAZOL-LIGANDEN IN DER KATALYSE

Die in Kapitel 3.1.1 vorgestellten Liganden (**22-50**) wurden anschließend in asymmetrischen Reaktionen als Präkatalysatoren eingesetzt und auf ihre Effizienz untersucht. Als Testreaktion wurde die bereits in Kapitel 2.4.1 angesprochene Cu^I-katalysierte Dreikomponentenreaktion zwischen einem Aldehyd, Amin und einem Alkin, auch A³-Kupplung genannt, zur Herstellung chiraler Propargylamine gewählt. Diese wurde in der Literatur schon häufig verwendet um die Qualität chiraler Kohlenhydrat-Ligandensysteme zu evaluieren.^[23,49]

KUPFER(I)-KATALYSIERTE ALKINYLIERUNG VON IMINEN

Die synthetisierten Triazol-Liganden **22-50** wurden in der asymmetrischen Alkinylierung von *N*-Benzylidenanilin (**56**) mit Phenylacetylen (**57**) zu dem chiralen *N*-(1,3-Diphenyl-prop-2-in-1-yl)anilin (**58**) als Präkatalysatoren zunächst unter den von Wei *et al.*^[30] beschriebenen Bedingungen (10 mol% CuOTf, 10 mol% Ligand) eingesetzt. Alle Triazol-Liganden lieferten das Propargylamin **58**, welches in allen Fällen durch chromatographische Aufreinigung isoliert wurde. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit chiraalem Trägermaterial (Reprosil-NR-Phase) ermittelt. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von **58** erfolgte durch Vergleich des spezifischen Drehwinkels mit (*R*)-*N*-[1-(3-Bromphenyl)-3-phenylprop-2-in-1-yl]anilin, für welches die absolute Konfiguration eindeutig durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt wurde.^[163] So dreht (*R*)-**58** das linear polarisierte Licht rechtsherum (positiver spezifischer Drehwert), während das *S*-Enantiomer das polarisierte Licht linksherum (negativer spezifischer Drehwert) dreht.



Die in dieser Arbeit verwendeten Liganden (**22-50**) lieferten, bis auf den *D*-glucosamino- (**38**) und *D*-manno-konfigurierten (**39**) Liganden, das (*R*)-Enantiomer von **58**. Um die Liganden auch bezüglich ihrer Reaktivität vergleichen zu können, wurden die Reaktionen nach 24 h abgebrochen. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich daher auf die Produktbildung von **58** nach 24 h. Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der asymmetrischen Alkinylierung zusammen.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Cu^I-katalysierten asymmetrischen Alkinylierung von *N*-Benzylidenanilin mit verschiedenen Triazolliganden.

Eintrag	Ligand	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]	Eintrag	Ligand	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	22	48%	17% (<i>R</i>)	16	37	78%	8% (<i>R</i>)
2	23	35%	6% (<i>R</i>)	17	38	99%	13% (<i>S</i>)
3	24	28%	24% (<i>R</i>)	18	39	85%	20% (<i>S</i>)
4	25	64%	28% (<i>R</i>)	19	40	53%	6% (<i>R</i>)
5	26	14%	10% (<i>R</i>)	20	41	99%	4% (<i>R</i>)
6	27	39%	16% (<i>R</i>)	21	42	78%	5% (<i>R</i>)
7	28	56%	6% (<i>R</i>)	22	43	81%	<i>rac.</i> ^[c]
8	29	78%	22% (<i>R</i>)	23	44	80%	31% (<i>R</i>)
9	30	25%	7% (<i>R</i>)	24	45	99%	80% (<i>R</i>)
10	31	35%	<i>rac.</i>	25	46	95%	31% (<i>R</i>)
11	32	99%	24% (<i>R</i>)	26	47	99%	23% (<i>R</i>)
12	33	67%	6% (<i>R</i>)	27	48	75%	60% (<i>R</i>)
13	34	92%	63% (<i>R</i>)	28	49	85%	56% (<i>R</i>)
14	35	49%	4% (<i>R</i>)	29	50	87%	<i>rac.</i> ^[c]
15	36	67%	8% (<i>R</i>)				

^[a] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. ^[b] Bestimmung durch chirale HPLC. Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten^[163] ermittelt. ^[c] Verwendung eines achiralen Liganden.

Die eingesetzten Liganden **22-50** lieferten das Anilinderivat **58** in sehr unterschiedlicher Ausbeute und Enantiomerenreinheit. So konnte bei manchen Alkinylierungen das Propargylamin **58** mit fast quantitativer Ausbeute isoliert werden (Tabelle 6, Einträge 11, 17, 20, 24-26), während **58** mit dem Benzyl-geschützten Glucosylliganden **26** (Tabelle 6, Eintrag 5) kaum entstand. Auch die erhaltenen Enantioselektivitäten zeigen deutliche Unterschiede. Einige Liganden lieferten gute Enantioselektivitäten (z.B. Tabelle 6, Eintrag 24), während mit anderen Liganden das Produkt nur mit geringer Enantiomerenreinheit oder sogar nur racemisch (Tabelle 6, Eintrag 10) erhalten werden konnte.

Bei näherem Betrachten von Tabelle 6 fällt auf, dass die Pyridin- (**22-28**) und Nitropyridinderivate (**29-31**) geringere Ausbeuten (14-78%) liefern als die Triazolliganden mit Chinolinrückgrat (**32-43**, 49-99%). Die besten Ausbeuten (bis zu 99%) konnten aber mit den C₂-symmetrischen Bis(triazolyl)pyridin-Liganden (**44-50**) erzielt werden. Auch hinsichtlich

der Enantiomerenüberschüsse sind die tridentaten Liganden **44-50** (23-80% *ee*) den C_1 -symmetrischen Triazolen **22-43** (4-63% *ee*) überlegen.

Dennoch werden beim Einsatz des *O*-Pivaloyl-geschützten *D*-*gluco*-Chinolinderivats **34** gute Ausbeuten erreicht (Tabelle 6, Eintrag 13). Auch die Enantioselektivität ist mit 63% *ee* für bidentate Liganden erstaunlich hoch. Dies liegt an den sterisch sehr anspruchsvollen *OPiv*-Schutzgruppen im Kohlenhydratgerüst von Ligand **34**, welche das aktive Metallzentrum besser abschirmen als die kleineren *OAc*-Schutzgruppen im *D*-*gluco*-Chinolin-Ligand **32** (24% *ee*) oder die annähernd planaren *OBn*-Schutzgruppen in Ligand **36** (8% *ee*). Desweiteren kann eine zusätzliche Koordination über die Carbonylsauerstoffe der Pivaloylgruppen an das Metallzentrum stattfinden, was einen positiven Einfluss auf die Stereoselektivität haben könnte.^[112] Letzteres würde auch erklären, warum die *OAc*- und *OPiv*-geschützten *D*-*gluco*-konfigurierten Chinolin-Triazoliganden **32** und **34** höhere Enantiomerenüberschüsse liefern (Tabelle 6, Einträge 11 und 13) als ihr *OBn*-geschütztes Analogon **36** (Tabelle 6, Eintrag 15). Die bevorzugte Bildung des (*R*)-Alkinylierungsprodukts kann mit einem Vorschlag für den Übergangszustand erklärt werden (Abbildung 46).

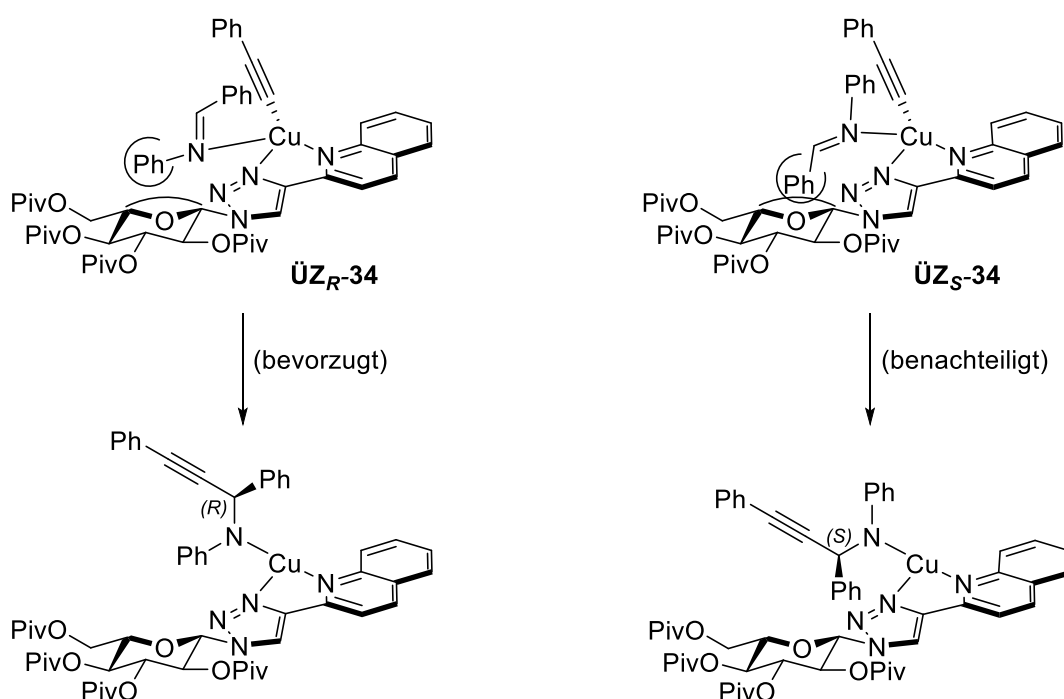


Abbildung 46: Vorgeschlagener Übergangszustand der Alkinylierung mit Ligand **34**.

Zu unserer Überraschung reicherten die Chinolinderivate mit *D*-*glucosamino*- (**38**) und *D*-*manno*-Konfiguration (**39**) das (*S*)-Enantiomer des Propargylamins **58** an (Tabelle 6, Einträge 17-18). Dies scheint auf den ersten Blick verwunderlich, könnte jedoch einen einfachen Grund

haben: Die funktionelle Gruppe an C-2 des Kohlenhydrats hat entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität. Der Glucosamin-basierte Ligand **38** trägt an C-2 eine *N*-Acetylgruppe, die das aktive Metallzentrum zusätzlich koordinieren kann. So wird der Übergangszustand, der zu (*S*)-**58** führt bevorzugt durchlaufen.

Die beobachtete Stereoselektivität im Fall des *D*-manno-Chinolin-Liganden **39** lässt sich wie folgt erklären. Da die *OAc*-Gruppe an C-2 im Gegensatz zum *D*-*gluco*-konfigurierten Liganden **32** invertiert vorliegt, wird so eine andere prochirale Seite des enantiotopen Halbraums im Übergangszustand abgeschirmt, und damit auch eine andere Stereoselektivität erzeugt. Einen Vorschlag zur Erklärung der beobachteten Stereoselektivität zeigt Abbildung 47.

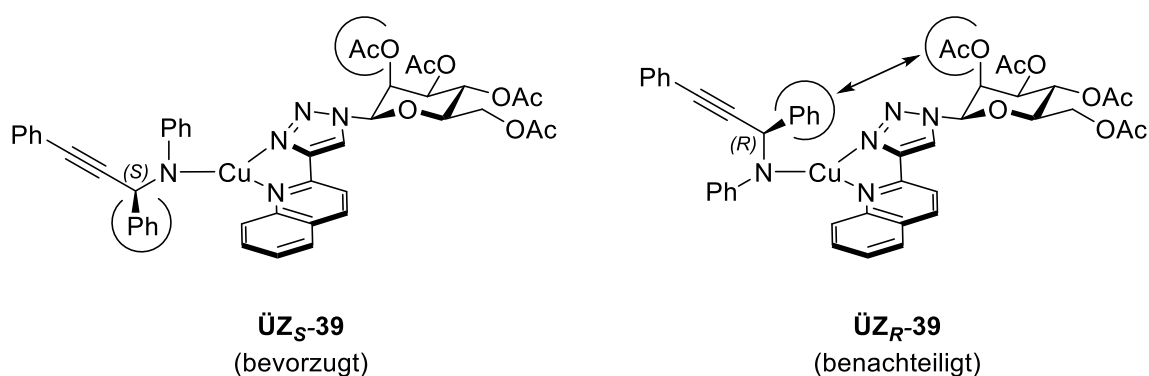


Abbildung 47: Vorgeschlagerener Übergangszustand der Alkinylierung mit Ligand **39**.

Der C_2 -symmetrische *D*-*galacto*-konfigurierte Bis(triazolyl)pyridin-Ligand **45** zeigte von allen getesteten Liganden die besten Resultate im Hinblick auf Ausbeute (99%) und Selektivität (80% *ee*). Der von Boysen *et al.* veröffentlichte *gluco*PyBOX-Ligand (Abbildung 48) erzielte unter den gleichen Reaktionsbedingungen eine niedrigere Ausbeute (69%), jedoch eine deutlich höhere Anreicherung des (*S*)-Enantiomers (99% *ee*).^[23] So kann je nach eingesetztem Kohlenhydrat-Liganden das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer von **58** erhalten werden.

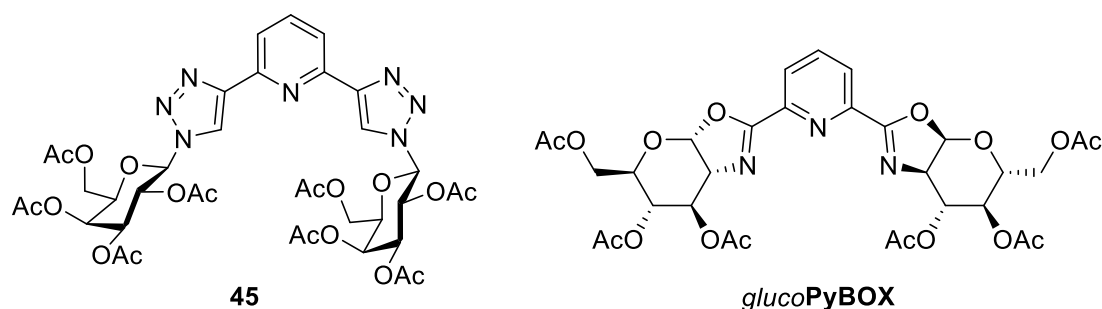


Abbildung 48: Kohlenhydratderivatisierte Liganden für die asymmetrische Alkinylierung: *D*-*galacto*-Triazol-Ligand **45** reichert (*R*)-**58** an, während *gluco*PyBOX^[23] das entsprechende (*S*)-Enantiomer von **58** bildet.

Die niedrigere chirale Induktion im Vergleich zu *glucoPyBOX* lässt sich auf die geringere Abschirmung einer enantiotopen Seite durch den Liganden zurückführen. Der enantiodiskriminierende Schritt erfolgt während des Angriffs des Imins auf den Kupferacetylid-Komplex. Erfolgt dieser von der (*re*)-Seite des enantiotopen Halbraums entsteht das (*R*)-Enantiomer, während ein Angriff von der (*si*)-Seite das entsprechende (*S*)-Enantiomer liefert. Während also bei *glucoPyBOX* ein Angriff von der (*si*)-Seite stattfindet, scheint diese Angriffsseite von Triazolligand **45** abgeschirmt zu werden (Abbildung 49).

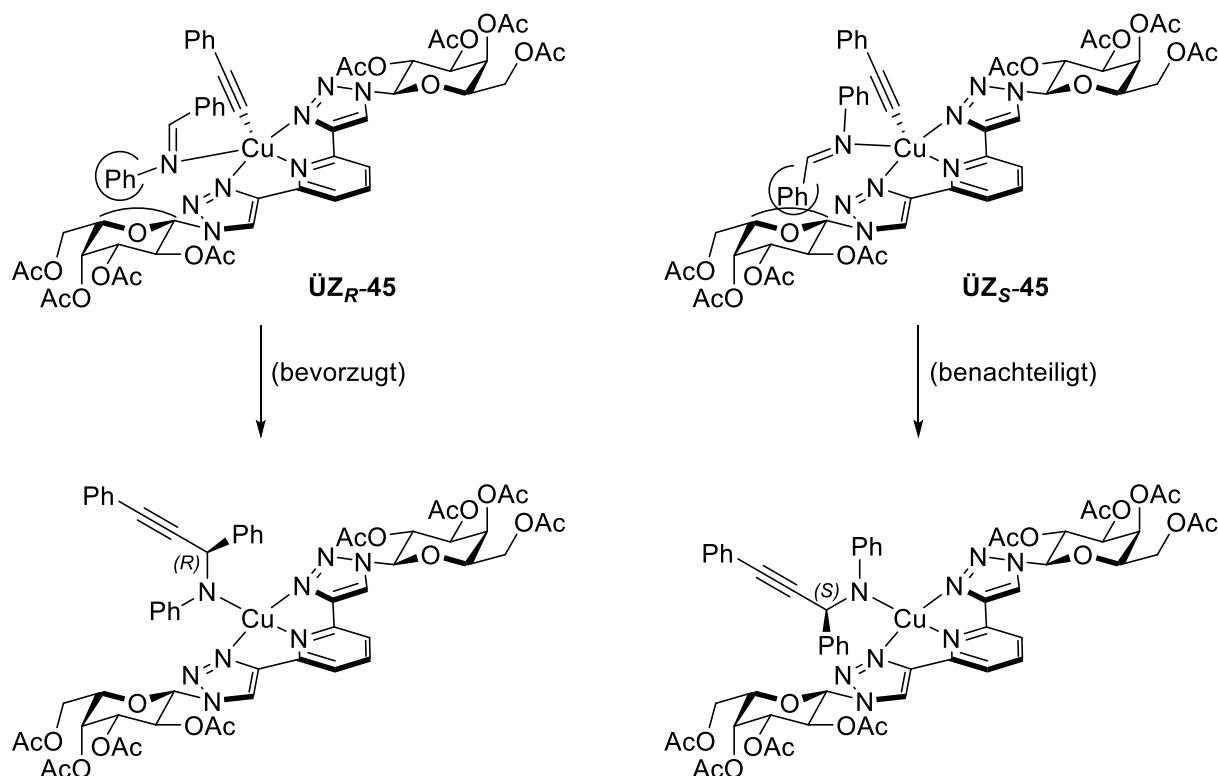


Abbildung 49: Vorgeschlagene Übergangszustände der Alkinylierung mit Ligand **45**.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Triazoliganden (**22-50**) sehr gute Ausbeuten (bis zu 99%) in der asymmetrischen Alkinylierung liefern, jedoch nur moderate Stereoselektivitäten (bis zu 80% *ee*) zeigen. Die Vermutung liegt nahe, dass die Kohlenhydratreste, welche für die chirale Induktion in das Substrat verantwortlich sind, zu weit vom aktiven Metallzentrum entfernt sind (Abbildung 50). Ein weiterer Grund für die moderaten Selektivitäten könnte in der *C-N*-Einfachbindung zwischen Kohlenhydrat und Triazolrückgrat liegen, da diese frei rotierbar ist. So kann sich der Kohlenhydratrest durch Rotation vom Metallzentrum entfernen und damit die erforderliche Abschirmung nicht mehr genügend gewährleisten.

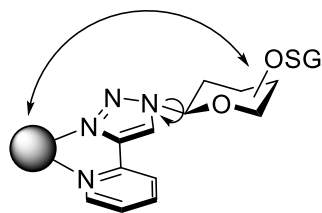


Abbildung 50: Mögliche Gründe für die erzielten moderaten Stereoselektivitäten während der asymmetrischen Alkinylierung. SG = Schutzgruppe.

Nachfolgend wurde nun versucht, die Ligandenstruktur im Hinblick auf diese Überlegungen zu optimieren. So sollte durch einen geeigneten molekularen Aufbau zum einen räumliche Nähe des Kohlenhydrats zum Metallzentrum geschaffen werden, und zum anderen dessen Struktur so fixiert werden, dass der chirale Selektor sich nicht durch Rotation vom aktiven Zentrum entfernen kann.

3.2 ANELLIERTE KOHLENHYDRAT-OXAZOLIN-LIGANDEN

Um die Ligandenstruktur der Kohlenhydrat-Liganden weiter zu optimieren wurde im Anschluss versucht, die Ligandengerüste rigider zu gestalten, um so die Rotations-Freiheitsgrade zu minimieren. Dies sollte, ähnlich zu den *glucoPHOX*-^[19] und *glucoPyBOX*-Liganden^[23] (siehe Kapitel 2.2.2), durch eine Anellierung des Kohlenhydratgerüsts an einen Oxazolinring verwirklicht werden.

3.2.1 SYNTHESE DER ANELLIERTEN OXAZOLIN-LIGANDEN

In diesem Kapitel wird auf die Synthese der anellierten Oxazolin-Liganden eingegangen. Diese wurden formal durch Kondensation aus Carbonsäuren mit D-Glucosaminderivaten erhalten. So wurden die *D-glucosamino*-konfigurierten Pyranosen mittels Amidkupplung an die Heteroarylcarbonsäuren gebunden und diese im Anschluss intramolekular zum Oxazolin cyclisiert. Als Arylcarbonsäuren wurden Picolinsäure und Chinaldinsäure (Chinolin-2-carbonsäure) verwendet, da diese ein Stickstoffatom enthalten, welches in Kombination mit den Oxazolin-*N* zweizählige Liganden erzeugt, die Metallsalze komplexieren können (Abbildung 51 links).

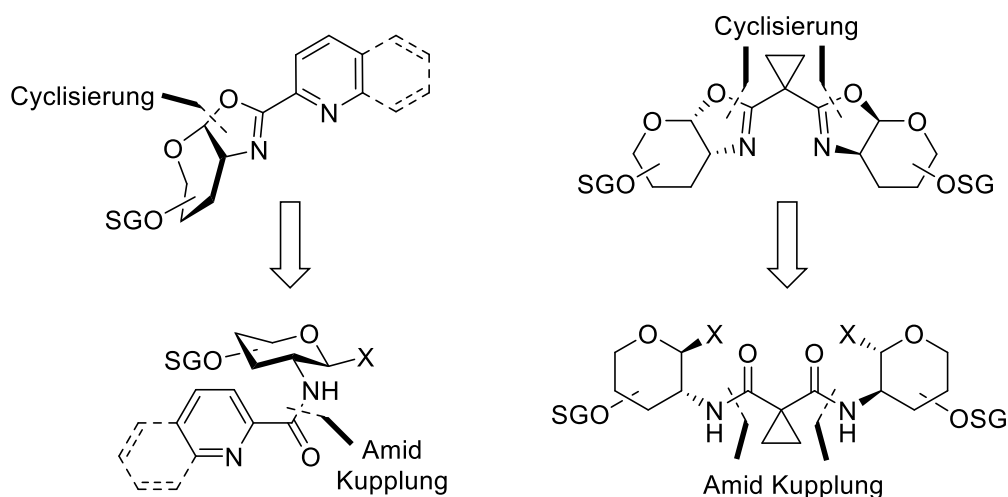


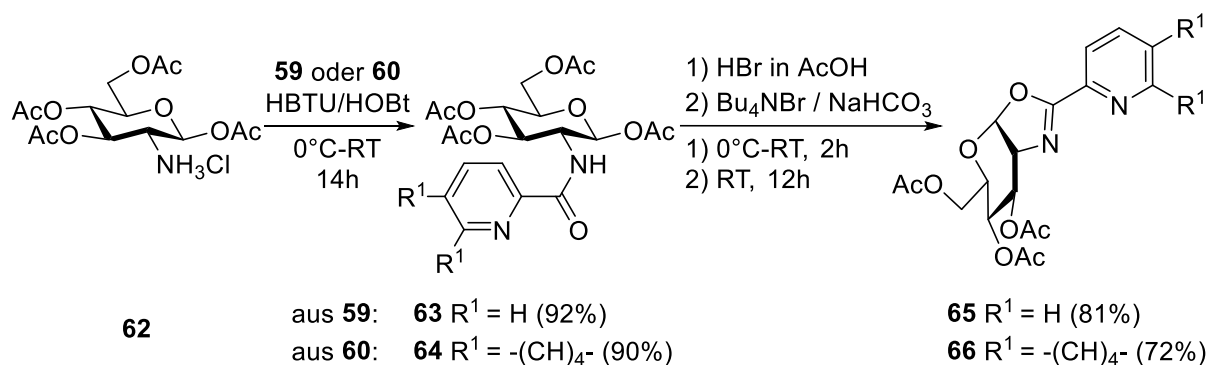
Abbildung 51: Retrosynthetische Betrachtung der anellierten Oxazolin Liganden. SG = Schutzgruppe, X = Abgangsgruppe.

Zusätzlich konnte während der Bachelorarbeit von K. Mill ein zweizähliger Ligand basierend auf Cyclopropanedicarbonsäure entwickelt werden, der ähnlich zu den von Boysen *et al.* publizierten Liganden^[22] C_2 -Symmetrie besitzt (Abbildung 51 rechts).^[164] Dieser konnte nach

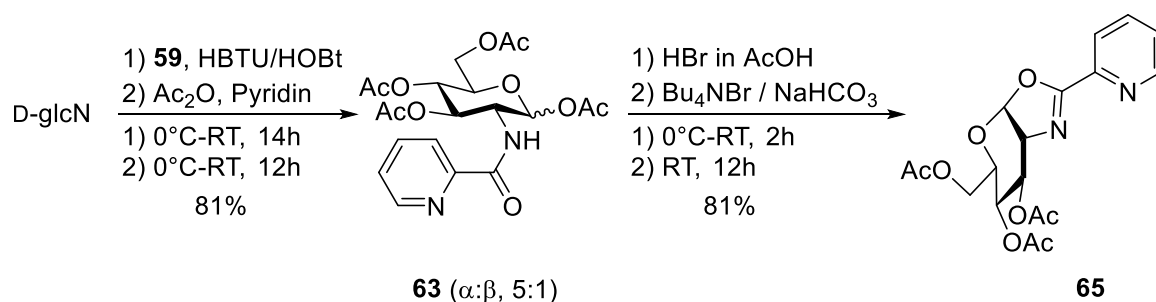
der gleichen Syntheseroute (Amidkupplungs-Cyclisierungs-Sequenz), die zuvor für die **PyOx**- und **ChinOx**-Liganden etabliert wurde, hergestellt werden.

SYNTHESE DER PYRIDIN-BASIERTEN OXAZOLIN-LIGANDEN

Zum Aufbau der Oxazolin-Liganden wurde zunächst das Acetyl-geschützte D-Glucosaminderivat **62** verwendet, welches analog zu Literaturvorschriften in drei Stufen aus D-GlcN hergestellt werden konnte.^[165] Die darauffolgende Knüpfung der Amidbindung mit Picolinsäure (**59**) bzw. Chinaldinsäure (**60**) lieferte unter HBTU-vermittelten Bedingungen sehr gute Ausbeuten des entsprechenden Picolinamids **63** (92%) bzw. des Chinolinsäureamids **64** (90%). Glucosylpicolinamid **63** war bereits in der Literatur beschrieben und wurde bisher über eine Palladium-katalysierte Aminocarbonylierung ausgehend von 2-Pyridyltosylat synthetisiert.^[166] Hier konnte durch die HBTU-vermittelte Amidkupplung die Ausbeute an **63** fast verdoppelt werden (Lit.^[166] 48%). Anschließend wurden **63** und **64** mit HBr in Essigsäure in die entsprechenden α -Glucosylbromide überführt, die ohne weitere Aufreinigung unter modifizierten Lemieux-Bedingungen^[167] direkt zu den Oxazolin-Liganden **65** bzw. **66** cyclisiert wurden. So konnte Verbindung **65** in 6 Stufen ausgehend von D-GlcN mit einer Gesamtausbeute von 45% erhalten werden, während im Fall von Verbindung **66** die Gesamtausbeute 39% betrug.



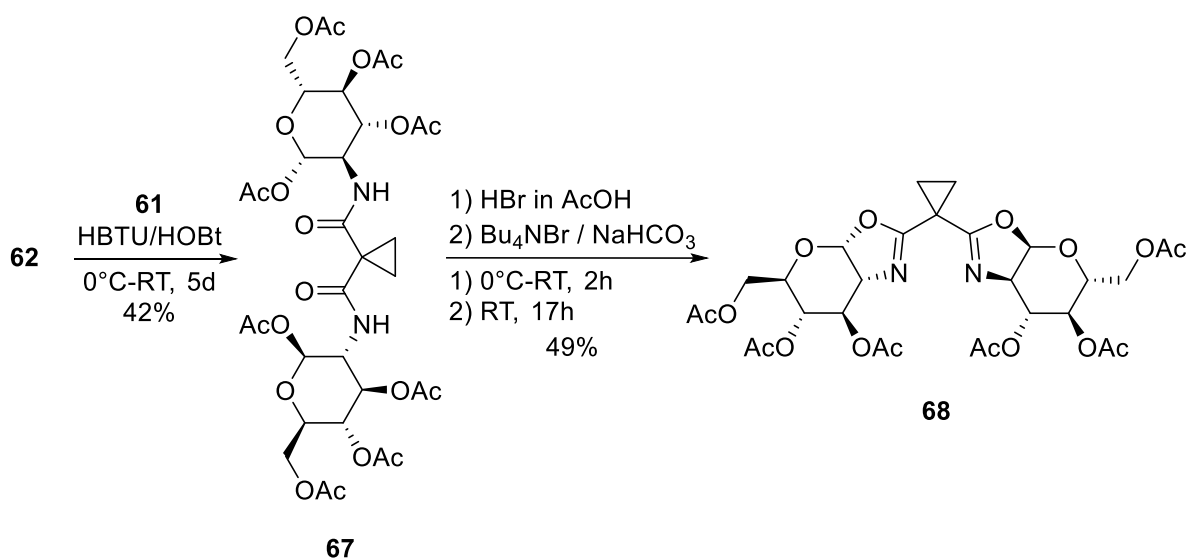
Um die Synthese des *D*-glucosamino-konfigurierten Oxazolin-Liganden **65** weiter zu optimieren, wurde nachfolgend natives D-GlcN direkt am *N*-Terminus mit Picolinsäure (**59**) gekuppelt und das erhaltene OH-freie Amid anschließend direkt peracetyliert. So konnte das Glucosylpicolinamid **63** mit einer Ausbeute von 81% erhalten werden, welches jedoch als Gemisch der beiden Anomere α und β anfiel (α : β , 5:1). Da die anschließende Bromierung des anomeren Zentrums selektiv das α -Anomer aus beiden Diastereomeren liefert, mussten diese nicht aufgetrennt werden.



Auch die Cyclisierung mit Bu₄NBr und NaHCO₃ zum anellierten Oxazolin ergab stereoselektiv das 1,2-*cis* Glucosid **65** (81%). Dementsprechend verkürzte sich der Syntheseaufwand des Glucosaminliganden **65** auf nur zwei Stufen ausgehend von D-GlcN, während sich die Gesamtausbeute auf 66% erhöhte.

SYNTHESE DES CYCLOPROPAN-BASIERTEN BISOXAZOLIN-LIGANDEN

Zusätzlich zu den Pyridin-basierten Oxazolin-Liganden **65** und **66** wurde ein zweizähliger, C₂-symmetrischer Ligand mit Cyclopropanrückgrat synthetisiert. Dieser ähnelt im strukturellen Aufbau dem von Boysen *et al.* entwickelten *gluco***BOX**-Liganden (siehe Kapitel 2.2.2),^[22] sollte jedoch aufgrund der verbrückten Methylengruppen im Cyclopropanring deutlich rigider sein. Zusätzlich vergrößert sich durch den Cyclopropylrest der Bisswinkel (bite-angle) des Liganden, was sich positiv auf die chirale Induktion in asymmetrischen Katalysen auswirkt. Dies wurde bereits an ähnlichen Indan-basierten **BOX**-Liganden von Davies *et al.* demonstriert.^[168]



Die zuvor bei den C₁-symmetrischen Liganden **65** und **66** etablierte Syntheseroute konnte von K. Mill erfolgreich genutzt werden um das Bisoxazolin-System aufzubauen.^[164] So lieferte die

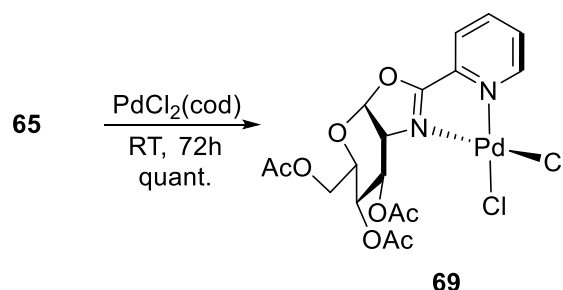
HBTU-vermittelte Amidkupplung zwischen dem *O*Ac-geschützten Glucosamin **62** und Cyclopropandicarbonsäure (**61**) das Bisamid **67** mit 42% Ausbeute. Die anschließende Cyclisierung über das zunächst intermediär mit HBr in AcOH gebildete Dihalogenid unter Bu₄NBr/NaHCO₃-Bedingungen lieferte das Bisoxazolin **68** in 49% Ausbeute.

3.2.2 ÜBERGANGSMETALLKOMPLEXE DER ANELLIERTEN OXAZOLIN-LIGANDEN

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 erwähnt, kann die räumliche Ausrichtung der Kohlenhydrate in Metallkomplexen entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität einer Reaktion haben. Deshalb wurden die in Kapitel 3.2.1 beschriebenen D-Glucosamin-basierten Oxazolin-Liganden (**65**, **66** und **68**) nachfolgend mit verschiedenen Metallsalzen umgesetzt. Für die Untersuchung der molekularen Struktur der Komplexe eignete sich vor allem **PyOx**-Ligand **65** als Modellverbindung, da dieser hervorragende Komplexierungs- und Kristallisationseigenschaften aufwies.

UMSETZUNGEN MIT PALLADIUM(II)-SALZEN

Pyridyloxazolin-Liganden (**PyOx**) werden in der Literatur häufig in Palladium-katalysierten Reaktionen eingesetzt (siehe Kapitel 2.2.2). So lag es nahe, erste Komplexierungsversuche mit Palladiumsalzen durchzuführen, um die Koordinierungseigenschaften der Glycosylliganden zu evaluieren. Dementsprechend wurde Verbindung **65** mit Dichlor(1,5-cyclooctadien)palladium(II) umgesetzt. Dabei verdrängte der **PyOx**-Ligand **65** das schwach koordinierende 1,5-Cyclooctadien aus dem Pd-Precursor und bildete den Glucosyl-Pd^{II}-Komplex **69**.



Verbindung **69** fiel als orangefarbener, kristalliner Feststoff an und war sowohl luft- als auch feuchtigkeitsstabil. Der Pd-Komplex **69** war schlecht löslich in DCE, CHCl₃, *n*-Pentan, *n*-Hexan und Et₂O, jedoch gut löslich in MeCN. So konnten durch langsames Eindiffundieren von Et₂O in eine ges. Lösung aus **69** in MeCN orangefarbene Kristalle erhalten werden, welche durch Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht wurden. Der Glucosyl-Komplex **69** kristallisierte in der orthorombischen Raumgruppe *P*2₁2₁2₁ und zeigte als d⁸-Komplex die erwartete quadratisch-planare Koordinationsumgebung des Palladiums (Abbildung 52). Der Bisswinkel (bite-angle), der von dem Oxazolin-N- (N1) und Pyridin-N-Atom (N2) aufgespannt wird, liegt mit 80.7° in guter Übereinstimmung mit bereits publizierten Bisswinkeln von **PyOx**-Pd-Komplexen.^[126,169] Bei näherer Betrachtung des Kohlenhydratgerüsts fällt auf, dass das

Kohlenhydrat nicht die typische 4C_1 -Sesselkonformation einnimmt, sondern aufgrund des 1,2-*cis*-anellierten Oxazolinrings in einer verzerrten 4H_5 -Halbsesselkonformation vorliegt.

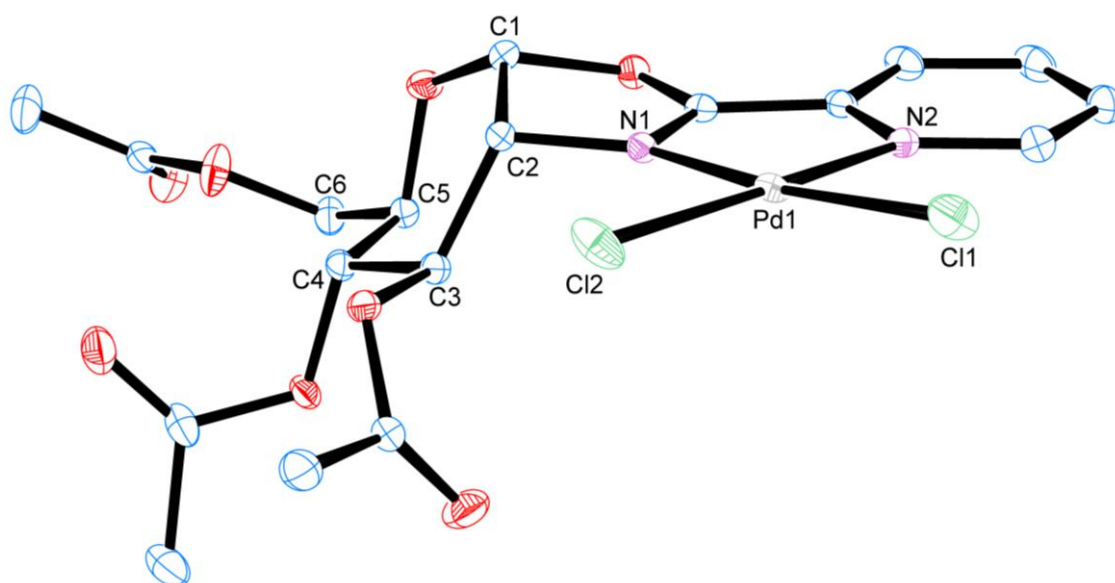


Abbildung 52: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von Oxazolin-Ligand **69**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff; Grau = Palladium; Grün = Chlor. Ausgewählte Bindungsabstände [Å] und –winkel [°]: Pd1-N1 2.0284(14), Pd1-N2 2.0439(15), Pd-Cl1 2.2779(5), Pd-Cl2 2.2692(5); N1-Pd-N2 80.70(6).

Die in der Literatur beschriebenen nichtkomplexierten Glucopyranoso-[2,1-*d*]-2-oxazoline liegen jedoch meist in einer verzerrten Twist-ähnlichen 0S_2 -Skew-Konformation vor, was durch ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie^[67a] und Röntgenstrukturanalyse^[67b] bewiesen wurde. Auch die von Boysen *et al.* synthetisierten *glucoBOX*-Liganden mit acyclischen Schutzgruppen (*OAc*, *OPiv*, *OTMS*) nehmen die 0S_2 -Konformation ein (siehe Kapitel 2.2.2).^[65] Dies führte uns zu der Vermutung, dass mit der Komplexbildung von Ligand **65** zum Metallkomplex **69** eine Konformationsänderung von 0S_2 zu 4H_5 einhergeht. Bisher wurden in der Literatur keine Metallkomplexe von anellierten Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden untersucht, obwohl die Konformationen der Kohlenhydratgerüste erheblichen Einfluss auf die Stereoselektivität haben: In der von uns beobachteten 4H_5 -Konformation liegen die *OAc*-Gruppe an C-3 und der Stickstoff an C-2 windschief (*gauche*, $\phi_{O3,N1} = 98.5^\circ$) zueinander, während sie in den beschriebenen freien Liganden in der 0S_2 -Konformation annähernd antiperiplanar ($\phi_{O3,N1} = 167.8^\circ$, entnommen aus Lit.^[67b]) zueinander stehen. Je nach Ausrichtung der Schutzgruppe an C-3 kann so das aktive Metallzentrum unterschiedlich abgeschirmt werden und andere Stereoselektivitäten erzeugen. Gerade für die Entwicklung oder Modifizierung neuer

Ligandensysteme ist es wichtig herauszufinden in welcher Konformation der aktive Metallkomplex vorliegt.

Um die vermutete Konformationsänderung von Ligand **65** zum Komplex **69** zu bestätigen, wurde ein Vergleich mit dem strukturell sehr ähnlichen literaturbekannten 2-Phenyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin **70**^[67b] durchgeführt. Letzterer liegt nachweislich sowohl im Festkörper als auch in Lösung in der 0S_2 -Konformation vor (Abbildung 53). Zunächst erfolgte der Vergleich mit dem **PyOx**-Liganden **65**. Da Verbindung **65** als amorpher Feststoff vorlag, war eine Röntgenkristallstrukturanalyse nicht möglich, so dass nur ein Vergleich beider NMR-Spektren möglich war. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der NMR-spektroskopischen Untersuchungen zusammen.

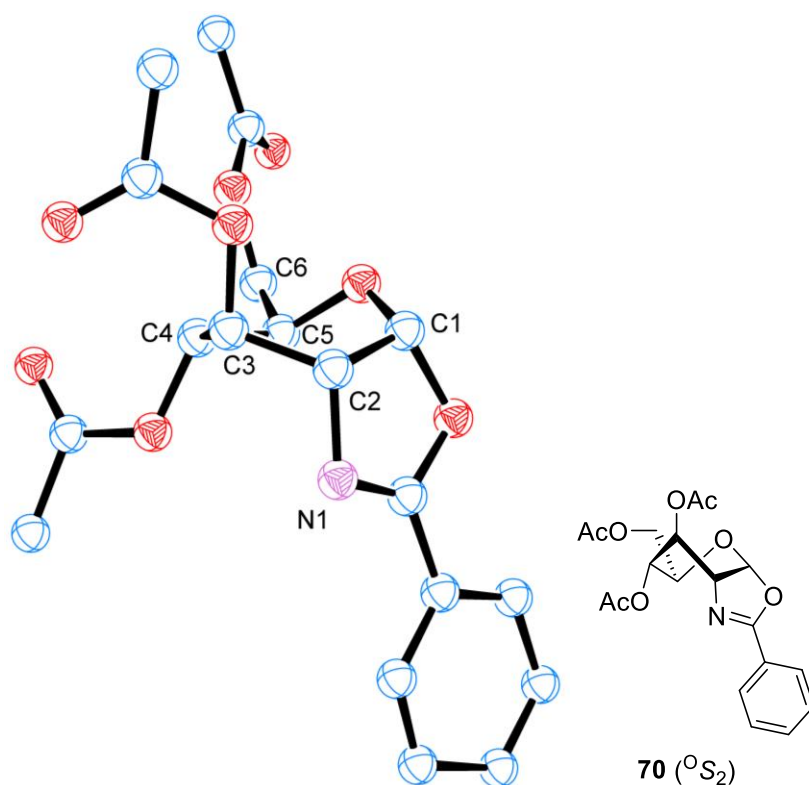


Abbildung 53: ORTEP-Plot (links) und Molekülstruktur (rechts) von 2-Phenyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin **70**. Entnommen aus Lit.^[67b]. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff.

Beim Vergleich der ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektren in CDCl_3 zwischen der literaturbekannten Verbindung **70** und dem **PyOx**-Ligand **65** fällt auf, dass die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Kohlenhydrat-Protonen annähernd identisch sind (Tabelle 7). Besonders die kleinen Kopplungskonstanten von $J_{2,3} = 2.7 \text{ Hz}$ und $J_{3,4} = 2.5 \text{ Hz}$ bestätigen die gestaffelten Anordnungen von *H*-2 und *H*-3 bzw. *H*-3 und *H*-4, welche nur in der Skew-

Konformation so vorliegen können (siehe Diederwinkel, Tabelle 7 und Abbildung 54 links). Damit ist davon auszugehen, dass der freie Ligand **65** in CDCl₃ bevorzugt die ^oS₂-Konformation einnimmt.

Tabelle 7: Konformationsanalyse: Vergleich zwischen **70**, dem freien Liganden **65** und dem Pd-Komplex **69**.

	70 ^[a]	65 ^[b]	65 ^[c]	69 ^[c]
	^o S ₂	^o S ₂	^o S ₂	⁴ H ₅
<i>chem. Verschiebung (ppm)</i>				
H-1	6.18	6.25	6.23	6.71
H-2	4.39	4.43	4.44	4.67
H-3	5.43	5.44	5.29	6.09
H-4	4.98	4.98	4.92	4.95
H-5	3.67	3.71	3.65	3.92
H-6a	4.18	4.17-4.16	4.13-4.06	4.26-4.17
H-6b	4.17			
<i>Kopplungskonstante (Hz)</i>				
J_{1,2}	7.4	7.5	7.4	7.6
J_{2,3}	2.6	2.7	2.7	3.3
J_{2,4}	1.2	1.1	1.2	1.3
J_{3,4}	2.1	2.5	2.3	3.0
J_{4,5}	9.1	9.1	9.1	7.1
<i>Diederwinkel (°)^[d]</i>				
φ_{1,2}	11.4	-	-	20.0
φ_{2,3}	69.2	-	-	142.1
φ_{3,4}	76.4	-	-	169.3
φ_{4,5}	144.2	-	-	171.6

^[a] Die ¹H-NMR-Spektren wurden bei 360 MHz in CDCl₃ aufgenommen. Entnommen aus Lit.^[67b]. ^[b] Die ¹H-NMR-Spektren wurden bei 400 MHz in CDCl₃ aufgenommen. ^[c] Die ¹H-NMR-Spektren wurden bei 400 MHz in CD₃CN aufgenommen. ^[d] Die Torsionswinkel wurden aus den Kristallstrukturdaten bestimmt.

Da sich der Palladium-Komplex **69** schlecht in CDCl₃ lösen ließ, wurden hier alle NMR-Experimente in CD₃CN durchgeführt. Um etwaige Lösungsmiteleinflüsse auf die chemische Verschiebung und die Kopplungskonstante auszuschließen wurden von Verbindung **65** auch ¹H-NMR-Spektren in CD₃CN aufgenommen (Tabelle 7, Spalte 3). Im Vergleich mit dem freien Liganden **65** sind die Kohlenhydratprotonen des Pd-Komplexes **69** (Tabelle 7) deutlich

Richtung Tieffeld verschoben. Die Kopplungskonstanten für $J_{2,3} = 3.3$ Hz und $J_{3,4} = 3.0$ Hz sind im Komplex **69** größer als im Ligand **65**. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den größeren Diederwinkeln zwischen $H-2$ und $H-3$ bzw. $H-3$ und $H-4$ in der 4H_5 -Konformation, die annähernd antiperiplanar zueinander stehen (siehe Diederwinkel, Tabelle 7 und Abbildung 54 rechts). So liegt der Pd-Komplex **69** nicht nur im Festkörper als 4H_5 -Konformer vor, sondern auch in Lösung scheint diese Konformation die stabilste zu sein.

Als Ergebnis dieser vereinfachten Konformationsanalyse lässt sich konstatieren, dass mit der Komplexierung von Palladium eine Konformationsänderung des *D*-gluco-PyOx-Ligand **65** einhergeht und dieser im Metallkomplex nicht in der 0S_2 -Konformation, sondern in der 4H_5 -Konformation vorliegt. Dies hat vor allem großen Einfluss auf die effektive Abschirmung des Metallzentrums während stereoselektiver Reaktionen, und muss bei der Weiterentwicklung von anellierten Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden berücksichtigt werden.

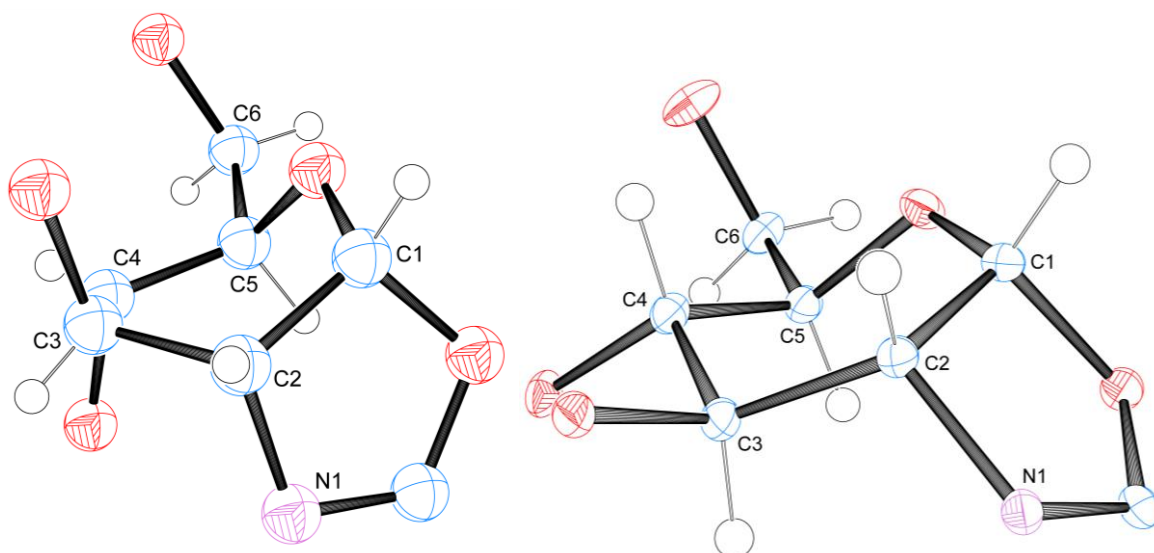


Abbildung 54: ORTEP-Plots der Kohlenhydratgerüste von **70**^[67b] (links, 0S_2 -Konformation) und **69** (rechts, 4H_5 -Konformation). Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Blau = Kohlenstoff; Weiß = Wasserstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff.

So stellt sich die Frage, ob die Ligandenoptimierungen von Boysen *et al.* (siehe Kapitel 2.2.2) mit Einführung einer 4,6-*O*-Benzylidenacetalgruppe anstatt von *O*Ac-Gruppen in das Kohlenhydratgerüst überhaupt die vorhergesehene Eigenschaft erzielen, nämlich die Fixierung des Kohlenhydrats in einer 1C_4 -Konformation und der damit verbundenen Ausrichtung der Schutzgruppe an *C*-3 in Richtung des Metallzentrums. Die von uns aus dem 1H -NMR-Spektrum und der Röntgenkristallstruktur beobachtete 4H_5 -Konformation im Komplex **69** hat ebenfalls eine Ausrichtung der Schutzgruppe an *C*-3 in Richtung des Metalls zur Folge, auch ohne

Einführung einer cyclischen Benzylidenacetalschutzgruppe. Makroskopisch beobachtet Boysen eine Erhöhung der Selektivität in den untersuchten asymmetrischen Reaktionen, ob dies jedoch auf eine 1C_4 -Konformation des Kohlenhydrats im Metallkomplex zurückzuführen ist, konnte aber bisher noch nicht bewiesen werden.

Komplexierungsversuche zwischen Pd^{II} und dem anellierten Chinolinyloxazolin-Liganden (**ChinOx**) **66** blieben unter den gleichen Reaktionsbedingungen (PdCl₂(cod), RT, 72 h), die von **65** zum Pd-Komplex **69** führten, erfolglos. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C konnte nur Zersetzung des Liganden detektiert werden. Auch die Verwendung anderer Pd^{II}-Precusoren wie PdCl₂, Pd(OAc)₂ oder Pd(tfa)₂ führte nicht zur Komplexierung des Liganden mit dem Metall. Da sich kein Metall-Ligand-Komplex ausbildete, wurden nachfolgend keine Pd-katalysierten asymmetrischen Reaktionen mit **ChinOx**-Ligand **66** als Präkatalysator durchgeführt.

3.2.3 ANWENDUNG DER ANELLIERTEN OXAZOLIN-LIGANDEN IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE

PALLADIUM(II)-KATALYSIERTE ALLYLISCHE SUBSTITUTION

Die in Kapitel 3.2.1 vorgestellten *D*-glucosamino-konfigurierten Oxazolin-Liganden (**65** und **68**) wurden als Präkatalysatoren in der allylischen Alkylierung von racemischen 1,3-Diphenylallylacetat *rac*-**71** mit Dimethylmalonat **72** eingesetzt. Wie bereits in Kapitel 2.4.3 besprochen, wurde diese Reaktion schon mehrfach verwendet um neue chirale Liganden auf ihre Effizienz zu untersuchen. Das Alkylierungsprodukt **73** konnte durch chromatographische Aufreinigung isoliert werden und dessen Enantiomerenüberschuss mittels chiraler HPLC an einer Reprosil-NR Stationärphase ermittelt werden. Die absolute Konfiguration von **73** wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit literaturbekannten Werten bestimmt.^[170] Diese wurde in der Literatur *via* Derivatisierung zu (*S*)-2-Phenylsuccinat^[171] und durch Röntgenkristallstrukturanalyse von (*R,E*)-3,5-Diphenylpent-4-enyl-campher-10-sulfonat^[172] eindeutig bestimmt. So gehört ein positiver Betrag des Drehwerts zum (*R*)-Enantiomer, während ein negativer Betrag dem (*S*)-Enantiomer entspricht. Unabhängig vom Drehsinn des linear polarisierten Lichts wurde die absolute Konfiguration von **73** zusätzlich durch ¹H NMR-Spektroskopie in der Anwesenheit des chiralen Lanthanoid-Verschiebungsreagenz Eu(hfc)₃ ermittelt.^[170,173] Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der allylischen Substitution zusammen.

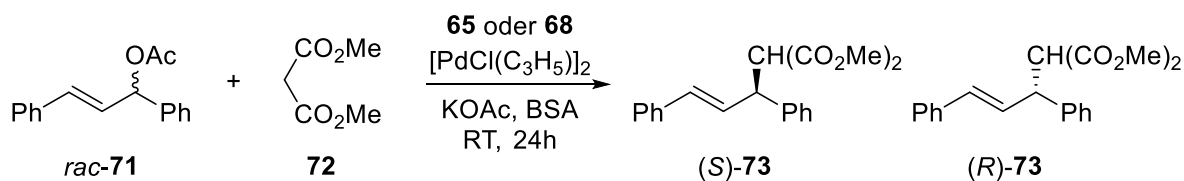


Tabelle 8: Palladium-katalysierte allylischen Alkylierung mit anellierten Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden.

Eintrag	Ligand	[PdCl(C ₃ H ₅) ₂]	Lösemittel	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	65	5 mol%	DCM	92%	47% (<i>R</i>)
2	65	5 mol%	Toluol	Spuren	n.b.
3	65	5 mol%	THF	53%	56% (<i>R</i>)
4	65	5 mol%	MeCN	71%	56% (<i>R</i>)
5 ^[c]	65	5 mol%	MeCN	9%	66% (<i>R</i>)
6	68	5 mol%	DCM	48%	98% (<i>R</i>)

^[a] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. ^[b] Bestimmung durch chirale HPLC. Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten^[170] ermittelt. ^[c] T = 0 °C.

Die allylische Substitution wurde in Anwesenheit von 5 mol% $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ und 11 mol% des entsprechenden Liganden (**65** oder **68**) durchgeführt. So lieferte der C_1 -symmetrische **PyOx**-Ligand **65** in DCM das Alkylierungsprodukt (*R*)-**73** mit einer Ausbeute von 92% und einer Enantiomerenreinheit von 47% *ee* (Tabelle 8, Eintrag 1). Wie ersichtlich ist hatte die Wahl des Lösungsmittels einen großen Einfluss auf die erzielte Ausbeute von **73** und die Stereoselektivität der Reaktion. Während die Reaktion in DCM fast quantitativ ablief, bildete sich das Substitutionsprodukt **73** bei der Verwendung von Toluol nur in Spuren (Tabelle 8, Eintrag 2). Beim Einsatz von THF oder MeCN erhöhte sich der Enantiomerenüberschuss von (*R*)-**73** auf 56% *ee*, wobei in MeCN als Lösungsmittel eine höhere Ausbeute (71%) erzielt werden konnte (Tabelle 8, Einträge 3 und 4). Durch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur von RT auf 0 °C konnte die Selektivität der Reaktion auf 66% *ee* gesteigert werden, was jedoch mit erheblichen Einbußen in der erzielten Ausbeute (9%) von **73** einher ging (Tabelle 8, Eintrag 5).

Der anellierte Kohlenhydrat-Oxazolin-Ligand **65** reicherte in allen Fällen das (*R*)-Enantiomer von **73** an. Wie bereits in Kapitel 2.4.3 angesprochen, erfolgt der enantio-diskriminierende Schritt während des nucleophilen Angriffs des Dimethylmalonats **72** an den η^3 -Allyl-Palladium-Komplex. So kann die experimentell gefundene Stereoselektivität mit einem Modell des Übergangszustandes erklärt werden (Abbildung 55).

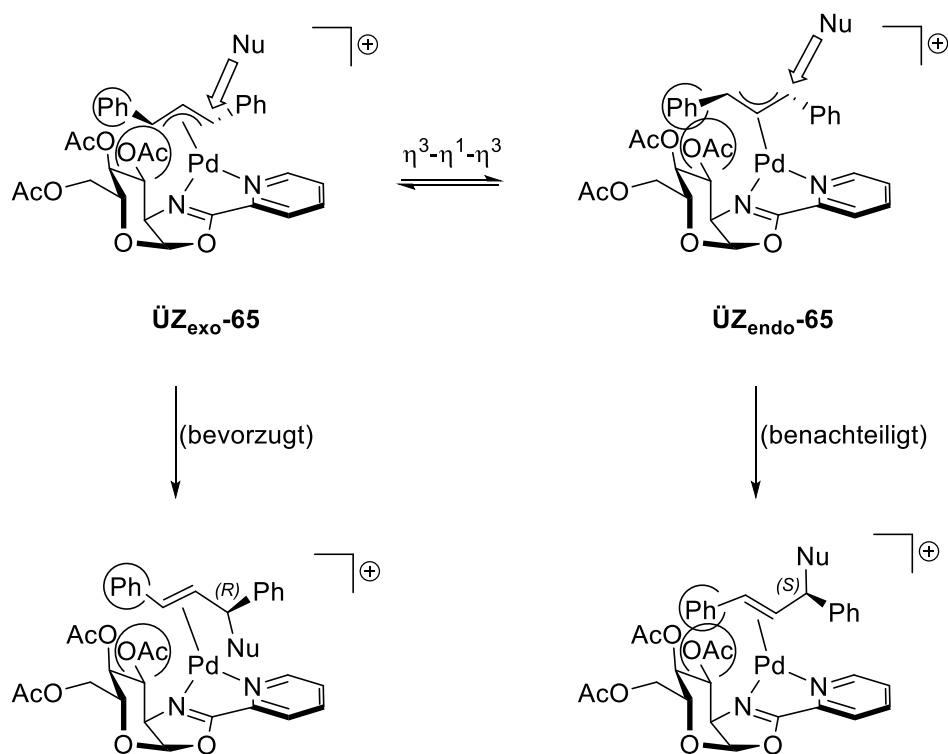


Abbildung 55: Vorgeschlagnene Übergangszustände zur beobachteten Stereoselektivität in der allylischen Alkylierung mit Ligand **65**. Nu = $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$.

Als Konsequenz des C_1 -symmetrischen Kohlenhydrat-Oxazolin-Systems kann der η^3 -Allyl-Komplex sowohl als *exo*- ($\ddot{U}Z_{\text{exo-65}}$) als auch als *endo*-Diastereomer ($\ddot{U}Z_{\text{endo-65}}$) vorliegen. Die *exo/endo*-Diastereomere können durch Allyl-Rotation über einen η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierungsmechanismus ineinander überführt werden und liegen deshalb in einem dynamischen Gleichgewicht vor (Abbildung 56). Diese Isomerisierung verläuft üblicherweise 10 bis 100mal schneller als der entsprechende Angriff des Nucleophils,^[131] sodass das bevorzugte Enantiomer aus dem stabileren Diastereomer entstehen muss.

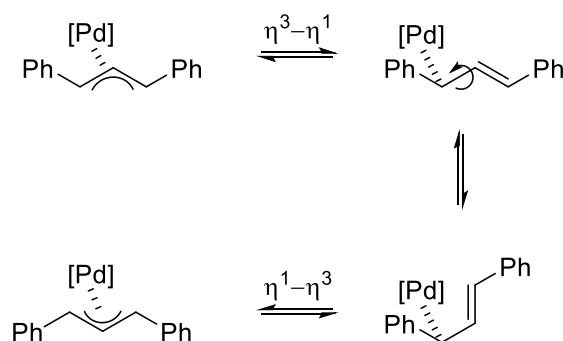


Abbildung 56: Allyl-Rotation via η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierung bei C_1 -symmetrischen **PyOx**-Liganden.

Somit ist der Angriff des Nucleophils auf das *exo*- oder *endo*-Isomer (Abbildung 55) jeweils in *cis*- oder *trans*-Stellung zum Oxazolin-*N*-Atom möglich, so dass theoretisch vier Reaktionspfade denkbar sind, von denen jedoch nur zwei die experimentell ermittelte Stereoselektivität erklären. Wir vermuten, dass der nucleophile Angriff an den Allylterminus, der sich in *trans*-Stellung zum Oxazolinring befindet, erfolgt. Diese Vermutung basiert auf bereits in der Literatur beschriebenen allylischen Substitutionen mit **PyOx**-Liganden, an denen verschiedene NMR-Experimente während der asymmetrischen Reaktion durchgeführt wurden.^[174]

Damit eine Anreicherung des (*R*)-Enantiomers entstehen kann, muss der nucleophile Angriff also bevorzugt an den Allylterminus des *exo*-Isomers ($\ddot{U}Z_{\text{exo-65}}$) erfolgen. Dies lässt auf eine erhöhte Stabilität des *exo*-Isomers schließen, welche höchstwahrscheinlich auf die geringeren repulsiven Wechselwirkungen zwischen der *OAc*-Gruppe an *C*-3 und dem Phenyl-Ring des Substrates **71** im Gegensatz zum *endo*-Isomer zurückzuführen ist (Abbildung 55). Würde das Nucleophil bevorzugt an den Allylterminus des *endo*-Isomers ($\ddot{U}Z_{\text{endo-65}}$) angreifen, würde vermehrt das (*S*)-Enantiomer von **73** entstehen, was im Widerspruch zu unseren beobachteten Ergebnissen ist.

Der C_2 -symmetrische Bisoxazolin-Ligand **68** lieferte das Alkylierungsprodukt (*R*)-**73** mit 48% Ausbeute in einer erstaunlich hohen Enantiomerenreinheit von 98% *ee*. Der Enantiomerenüberschuss konnte während der Bachelorarbeit von K. Mill zunächst nur mit 60% *ee* angegeben werden, weitere Nachforschungen belegten jedoch das Enantiomerenverhältnis von 99:1 und damit die fast selektive Bildung von (*R*)-**73** (Abbildung 57).^[164] So lieferte der Cyclopropan-basierte **BOX**-Ligand **68** (Tabelle 8, Eintrag 6) unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen (DCM, RT) einen signifikant höheren Enantiomerenüberschuss an (*R*)-**73** als der entsprechende C_1 -symmetrische **PyOx**-Ligand **65** (47% *ee*).

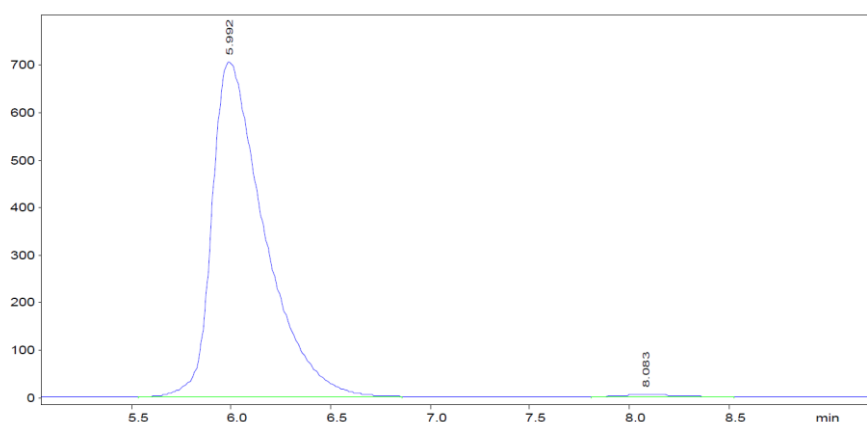


Abbildung 57: HPLC-Chromatogramm des enantiomerenangereicherten Alkylierungsprodukts (*R*)-**73** ($t_R = 5.99$ min), und dem Unterschussenantiomere (*S*)-**73** ($t_R = 8.08$ min). Verhältnis der Integrale [%]: 99.033:0.967.

Die selektive Bildung des (*R*)-Enantiomers lässt sich unter anderem auf die C_2 -Symmetrie von Ligand **68** zurückführen. Aufgrund der C_2 -Drehachse, die durch den Cyclopropanring in der Mitte des Moleküls verläuft, findet eine Unterscheidung von *exo/endo*-Diastereomeren im Gegensatz zu den C_1 -symmetrischen Liganden nicht mehr statt. Dies erniedrigt die theoretische Anzahl der Reaktionspfade auf zwei, von denen jedoch nur einer die beobachtete Bildung von (*R*)-**73** erklärt (Abbildung 58).

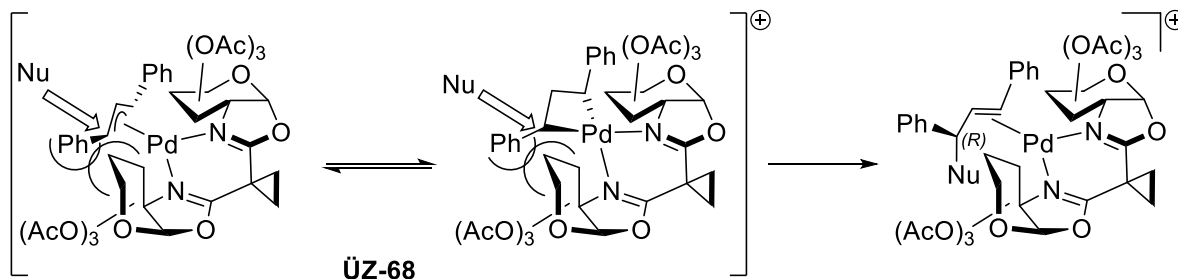
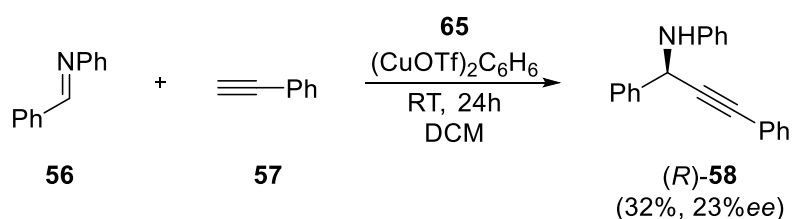


Abbildung 58: Vorgeschlagener Übergangszustand zur beobachteten Stereoselektivität in der allylischen Alkylierung mit dem *D*-*gluco*-konfigurierten Ligand **68**. Nu = CH(CO₂Me)₂.

Durch sterische Spannungen zwischen einem Kohlenhydratrest und einem Phenylsubstituenten am Allylterminus entstehen repulsive Wechselwirkungen, welche mittels eines nucleophilen Angriffs und dem damit verbundenen Pd-C-Bindungsbruch abgebaut werden können (**ÜZ-68**). Greift das Nucleophil also bevorzugt an den sterisch gespannten Allylterminus an, bildet sich (*R*)-**73** im Überschuss. Diese Art der Enantiodiskriminierung wurde zuvor schon bei ähnlichen Bisoxazolin-Liganden ohne Kohlenhydratreste beobachtet und konnte dort auch durch Röntgenkristallstrukturanalyse der Allyl-Palladium-Komplexe belegt werden.^[175] Alle Versuche, Kristallstrukturen mit Ligand **68** zu erhalten, schlugen leider fehl.

KUPFER(I)-KATALYSIERTE ALKINYLIERUNG VON IMINEN

Der anellierte **PyOx**-Ligand **65** wurde ebenfalls in der Kupfer(I)-katalysierten Alkinylierung von *N*-Benzylidenanilin **56** mit Phenylacetylen **57** eingesetzt. Dabei entstand das chirale Propargylamin (*R*)-**58** in einer Ausbeute von 32% mit einer Enantiomerenreinheit von 23% *ee*.



Die niedrige Ausbeute von (*R*)-**58** und die geringe chirale Induktion des Liganden lassen sich vermutlich mit der Stabilität des Cu^I-**PyOx**-Komplexes erklären. Es scheint, dass der **PyOx**-Ligand **65** die katalytisch aktive Cu^I-Spezies während der Reaktion nicht ausreichend stabilisieren kann um einen effizienten Katalysezyklus zu ermöglichen. Bereits nach wenigen Minuten verfärbte sich die anfangs orange Lösung schwarz-braun, was auf eine Disproportionierung von Cu^I zu Cu^{II} und elementarem Cu⁰ hindeutet. Das abgeschiedene Cu⁰ kann dann nicht mehr in den Katalysezyklus eintreten und unterbricht so die Bildung des Propargylamins **58**. Dies hat auch Auswirkungen auf die chirale Induktion in das Substrat. Der aktive Metall-Ligand-Komplex existiert nicht lange genug, um ein bestimmtes Enantiomer selektiv anreichern zu können.

3.3 SPIRO-VERKNÜPFTE KOHLENHYDRAT-OXAZOLIN-LIGANDEN

Die spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden wurden so konzipiert, dass sie als sukzessive Weiterentwicklungen der bisher diskutierten Ligandensysteme gelten sollten: Die spiro-Verknüpfung des Kohlenhydrats in direkter Nachbarschaft zum Oxazolin-N-Atom unterbindet zum einen die Rotation des Kohlenhydrats um etwaige C-C-Einfachbindungen (siehe Pyridinartige Triazol-Liganden, Kapitel 3.1) und gewährleistet zum anderen räumliche Nähe des Glycosids zu aktiven Metallzentren in asymmetrischen Reaktionen (Abbildung 59).

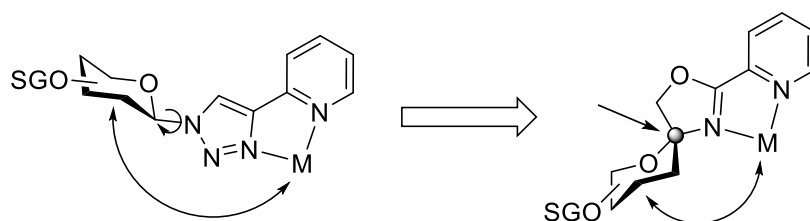


Abbildung 59: Schematische Weiterentwicklung von den pyridinartigen Triazol-Liganden (links) zu den neu-konzipierten spiro-Oxazolin Liganden (rechts). SG = Schutzgruppe, M = Metallsalz.

3.3.1 SYNTHESE DER SPIRO-VERKNÜPFTE OXAZOLIN-LIGANDEN

Als Kohlenhydratbausteine eignen sich Ketohexosen besonders gut, da diese in ihrer Pyranoseform, im Gegensatz zu Aldohexosen, bereits einen sekundären Kohlenstoff am anomeren Zentrum enthalten. In Aldohexosen müsste aufgrund des anomeren Protons zunächst formal ein H-Atom abgespalten werden, was synthetisch nur sehr aufwendig über mehrere Stufen zu realisieren ist. Die entsprechende Ketohexose kann durch Auswahl geeigneter Schutzgruppen in ihrer Pyranoseform abgefangen werden und anschließend so modifiziert werden, dass eine Cyclisierung am anomeren Zentrum stattfindet. Hierzu wurden zwei Synthesewege entwickelt (Abbildung 60).

Zunächst wird ein Syntheseweg beschrieben, welcher ausgehend von 2-Amino-ketohexosen über eine Amidkupplungs-Cyclisierungssequenz verläuft (Abbildung 60, links). Hierfür wurden 2-Aminoderivate von D-Fructose und D-Psicose synthetisiert und mit Picolinsäure (**59**) und Chinaldinsäure (**60**) (Chinolin-2-carbonsäure) kondensiert. Die entstandenen Glycosylamide wurden in einer weiteren Kondensationsreaktion zu den entsprechenden 2-Oxazolinen umgesetzt.

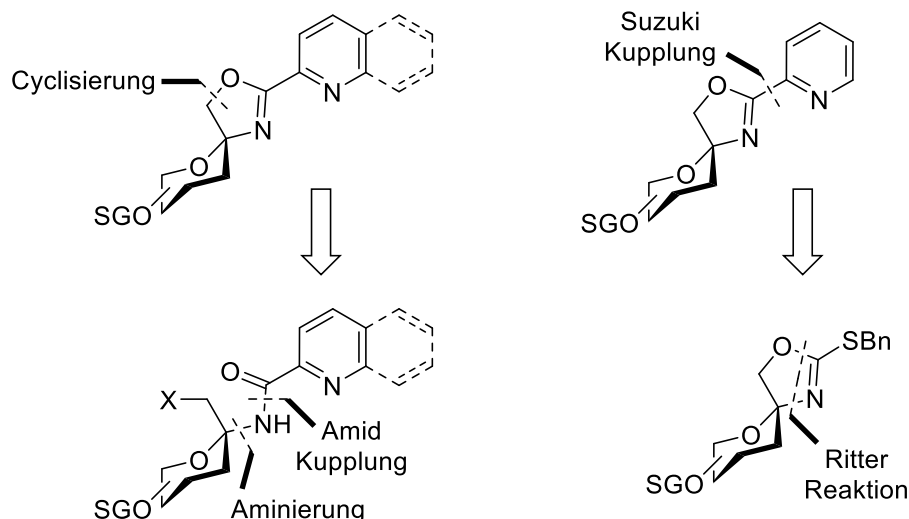


Abbildung 60: Retrosynthetische Betrachtung der spiroverknüpften Oxazolin-Liganden. SG = Schutzgruppe, X = Abgangsgruppe.

Desweiteren wurde ein zweiter Syntheseweg entwickelt, in dem das spiro-Oxazolingerüst durch eine intramolekulare Ritter-Reaktion gebildet wird. Das Oxazolin kann daraufhin mittels Übergangsmetall-katalysierten C-C-Knüpfungsreaktionen mit verschiedenen Arylnucleophilen zu bi- oder tridentaten Liganden aufgebaut werden (Abbildung 60, rechts). Als Arylnucleophile eigneten sich insbesondere Arylboronsäuren und deren Derivate, die in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung eingesetzt wurden.

Beide Synthesestrategien sind so konzipiert, dass sowohl β - als auch α -Glycoside zum jeweiligen β - bzw. α -spiro-Oxazolin Ligandensystem führen. Durch diesen Ansatz ist eine höhere strukturelle Vielfalt an Liganden zugänglich, welche in der asymmetrischen Synthese eingesetzt und auf ihre Effizienz getestet werden können.

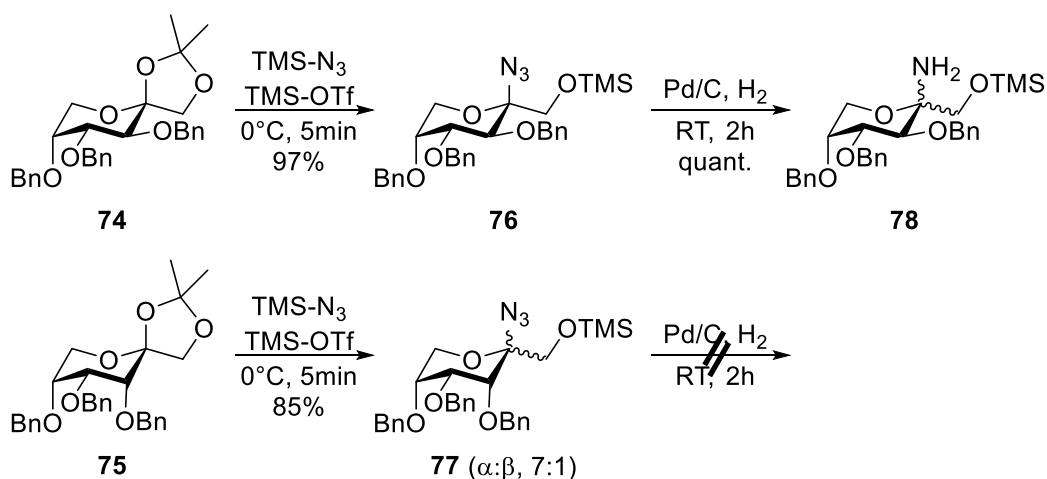
SYNTHESE VIA AMIDKUPPLUNGS-CYCLISIERUNGS-SEQUENZ: DARSTELLUNG DER GLYCOSYLAMIDE

Die Synthese der spiro-Oxazolin-Liganden startete ausgehend von D-Fructose, welche in drei Stufen in 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose^[176] (**74**) bzw. in fünf Stufen in das *D-psico*-konfigurierte Epimer^[177] (**75**) überführt werden konnte.

Für die Synthese von Verbindung **74** wurde D-Fructose zunächst in schwefelsaurem Aceton zu 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose umgesetzt. Anschließend wurde selektiv die *O*-Isopropylidengruppe an C-4 und C-5 mit 0.1 M HCl entschützt. Durch Benzylieren der freien OH-Gruppen mit Natriumhydrid und Benzylbromid konnte die geschützte Fructose **74** mit einer

Gesamtausbeute von 68% erhalten werden. Die Syntheseroute der Psicose **75** verlief über eine Oxidations-Reduktions-Sequenz ausgehend von 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose. Hierfür wurde die ungeschützte OH-Gruppe unter Albright-Goldman-Bedingungen oxidiert, und das entstandene 3-Glycosylulosid postwendend durch NaBH₄ selektiv zur *D-psico*-konfigurierten Ketohexose reduziert. Durch partielle Entschützung der *O*-Isopropylidengruppe mit *para*-Toluolsulfonsäure und nachfolgende Benzylierung (NaH, BnBr) des Triols konnte Verbindung **75** mit einer Gesamtausbeute von 46% erhalten werden.

Die darauf folgende Azidierung mittels Trimethylsilylazid und einer katalytischen Menge Trimethylsilyltriflat lieferte das anomerene Fructosylazid **76** in fast quantitativer Ausbeute. Im Gegensatz dazu fiel das Psicosylazid **77** als eine Mischung beider Anomere im Verhältnis 7:1 (α : β) mit einer etwas geringeren Ausbeute (85%) an. Die Anomere von Verbindung **77** konnten nicht durch chromatographische Methoden aufgetrennt werden, und wurden als Anomerenmischung weiter umgesetzt.

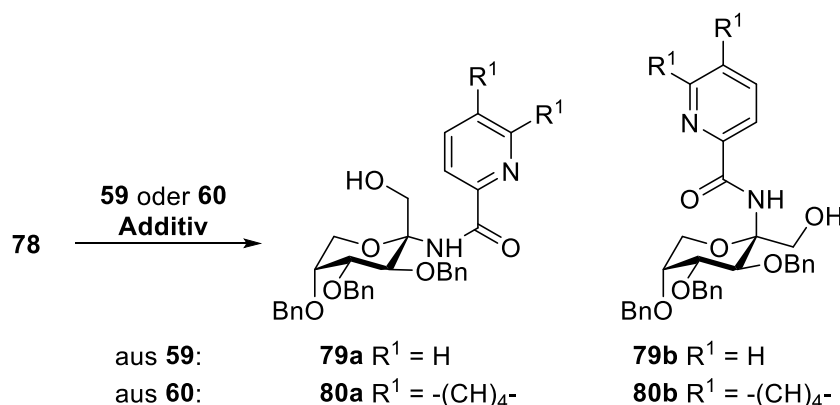


Erste Schwierigkeiten in der Synthese der spiro-Oxazolin-Liganden traten bei der Reduktion des Azids **76** zum Halbaminol **78** auf. Während beim Einsatz des Lindlar-Katalysators in einer Wasserstoffatmosphäre kein Umsatz detektiert werden konnte, musste bei der Verwendung von Palladium auf Aktivkohle darauf geachtet werden, dass die *OBn*-Gruppen nicht abgespalten werden. Dies erforderte eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen. So konnte beim Einsatz von 20 gew.% Pd/C in einer H₂-Atmosphäre nach 2 Stunden quantitativer Umsatz zu **78** beobachtet werden.

Zu unserer Überraschung konnte unter diesen Bedingungen für das entsprechende *D-psico*-Derivat **77** kein Umsatz zum Halbaminol nachgewiesen werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit oder eine Erhöhung der Katalysatorkonzentration führte ebenfalls nicht zur

gewünschten Produktbildung, sondern zu teilweise debenzylierten Produkten, welche nicht getrennt zu isolieren waren. Glücklicherweise konnten die entsprechenden *D-psico*-Liganden (**98a** und **98b**) später über die alternativ entwickelte Syntheseroute dargestellt werden (siehe Synthese *via* Ritter-Reaktion).

Aufgrund der schnellen Anomerisierung der NH₂-Gruppe im Halbaminal wurde das Fructosylamin **78** ohne weitere Aufreinigung direkt mit Picolinsäure (**59**) bzw. Chinaldinsäure (**60**) gekuppelt. Dabei entstanden die epimeren Fructosylamide **79a** und **79b** bzw. **80a** und **80b**, welche durch Säulenchromatographie getrennt isoliert werden konnten. Auch hier war zunächst eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen vonnöten, da beim Einsatz von DCC/HOBt als Amidkupplungsreagenz **79a** und **79b** nur mit einer Gesamtausbeute von 30% und in einem Anomerenverhältnis von 1:1 erhalten werden konnten (Tabelle 9, Eintrag 1). Dementsprechend wurde nachfolgend versucht, die Amidkupplung zu **79** zu optimieren. Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden dann auf die Reaktion von **78** mit Chinaldinsäure (**60**) zum Chinolin-2-carboxamid **80** übertragen. Tabelle 9 fasst die Ergebnisse der Optimierungsversuche zusammen.

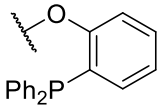


Kupplungsmethoden, die *via* Carbonsäurechloride, Pentafluorphenylester (Tabelle 9, Einträge 2 und 3) oder gemischte Carbonsäureanhydride (Tabelle 9, Eintrag 4) verlaufen, lieferten das Produkt nur in Spuren oder schlechten Ausbeuten (max. 28%, Eintrag 4). Bei allen Amidkupplungen, bei denen das Produkt in einer isolierbaren Ausbeute entstand, wurde ein Anomerenverhältnis von 1:1 gefunden. Dies ist, wie bereits erwähnt, auf die schnelle Anomerisierung des Halbaminals **78** zurückzuführen, was eine α - bzw. β -selektive Reaktionsführung über klassische Amidkupplungen mit aktivierten Carbonsäurederivaten hinfällig macht.

Eine Methode um selektiv β -*N*-Acylglycoside zu synthetisieren ist die Reaktion von anomerenreinen β -Glycosylaziden mit Trialkyl- oder Triarylphosphanen bei tiefen Temperaturen in Anwesenheit von Carbonsäuren.^[178] Bei der Umsetzung des gegen

Epimerisierung stabiler Glycosylazids **76** mit Triphenylphosphan oder dem reaktiveren Tributylphosphan konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 9, Einträge 5 und 6). Eine Aktivierung der Picolinsäure (**59**) mit DCC/HOBt und anschließende Umsetzung mit einem zuvor gebildeten Aza-Ylid aus **76** und PBu_3 führte nur zu Zersetzungsprodukten (Tabelle 9, Eintrag 7).^[179]

Tabelle 9: Optimierungsversuche zur Darstellung des Fructosylpyridinamids **79**.

Eintrag	Fructosid	2-PyCOX	Additive	Produkt
1	78	X = OH	DCC/HOBt/DIPEA	79a (16%)
				79b (14%)
2	78	X = Cl	NEt_3	Spuren
3	78	X = OC_6F_5	DIPEA	Spuren
4	78	X = OCO_2iBu	NMM	79a (15%)
				79b (13%)
5	76	X = OH	PPh_3	76 reisoliert
6	76	X = OH	PBu_3	76 reisoliert
7	76	X = OH	DCC/HOBt/ PBu_3	Zersetzung
8	76		-	Zersetzung
		81		
9	78	X = OH	EDC/HOBt/DIPEA	79a (34%)
				79b (31%)
10	78	X = OH	HBTU/HOBt/DIPEA	79a (37%)
				79b (35%)
11 ^[a]	78	X = OH	HBTU/HOBt/DIPEA	80a (33%)
				80b (35%)

^[a] Chinaldinsäure (**60**) an Stelle von Picolinsäure (**59**) verwendet.

Auch die spurlose Staudinger-Ligation zwischen Picolinsäure-2-(diphenylphosphanyl)phenylester (**81**) und Fructosylazid **76**, in der ein intermediär gebildetes

Phosphazid intramolekular mit dem Carbonyl-C der Picolinsäure zum Carbonsäureamid reagieren kann, zeigte nur eine Zersetzung der Edukte (Tabelle 9, Eintrag 8).^[137,180]

Da eine Optimierung der Amidkupplung zu **79** über Glycosylazide nicht von Erfolg geprägt war, wurden weitere klassische Amidkupplungsmethoden mit unterschiedlichen Kupplungsreagenzien evaluiert. Tatsächlich konnte durch die Verwendung von EDC/HOBt die Ausbeute an **79** auf 65% gesteigert werden (Tabelle 9, Eintrag 9). Die besten Ausbeuten (72%) bei der Amidkupplung zu **79** wurden mit HBTU/HOBt erzielt (Tabelle 9, Eintrag 10).

So lässt sich konstatieren, dass durch die optimierten Reaktionsbedingungen die Ausbeute von anfangs nur 30% mit DCC/HOBt durch die Verwendung von HBTU als Kupplungsreagenz mehr als verdoppelt (72%) werden konnte.

Durch die Verwendung des für Verbindung **79** optimierten Kupplungssystems konnten ausgehend vom Fructosylamin **78** und Chinaldinsäure (**60**) die Chinolin-2-carboxamide **80a** und **80b** in einer Ausbeute von 68% erhalten werden (Tabelle 9, Eintrag 11).

Die Feststellung der anomeren Konfiguration der Glycosylamide **79a** und **79b** erfolgte durch NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallstrukturanalyse. Aufgrund der fehlenden anomeren Protonen in den D-Fructosederivaten konnte die Zuordnung *via* NMR nur über Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie (H,H-NOESY) erfolgen (Abbildung 61).

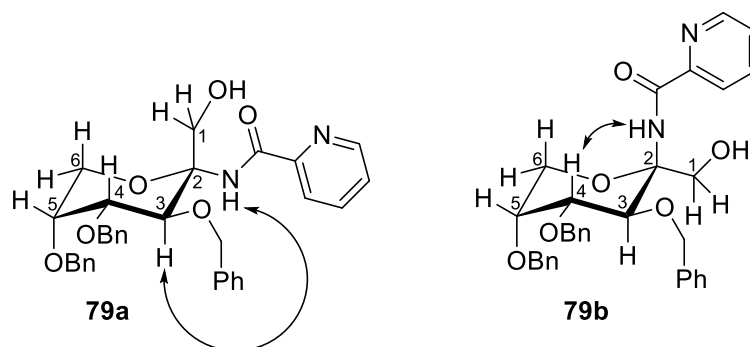


Abbildung 61: Ausgewählte NOE-Korrelationen der Picolinylamide **79a** und **79b**.

Das α -Anomer **79a** zeigte eine starke NOE-Korrelation zwischen *H*-3 (3.73 ppm) und *N-H* (10.06 ppm), während beim β -Anomer **79b** eine Korrelation zwischen *H*-4 (3.85 ppm) und *N-H* (8.91 ppm) beobachtet werden konnte.

Durch Röntgenkristallstrukturanalyse konnte die NMR-Zuordnung der anomeren Konfiguration bestätigt werden (Abbildung 62). Einkristalle des β -Picolinylamids **79b** wurden

durch Kristallisation aus einer gesättigten EtOAc/*n*-Hexan-Lösung erhalten. Verbindung **79b** kristallisierte dabei in der primitiven orthorombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die OH-Gruppe an C-1 zeigte eine Fehlordnung im Kristallgitter und wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

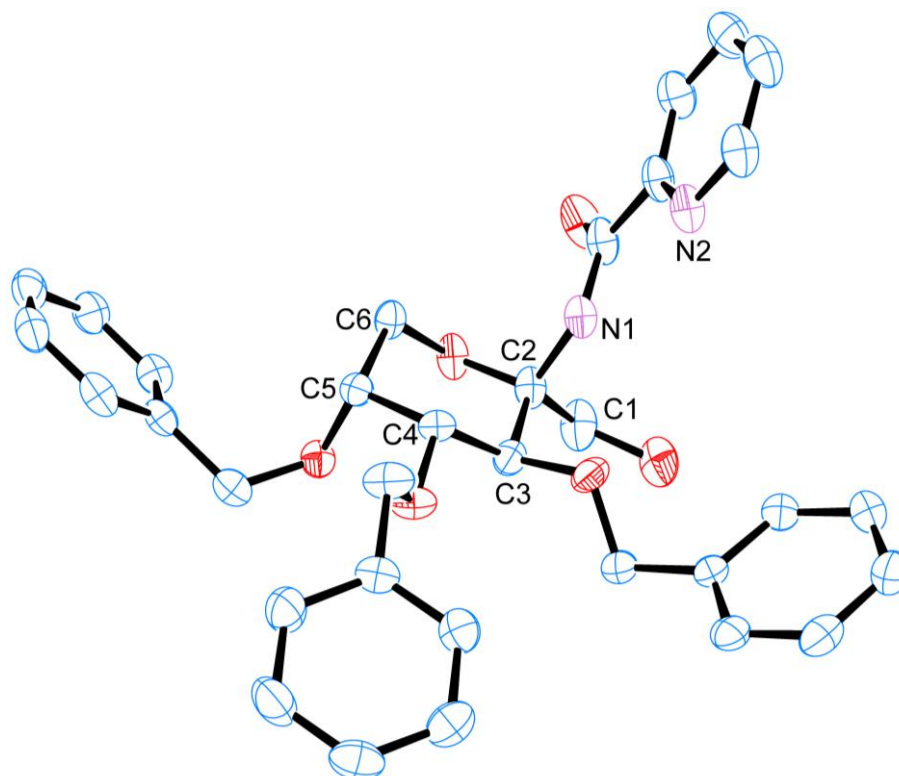


Abbildung 62: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von β -Picolinylamid **79b**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Abgebildete Struktur ohne Fehlordnung der OH-Gruppe an C-1. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff.

Die anomere Konfiguration der Chinolinderivate **80a** und **80b** wurde anschließend durch Vergleich signifikanter NMR-Verschiebungen und des spezifischen Drehwerts von Verbindung **79a** bzw. **79b** zugeordnet (Tabelle 10), da keine Röntgenkristallstruktur von **80a** bzw. **80b** erhalten werden konnte.

Die spezifischen Drehwerte der α -konfigurierten Amide **79a** und **80a** hatten jeweils einen positiven Wert (Tabelle 10, Einträge 1 und 3), während die β -Anomere **79b** und **80b** das linear polarisierte Licht linksherum drehten und damit einen negativen Drehwert erzeugen (Tabelle 10, Einträge 2 und 4). Die ^{13}C -NMR-Verschiebungen von C-1 und C-4 der beiden α -Anomeren **79a** und **80a** bzw. β -Anomeren **79b** und **80b** unterschieden sich untereinander nur wenig ($\Delta = 0.1\text{-}0.5$ ppm). Im Gegensatz dazu war die Differenz der chemischen Verschiebung von C-1 und

C-4 zwischen den verschiedenen Epimeren **79a** und **79b** bzw. **80a** und **80b** deutlich größer ($\Delta = 2.0\text{-}4.9$ ppm).

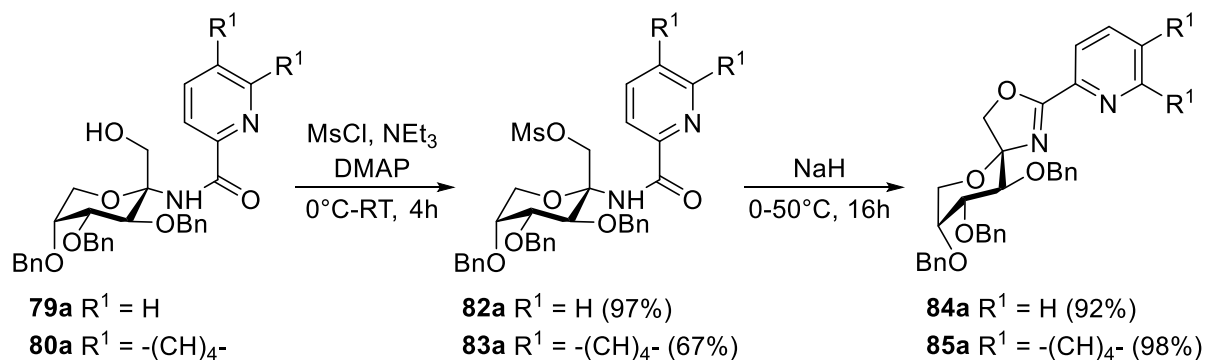
Tabelle 10: Vergleich der optischen Rotationen und signifikanten NMR-Verschiebungen von **79** und **80**.

Eintrag	Fructosylamid	$[\alpha]_D$	C-1 (ppm)	C-4 (ppm)
1	79a	+42.5	62.0	74.5
2	79b	-126.8	64.0	79.1
3	80a	+26.4	61.9	74.0
4	80b	-134.4	63.9	78.9

SYNTHESE VIA AMIDKUPPLUNGS-CYCLISIERUNGS-SEQUENZ: CYCLISIERUNG ZU SPIRO-OXAZOLINEN

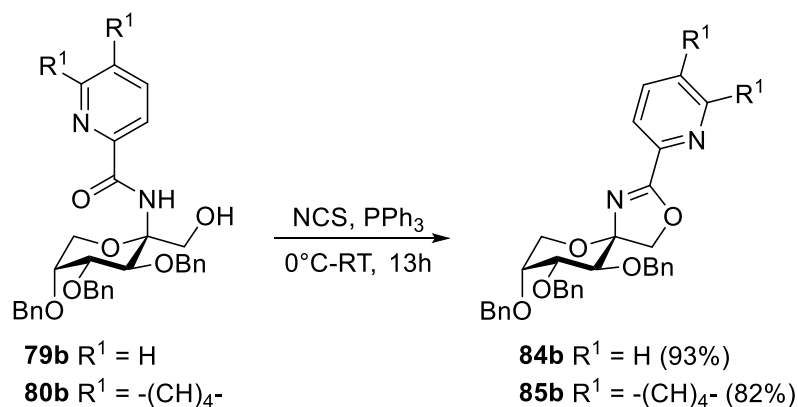
Wie bereits in Kapitel 3.3.1 beschrieben, kann nun ausgehend von den erhaltenen anomeren Fructosylamiden **79a** und **79b** bzw. **80a** und **80b** ein divergenter Ansatz verfolgt werden um die spiro-Oxazolin Liganden aufzubauen.

Literaturbekannte Cyclisierungen von β -Hydroxylamiden zu Oxazolinen verlaufen oft über eine Aktivierung der OH-Gruppe mit Thionylchlorid und anschließender Umsetzung der entstehenden β -Chloramide unter stark basischen Bedingungen (siehe Kapitel 2.2.1).^[58] Für die intramolekulare Cyclisierung der β -Hydroxylamide **79a** und **79b** bzw. **80a** und **80b** wurde eine zweistufige Syntheseroute unter milderer Bedingungen gewählt um eventuell auftretende Nebenreaktionen auszuschließen. Erste Versuche, die Hydroxygruppe an C-1 in den α -Anomeren **79a** bzw. **80a** zunächst in Chlorid-Abgangsgruppen mit *N*-Chlorsuccinimid und Triphenylphosphan zu überführen, scheiterten. Hier konnten lediglich die eingesetzten α -Fructosylamide **79a** bzw. **80a** wieder reisoliert werden.



Dagegen konnten die OH-Gruppen in **79a** und **80a** mit Methansulfonsäurechlorid, Triethylamin und einer katalytischen Menge 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) in die entsprechenden Mesylate **82a** und **83a** überführt werden. Hierbei wurden Ausbeuten von 97% (**82a**) und 67% (**83a**) erzielt. Die nachfolgende Cyclisierung der Mesylate mit Natriumhydrid lieferte die spiro-Oxazolin-Präkatalysatoren **84a** und **85a** in fast quantitativen Ausbeuten.

Beim Versuch die OH-Gruppen der β -Fructosylamide **79b** und **80b** in Chlorid-Abgangsgruppen mit *N*-Chlorsuccinimid und Triphenylphosphan zu überführen, cyclisierten die Verbindungen direkt zu den entsprechenden Oxazolinen **84b** (93%) und **85b** (82%). Dies war auf den ersten Blick erstaunlich, da keine zusätzliche Base zur Reaktionslösung zugegeben werden musste um die Cyclisierung einzuleiten.

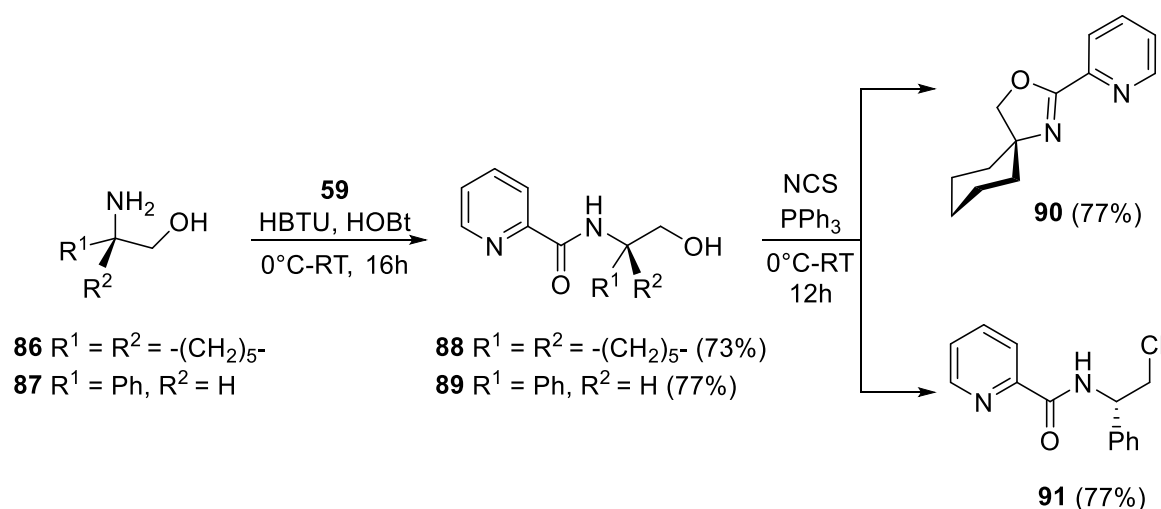


Höchstwahrscheinlich verläuft die Reaktion über einen Angriff der OH-Gruppe auf ein intermediär gebildetes Chlor-Triphenylphosponiumsuccinat zu einer Alkoxy-Triphenylphosphonium-Spezies, welche anschließend direkt intramolekular mit dem benachbarten Carbonylsauerstoff der Amidgruppe zum Oxazolin cyclisiert.^[181] Denkbar wäre auch ein Angriff eines Chlorids auf die Alkoxy-Triphenylphosphonium-Spezies zum entsprechenden β -Chloramid. Angesprochene β -Chloramid-Derivate von **79b** und **80b** konnten jedoch nicht nachgewiesen werden, was für einen direkten Cyclisierungsmechanismus aus der

Alkoxy-Triphenylphosphonium-Spezies spricht. Interessanterweise konnte unter den gleichen Bedingungen (NCS/PPh₃) bei den α -Anomeren **79a** und **80a** keine Cyclisierung zum Oxazolin detektiert werden. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zeigte keinen Umsatz zu den Oxazolin **84a** bzw. **85a** an. Dies führte uns zu der Vermutung, dass die entsprechenden α -Anomere nicht nucleophil genug sind um eine intramolekulare Cyclisierung der Alkoxy-Triphenylphosphonium-Spezies einzuleiten.

Um die NCS/PPh₃-vermittelte Cyclisierung näher zu untersuchen, fertigte C. Kirsch im Rahmen seiner Bachelorarbeit weitere, nicht-kohlenhydratsubstituierte β -Hydroxylamide an.^[182] Als Substrate wählten wir ein Cyclohexanderivat, welches das Kohlenhydratgerüst imitieren, und so ein ähnliches spiro-Oxazolingerüst wie in den Verbindungen **84** und **85** erzeugen sollte. Zusätzlich wurde ein Phenyl-substituiertes Derivat **89** synthetisiert, um einerseits den Einfluss eines aromatischen Restes auf die Cyclisierung zu evaluieren, und andererseits ein System zu generieren, welches keine spiro-Verknüpfung enthält.

Hierzu wurden die kommerziell erhältlichen β -Aminoalkohole 1-(Aminocyclohexyl)methanol (**86**) und (*S*)-2-Phenylglycinol (**87**) der etablierten HBTU-Amidkupplung mit Picolinsäure (**59**) unterzogen. So konnten die β -Hydroxylamide **88** und **89** in Ausbeuten von 73% und 77% erhalten werden. Diese wurden im Anschluss der NCS/PPh₃-vermittelten Cyclisierung ausgesetzt. Während im Fall des Cyclohexanderivats **88** ein Ringschluss zum spiro-Oxazolin **90** beobachtet werden konnte, entstand aus dem Phenylglycinol **89** das β -Chloramid **91**. Eine Cyclisierung des β -Chloramids **91** konnte erst bei 50 °C und mit Natriumhydrid als Base erzielt werden.



Diese Ergebnisse bestätigen unsere erste Vermutung, dass die Nucleophilie der Amidgruppe eine entscheidende Rolle in der Cyclisierung zum Oxazolin spielt. Das Cyclohexanderivat **88**

sollte aufgrund der fehlenden elektronegativen Sauerstoffatome weitaus nucleophiler sein als die kohlenhydratsubstituierten β -Hydroxylamide **79a/79b** bzw. **80a/80b**, und kann dementsprechend zum Oxazolin **90** cyclisieren.

Die Cyclisierung der β -Fructosylamide **79b** und **80b** zu den entsprechenden Oxazolinen **84b** und **85b** im Gegensatz zu den α -Fructosylamiden **79a** und **80a** kann mit den repulsiven Wechselwirkungen zwischen den freien Elektronenpaaren des Kohlenhydratgerüsts und der intermediär gebildeten Alkoxy-Triphenylphosphonium-Spezies in den aktivierten α -Fructosylamiden erklärt werden (Abbildung 63). Die reaktive Konformation, aus der die Cyclisierung zum Oxazolin stattfinden muss, ist im Falle der α -Fructosylamide **79a-PPh₃⁺** und **80a-PPh₃⁺** durch eine Repulsion der freien Elektronenpaare des Pyranose-O und des Sauerstoffs in der O-PPh₃-Gruppe energetisch ungünstig und wird daher bei RT nicht eingenommen (Abbildung 63, links). Dies führt zu keiner Umsetzung (**79a-PPh₃⁺** und **80a-PPh₃⁺**) des Substrats oder lediglich zur Entstehung des acyclischen β -Chloramids. Ein Indiz hierfür ist, dass auch die mesylierten α -Anomere **82a** und **83a** und das β -Chloramid **91** erst bei 50 °C mit Natriumhydrid als Base zum entsprechenden Oxazolin reagieren. Bei Raumtemperatur konnte sowohl ohne NaH als auch mit NaH kein Umsatz zum entsprechenden Oxazolin detektiert werden. So kann die reaktive Konformation, die zum cyclisierten Produkt führt, erst durch eine Aktivierung mittels thermischer Energie erreicht werden. Wird diese Aktivierungsenergie nicht überwunden, kann eine Cyclisierung zum Oxazolin nicht stattfinden.

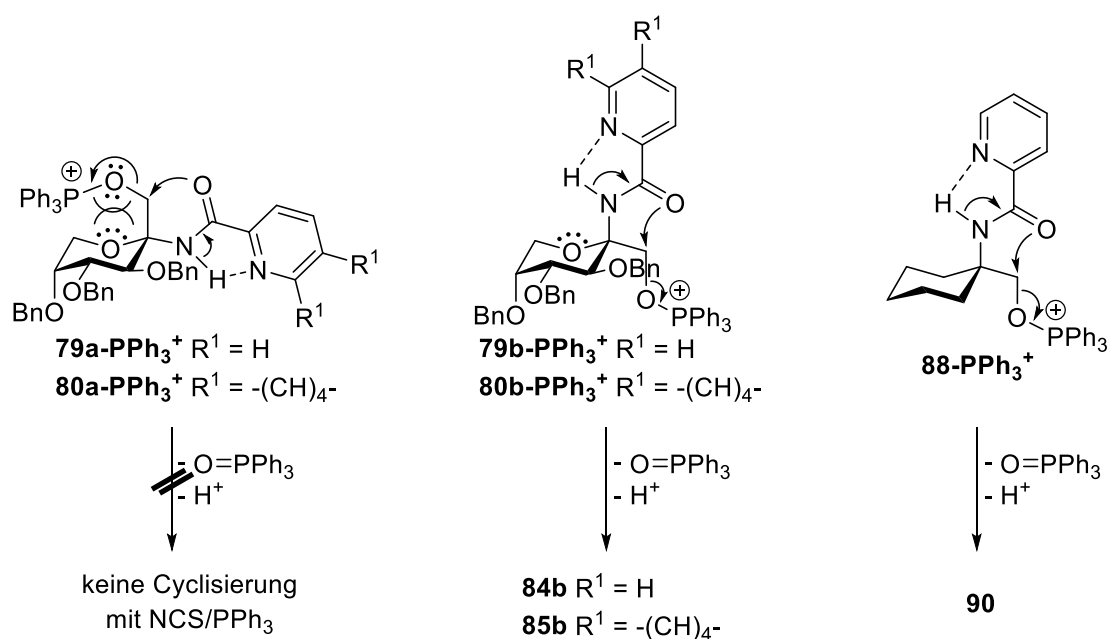


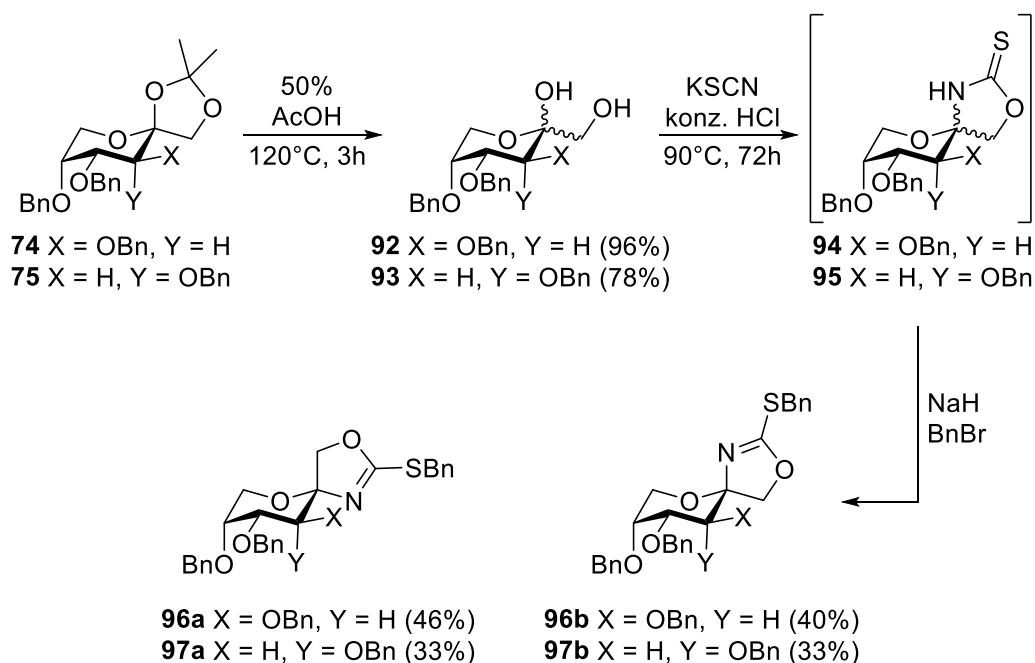
Abbildung 63: Vorgeschlagene Konformationen, die während der NCS/PPH₃-vermittelten Reaktion zur Cyclisierung führen.

Im Gegensatz dazu sind in den β -Fructosylamiden **79b-PPh₃⁺** und **80b-PPh₃⁺** (Abbildung 63, Mitte) sowie im Cyclohexanderivat **88-PPh₃⁺** (Abbildung 63, rechts) die repulsiven Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare weniger ausgeprägt. Im Fall der β -Amide **79b-PPh₃⁺** und **80b-PPh₃⁺** können die energetischen Barrieren zu den reaktiven Konformationen so schon bei RT überwunden werden und der Ringschluss problemlos erfolgen.

SYNTHESE VIA RITTER-REAKTION UND SUZUKI-KUPPLUNG

Um die Herstellung der spiro-Oxazolin-Liganden (**84a** und **84b**) im Hinblick auf die Synthese weiterer Derivate zu vereinfachen, wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt. So sollte in einem möglichst frühen Stadium der Synthese das Oxazolingerüst gebildet und anschließend mittels C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen an ein aromatisches Rückgrat gebunden werden.

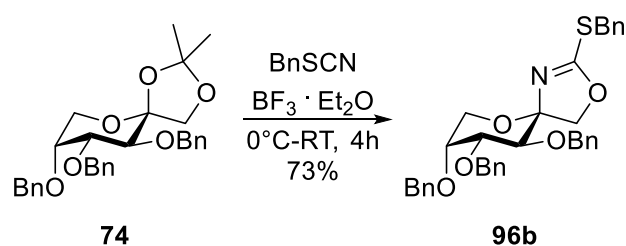
Zum Aufbau der Oxazolinringe wählten wir eine leicht modifizierte Variante der in Kapitel 2.2.1 angesprochenen Kondensation von Ketohexosen mit Rhodanwasserstoffsäure.^[183] Hierfür wurden 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose^[176] (**74**) und 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-psicopyranose^[177] (**75**) zunächst unter sauren Bedingungen in die entsprechenden anomeren Halbacetale **92**^[184] und **93** überführt. Die anschließende Ritter-ähnliche Reaktion mit Rhodanwasserstoffsäure lieferte anomere Mischungen der 1,3-Oxazolidin-2-thione **94** und **95**. Das Thiocarbamat **94** wurde bereits in der Literatur erwähnt,^[183] konnte aber aufgrund der schnellen Anomerisierung und der relativen Instabilität von 1,3-Oxazolidin-2-thionen nie isoliert oder charakterisiert werden. Diese Beobachtungen konnten von uns bestätigt werden. So war eine chromatographische Aufreinigung der Thiocarbamate **94** und **95** nicht möglich, stattdessen wurden nur deren Zersetzungsprodukte isoliert.



Durch Benzylierung der Thiocarbamate **94** und **95** mit Natriumhydrid und Benzylbromid konnten die beiden Anomeren **96a** und **96b** bzw. **97a** und **97b** abgefangen und säulenchromatographisch isoliert werden. Die entstandenen 2-Benzylthio-2-oxazoline **96a/96b**

und **97a/97b** waren an Luft stabil, dennoch sollte festgehalten werden dass diese Verbindungen nach 2 Wochen selbst bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter einer N_2 -Atmosphäre sich langsam zersetzen.

Eine weitere Vereinfachung dieser Synthese konnte durch die direkte Umsetzung von **74** mit Benzylthiocyanat unter Lewis-saurer Katalyse mit Bortrifluoridetherat erreicht werden. Dabei entstand innerhalb von 4 h und in nur einer Stufe mit 73% Ausbeute selektiv das β -Benzylthiooxazolin **96b**. Erst kürzlich wurde über ähnliche TMS-OTf-vermittelte Reaktionen mit Alkyl- und aktivierten Arylnitrilen zu spirocyclischen Oxazolin- β -D-Ribofuranosiden berichtet.^[185]

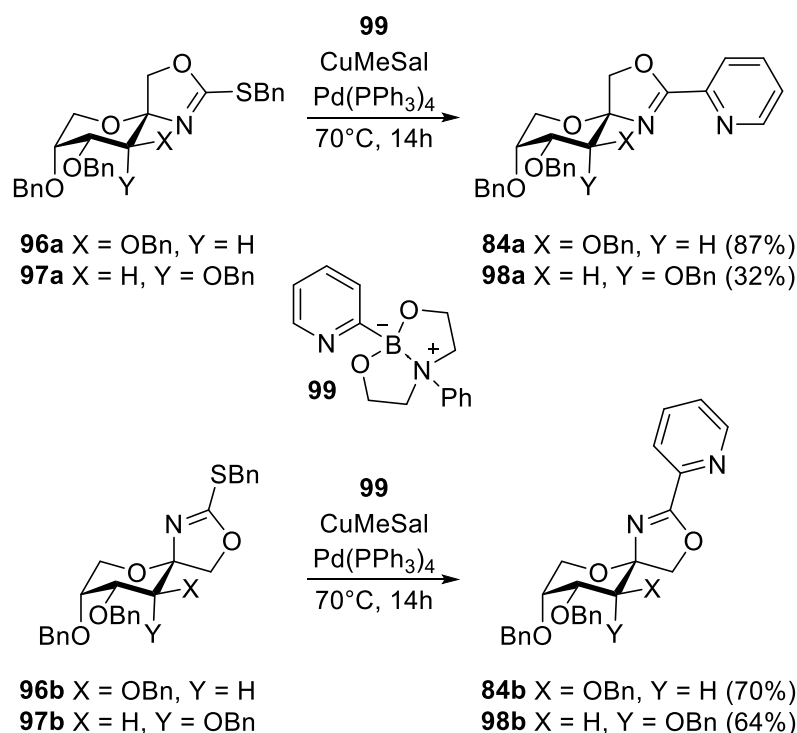


Die Ritter-ähnliche Reaktion verläuft über eine *in situ* Entschützung der Isopropylidengruppe, gefolgt von der Bildung eines Oxocarbenium-Ions, welches von dem nucleophilen Nitril angegriffen wird. Dem schliesst sich die intramolekulare Cyclisierung durch den Angriff der benachbarten OH-Gruppe an den elektrophilen Nitriliumkohlenstoff zum Oxazolin an. Die Stereodiskriminierung erfolgt während des nucleophilen Angriffs des Nitrils auf das Glycosylkation. Wir vermuten, dass ein Angriff von der (*re*)-Seite im Oxocarbenium-Ion, welcher zum entsprechenden α -Anomer führen würde, durch die *O*-Benzylschutzgruppen an *C*-4 und *C*-5 verhindert wird, und deshalb selektiv das β -Anomer **96b** entsteht.

Bei der Umsetzung von **74** mit anderen Arylnitrilen wie beispielsweise 2-Pyridincarbonitril, Benzonitril oder 2-Brombenzonitril unter Lewis-saurer Katalyse ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 oder TMS-OTf) konnte keine Reaktion zu den entsprechenden 2-Oxazolinen festgestellt werden. Dementsprechend erfolgte die Einführung der aromatischen Rückgrate in die Liganden über eine *C*-*C*-Bindungsknüpfung im Anschluss an die Ritter-Reaktion.

Die anomeren 2-Benzylthio-2-oxazoline **96a** und **96b** bzw. **97a** und **97b** wurden in einer kupferassistierten, Palladium-katalysierten Suzuki-Miyaura-ähnlichen Kreuzkupplung^[186] mit dem kommerziell erhältlichen 2-Pyridinboronsäure-*N*-phenyldiethanolaminester (**99**) zu den entsprechenden anomeren spiro-Oxazolin-Liganden **84a** und **84b** bzw. **98a** und **98b** umgesetzt. Als Organoborverbindung wurde Verbindung **99** gewählt, da sich die erhöhte Nucleophilie im

Vergleich zu anderen Boronsäurequellen wie MIDA-Boronaten oder Pinakolboronsäureestern positiv auf den Umsatz und dementsprechend auf die erzielte Ausbeute bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung auswirkte.^[187]

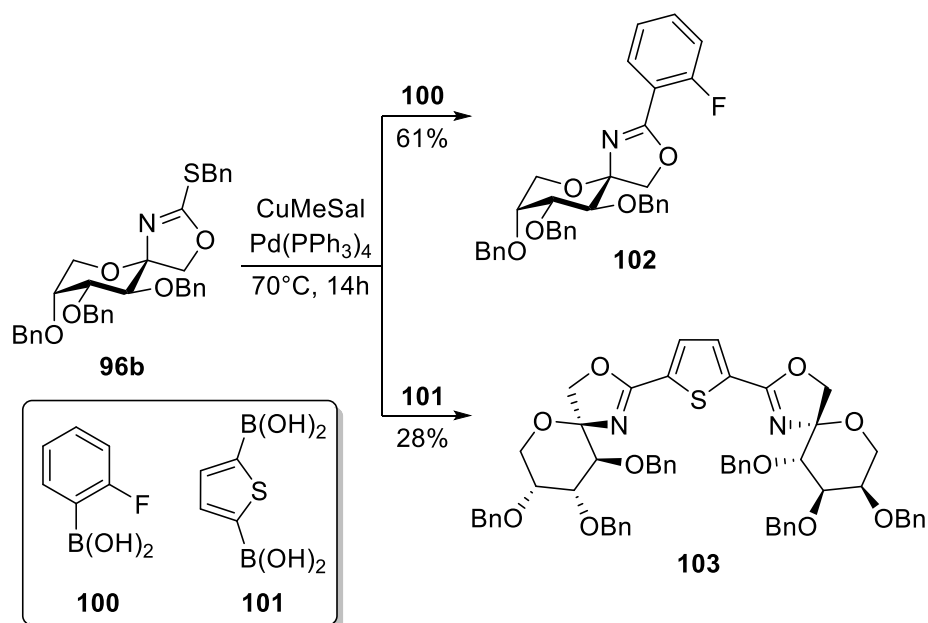


Es ist wichtig anzumerken, dass die niedrige Ausbeute des *D-psico*-konfigurierten **PyOx**-Liganden **98a** (32%) auf die teilweise Zersetzung des spiro-Oxazolingerüsts während der chromatographischen Aufreinigung zurückzuführen ist, und nicht auf etwaige Nebenreaktionen während der Kreuzkupplung. Sogar minimale Spuren von HCl, die üblicherweise in CDCl₃ als Verunreinigungen vorhanden sind, führten innerhalb weniger Sekunden zur vollständigen Zersetzung der säurelabilen Verbindung.

Mit der so etablierten Synthesestrategie über die intramolekulare Ritter-Reaktion und anschließende Suzuki-Miyaura Kupplung konnten noch weitere Derivate mit spiro-Oxazolingerüst synthetisiert werden. Um das Potential der darstellbaren Liganden über die neue Syntheseroute zu demonstrieren, wurden je ein elektronenarmer und ein elektronenreicher Aromat an das 2-Benzylthio-2-oxazolin **96b** gekuppelt.

So lieferte die Suzuki-Miyaura-artige Kreuzkupplung zwischen **96b** und 2-Fluorphenylboronsäure (**100**) das fluoridierte spiro-Oxazolin **102** in 61% Ausbeute. Durch eine nucleophile Aromatensubstitutionsreaktion mit KPh₂ könnte aus Verbindung **102** ein gemischt-bidentater **PHOX**-Ligand synthetisiert werden. Leider konnte der entsprechende *N,P*-

Ligand bisher noch nicht isoliert werden. Stattdessen führten unsere Umsetzungen immer zu dem entsprechenden Phosphinoxidliganden, welcher nur schwierig wieder zum Phosphan reduziert werden konnte.



Die Umsetzung von **96b** mit 2,5-Thiophendiboronsäure (**101**) ergab den tridentaten Liganden **103** in einer Ausbeute von 28%. Damit konnte gezeigt werden, dass prinzipiell mit dieser Syntheseroute auch C_2 -symmetrische Liganden darstellbar sind, wobei noch Optimierungsbedarf besteht.

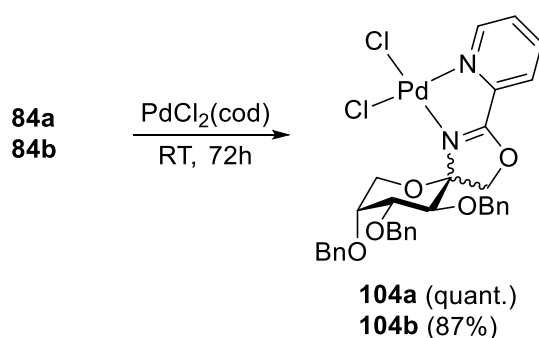
Die Derivate **102** und **103** zeigen exemplarisch, dass die Synthese der spiro-Oxazolin Liganden auf verschiedene Kohlenhydratgerüste und aromatische Rückgratstrukturen anwendbar ist und legen somit den Grundstein für weitere synthetisierbare spiro-verknüpfte Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden.

3.3.2 ÜBERGANGSMETALLKOMPLEXE DER SPIRO-VERKNÜPFTEN OXAZOLIN-LIGANDEN

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 und 3.2.2 angesprochen, kann die räumliche Ausrichtung der Kohlenhydrate in Metallkomplexen großen Einfluss auf die Selektivität in asymmetrischen Reaktionen haben. Dementsprechend wurde auch bei den spiro-verknüpften Oxazolin-Liganden **84a/84b** und **85a/85b** versucht, die Struktur ihrer Metallkomplexe mittels Röntgenkristallstrukturanalyse aufzuklären. Nachfolgend wurden die **PyOx**- und **ChinOx**-Liganden **84a** und **84b** bzw. **85a** und **85b** mit verschiedenen Übergangsmetallsalzen (Pd^{II} , Cu^{I} , Cu^{II}) umgesetzt.

UMSETZUNGEN MIT PALLADIUM(II)-SALZEN

Da die Reaktion zwischen dem anellierten Oxazolin-Liganden **65** und $\text{PdCl}_2(\text{cod})$ als Metallprecursor erfolgreich zu dem entsprechenden Pd^{II} -Komplex **69** führte (Kapitel 3.2.2), wurden die spiro-Oxazolin-Liganden **84a** und **84b** bzw. **85a** und **85b** auch mit Dichlor-(1,5-cyclooctadien)palladium(II) im Verhältnis 1:1 umgesetzt. Im Falle der **PyOx**-Liganden **84a** und **84b** konnte bereits nach wenigen Minuten eine Komplexierung des Metalls beobachtet werden, während die **ChinOx**-Liganden **85a** und **85b** unter den gleichen Bedingungen keine Komplexierung zeigten. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C resultierte in einer Zersetzung der **ChinOx**-Liganden. Auch durch den Einsatz anderer Metallprecusoren wie PdCl_2 oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ konnte keine Komplexierung mit den **ChinOx**-Liganden beobachtet werden. Wir vermuten, dass die geringere Basizität der Chinoline im Vergleich zu den Pyridinen die Komplexierung des Palladiums bei Raumtemperatur verhindert.



Die Kohlenhydrat-Metallkomplexe **104a** und **104b** konnten beide als orangefarbene, kristalline Feststoffe erhalten werden, die sowohl in Lösung als auch in fester Form gegenüber Luft und Feuchtigkeit stabil waren. Die Pd-Komplexe **104a** und **104b** lösten sich gut in polaren,

organischen Solventien wie beispielsweise CHCl_3 und CH_2Cl_2 , waren jedoch unlöslich in Et_2O und unpolaren Lösungsmitteln wie *n*-Hexan oder *n*-Pentan.

So konnten durch langsames Eindiffundieren von *n*-Pentan in eine ges. Lösung aus **104a** respektive **104b** in CH_2Cl_2 Einkristalle erhalten werden, welche mittels Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht wurden. Abbildung 64 und Abbildung 65 zeigen die Molekülstrukturen der α - (**104a**) und β -konfigurierten (**104b**) spiro-Fructosylkomplexe zusammen mit ausgewählten Bindungslängen- und winkeln.

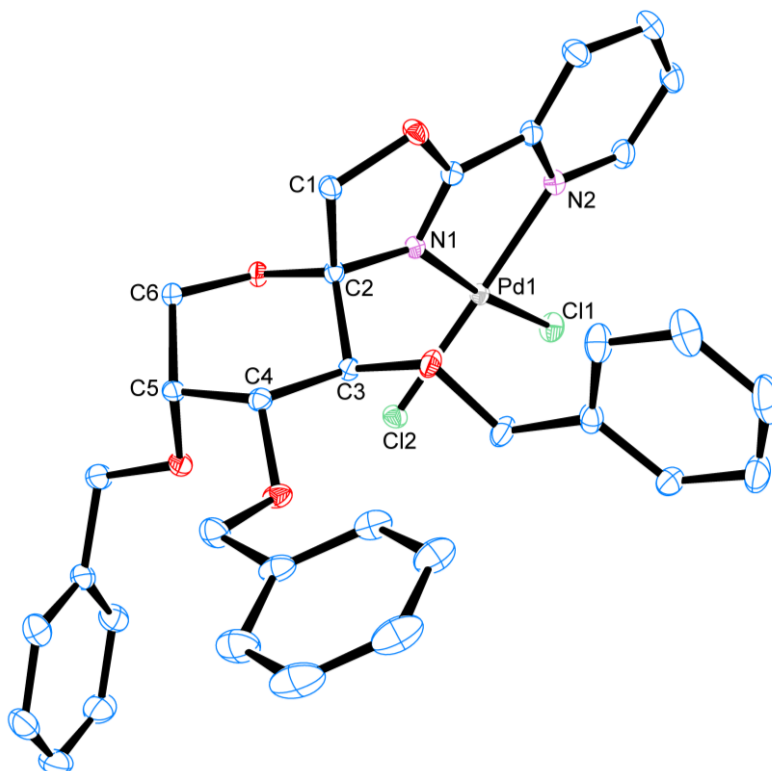


Abbildung 64: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von Verbindung **104a**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff; Grau = Palladium; Grün = Chlor. Ausgewählte Bindungsabstände [\AA] und –winkel [$^\circ$]: Pd1-N1 2.0351(14), Pd1-N2 2.0487(16), Pd-Cl1 2.2787(4), Pd-Cl2 2.2745(5); N1-Pd-N2 80.28(6).

Verbindung **104a** kristallisierte in der orthorombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$, während **104b** in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ kristallisierte. Im Pd-Komplex **104b** befinden sich pro Elementarzelle zwei Formeleinheiten der Komplexverbindung zusammen mit je einem eingeschlossenen Molekül CH_2Cl_2 , welches in Abbildung 65 aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet wurde. Die *N*-Atome der Oxazolin- und Pyridinringe spannen zusammen mit den Chloratomen um das Palladium in beiden Komplexen eine leicht verformte, quadratisch-planare Koordinationsumgebung auf. So ist der **PyOx**-Ligand bis auf das Kohlenhydratgerüst

annähernd planar. Das Kohlenhydratgerüst selbst nimmt im Festkörper eine leicht verzerrte ${}^1\text{C}_4$ -Konformation ein und ist durch das Spirozentrum an C-2, welches die erwartete tetraedrische Umgebung aufweist, mit dem Oxazolinring verknüpft. Die Bisswinkel des fünfgliedrigen Palladazyklus sind mit 80° in **104a** und 81° in **104b** in guter Übereinstimmung mit bereits publizierten Bisswinkeln von **PyOx**-Palladiumkomplexen.^[126,169]

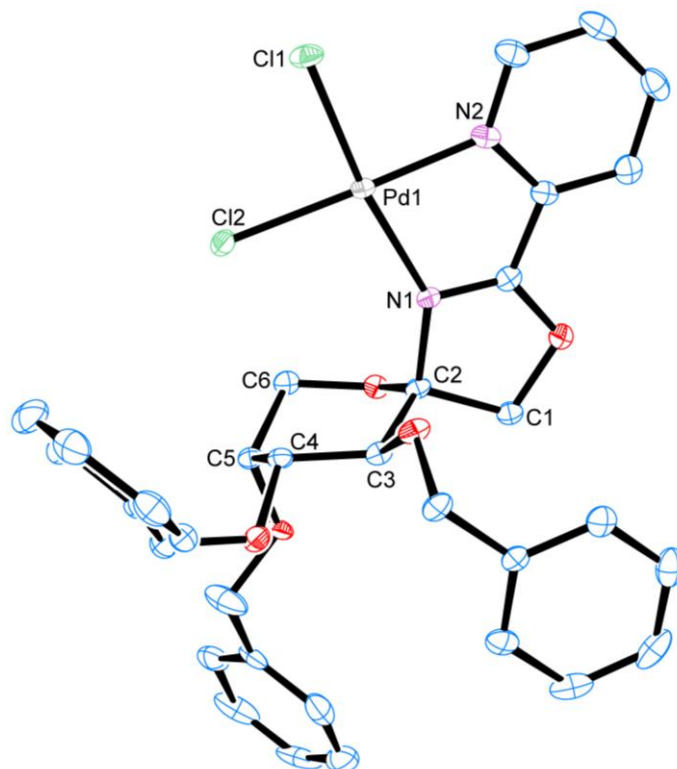


Abbildung 65: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von Verbindung **104b**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Abgebildete Struktur ohne in das Kristallgitter eingeschlossenes CH_2Cl_2 . Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff; Grau = Palladium; Grün = Chlor. Ausgewählte Bindungsabstände [\AA] und –winkel [$^\circ$]: Pd1-N1 2.102(2), Pd1-N2 2.041(3), Pd-Cl1 2.2697(7), Pd-Cl2 2.22863(7); N1-Pd-N2 80.85(10).

${}^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen in CDCl_3 zeigten für C-1 und dem Oxazolin-Carbonyl-C signifikante Tieffeldverschiebungen für die Metallkomplexe **104a** und **104b** im Gegensatz zu den freien Liganden **84a** und **84b** (Tabelle 11). So konnte für C-1 eine Verschiebung um 2.9 ppm (**104a**) und 3.7 ppm (**104b**) beobachtet werden. Für das Carbonyl-C im Oxazolinring wurde eine Verschiebung von 5.0 ppm (**104a**) und 5.2 ppm (**104b**) detektiert.

Tabelle 11: Vergleich signifikanter ^{13}C -NMR-Verschiebungen im freien Ligand **84** und Pd-Komplex **104**.

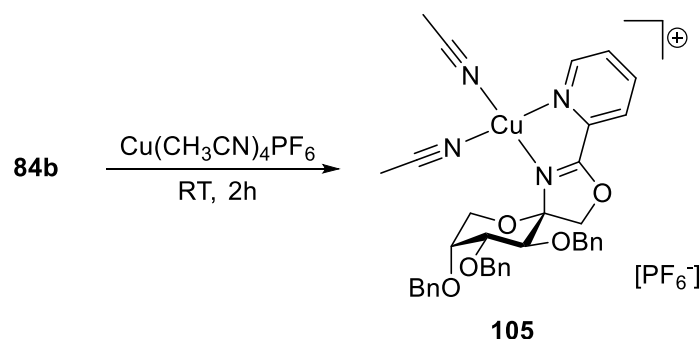
Eintrag	Verbindung	C-1 (ppm)	Oxazolin-OCN (ppm)
1	84a	72.2	166.1
2	104a	75.1	171.1
3	84b	75.7	165.5
4	104b	79.4	170.7

UMSETZUNGEN MIT ANDEREN ÜBERGANGSMETALLSALZEN DER GRUPPE 10

Leider konnten bei Komplexierungsversuchen zwischen **84a** und **84b** mit anderen Übergangsmetallen der Gruppe 10 keine Metallkomplexe isoliert werden. Umsetzungen mit PtCl_2 oder NiCl_2 blieben selbst nach mehrtägiger Reaktionszeit bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ erfolglos. Stattdessen wurde eine langsame Zersetzung der Liganden beobachtet. Auch Ligandaustauschstrategien, die im Falle des Palladiums erfolgreich verliefen, führten mit $\text{PtCl}_2(\text{cod})$ zu keiner Komplexierung. Hier konnten lediglich die eingesetzten Liganden wieder reisoliert werden.

UMSETZUNGEN MIT KUPFER(I)- UND KUPFER(II)-SALZEN

Bei der Umsetzung von **84b** mit $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ in CDCl_3 im Verhältnis 1:1 konnte bereits nach wenigen Sekunden eine Rotfärbung der Lösung beobachtet werden, welche auf eine Komplexierung des Metalls hindeutet. Höchstwahrscheinlich werden im Cu^{I} -Komplex **105** die freien Koordinationsstellen des Kupfers mit schwach koordinierenden Acetonitrilmolekülen abgesättigt.



Im ESI-Massenspektrum konnte das erwartete m/z -Verhältnis für $[\text{Cu}(\mathbf{84b})]^+$ bei $599.2\ m/z$ detektiert werden. Auch das berechnete Isotopenmuster stimmt mit der Feinaufspaltung aus dem Massenspektrum überein. Zusätzlich konnte bei einem m/z -Verhältnis von $1135.4\ m/z$ der

dimere Komplex $[\text{Cu}(\mathbf{84b})_2]^+$ nachgewiesen werden, in dem zwei Ligandenmoleküle ein zentrales Kupferion umgeben.

Eine strukturelle Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie bei RT blieb erfolglos, da im ^1H -NMR-Spektrum von Komplex **105** eine extreme Linienverbreiterung der einzelnen Signale auftrat. Die starke Linienverbreiterung ist auf Verunreinigungen durch paramagnetisches Cu^{II} zurückzuführen, welche schon in geringen Spuren ausreichen um eine NMR-Auswertung unmöglich zu machen. Leider konnten bisher keine Einkristalle dieser Verbindung erhalten werden, um die Struktur des Metallkomplexes eindeutig zu belegen.

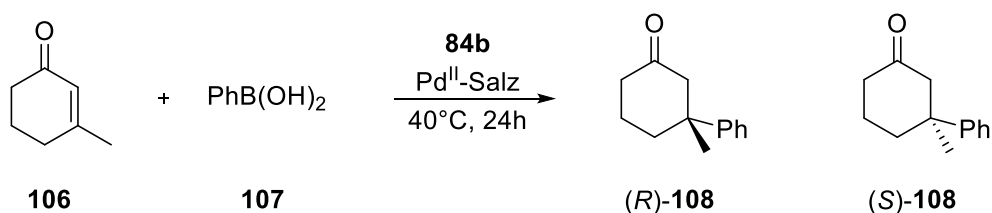
Die Reaktion zwischen **84b** und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ führte zu keiner Komplexierung des Cu^{II} -Salzes. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 85 °C konnte nur eine langsame Zersetzung des Liganden detektiert werden. Erst kürzlich wurden von Hallett *et al.* ähnliche Beobachtungen bei der Komplexierung von **PyOx**-Liganden mit Cu^{II} -Salzen gemacht: Beim Umsatz von (*S*)-Bn-**PyOx** mit $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{ClO}_4]_2$ hydrolysierte der **PyOx**-Ligand bereits bei RT in Picolinsäure und L-Phenylalaninol.^[188]

3.3.3 ANWENDUNG DER SPIRO-VERKNÜPFTEN OXAZOLIN-LIGANDEN IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE

Die in Kapitel 3.3.1 vorgestellten spiro-Oxazolin-Liganden (**84a/84b** und **98a/98b**) wurden nachfolgend in asymmetrischen Reaktionen als Präkatalysatoren eingesetzt und auf ihre Effizienz getestet. Als Testreaktionen wurden die in Kapitel 2.4 angesprochenen Cu^I- und Pd^{II}-katalysierten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen verwendet. Diese wurden in der Literatur schon häufig als Referenz benutzt um die Qualität neuer Kohlenhydrat-Oxazolin Ligandensysteme zu evaluieren.^[189]

PALLADIUM(II)-KATALYSIERTE ADDITION VON BORONSÄUREN AN CYCLISCHE ENONE

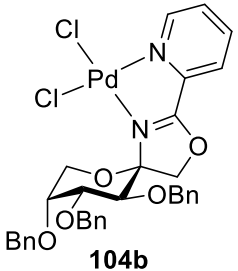
Wie bereits in Kapitel 2.4.2 bereits diskutiert, wurde die Pd-katalysierte konjugierte Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte Enone schon häufig verwendet um neue chirale **PyOx**-Liganden auf ihre Effizienz in asymmetrischen Reaktionen zu testen. Dementsprechend wurden die von uns synthetisierten spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden auch in der Pd-vermittelten Addition von Phenylboronsäure (**107**) an 3-Methyl-2-cyclohexenon (**106**) zu 3-Methyl-3-phenylcyclohexanon (**108**) eingesetzt. Exemplarisch wurde zunächst der β -D-fructo-konfigurierte **PyOx**-Ligand **84b** eingesetzt um die optimalen Reaktionsbedingungen zu evaluieren. Das Additionsprodukt **108** konnte durch chromatographische Aufreinigung an Kieselgel isoliert werden und dessen Enantiomerenreinheit *via* GC mit chiralem Trägermaterial ermittelt werden.



Die absolute Konfiguration von **108** wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten ermittelt.^[62] Diese wurde in der Literatur durch Korrelation *via* Derivatisierung zu (*R*)-1,2,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methylinden-4-on^[190] und anschliessendem Vergleich mit dem Naturstoff Axamid-4^[191] bestimmt. Dessen absolute Struktur konnte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse und Zirkulardichroismus-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden.^[192] So gehört ein negativer Drehwert zum (*R*)-Enantiomer von **108**, während ein positiver Drehwert dem (*S*)-Enantiomer zugeordnet werden kann. Tabelle 12 fasst

die Ergebnisse der Pd-katalysierten Addition von Phenylboronsäure (**107**) an 3-Methyl-2-cyclohexenon (**106**) mit Ligand **84b** zusammen.

Tabelle 12: Palladium-katalysierte Addition von Phenylboronsäure (**107**) an 3-Methyl-2-cyclohexenon (**106**) mit Ligand **84b** bzw. dem entsprechenden Dichlorpalladium-Komplex **104b**.

Eintrag	Ligand	Pd ^{II} -Salz	Lösemittel	Additiv	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	84b	Pd(tfa) ₂	DCE	H ₂ O	6%	52% (<i>S</i>)
2	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	H ₂ O	1%	49% (<i>S</i>)
3	84b	Pd(tfa) ₂	THF	H ₂ O	3%	26% (<i>S</i>)
4	84b	Pd(tfa) ₂	MeCN	H ₂ O	1%	5% (<i>S</i>)
5	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	<i>t</i> BuOH	2%	78% (<i>S</i>)
6	84b	Pd(tfa) ₂	<i>t</i> BuOH	-	2%	54% (<i>S</i>)
7	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	-	6%	83% (<i>S</i>)
8			Aceton	-	-	n.b.
9			Aceton/H ₂ O	AgSbF ₆	5%	23% (<i>S</i>)
10			MeOH/H ₂ O	AgSbF ₆	5%	23% (<i>S</i>)
11	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	PBS	-	n.b.
12	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	NEt ₃	-	n.b.
13	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	DIPEA	-	n.b.
14 ^[c]	84b	Pd(tfa) ₂	DCE	H ₂ O	-	n.b.
15 ^[c]	84b	Pd(tfa) ₂	Aceton	H ₂ O	-	n.b.
16 ^[c]	84b	Pd(tfa) ₂	THF	NaOH _(aq)	-	n.b.

^[a] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. ^[b] Bestimmung durch chirale GC. Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten^[62] ermittelt. ^[c] PhB(pin) anstatt PhB(OH)₂ verwendet.

Die Pd-katalysierte Addition wurde in Gegenwart von 7 mol% des entsprechenden spiro-Oxazolin-Liganden **84b** und 5 mol% Palladium(II)-trifluoracetat durchgeführt. Zusätzlich wurden 5 äq. H₂O zugegeben um eine Protonierung der Carbopalladium-Spezies (siehe Reaktionsmechanismus, Kapitel 2.4.2) zu gewährleisten. Die präparative Ausbeute des Additionsprodukts (*S*)-**108**, welches unter Verwendung von Ligand **84b** erhalten wurde, war mit 6% sehr schlecht (Tabelle 12, Eintrag 1). Auch durch Variation des Lösungsmittels konnte keine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden (Tabelle 12, Einträge 2,3 und 4). Dennoch

konnte in allen Fällen eine chirale Induktion des Liganden in das Substrat detektiert werden (bis zu 52% *ee*), auch wenn diese aufgrund der niedrigen erzielten Ausbeuten kaum an Aussagekraft besitzt. Eine Veränderung der Protonenquelle zu *tert*-Butanol (Tabelle 12, Einträge 5 und 6), oder gar die Entfernung einer externen Protonenquelle (Tabelle 12, Eintrag 7) konnten die Ausbeute nicht steigern, erhöhten jedoch die Enantioselektivität der Reaktion (bis zu 83% *ee*).

Eine Bildung des Additionsprodukts **108** konnte beim Einsatz des isolierten Dichlorpalladium(II)-Komplexes **104b** ohne Additiv nicht beobachtet werden (Tabelle 12, Eintrag 8). Durch *in situ* Dehalogenierung mittels Zusatz von Silberhexafluoroantimonat(V) konnte **108** in 5% Ausbeute und 23% *ee* erhalten werden (Tabelle 12, Einträge 9 und 10).

Da sich während allen Reaktionen bereits nach 2 Stunden Pd⁰ in Form eines schwarzen Niederschlags aus der Lösung abschied, vermuteten wir zunächst als Grund für die schlechten Ausbeuten eine unzureichende Stabilität des *in situ* gebildeten Palladium-Kohlenhydrat-Komplexes gegenüber den vorherrschenden Reaktionsbedingungen. Um diese Vermutung näher zu untersuchen, wurde die Komplexbildung zwischen **84b** und Pd(tfa)₂ in Aceton-*d*₆ mittels NMR-Spektroskopie über 120 h verfolgt (Abbildung 66).

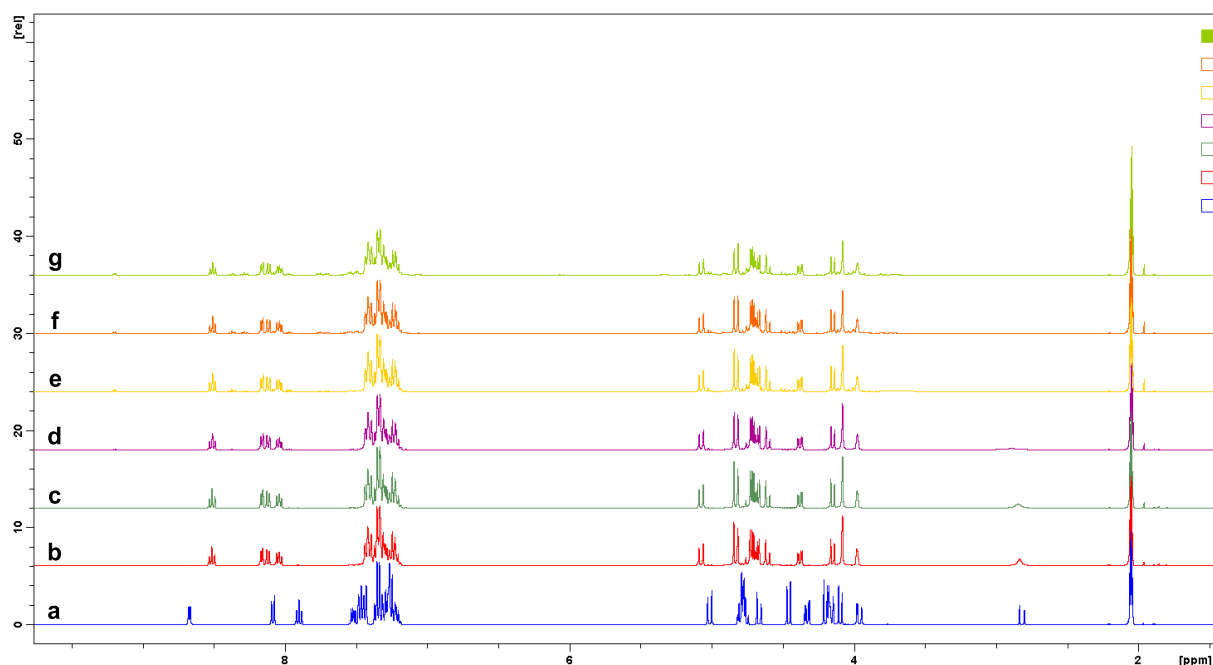
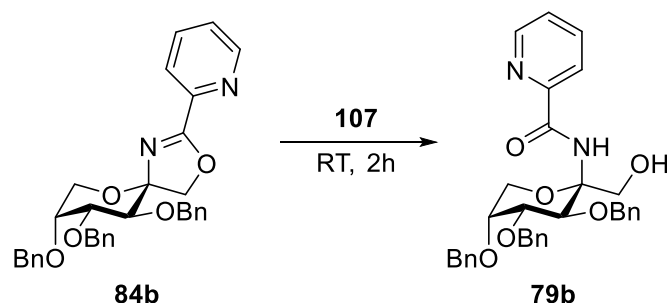


Abbildung 66: Stabilitätsuntersuchung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie von Ligand **84b** in Anwesenheit von Pd(tfa)₂ in Aceton-*d*₆. (a) ohne Metallsalz und mit 1 äq. Pd(tfa)₂ nach (b) 30 min, (c) 2 h, (d) 4 h, (e) 20 h, (f) 48 h und (g) 120 h.

Wie aus Abbildung 66 ersichtlich wird, ist der Ligand **84b** bereits nach 30 min vollständig komplexiert. So sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vor allem die Protonen im Bereich zwischen 3.80-5.30 ppm, die dem Kohlenhydratgerüst zugeordnet werden können, deutlich tieffeldverschoben. Der entstandene Metallkomplex liegt auch noch nach 120 h in fast unveränderter Form vor, was uns zu dem Schluss bringt, dass die Kohlenhydrat-Metallverbindung nicht durch das Lösungsmittel oder durch das Metallsalz selbst zersetzt wird.

Dementsprechend sollte sich der Metallkomplex also bei Zugabe des Substrats (**106**) oder des Reagenzes (**107**) zersetzen müssen. Tatsächlich wurde nach Zugabe von nur 2 äq. Phenylboronsäure (**107**) bereits nach 2 h die Entstehung von Pd^0 beobachtet und eine fast vollständige Zersetzung des Metallkomplexes detektiert. Da während der asymmetrischen Katalyse das Verhältnis von Boronsäure zu Ligand annähernd 30:1 ist (bei Einsatz von 7 mol% Ligand und 2 äq. PhB(OH)_2 jeweils im Verhältnis zum Enon), wird klar warum die Reaktion bereits nach wenigen Stunden abbricht und kein weiteres Additionsprodukt mehr bildet. Um Maßnahmen gegen die schnelle Zersetzung entwickeln zu können, mussten zunächst die Zersetzungsprodukte näher untersucht werden. Hierzu wurde der spiro-Oxazolin Ligand **84b** mit Phenylboronsäure (**107**) umgesetzt.



Dabei bildete sich bereits nach 2 h durch Öffnung des Oxazolinrings das Fructosylamid **79b**. Phenylboronsäure (**107**) mit einem pK_s von 8.9 scheint also sauer genug zu sein um das Ligandengerüst bzw. während der asymmetrischen Katalyse den Metall-Ligand-Komplex zu zersetzen.

Um den pH-Wert während der konjugierten Addition also möglichst konstant im neutralen Bereich zu halten, wurde die Reaktion in einer acetonischen Phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS) durchgeführt (Tabelle 12, Eintrag 11). Dadurch wurde der Metall-Kohlenhydratkomplex nicht mehr zersetzt, jedoch die konjugierte Addition durch die anorganischen Salze vollständig inhibiert. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Stoltz *et al.* gemacht. Nach Zugabe von 30 mol% NaCl zur Reaktionslösung konnten nur noch Spuren des Additionsprodukts **108**

erhalten werden.^[193] Auch durch eine Zugabe verschiedener organischer Aminbasen wie NEt_3 oder DIPEA konnte die Ausbeute an **108** nicht erhöht werden (Tabelle 12, Einträge 12 und 13).

Der Einsatz von Phenylboronsäurepinakolester an Stelle von Phenylboronsäure (**107**) unterband die Zersetzung der Kohlenhydrat-Metallverbindung. Leider konnte hier jedoch auch keine Umsetzung zum Additionsprodukt **108** detektiert werden (Tabelle 12, Einträge 14, 15 und 16). Stattdessen konnten nach 72 h lediglich die Edukte wieder reisoliert werden.

Die Verwendung anderer spiro-Oxazolin-Liganden (**84a**, **98a** oder **98b**) in der konjugierten Addition von Phenylboronsäure (**107**) an 3-Methyl-2-cyclohexanon (**106**) lieferten die gleichen Resultate, die hier exemplarisch für Ligand **84b** beschrieben wurden. In allen Fällen zersetzte sich der entsprechende Ligand aufgrund der Boronsäure **107** bereits nach wenigen Stunden und bildete das Additionsprodukt **108** nur in Spuren. Möglicherweise könnte durch den Einsatz anderer Organobor-Verbindungen, wie z.B. reaktiverer Boronsäurecatecholester, MIDA-Boronate oder Boronsäure-*N*-phenyldiethanolaminester in denen keine freie Boronsäurefunktion vorliegt, die Ausbeute des Additionsprodukts gesteigert werden.

PALLADIUM(II)-KATALYSIERTE ALLYLISCHE SUBSTITUTION

Die in Kapitel 3.3.1 beschriebenen spiro-verknüpften **PyOx**-Liganden **84a/84b** und **98a/98b** wurden auch in der Pd-katalysierten Alkylierung von racemischem 1,3-Diphenylallylacetat (*rac*-**71**) mit Dimethylmalonat (**72**) eingesetzt. Dabei entstand das Alkylierungsprodukt **73**, welches durch säulenchromatographische Aufreinigung isoliert und dessen Enantiomerenreinheit *via* HPLC bestimmt wurde. Tabelle 13 fasst die Ergebnisse der allylischen Alkylierung unter Verwendung der eingesetzten spiro-Oxazolin Liganden zusammen.

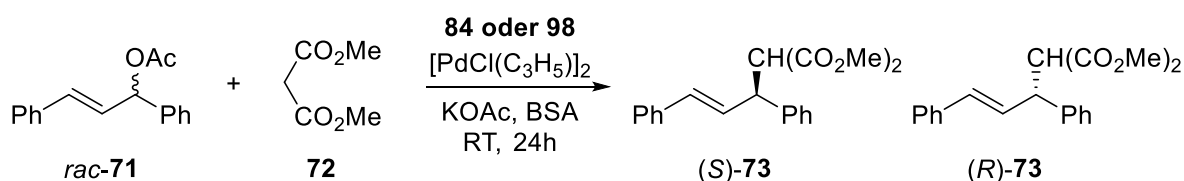


Tabelle 13: Pd-katalysierte allylische Alkylierung mit spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden.

Eintrag	Ligand	$[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$	Lösemittel	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	84a	5 mol%	DCM	74%	67% (<i>R</i>)
2	84b	5 mol%	DCM	80%	9% (<i>R</i>)
3	84a	5 mol%	Toluol	68%	76% (<i>R</i>)
4	84a	5 mol%	MeCN	80%	59% (<i>R</i>)
5 ^[c]	84a	5 mol%	DCM	80%	71% (<i>R</i>)
6 ^[c]	84a	5 mol%	Toluol	62%	88% (<i>R</i>)
7 ^[d]	84a	5 mol%	Toluol	43%	93% (<i>R</i>)
8 ^[c]	84a	2.5 mol%	Toluol	37%	91% (<i>R</i>)
9 ^[c]	84a	10 mol%	Toluol	37%	91% (<i>R</i>)
10	98a	5 mol%	Toluol	Spuren	n.b.
11	98a	5 mol%	DCM	Spuren	n.b.
12 ^[e]	98a	5 mol%	DCE	43%	59% (<i>S</i>)
13	98b	5 mol%	Toluol	56%	9% (<i>S</i>)

^[a] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. ^[b] Bestimmung durch chirale HPLC. Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten^[170] ermittelt. ^[c] T = 0 °C. ^[d] T = -20 °C. ^[e] T = 50 °C.

Die allylische Substitution wurde zunächst in Gegenwart von 5 mol% $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ und 11 mol% des entsprechenden Liganden durchgeführt. Die beiden anomeren *D-fructo*-konfigurierten Liganden **84a** und **84b** lieferten das Substitutionsprodukt **73** mit einer Ausbeute

zwischen 74-80% (Tabelle 13, Einträge 1 und 2). Dabei lieferte das α -Anomer **84a** das Produkt (*R*)-**73** in einer deutlich höheren Enantiomerenreinheit (67% *ee*) als das entsprechende β -Anomer **84b** (9% *ee*).

Um den Einfluss verschiedener Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen auf die allylische Substitution näher zu untersuchen, wurden weitere Untersuchungen mit dem selektiveren Liganden **84a** durchgeführt. So konnte die Selektivität der Reaktion unter Verwendung von Toluol anstatt von DCM als Lösungsmittel auf 76% *ee* gesteigert werden (Tabelle 13, Eintrag 3), während das Alkylierungsprodukt (*R*)-**73** in Acetonitril nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 59% *ee* erhalten werden konnte (Tabelle 13, Eintrag 4). Auch eine Verringerung der Reaktionstemperatur wirkte sich positiv auf die Stereoselektivität aus (Tabelle 13, Einträge 5, 6 und 7). So konnte bei einer Temperaturniedrigung auf -20 °C die Enantiomerenreinheit von (*R*)-**73** auf bis zu 93% *ee* gesteigert werden. Eine Veränderung der Katalysatorkonzentration auf 2.5 mol% respektive 10 mol% hatte keine signifikante Auswirkungen auf Ausbeute und Selektivität (Tabelle 13, Einträge 8 und 9).

Interessanterweise konnte bei dem entsprechenden *D-psico*-konfigurierten Liganden **98a** unter den gleichen Bedingungen (Toluol oder DCM, RT, 5 mol% Pd), die bei dem *D-fructo*-PyOx Liganden **84a** zum Alkylierungsprodukt **73** führten, kaum Umsatz detektiert werden (Tabelle 13, Einträge 10 und 11). Zu unserer Überraschung war Ligand **98a** jedoch bei 50 °C in 1,2-Dichlorethan aktiv und lieferte das andere Enantiomer (*S*)-**73** mit einem Enantiomerenüberschuss von 59% *ee* (Tabelle 13, Eintrag 12). Der β -konfigurierte *D-psico*-PyOx-Ligand **98b** zeigte, ähnlich wie im Fall des β -*D-fructo*-konfigurierten Liganden **84b**, deutlich geringere Stereoselektivitäten und lieferte das Alkylierungsprodukt (*S*)-**73** lediglich mit einem Enantiomerenüberschuss von 9% *ee* (Tabelle 13, Eintrag 13).

So können je nach eingesetztem spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden (**84a** oder **98a**) unterschiedliche Stereoselektivitäten während der allylischen Alkylierung von *rac*-**71** erzeugt werden. Damit sind beide Enantiomere des Alkylierungsprodukts **73** zugänglich.

Der enantio-diskriminierende Schritt in der allylischen Alkylierung ist, wie bereits in Kapitel 2.4.3 und 3.2.3 angesprochen, der nucleophile Angriff des Dimethylmalonats (**72**) auf den η^3 -Allyl-Palladium-Komplex. Dementsprechend kann die gefundene Stereoselektivität mit einem Modell des Übergangszustandes erklärt werden (Abbildung 67). Auch bei den spiro-

verknüpften, C_1 -symmetrischen Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden (**84a/84b** und **98a/98b**) können im Allylkomples *exo*- und *endo*-Diastereomere unterschieden werden, welche einem schnellen η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierungsgleichgewicht unterliegen. Dies führt zu vier möglichen Reaktionspfaden, von denen jedoch nur zwei die experimentell bestimmte Stereoselektivität korrekt beschreiben. In Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen an ähnlichen **PyOx**-Liganden die bei allylischen Substitutionen eingesetzt wurden, erfolgt der nucleophile Angriff höchstwahrscheinlich auf den Allylterminus, der sich in *trans*-Stellung zum Oxazolinring befindet. ^[174] Greift das Nucleophil also im *D-fructo*-konfigurierten *endo*-Diastereomer (**ÜZ_{endo}-84a**) den Allylterminus an, der sich in *trans*-Stellung zum Oxazolin-*N*-Atom befindet, entsteht (*S*)-**73**, was im Widerspruch zu unserer experimentell erhaltenen Stereoselektivität steht. Daher gehen wir davon aus, dass der Angriff auf das *exo*-Diastereomer (**ÜZ_{exo}-84a**) erfolgt, wodurch sich zunächst ein η^2 -Komplex ausbilden kann, welcher anschließend das gefundene Alkylierungsprodukt (*R*)-**73** liefert.

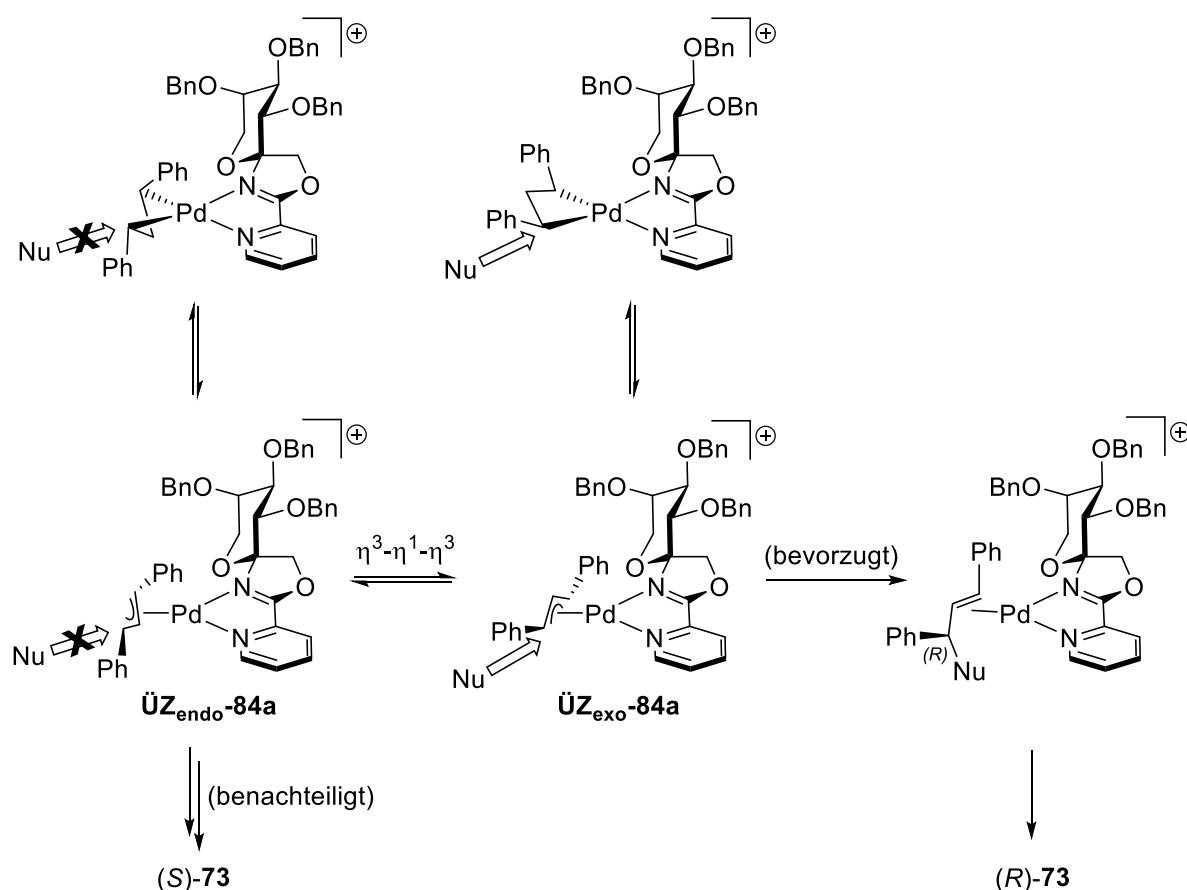


Abbildung 67: Vorgeschlagerener Übergangszustand zur beobachteten Stereoselektivität in der allylischen Alkylierung unter Verwendung des *D-fructo*-konfigurierten **PyOx**-Liganden **84a**. Nu = CH(CO₂Me)₂.

Im Falle des *D-psico*-**PyOx**-Liganden **98a** wurde ein Überschuss an (*S*)-Enantiomer gebildet. Dies führte uns zu der Vermutung, dass hier überwiegend der entsprechende *endo*-Komplex

($\ddot{U}Z_{\text{endo-98a}}$) vom Nucleophil angegriffen werden muss um daraus den η^2 -Komplex mit (*S*)-Konfiguration auszubilden (Abbildung 68). Obwohl bisher angenommen wurde, dass die *exo*-Komplexe thermodynamisch stabiler sind als die entsprechenden *endo*-Isomere, liegt im *D-psico*-konfigurierten Fall weniger vom *exo*-Komplex ($\ddot{U}Z_{\text{exo-98a}}$) vor. Dies ist auf repulsive Wechselwirkungen zwischen der *OBn*-Gruppe an C-3 des Kohlenhydratgerüsts und einem Phenylring des allylischen Substrats in $\ddot{U}Z_{\text{exo-98a}}$ zurückzuführen, welche so im *endo*-Diastereomer ($\ddot{U}Z_{\text{endo-98a}}$) nicht existieren. Diese Vermutung erklärt auch unsere Beobachtung, dass der *D-psico*-**PyOx**-Ligand **98a** erst bei höheren Temperaturen den *endo*-Komplex ($\ddot{U}Z_{\text{endo-98a}}$) ausbilden kann, was in einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit und einer niedrigeren Enantioselektivität im Vergleich zu **84a** resultiert.

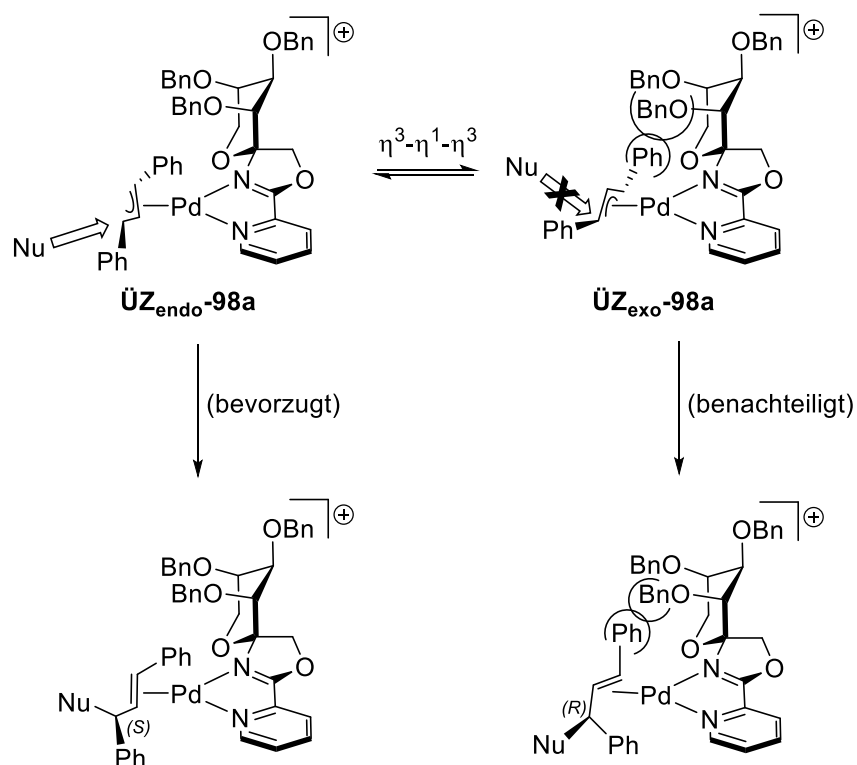
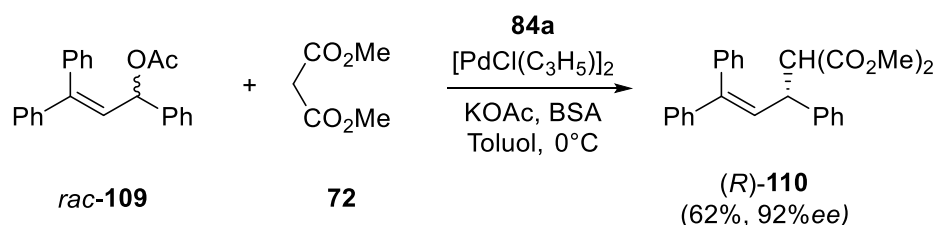


Abbildung 68: Vorgeschlagener Übergangszustand zur beobachteten Stereoselektivität in der allylischen Alkylierung unter Verwendung des *D-psico*-konfigurierten **PyOx**-Liganden **98a**. Nu = CH(CO₂Me)₂.

Anschließend wurde die Substratbreite der Pd-katalysierten allylischen Substitution unter Verwendung der spiro-verknüpften Oxazolin-Liganden auf sterisch anspruchsvollere, unsymmetrische Allylsysteme, cyclische Verbindungen und unterschiedliche Nucleophile ausgeweitet. Alle Untersuchungen zur Substratbreite wurden mit dem *D-fructo*-konfigurierten **PyOx**-Liganden **84a** durchgeführt, da dieser bisher die besten Ergebnisse in der allylischen Alkylierung bezüglich der Enantioselektivität (bis zu 93% *ee*) zeigte.

So lieferte die Pd-katalysierte Alkylierung von racemischen 1,3,3-Triphenylallylacetat^[194] (*rac*-**109**), welches leicht durch Grignard-Reaktion aus β -Phenylzimaldehyd und anschließender Acetylierung hergestellt werden konnte, mit Dimethylmalonat (**72**) das Alkylierungsprodukt (*R*)-**110** in 62% Ausbeute und in einer Enantiomerenreinheit von 92% *ee*.



Die absolute Konfiguration von **110** wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten bestimmt.^[195] Die absolute Konfiguration wurde in der Literatur durch Derivatisierung von (*S*)-**110** zu (*S*)-2-Phenylsuccinat eindeutig bestimmt.^[194] So dreht das (*S*)-Enantiomer das linear polarisierte Licht gegen den Uhrzeigersinn (negativer Drehwert), während das (*R*)-Enantiomer das linear polarisierte Licht mit dem Uhrzeigersinn (positiver Drehwert) dreht. Da wir unter Verwendung von Ligand **84a** in der allylischen Substitution einen positiven Drehwert für Verbindung **110** erhielten, schließen wir auf die Bildung des (*R*)-Enantiomers. Abbildung 69 zeigt den angenommenen Übergangszustand der allylischen Alkylierung von *rac*-**109**, welcher zum experimentell gefundenen Enantiomer führt.

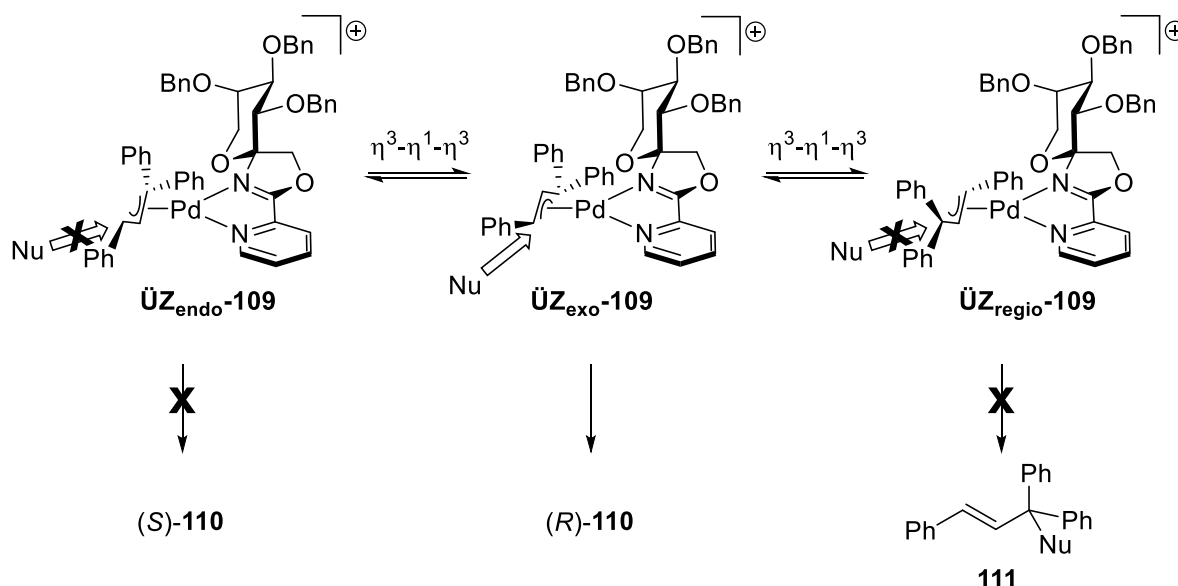
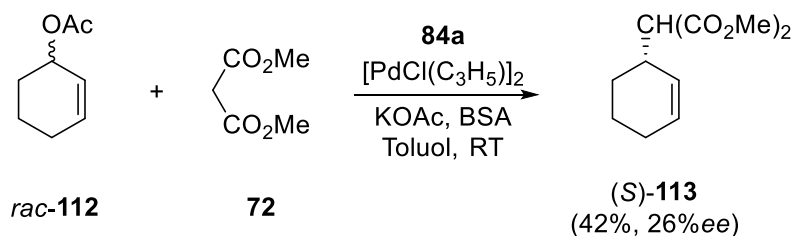


Abbildung 69: Vorgeschlagener Übergangszustand zur experimentell gefundenen Stereoselektivität in der allylischen Alkylierung von *rac*-**109**. Nu = CH(CO₂Me)₂.

Die Bildung des achiralen Regioisomers **111** des Substitutionsprodukts **110** wurde beim Einsatz von **PyOx**-Ligand **84a** nicht beobachtet. Dies bestätigt unsere bisherigen Annahmen, dass im

D-*fructo*-konfigurierten Liganden **84a** der *exo*-Palladiumkomplex ($\ddot{U}Z_{exo}$ -**109**) das bevorzugte Diastereomer ist auf dessen in *trans*-Stellung zum Oxazolin-N-Atom stehenden Allylterminus der nucleophile Angriff stattfindet.

Um herauszufinden ob der spiro-verknüpfte Kohlenhydrat-Oxazolin-Ligand **84a** auch in cyclischen Substraten selektive Produktbildung aufweist, wurde Cyclohexenylallylacetat^[196] (*rac*-**112**) in der allylischen Substitution eingesetzt. Dieses konnte durch Acetylierung von 2-Cyclohexen-1-ol mit Acetanhydrid und anschließender Kugelrohrdestillation erhalten werden. Die allylische Substitution von *rac*-**112** mit Dimethylmalonat (**72**) ergab das Alkylierungsprodukt (*S*)-**113** mit 42% Ausbeute und in einer Enantiomerenreinheit von 26% *ee*.



Auch hier wurde die absolute Konfiguration von **113** durch Vergleich mit Literaturwerten ermittelt.^[197] Diese beruhen auf Korrelation *via* Derivatisierung zu (3*R*,3*aS*,7*aR*)-3,6-Dimethyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydro-3*H*-benzofuran-2-on^[198] und anschließendem Vergleich mit dem Naturstoff Weinlacton.^[199] Dementsprechend besitzt das (*S*)-Enantiomer von Verbindung **113** einen negativen spezifischen Drehwert, während das (*R*)-Enantiomer einen positiven Wert aufweist. Unter Verwendung von Ligand **84a** wurde für das Alkylierungsprodukt **113** ein negativer Drehwert gemessen, sodass ein Überschuss an (*S*)-Enantiomer vorliegen muss. Die Enantioselektivität, welche durch **84a** induziert wird, ist bei dem cyclischen Substrat **113** (26% *ee*) niedriger als bei den acyclischen Systemen **73** (93% *ee*) und **110** (92% *ee*). Dies liegt höchstwahrscheinlich an den unterschiedlichen sterischen Wechselwirkungen, die zwischen den cyclischen respektive acyclischen Substraten und dem Kohlenhydrat-Metallkomplex im Übergangszustand auftreten. So nimmt ein acyclisches, sterisch anspruchsvolles Substrat eine andere Konfiguration als ein entsprechendes cyclisches System ein (Abbildung 70).^[200]

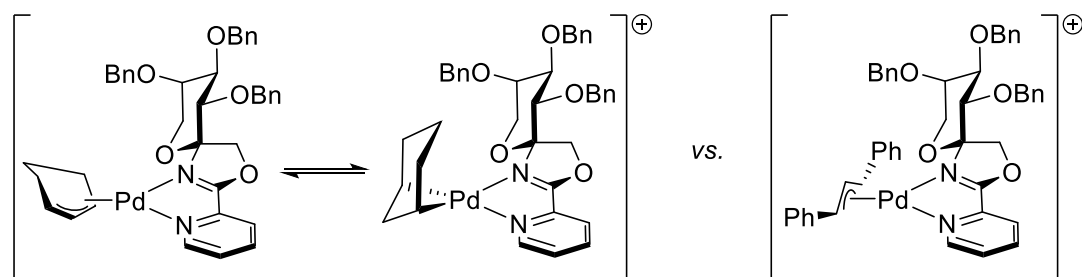
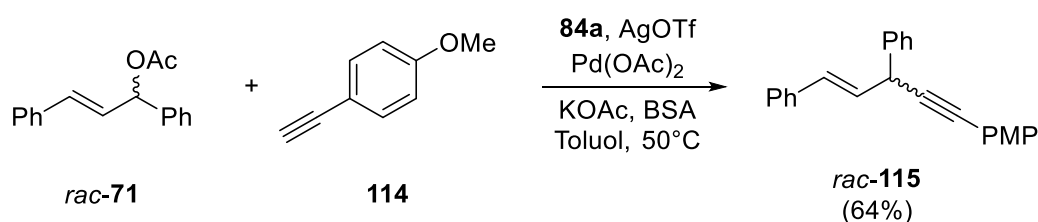


Abbildung 70: Unterschiedliche postulierte Raumerfüllung bei cyclischen und acyclischen Allylsubstraten.

Um also hohe Stereoselektivitäten in cyclischen und acyclischen Substraten generieren zu können, muss der chirale Ligand je nach Substrat unterschiedliche sterische Anforderungen erfüllen. Diese Behauptung wird durch Beobachtungen an literaturbekannten, ähnlichen Ligandensystemen gestützt. Chirale Liganden, die hohe Stereoselektivitäten in acyclischen allylischen Systemen induzieren, liefern bei cyclischen Substraten meist deutlich geringere Selektivitäten und *vice versa*.^[131]

Eine erst kürzlich veröffentlichte Variante der Pd-katalysierten allylischen Substitution benutzt terminale Alkinderivate als Nucleophile, die beim Angriff auf Allylacetate zu chiralen 1,4-Eninen führen.^[201] Diese bisher nur wenig beschriebene Reaktion verlief bisher nur unter Einsatz eines Ferrocen-artigen Phosphinliganden und zusätzlichem Silbertriflat als Cokatalysator. Im Verlauf unserer Untersuchungen zu allylischen Substitutionen konnten wir zeigen, dass der spiro-verknüpfte **PyOx**-Ligand **84a** ebenfalls ein aktiver Präkatalysator für die Alkinylierung ist. So lieferte die AgOTf/Pd(OAc)₂-katalysierte allylische Substitution von *rac*-**71** mit 4-Ethynylanisol (**114**) unter Verwendung von Ligand **84a** das 1,4-Enin **115**.



Das Alkinylierungsprodukt **115** wurde dabei mit einer Ausbeute von 64% in racemischer Form erhalten. Wir vermuten, dass die sterische Abschirmung von Ligand **84a** um das aktive Pd-Zentrum zu gering ist um einen Chiralitätstransfer zu induzieren. Im Gegensatz zu den bisher diskutierten Übergangszuständen mit weichen Nucleophilen ($pK_s < 25$) findet bei harten Nucleophilen ($pK_s > 25$), wie beispielsweise **114**, der enantio-diskriminierende Schritt während der reduktiven Eliminierung des an das Metallzentrum gebundenen Nucleophils statt (Abbildung 71).^[131]

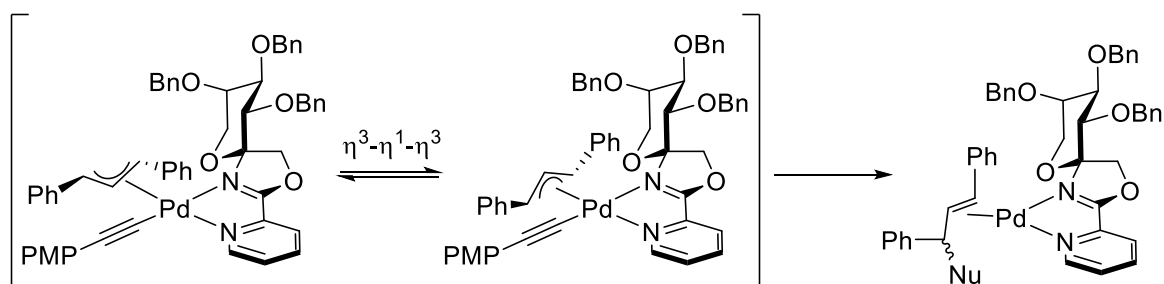


Abbildung 71: Vorgeschlagener Übergangszustand der allylischen Alkinylierung mit Ligand **84a**. Nu = C₂PMP.

Um bei diesem inner-sphere Mechanismus hohe Stereoselektivitäten zu erhalten wird vermutlich eine Ligandenarchitektur mit anderen sterischen und elektronischen Eigenschaften benötigt. Das Auffinden geeigneter Ligandenstrukturen für die asymmetrische Alkinylierung ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung. So beträgt die bislang am höchsten asymmetrisch synthetisierte Enantiomerenreinheit von **115** nur 27% *ee*.^[201]

KUPFER(I)-KATALYSIERTE ALKINYLIERUNG VON IMINEN

Schließlich wurden die spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden **84a** und **84b** auch in der Cu^I-katalysierten asymmetrischen Alkinylierung von *N*-Benzylidenanilin (**56**) mit Phenylacetylen (**57**) eingesetzt. Das optisch aktive Propargylamin **58** konnte dabei in Ausbeuten zwischen 74-78% erhalten werden. Beide *D-fructo*-konfigurierten Liganden reicherten das entsprechende (*S*)-Enantiomer von **58** in Überschüssen von 16% *ee* bzw. 38% *ee* an (Tabelle 14).

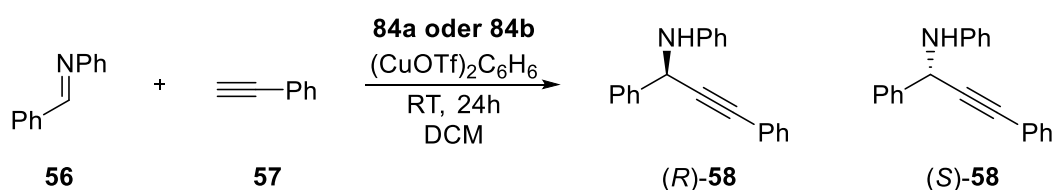


Tabelle 14: Zusammenfassung der Cu^I-katalysierten asymmetrischen Alkinylierung von *N*-Benzylidenanilin mit spiro-verknüpften *D-fructo*-PyOx Liganden.

Eintrag	Ligand	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	84a	74%	16% (<i>S</i>)
2	84b	78%	38% (<i>S</i>)

^[a] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. ^[b] Bestimmung durch chirale HPLC. Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der optischen Rotation mit Literaturwerten^[163] ermittelt.

Die hier erzielten niedrigen Stereoselektivitäten lassen sich auf die unzureichende sterische Abschirmung der C_1 -symmetrischen **PyOx**-Liganden im Übergangszustand der Alkinylierung zurückführen. Die Vermutung liegt nahe, dass, vor allem im Zusammenhang mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.1.3, die Reaktion unter Verwendung von Liganden mit C_2 -Symmetrie deutlich selektiver ablaufen sollte. Eine Konsequenz der Liganden mit C_2 -Drehachse ist, dass diese zwei äquivalent abgeschirmte Seiten besitzen, welche die Anzahl möglicher Reaktionspfade im Gegensatz zu C_1 -symmetrischen Liganden deutlich einschränken. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese Versuche allerdings nicht mehr durchgeführt.

4 EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Zur Isolierung und Charakterisierung der Verbindungen wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

Analytische Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien der Firma Macherey & Nagel eingesetzt. Die Detektion erfolgte entweder durch Veraschen nach Besprühen mit ethanolischer Schwefelsäurelösung (5%ig), durch Färbung mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung, durch Färbung mit Molybdänblaulösung oder durch Fluoreszenzlöschung mit UV-Licht (254 nm).

Präparative Säulenchromatographie

Zur präparativen Auftrennung wurden Glassäulen verschiedener Größen mit Kieselgel (0.032–0.063 mm) der Firma Macherey & Nagel gepackt. Die Lösungsmittel Ethylacetat, Petrolether, Toluol und Chloroform, *n*-Hexan, Aceton und DCM waren von technischer Qualität und wurden vor der Benutzung destilliert. Die verwendeten Lösungsmittelgemische werden in den jeweiligen Arbeitsvorschriften angegeben.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät der Firma Büchi, Modell Melting Point M-560, bestimmt.

Polarimetrie

Die Bestimmung der spezifischen Drehwerte erfolgte durch ein Polarimeter der Firma Perkin-Elmer, Modell 341, mit einer 10 cm Glasküvette bei 20 °C und einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe).

Massenspektrometrie

FAB-Spektren wurden mit einem MAT TSQ 70 Massenspektrometer der Firma Finnigan aufgenommen. Zur Ionisierung wurden Xenonatome verwendet. Als Matrix diente 3-

Nitrobenzylalkohol. ESI-Massenspektren wurden mit einem Bruker Daltonics ESQUIRE 3000 Plus Massenspektrometer aufgenommen. MALDI-TOF-Spektren wurden auf einem Bruker Autoflex II gemessen. Als Matrizen wurden 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) oder *trans*-2-[3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malodinitril (DCTB) verwendet. Hochauflösende Massenspektren wurden mit einem Bruker Daltonics APEX II (FT-ICR) oder einem Bruker Daltonics MAXIS 4G (ESI-TOF) Massenspektrometer aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte jeweils durch Elektronensprayionisation.

Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an einem Bruker Avance 400 ausgestattet mit einem 5 mm ATM Probenkopf bei 400.1 MHz (^1H), 100.1 MHz (^{13}C) aufgenommen. ^{19}F -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AMX 400 (376.5 MHz) gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm relativ zum internen Standard Tetramethylsilan (^1H und ^{13}C) oder CFCl_3 (^{19}F), die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Als Referenzstandard in den ^1H -Spektren dienen die Restsignale der undeuterten Lösungsmittelanteile von CDCl_3 (7.26 ppm), Aceton- d_6 (2.05 ppm), CD_3CN (1.94 ppm), CD_3OD (3.31 ppm), D_2O (4.79 ppm) und $\text{DMSO-}d_6$ (2.50 ppm). Als Standard in den ^{13}C -Spektren dienen die Lösungsmittelsignale von CDCl_3 (77.16 ppm), Aceton- d_6 (29.84 ppm), CD_3CN (1.32 ppm), CD_3OD (49.00 ppm) und $\text{DMSO-}d_6$ (39.52 ppm).^[202] Die ^1H -NMR-Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Die ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt. Die Signalzuordnung erfolgte durch Aufnahme von DEPT- und Korrelationsspektren (H,H-COSY, HSQC, HMBC, NOESY). Die Multiplizitäten wurden mit den folgenden Abkürzungen bezeichnet:

s	Singulett
bs	breites Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quartett
sext	Sextett
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
dt	Dublett vom Triplett
td	Triplett vom Duplett
m	Multipllett

Verbrennungsanalysen

Die Elementaranalysen wurden auf einem Gerät der Firma HEKAtech GmbH, Modell Euro EA 3000, durchgeführt.

Chirale Gaschromatographie

Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse wurde ein Gaschromatograph 5890 der Firma Hewlett Packard verwendet. Als Trägergas wurde H₂ benutzt, welches mit 120 kPa injiziert wurde (Injektortemperatur 280 °C). Als stationäre Phase wurde eine MEGA-DEX DET-BETA Säule verwendet, welche bei einer Temperatur von 160 °C betrieben wurde (Länge 25 m; Innendurchmesser 0.25 mm; Filmdicke 0.25 µm). Die Detektion erfolgte durch einen Flammenionisationsdetektor bei 250 °C. Als interner Standard wurde Hexadecan verwendet.

Chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgte auf einer Sykam S 1121 HPLC. Als chirale stationäre Phase wurde eine Reprosil-NR Säule (8 µm, 150 × 4.6 mm) der Firma Dr. Maisch GmbH verwendet.

Röntgenkristallstrukturanalyse

Einkristalldaten wurden auf einem Bruker SMART APEX II DUO Diffraktometer mit einer Cu K_α Strahlung ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) oder einer Mo K_α Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) aufgenommen. Absorptionseffekte wurden mithilfe von SADABS korrigiert.^[203] Zur Strukturbestimmung und -verfeinerung wurden die Programme SHELXS und SHELXL verwendet.^[204]

Arbeitsmethoden, Lösungsmittel und Reagentien

Alle Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, unter Wasser- und Sauerstoffausschluss mittels üblicher Schlenktechnik in einer Stickstoff-Schutzatmosphäre in trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden (Et₂O, *n*-Pentan, *n*-Hexan, THF, Toluol: Na/Benzophenon; Aceton, DCE, DCM, DMF: P₂O₅; MeOH: Mg/I₂; DIPA, Et₂NH, NEt₃, Pyridin: KOH) getrocknet, destilliert und unter einer Stickstoff-Atmosphäre über Molekularsieb 3 Å gelagert. Sämtliche Reagentien und Lösungsmittel wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder von den folgenden Firmen bezogen: ABCR Chemicals, Acros Organics, Alfa Aesar, Applichem,

Carbolution, Fluka, Glycon Biochemicals, Merck, Sigma Aldrich, STREM Chemicals, TCI Europe. Bei den angegebenen Ausbeuten handelt es sich um isolierte Ausbeuten nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie, Destillation oder Kristallisation. Alle Reaktionen wurden in doppelter oder dreifacher Ausführung durchgeführt.

4.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

AAV 1: Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition

In eine Lösung aus dem Glycosylazid (1 mmol für Alkine **18-20**; 2 mmol für Alkin **21**) in *t*-BuOH-H₂O (100 mL, 4:1) und der Alkin Komponente (1 mmol) gibt man eine Katalysatorlösung bestehend aus CuSO₄ · H₂O (50 mg, 0.2 mmol für **18-20**; 100 mg, 0.4 mmol für **21**) und Natriumascorbat (80 mg, 0.4 mmol für **18-20**; 160 mg, 0.8 mmol für **21**) in H₂O (5 mL). Die resultierende orange-rote Lösung wird bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz der Edukte gerührt (12-48 h). Anschließend wird mit H₂O (100 mL) verdünnt und dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M EDTA-Lösung und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufreingt oder umkristallisiert.

AAV 2: HBTU vermittelte Amidkupplung

Die zu kuppelnde Amin- oder Ammoniumkomponente (0.1 M) wird in trockenem DMF gelöst und unter Eisbadkühlung mit HOBt (1.5 äq.), DIPEA (1.5 äq. für freie Amine; 3 äq. für Ammoniumderivate), der entsprechenden Carbonsäure (1 äq.) und HBTU (1.5 äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird für weitere 2 h bei 0 °C gerührt, bevor man für 14 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0.5 M Zitronensäure, ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes an Kieselgel liefert das Amid.

AAV 3: Suzuki-artige Kreuzkupplung von 2-Benzylthio-2-oxazolinen mit Boronsäurederivaten

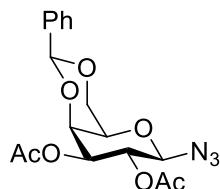
Zu einer 0.05 M Lösung des 2-Benzylthio-2-oxazolins in trockenem THF werden die Boronsäurekomponente (2.2 äq.), CuMeSal (2.2 äq.) und Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) gegeben und für 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach DC-Kontrolle wird die Reaktionsmischung mit ges. Na₂CO₃-

Lsg. verdünnt und dreimal mit je 20 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes an Kieselgel liefert das gekuppelte Produkt.

4.3 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 3.1

4.3.1 SYNTHESE DER GLYCOSYLAZIDE

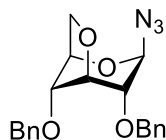
2,3-*O*-Acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosylazid (**11**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 2.5 g (8.5 mmol) 4,6-*O*-Benzyliden- β -D-galactopyranosylazid^[146] in 20 mL Pyridin werden 3.2 mL (33.8 mmol, 4 äq.) Ac₂O gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Anschließend wird mit 50 mL H₂O verdünnt und dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 1 M HCl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Umkristallisation des Rückstandes aus EtOH liefert **11** (2.6 g (6.9 mmol); 81%) als farblose Nadeln.

Smp. 157 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20} +16.8$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.38$ (PE-EtOAc, 1:1). IR (KBr): 3415, 2114 (N₃), 1750, 1638, 1617, 1455 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.51-7.37$ (m, 5H, Phenyl-H), 5.50 (s, 1H, Benzyliden-H), 5.35 (t, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, 1H, H-2), 4.97 (dd, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.58 (d, $J_{1,2} = 8.8$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (d, 1H, H-4), 4.34 (dd, $J_{6a,5} = 1.5$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.6$ Hz, 1H, H-6a), 4.05 (dd, $J_{6b,5} = 1.7$ Hz, 1H, H-6b), 3.61 (d, $J_{5,4} = 1.0$ Hz, 1H, H-5), 2.09, 2.07 (2s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.7, 169.4$ (C=O), 137.4, 129.3, 128.4, 126.4 (Phenyl-C), 101.2 (Benzyliden-C), 88.3 (C-1), 73.2 (C-4), 71.8 (C-3), 68.7 (C-6), 68.3 (C-5), 67.9 (C-2), 20.9, 20.8 (CH₃). MS (FAB): m/z (%) = 335.1 (100) [M-N₃]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₁₉N₃O₇ (377.4): C, 54.11; H, 5.08; N, 11.14; gef.: C, 54.10; H, 4.96; N, 10.79.

3,6-Anhydro-2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid (**12**)^[143]

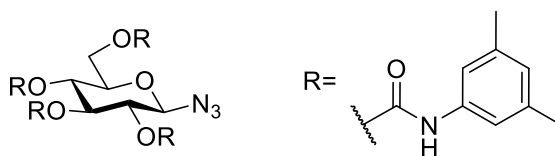


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 250 mg (0.70 mmol) 6-*O*-Tosyl- β -D-glucopyranosylazid (**17**) und 0.33 mL (2.8 mmol, 4 äq.) Benzylbromid in 10 mL DMF werden portionsweise 112 mg (2.8 mmol, 4 äq.) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl)

gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und für 14 h bei RT weiter gerührt. Danach wird mit 5 mL MeOH gequenchet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und erneut aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 45:1) liefert **12** (50 mg (0.14 mmol); 20%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ -53.8 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.74 (PE-EtOAc, 1:1). IR (Film): 2460, 2104 (N₃), 1730, 1607 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.35-7.30 (m, 10H, Phenyl-H), 5.42 (d, $J_{1,2}$ = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.75-4.59 (m, 4H, Benzyl-CH₂), 4.43 (t, $J_{5,6a}$ = 2.9 Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd, $J_{3,4}$ = 5.3 Hz, 1H, H-3), 4.01-3.98 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.88 (dd, $J_{6b,6a}$ = 10.4 Hz, 1H, H-6b), 3.52 (dd, $J_{2,3}$ = 1.7 Hz, 1H, H-2). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 137.6, 137.3, 128.6, 128.1, 128.1, 128.0 (C-arom.), 87.3 (C-1), 82.1 (C-2), 76.1 (C-4), 73.1 (C-5), 72.8, 72.6 (Benzyl-CH₂), 27.4 (C-3), 71.9 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₀H₂₁N₃O₄Na [M+Na]⁺: 390.142427; gef.: 390.142450.

2,3,4,6-Tetra-*O*-(3',5'-dimethylphenylcarbamoyl)- β -D-glucopyranosylazid (**13**)

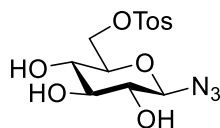


1.10 g (5.36 mmol) β -D-Glucopyranosylazid (**16**) gelöst in 11 mL Pyridin werden auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 3.32 mL (23.57 mmol, 4.4 äq.) 3,5-Dimethylphenylisocyanat versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird zunächst für 1 h bei 0 °C und danach für weitere 16 h bei RT gerührt. Ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle: PE-EtOAc, 1:1), wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol koevaporiert. Der leicht bräunliche Feststoff wird mit 30 °C warmen Et₂O mehrmals gewaschen und anschließend aus EtOH/Aceton (2:1) umkristallisiert, um **13** (3.06 g (3.85 mmol); 72%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

Smp. 205 °C (Zersetzung; EtOH/Aceton). $[\alpha]_D^{20}$ -16.3 (c 1.00, DMSO). R_f = 0.78 (PE-EtOAc, 5:1). IR (KBr): 3407, 3300, 3010, 2954, 2919, 2131 (N₃), 1715, 1615, 1547 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 9.70-9.59 (m, 4H, NH), 7.09-6.97 (m, 8H, Phenyl-H), 6.63-6.57 (m, 4H, Phenyl-H), 5.36 (t, $J_{3,4}$ = 9.7 Hz, 1H, H-3), 5.25 (d, $J_{1,2}$ = 8.9 Hz, 1H, H-1), 5.03 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H-4), 4.89 (t, $J_{2,3}$ = 9.4 Hz, 1H, H-2), 4.36 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-6a), 4.28-4.23 (m, 2H, H-5, H-6b), 2.19, 2.18, 2.14, 2.11 (CH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 153.0, 152.5, 152.1 (C=O), 138.9, 138.4, 137.7, 137.6, 137.6, 137.5, 124.5, 124.4, 124.1, 116.7, 116.2 (C-arom.), 86.7 (C-1), 73.9 (C-5), 72.4 (C-3), 71.0 (C-2), 68.6 (C-4), 62.2 (C-6), 21.1, 21.1, 21.0, 21.0 (CH₃).

HRMS-ESI: m/z ber. für $C_{42}H_{47}N_7O_9Na$ $[M+Na]^+$: 816.33275; gef.: 816.33290. Anal. ber. für $C_{42}H_{47}N_7O_9$ (793.9): C, 63.54; H, 5.97; N, 12.35; gef.: C, 63.17; H, 5.83; N, 12.45.

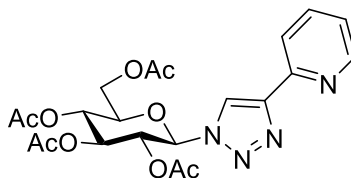
6-O-Tosyl- β -D-glucopyranosylazid (**17**)^[143]



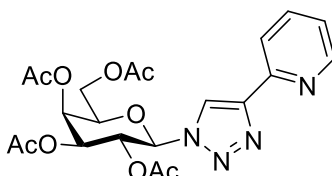
In eine Lösung aus 1.10 g (5.35 mmol) β -D-Glucopyranosylazid (**16**) in 25 mL Pyridin werden bei 0 °C 1.33 g (7.00 mmol, 1.3 äq.) *p*-Tosylchlorid gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird auf RT erwärmt und für 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit 30 mL H_2O verdünnt und dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 1 M HCl-Lsg., ges. $NaHCO_3$ -Lsg. und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Nachdem der Rückstand dreimal mit Toluol koevaporiert und säulenchromatographisch ($CHCl_3$:MeOH, 8:1) an Kieselgel aufgereinigt wurde, erhält man **17** (0.95 g (2.64 mmol); 49%) als farblosen Feststoff. Eine analytische Probe aus farblosen Nadeln konnte durch Umkristallisation aus *i*PrOH erhalten werden.

Smp. 145 °C (Zersetzung; *i*PrOH). $[\alpha]_D^{20}$ -22.1 (c 1.00, MeOH). R_f = 0.53 ($CHCl_3$:MeOH, 5:1). IR (KBr): 3363, 2930, 2222, 2119 (N_3), 1597 cm^{-1} . 1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.78-7.76 (m, 2H, Phenyl-H), 7.48-7.46 (m, 2H, Phenyl-H), 5.56 (d, $J_{OH,2}$ = 5.5 Hz, 1H, OH), 5.33 (d, $J_{OH,4}$ = 5.6 Hz, 1H, OH), 5.22 (d, $J_{OH,3}$ = 5.3 Hz, 1H, OH), 4.49 (d, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, 1H, H-1), 4.23 (dd, $J_{6a,5}$ = 1.8 Hz, $J_{6a,6b}$ = 10.8 Hz, 1H, H-6a), 4.06 (dd, $J_{6b,5}$ = 6.4 Hz, 1H, H-6b), 3.53-3.48 (m, 1H, H-5), 3.18-3.13 (m, 1H, H-3), 3.06-3.00 (m, 1H, H-4), 2.97-2.91 (m, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 145.0, 132.1, 130.2, 127.7 (C-arom.), 89.7 (C-1), 76.1 (C-3), 75.2 (C-5), 73.0 (C-2), 69.8 (C-6), 69.0 (C-4), 21.1 (CH_3). MS (ESI): m/z = 381.9 $[M+Na]^+$, 397.9 $[M+K]^+$. HRMS-ESI: m/z ber. für $C_{13}H_{17}N_3O_7SNa$ $[M+Na]^+$: 382.067942; gef.: 382.067761. Anal. ber. für $C_{13}H_{17}N_3O_7S$ (359.4): C, 43.45; H, 4.77; N, 11.69; S, 8.92; gef.: C, 43.54; H, 4.74; N, 11.81; S, 8.79.

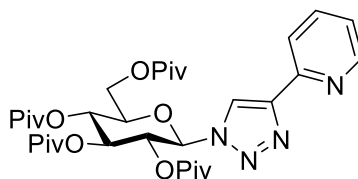
4.3.2 SYNTHESE DER PYRIDIN-TRIAZOL-LIGANDEN

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (22)^[157]

Nach AAV 1 wurden 373 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylazid (**1**) mit 101 μ L (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Umkristallisation aus EtOH liefert **22** (386 mg (0.81 mmol); 81%) als farblose Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[157]

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (23)^[158]

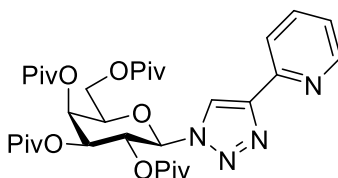
Nach AAV 1 wurden 373 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosylazid (**2**) mit 101 μ L (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Umkristallisation aus EtOH liefert **23** (286 mg (0.60 mmol); 60%) als farblose Nadeln. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[158]

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (24)^[112]

Nach AAV 1 wurden 542 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosylazid (**3**) mit 101 μ L (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Säulenchromatographische

Aufreinigung (PE-EtOAc, 2:1) an Kieselgel liefert **24** (613 mg (0.95 mmol); 95%) als farblosen, amorphen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[112]

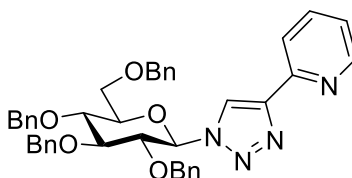
2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (25)^[159]



Nach AAV 1 wurden 542 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylazid (**4**) mit 101 μ L (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 5:2) an Kieselgel liefert **25** (550 mg (0.85 mmol); 85%) als farblose Kristalle.

Smp. 199 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -35.0 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.33 (PE-EtOAc, 5:2). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.32 (s, 1H, Triazol-H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Pyridin-H), 5.98 (d, $J_{1,2}$ = 9.1 Hz, 1H, H-1), 5.70 (t, $J_{2,3}$ = 10.1 Hz, 1H, H-2), 5.56 (s, 1H, H-4), 5.35 (dd, $J_{3,4}$ = 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.31 (br s, 1H, H-5), 4.11 (m, 2H, H-6a, H-6b), 1.31, 1.13, 1.10, 0.92 (4s, 36H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 178.0, 177.4, 176.9, 176.6 (C=O), 150.0, 149.8, 149.2, 137.2, 123.4, 120.7, 120.4 (C-arom.), 86.8 (C-1), 74.6 (C-5), 71.3 (C-3), 68.1 (C-2), 66.8 (C-4), 61.1 (C-6), 39.5, 39.1, 39.0 (Pivaloyl-C), 27.5, 27.3, 27.3, 27.0 (CH₃). MS (FAB): m/z (%) = 651.2 (100) [M+Li]⁺. Anal. ber. für C₃₃H₄₈N₄O₉ (644.8): C, 61.47; H, 7.50; N, 8.69; gef.: C, 61.23; H, 7.44; N, 8.71.

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (26)^[25]

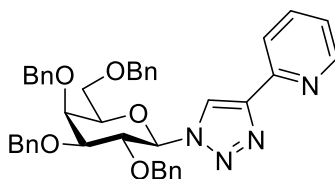


Nach AAV 1 wurden 566 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid (**5**) mit 101 μ L (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung

(PE-EtOAc, 3:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **26** (350 mg (0.52 mmol); 52%) als farblose Kristalle.

Smp. 165 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -39.3 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.11 (PE-EtOAc, 3:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.64 (m, 1H, Pyridin-H), 8.32 (s, 1H, Triazol-H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.80-7.84 (m, 1H, Pyridin-H), 7.37-7.10 (m, 19H, Phenyl-H, Pyridin-H), 7.03-7.01 (m, 2H, Phenyl-H), 5.71 (d, $J_{1,2}$ = 9.0 Hz, 1H, H-1), 4.99-4.90 (m, 3H, Benzyl-CH₂), 4.68-4.51 (m, 4H, Benzyl-CH₂), 4.19 (m, 1H, Benzyl-CH₂), 4.09 (t, $J_{2,3}$ = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.93-3.85 (m, 2H, H-3, H-4) 3.79-3.75 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 150.1, 149.6 (C-arom.), 148.7 (Triazol-C), 138.2, 137.9, 137.9, 137.0, 136.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 123.1, 121.3 (C-arom.), 120.5 (Triazol-C), 87.8 (C-1), 81.1 (C-2), 85.5, 78.2, 77.4 (C-3, C-4, C-5), 68.5 (C-6), 75.9, 75.3, 75.1, 73.7 (Benzyl-CH₂). HRMS-ESI: m/z ber. für C₄₁H₄₀N₄O₅Na [M+Na]⁺: 691.289092; gef.: 691.289110. Anal. ber. für C₄₁H₄₀N₄O₅ (668.8): C, 73.63; H, 6.03; N, 8.38; gef.: C, 73.63; H, 6.07; N, 8.49.

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl- β -D-galacto-pyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (**27**)^[159]

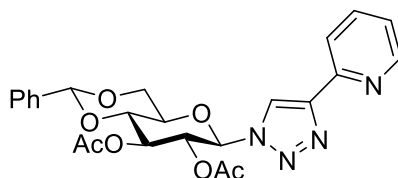


Nach AAV 1 wurden 566 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosylazid (**6**) mit 101 μ L (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 5:2) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **27** (580 mg (0.87 mmol); 87%) als farblose Kristalle.

Smp. 148 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -48.5 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.15 (PE-EtOAc, 5:2). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.60 (m, 1H, Pyridin-H), 8.31 (s, 1H, Triazol-H), 8.21 (m, 1H, Pyridin-H), 7.78 (dt, J = 1.8 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.39-7.03 (m, 21H, Phenyl-H, Pyridin-H), 5.71 (d, $J_{1,2}$ = 9.1 Hz, 1H, H-1), 5.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.79 (m, 2H, Benzyl-CH₂), 4.65 (m, 2H, Benzyl-CH₂), 4.45 (dd, J = 11.8 Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 4.38 (t, $J_{2,3}$ = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.08 (d, $J_{4,5}$ = 2.4 Hz, 1H, H-4), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.80 (dd, $J_{3,4}$ = 2.8 Hz, H-3), 3.63 (m, 2H, H-6a, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 150.4, 149.7, 148.8, 138.7, 138.2, 137.9, 137.4, 137.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 123.2, 121.0, 120.6 (C-arom.), 88.4 (C-1), 83.2 (C-3), 78.2 (C-2), 76.6 (C-5),

76.6, 75.1, 73.9 (Benzyl-CH₂), 73.6 (C-4), 73.1 (Benzyl-CH₂), 68.5 (C-6). HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₄₁H₄₀N₄O₅Na [M+Na]⁺: 691.289092; gef.: 691.289406.

2-[1'-(2'',3''-Di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (**28**)

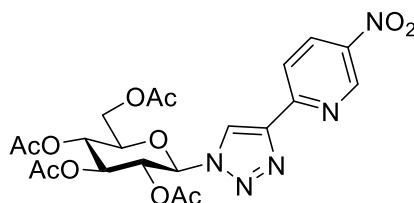


Nach AAV 1 wurden 377 mg (1 mmol) 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosylazid (**10**) mit 101 μL (1 mmol) 2-Ethynylpyridin (**18**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) an Kieselgel liefert **28** (110 mg (0.21 mmol); 21%) als farblosen, amorphen Feststoff.

[α]_D²⁰ -116.3 (c 1.00, DMSO). R_f = 0.23 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 8.96 (s, 1H, Triazol-H), 8.63-8.61 (m, 1H, Pyridin-H), 8.05-8.03 (m, 1H, Pyridin-H), 7.93-7.89 (m, 1H, Pyridin-H), 7.42-7.36 (m, 6H, Phenyl-H, Pyridin-H), 6.41 (d, *J*_{1,2} = 9.0 Hz, 1H, H-1), 5.77-5.57 (m, 3H, Benzyliden-H, H-2, H-3), 4.33-4.29 (m, 1H, H-6a), 4.11 (m, 2H, H-4, H-5), 3.83-3.78 (m, 1H, H-6b), 2.02, 1.82 (2s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 169.8, 168.9 (C=O), 149.9, 149.3, 147.9, 137.5, 137.2, 129.2, 128.3, 126.3 (C-arom.), 123.6 (Triazol-C), 122.6, 119.8 (C-arom.), 100.7 (Benzyliden-C), 84.9 (C-1), 71.6 (C-3), 71.2 (C-2), 76.9, 68.2, (C-4, C-5), 67.4 (C-6), 20.6, 20.0 (CH₃). HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₂₄H₂₅N₄O₇ [M+H]⁺: 481.171776; gef.: 481.172147.

4.3.3 SYNTHESE DER NITROPYRIDIN-TRIAZOL-LIGANDEN

5-Nitro-2-[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (**29**)

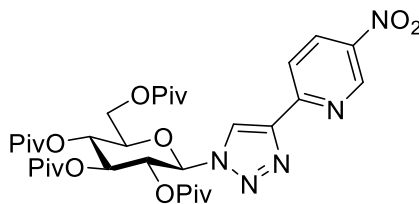


Nach AAV 1 wurden 373 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosylazid (**1**) mit 148 mg (1 mmol) 5-Nitro-2-Ethynylpyridin (**19**) umgesetzt. Säulenchromatographische

Aufreinigung (PE-EtOAc, 2:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **29** (350 mg (0.67 mmol); 67%) als farblose Nadeln.

Smp. 258 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -79.1 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.45 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 9.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Pyridin-H), 9.25 (s, 1H, Triazol-H), 8.70 (dd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 6.46 (d, *J*_{1,2} = 9.1 Hz, 1H, H-1), 5.80 (t, *J*_{2,3} = 9.3 Hz, 1H, H-2), 5.61 (t, *J*_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, H-3), 5.24 (t, *J*_{4,5} = 9.8 Hz, 1H, H-4), 4.43-4.40 (m, 1H, H-5), 4.18-4.09 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.04, 2.00, 1.98, 1.82 (4s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 170.1, 169.6, 169.4, 168.7 (C=O), 154.1, 146.3 (C-arom.), 145.4 (Pyridin-C), 143.3 (C-arom.), 133.0 (Pyridin-C), 124.6 (Triazol-C), 119.9 (Pyridin-C), 84.2 (C-1), 73.4 (C-5), 71.9 (C-3), 70.3 (C-2), 67.5 (C-4), 61.9 (C-6), 20.5, 20.4, 20.3, 19.9 (CH₃). MS (FAB): *m/z* (%) = 522.1 (15) [M+H]⁺, 331.1 (100) [M-C₇H₄N₃O₂]⁺. Anal. ber. für C₂₁H₂₃N₅O₁₁ (521.1): C, 48.37; H, 4.45; N, 13.43; gef.: C, 48.47; H, 4.43; N, 13.36.

5-Nitro-2-[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (**30**)

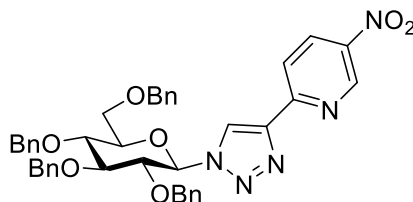


Nach AAV 1 wurden 542 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosylazid (**3**) mit 148 mg (1 mmol) 5-Nitro-2-Ethynylpyridin (**19**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 4:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **30** (470 mg (0.68 mmol); 68%) als blassgelbe Nadeln.

Smp. 232 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -47.5 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.33 (PE-EtOAc, 4:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.40 (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.54 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.48 (s, 1H, Triazol-H), 8.31 (dd, *J* = 0.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 5.99 (d, *J*_{1,2} = 8.9 Hz, 1H, H-1), 5.58-5.49 (m, 2H, H-2, H-3), 5.35 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.25-4.15 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.10-4.05 (m, 1H, H-5), 1.19, 1.17, 1.11, 0.93 (4s, 36H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 178.0, 177.0, 176.4, 176.4 (C=O), 154.7, 147.4, 145.5 (Pyridin-C), 143.4 (Triazol-C), 132.2 (Pyridin-C), 122.6 (Triazol-C), 120.1 (Pyridin-C), 86.4 (C-1), 75.9 (C-5), 72.0, 70.6 (C-2, C-3), 67.1 (C-4), 61.3 (C-6), 39.0, 38.9, 38.9, 38.8 (Pivaloyl-C), 27.2, 27.2, 27.1, 26.8 (CH₃). HRMS-ESITOF: *m/z* ber. für C₃₃H₄₇N₅O₁₁Na [M+Na]⁺: 712.31643; gef.:

712.31750. Anal. ber. für $C_{33}H_{47}N_5O_{11}$ (689.3): C, 57.46; H, 6.87; N, 10.15; gef.: C, 57.54; H, 6.87; N, 10.08.

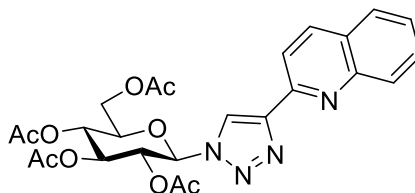
5-Nitro-2-[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (31)



Nach AAV 1 wurden 566 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid (**5**) mit 148 mg (1 mmol) 5-Nitro-2-Ethynylpyridin (**19**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 3:1) an Kieselgel liefert **31** (550 mg (0.77 mmol); 77%) als blassgelben, amorphes Feststoff.

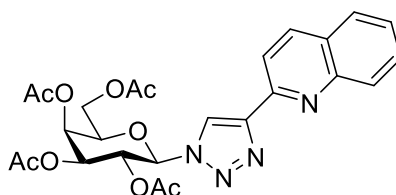
$[\alpha]_D^{20}$ -49.8 (c 1.00, $CHCl_3$). R_f = 0.45 (PE-EtOAc, 2:1). 1H NMR ($CDCl_3$): δ = 9.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.50 (dd, J = 2.6 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.38-8.34 (m, 2H, Pyridin-H, Triazol-H), 7.37-6.98 (m, 20H, Phenyl-H), 5.75 (d, $J_{1,2}$ = 9.0 Hz, 1H, H-1), 4.98-4.90 (m, 3H, Benzyl- CH_2), 4.68-4.50 (m, 4H, Benzyl- CH_2), 4.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.11 (t, $J_{2,3}$ = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.96-3.90 (m, 2H, H-3, H-4), 3.81-3.78 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 154.9 (C- NO_2), 146.7 (C-arom.), 145.3 (Pyridin-C), 143.1, 138.0, 137.7, 136.8, 132.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7 (C-arom.), 123.4 (Triazol-C), 119.9 (C-arom.), 87.7 (C-1), 80.6 (C-2), 78.1 (C-5), 85.4, 77.2 (C-3, C-4), 75.8, 75.2, 74.9, 73.5 (Benzyl- CH_2), 68.3 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für $C_{41}H_{39}N_5O_7Na$ $[M+Na]^+$: 736.274170; gef.: 736.273641.

4.3.4 SYNTHESE DER CHINOLIN-TRIAZOL-LIGANDEN

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]chinolin (32)

Nach AAV 1 wurden 373 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylazid (**1**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **32** (410 mg (0.78 mmol); 78%) als farblose Nadeln.

Smp. 209 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -94.4 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.23 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.61 (s, 1H, Triazol-H), 8.29-8.21 (m, 2H, Chinolin-H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 5.97 (d, $J_{1,2}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1), 5.56 (t, $J_{2,3}$ = 9.4 Hz, 1H, H-2), 5.46 (t, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3), 5.28 (t, $J_{4,5}$ = 9.7 Hz, 1H, H-4), 4.33 (dd, $J_{6a,5}$ = 5.0 Hz, 1H, H-6a), 4.17 (dd, $J_{6b,6a}$ = 12.6 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.6 Hz, 1H, H-6b), 4.06-4.02 (m, 1H, H-5), 2.09, 2.07, 2.03, 1.88 (4s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.6, 170.1, 169.4, 169.0 (C=O), 149.7, 149.4, 148.1, 137.0, 129.9, 129.2 (Chinolin-C), 128.0 (Triazol-C), 127.8, 126.6 (Chinolin-C), 121.5 (Triazol-C), 118.7 (Chinolin-C), 86.0 (C-1), 75.2 (C-5), 72.8 (C-3), 70.6 (C-2), 67.7 (C-4), 61.6 (C-6), 20.8, 20.6, 20.3 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₅H₂₆N₄O₉Na [M+Na]⁺: 549.159200; gef.: 549.159685. Anal. ber. für C₂₅H₂₆N₄O₉ (526.5): C, 57.03; H, 4.98; N, 10.64; gef.: C, 57.38; H, 4.98; N, 10.62.

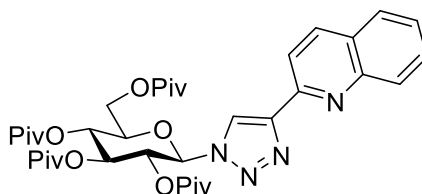
2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]chinolin (33)^[159]

Nach AAV 1 wurden 373 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosylazid (**2**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische

Aufreinigung (PE-EtOAc, 3:4) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **33** (385 mg (0.73 mmol); 73%) als farblose Kristalle.

Smp. 193 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -78.0 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.38 (PE-EtOAc, 3:4). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.64 (s, 1H, Triazol-H), 8.31-8.21 (m, 2H, Chinolin-H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Chinolin-H), 5.94 (d, $J_{1,2}$ = 9.2 Hz, 1H, H-1), 5.67 (d, $J_{4,5}$ = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.66 (t, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, 1H, H-2), 5.30 (dd, $J_{3,4}$ = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.28 (t, $J_{5,6}$ = 6.2 Hz, 1H, H-5), 4.23-4.13 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.25, 2.02, 2.00, 1.89 (4s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.4, 170.1, 169.9, 169.1 (C=O), 149.9, 149.2, 148.1, 137.0, 129.9, 129.1, 127.9, 127.8, 126.6 (C-arom.), 121.4 (Triazole-C), 118.7 (C-arom.), 86.5 (C-1), 74.1 (C-5), 70.9 (C-3), 68.1 (C-2), 67.0 (C-4), 61.4 (C-6), 20.8, 20.7, 20.6, 20.3 (CH₃). MS (FAB): m/z (%) = 527.1 (40) [M+H]⁺, 331.1 (35) [M-C₁₁H₇N₄]⁺. Anal. ber. für C₂₅H₂₆N₄O₉ (526.2): C, 57.03; H, 4.98; N, 10.64; gef.: C, 56.93; H, 5.01; N, 10.61.

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin (34)

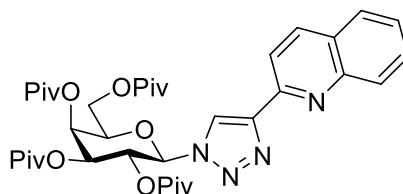


Nach AAV 1 wurden 542 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosylazid (**3**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 4:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **34** (470 mg (0.68 mmol); 68%) als farblose Nadeln.

Smp. 199 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -63.1 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.32 (PE-EtOAc, 3:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.57 (s, 1H, Triazol-H), 8.26 (q, J = 8.4 Hz, 2H, Chinolin-H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.74-7.70 (m, 1H, Chinolin-H), 7.51-7.55 (m, 1H, Chinolin-H), 6.02 (d, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, 1H, H-1), 5.62-5.54 (m, 2H, H-2, H-3), 5.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.25-4.17 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.05-4.09 (m, 1H, H-5), 1.22, 1.19, 1.13, 0.94 (4s, 36H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 178.1, 177.2, 176.5 (C=O), 149.8, 149.5, 148.3, 137.0, 130.0, 129.5, 128.0, 127.8, 126.7 (Chinolin-C, Triazol-C), 121.3 (Triazol-C), 118.7 (Chinolin-C), 86.4 (C-1), 75.9 (C-5), 70.6, 72.3 (C-2, C-3), 67.3 (C-4), 61.5 (C-6), 39.1, 39.0, 38.9, 38.9 (Pivaloyl-C), 27.3, 27.3, 27.2, 26.9 (CH₃). HRMS-ESITOF: m/z ber. für

$C_{37}H_{51}N_4O_9$ $[M+H]^+$: 695.36506; gef.: 695.36462. Anal. ber. für $C_{37}H_{50}N_4O_9$ (694.4): C, 63.96; H, 7.25; N, 8.06; gef.: C, 63.89; H, 7.27; N, 8.00.

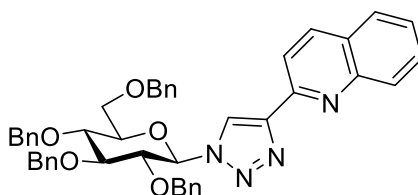
2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]chinolin (35)^[159]



Nach AAV 1 wurden 542 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylazid (**4**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 3:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **35** (510 mg (0.73 mmol); 73%) als blassgelbe Kristalle.

Smp. 197 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -60.2 (c 1.00, $CHCl_3$). R_f = 0.41 (PE-EtOAc, 3:1). 1H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.52 (s, 1H, Triazol-H), 8.30-8.22 (m, 2H, Chinolin-H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.73-7.69 (m, 1H, Chinolin-H), 7.53-7.50 (m, 1H, Chinolin-H), 6.04 (d, $J_{1,2}$ = 9.4 Hz, 1H, H-1), 5.77 (t, $J_{2,3}$ = 10.1 Hz, H-2), 5.60 (d, $J_{4,5}$ = 3.0 Hz, 1H, H-4), 5.38 (dd, $J_{3,4}$ = 3.1 Hz, H-3), 4.34 (t, $J_{5,6}$ = 6.8 Hz, H-5), 4.21-4.09 (m, 2H, H-6a, H-6b), 1.36, 1.15, 1.13, 0.94 (4s, 36H, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 178.1, 177.4, 177.0, 176.8 (C=O), 150.1, 149.5, 148.4, 137.2, 130.1, 129.5, 128.2, 128.0, 126.9 (Chinolin-C, Triazol-C), 121.2 (Triazol-C), 119.0 (Chinolin-C), 86.9 (C-1), 74.6 (C-5), 71.4 (C-3), 68.1 (C-2), 66.9 (C-4), 61.1 (C-6), 39.5, 39.1, 39.0, 39.0 (Pivaloyl-C), 27.6, 27.4, 27.3, 27.0 (CH_3). HRMS-ESI: m/z ber. für $C_{37}H_{51}N_4O_9$ $[M+H]^+$: 695.365056; gef.: 695.365597.

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]chinolin (36)

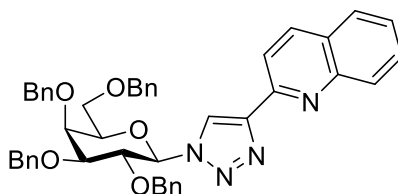


Nach AAV 1 wurden 566 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid (**5**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung

(PE-EtOAc, 3:1) an Kieselgel liefert **36** (510 mg (0.71 mmol); 71%) als blassgelben amorphen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -55.7 (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.40$ (PE-EtOAc, 2:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.51$ (s, 1H, Triazol-H), 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Chinolin-H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.77-7.72 (m, 1H, Chinolin-H), 7.57-7.53 (m, 1H, Chinolin-H), 7.37-7.01 (m, 20H, Phenyl-H), 5.74 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 5.00-4.21 (m, 8H, Benzyl- CH_2), 4.13 (t, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 3.94-3.87 (m, 2H, H-3, H-4), 3.81-3.75 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 150.2$, 149.0, 148.2, (Chinolin-C), 138.2, 137.9, 137.8, 136.9, 136.9, 129.8, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 126.5 (C-arom.), 122.2 (Triazol-C), 118.8 (C-arom.), 87.9 (C-1), 85.6 (C-3), 80.9 (C-2), 78.2 (C-5), 77.4 (C-4), 75.9, 75.3, 75.0, 73.7 (Benzyl- CH_2), 68.5 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 741.304742; gef.: 741.304567.

2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin (**37**)^[159]

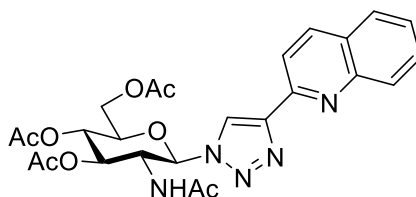


Nach AAV 1 wurden 566 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid (**6**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 5:2) an Kieselgel liefert **37** (580 mg (0.81 mmol); 81%) als blassgelben amorphen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -69.3 (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.23$ (PE-EtOAc, 5:2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.50$ (s, 1H, Triazol-H), 8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Chinolin-H), 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.76-7.71 (m, 1H, Chinolin-H), 7.56-7.52 (m, 1H, Chinolin-H), 7.42-7.29 (m, 15H, Phenyl-H), 7.17-7.13 (m, 2H, Phenyl-H), 7.08-7.05 (m, 3H, Phenyl-H), 5.77 (d, $J_{1,2} = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 5.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.84-4.77 (m, 2H, Benzyl- CH_2), 4.68 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 24.9$ Hz, 2H, Benzyl- CH_2), 4.51-4.42 (m, 3H, H-2, Benzyl- CH_2), 4.26 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.11 (d, $J_{4,5} = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 3.88 (t, $J_{5,6} = 6.4$ Hz, H-5), 3.82 (dd, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-3), 3.70-3.62 (m, 2H, H-6a, H-6b). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 150.4$, 148.9, 148.2, 138.5, 138.0, 137.7, 137.2, 136.8,

129.8, 129.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 126.4 (C-arom.), 121.6 (Triazol-C), 118.9 (C-arom.), 88.3 (C-1), 83.1 (C-3), 77.9 (C-2), 76.5 (C-5), 75.3, 74.9, 73.7 (Benzyl-CH₂), 73.5 (C-4), 72.9 (Benzyl-CH₂), 68.3 (C-6). HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₄₅H₄₃N₄O₅ [M+H]⁺: 719.322797; gef.: 719.322765.

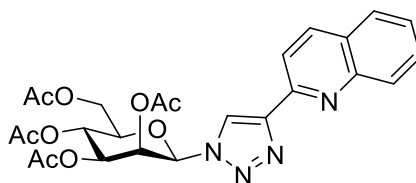
2-[1'-(2''-Acetamido-2''-desoxy-3'',4'',6''-tri-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin (38)



Nach AAV 1 wurden 372 mg (1 mmol) 2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosylazid (**7**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:2) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **38** (480 mg (0.91 mmol); 91%) als farblose Kristalle.

Smp. >260 °C (Zersetzung; EtOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -112.9 (c 1.00, CHCl₃). *R_f* = 0.27 (PE-EtOAc, 1:2). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 9.10 (s, 1H, Triazol-H), 8.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.16 (d, *J*_{NH,2} = 9.2 Hz, 1H, NHAc), 8.02 (m, 2H, Chinolin-H), 7.80 (m, 1H, Chinolin-H), 7.61 (m, 1H, Chinolin-H), 6.23 (d, *J*_{1,2} = 9.9 Hz, 1H, H-1), 5.42 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3), 5.21 (t, *J*_{4,5} = 9.7 Hz, 1H, H-4), 4.82 (q, *J*_{2,3} = 9.8 Hz, 1H, H-2), 4.31-4.27 (m, 1H, H-5), 4.19 (dd, *J*_{6a,5} = 5.4 Hz, 1H, H-6a), 4.11 (dd, *J*_{6b,5} = 1.8 Hz, *J*_{6b,6a} = 12.3 Hz, 1H, H-6b), 2.04, 2.01, 1.97, 1.61 (4s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 170.1, 169.6, 169.5, 169.4 (C=O), 149.7, 147.6, 147.5, 137.3, 130.2, 128.5, 128.1, 127.4, 126.6 (Chinolin-C, Triazol-C) 123.0 (Triazol-C), 118.2 (Chinolin-C), 85.1 (C-1), 73.5 (C-5), 72.3 (C-3), 68.1 (C-4), 62.0 (C-6), 52.2 (C-2), 22.3, 20.5, 20.4, 20.3 (CH₃). HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₂₅H₂₇N₅O₈Na [M+Na]⁺: 548.175184; gef.: 548.174921.

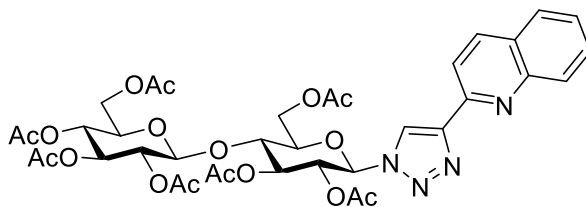
2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazolo-4'-yl]chinolin (39)



Nach AAV 1 wurden 373 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosylazid (**8**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) an Kieselgel liefert **39** (440 mg (0.84 mmol); 84%) als blassgelben, amorphen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20}$ -128.5 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.29 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.61 (s, 1H, Triazol-H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.72-7.68 (m, 1H, Chinolin-H), 7.53-7.49 (m, 1H, Chinolin-H), 6.27 (d, $J_{1,2}$ = 1.2 Hz, 1H, H-1), 5.83 (d, $J_{2,3}$ = 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.43-5.33 (m, 2H, H-3, H-4), 4.36 (dd, $J_{6a,5}$ = 5.9 Hz, 1H, H-6a), 4.24 (dd, $J_{6b,5}$ = 2.1 Hz, $J_{6b,6a}$ = 12.5 Hz, 1H, H-6b), 4.06-4.01 (m, 1H, H-5), 2.11, 2.09, 2.00 (3s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.7, 169.9, 169.7, 169.3 (C=O), 150.0, 148.7, 148.1, 137.1, 129.9, 129.1, 128.0, 127.9, 126.6, (C-arom.), 122.0 (Triazol-C), 118.8 (Chinolin-C), 85.0 (C-1), 75.8 (C-5), 70.9 (C-3), 68.9 (C-2), 65.1 (C-4), 62.4 (C-6), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₅H₂₇N₄O₉ [M+H]⁺: 527.17725; gef.: 527.17796.

2-[1'-(2'',3'',6'',2''',3''',4''',6'''-Hepta-*O*-acetyl- β -D-cellobiosyl)-1*H*-1',2',3'-triazolo-4'-yl]chinolin (40)

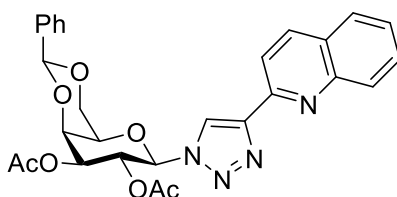


Nach AAV 1 wurden 662 mg (1 mmol) 2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-cellobiosylazid (**9**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:2) an Kieselgel liefert **40** (580 mg (0.71 mmol); 71%) als farblosen, amorphen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20}$ -65.2 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.37 (PE-EtOAc, 1:2). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1H, Triazol-H), 8.30-8.23 (m, 2H, Chinolin-H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.81 (d, J =

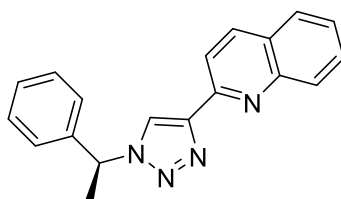
8.1 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 5.90 (d, $J_{1,2} = 9.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.52 (t, $J_{2,3'} = 9.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.42 (t, $J_{3',4'} = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 5.17 (t, $J_{3,4} = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 5.08 (t, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, 1H, H-4), 4.96 (t, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, 1H, H-2), 4.57 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (d, 1H, H-6a'), 4.39 (dd, $J_{6a,5} = 4.4$ Hz, 1H, H-6a), 4.16 (dd, $J_{6b',5'} = 4.4$ Hz, $J_{6b',6a'} = 12.2$ Hz, H-6b'), 4.07 (dd, $J_{6b,5} = 1.8$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.4$ Hz, 1H, H-6b), 3.98-3.96 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.72-3.69 (m, 1H, H-5), 2.12, 2.10, 2.04, 2.01, 1.98, 1.88 (6s, 21H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.6, 170.3, 169.7, 169.4, 169.2$ (C=O), 149.8, 149.3, 148.1, 137.0, 129.9, 129.2, 128.0, 127.9, 126.6 (Chinolin-C, Triazol-C), 121.5 (Triazol-C), 118.7 (Chinolin-C), 100.9 (C-1), 85.8 (C-1'), 75.9, 76.0 (C-4', C-5'), 72.9 (C-3), 72.5 (C-3'), 72.2 (C-5), 71.6 (C-2), 70.7 (C-2'), 67.8 (C-4), 61.8 (C-6'), 61.6 (C-6), 20.9, 20.8, 20.6, 20.6, 20.3 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₇H₄₂N₄O₁₇Na [M+Na]⁺: 837.243717; gef.: 837.243681.

2-[1'-(2'',3''-Di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin (41)



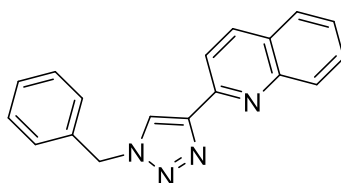
Nach AAV 1 wurden 377 mg (1 mmol) 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosylazid (**11**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) an Kieselgel liefert **41** (480 mg (0.90 mmol); 90%) als blassgelben, amorphen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} -117.5$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.12$ (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.70$ (s, 1H, Triazol-H), 8.26 (m, 2H, Chinolin-H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.73-7.44 (m, 7H, Phenyl-H, Chinolin-H), 5.98 (d, $J_{1,2} = 9.2$ Hz, 1H, H-1), 5.81 (d, $J_{2,3} = 9.7$ Hz, 1H, H-2), 5.60 (s, 1H, Benzyliden-H), 5.23 (dd, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.59 (d, $J_{4,5} = 3.4$ Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, $J_{6a,5} = 1.2$ Hz, 1H, H-6a), 4.14 (dd, $J_{6b,5} = 1.6$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.7$ Hz, 1H, H-6b), 3.89 (s, 1H, H-5), 2.12, 1.93 (2s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.7, 169.1$ (C=O), 150.0, 149.3, 148.3, 137.3, 136.9, 129.9, 129.5, 128.5, 128.0, 127.8, 126.6, 126.4 (C-arom.), 121.5 (Triazol-C), 118.8 (C-arom.), 101.3 (Benzyliden-C), 86.8 (C-1), 73.2 (C-4), 72.0 (C-3), 69.4 (C-5), 68.7 (C-6), 68.1 (C-2), 21.0, 20.5 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₈H₂₆N₄O₇Na [M+Na]⁺: 553.169370; gef.: 553.169259.

2-[1'-(*S*)- α -Methylbenzyl]-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin (42)

In eine Lösung aus 210 mg (1 mmol) 1*H*-Imidazol-1-sulfonylazidhydrochlorid^[148] in 6 mL MeOH werden nacheinander 0.13 mL (1 mmol) (*S*)- α -Methylbenzylamin, 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**), 25 mg (0.1 mmol) CuSO₄ · H₂O, 40 mg (0.2 mmol) Natriumascorbat und 0.14 mL (1 mmol) NEt₃ gegeben. Die dunkelrote Reaktionsmischung wird für 24 h bei RT gerührt und anschließend aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 2:1) des Rückstandes liefert **42** (200 mg (0.67 mmol); 67%) als orangenen, amorphen Feststoff.

[α]_D²⁰ -103.1 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.48 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.27 (s, 1H, Triazol-H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.70-7.66 (m, 1H, Chinolin-H), 7.52-7.48 (m, 1H, Chinolin-H), 7.41-7.32 (m, 5H, Phenyl-H), 5.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 2.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 150.6, 148.6, 148.0, 139.6, 129.7, 129.1, 128.9, 128.6, 127.8, 126.6, 126.3, 121.4, 118.7 (C-arom.), 60.5 (CH), 21.3 (CH₃). HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₁₉H₁₆N₄Na [M+Na]⁺: 323.126718; gef.: 323.126428. Anal. ber. für C₁₉H₁₆N₄ (300.1): C, 75.98; H, 5.37; N, 18.65; gef.: C, 75.86; H, 5.42; N, 18.43.

2-[1'-Benzyl-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin (43)

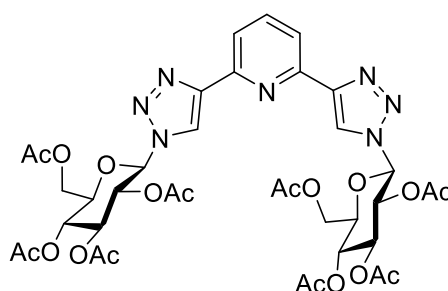
Nach AAV 1 wurden 125 μ L (1 mmol) Benzylazid (**15**) mit 153 mg (1 mmol) 2-Ethynylchinolin (**20**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 2:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **43** (200 mg (0.70 mmol); 70%) als farblose Nadeln.

Smp. 155 °C (EtOH). R_f = 0.30 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 8.26-8.22 (m, 2H, Triazol-H, Chinolin-H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.81 (dd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.68 (m, 1H, Chinolin-H), 7.50 (m, 1H, Chinolin-H), 7.40-7.35 (m, 5H, Phenyl-H), 5.62 (s, 2H, Benzyl-CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃): δ =

150.4, 149.1, 148.0, 136.9, 134.4, 129.7, 129.2, 128.9, 128.9, 128.3, 127.7, 126.3, 122.7, 118.7 (C-arom.), 54.4 (Benzyl-CH₂). HRMS-ESI: m/z ber. für C₁₈H₁₄N₄Na [M+Na]⁺: 287.129123; gef.: 287.129159.

4.3.5 SYNTHESE DER BIS(TRIAZOLYL)PYRIDIN-LIGANDEN

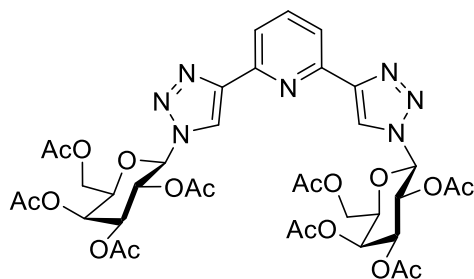
2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (**44**)^[25]



Nach AAV 1 wurden 747 mg (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylazid (**1**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:2) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **44** (520 mg (0.60 mmol); 60%) als farblose Kristalle.

Smp. 268 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -81.1 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.26 (PE-EtOAc, 1:2). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.45 (s, 2H, Triazol-H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Pyridin-H), 7.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 5.97 (d, $J_{1,2}$ = 9.4 Hz, 2H, H-1), 5.60 (t, $J_{2,3}$ = 9.5 Hz, 2H, H-2), 5.46 (t, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 2H, H-3), 5.30 (t, $J_{4,5}$ = 9.8 Hz, 2H, H-4), 4.34 (dd, $J_{6a,5}$ = 5.3 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.6 Hz, 2H, H-6a), 4.18 (dd, $J_{6b,5}$ = 1.9 Hz, 2H, H-6b), 4.07-4.03 (m, 2H, H-5), 2.10, 2.09, 2.05, 1.90 (4s, 24H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.7, 170.1, 169.5, 169.1 (C=O), 149.5 (Pyridin-C), 149.1 (Triazol-C), 137.9 (Pyridin-C), 120.8 (Triazol-C), 119.9 (Pyridin-C), 86.0 (C-1), 75.4 (C-5), 72.9 (C-3), 70.5 (C-2), 67.9 (C-4), 61.9 (C-6), 20.8, 20.7, 20.3 (CH₃). MS (FAB): m/z (%) = 874.2 (100) [M+H]⁺. Anal. ber. für C₃₇H₄₃N₇O₁₈ (873.2): C, 50.86; H, 4.96; N, 11.22; gef.: C, 50.86; H, 4.96; N, 11.22.

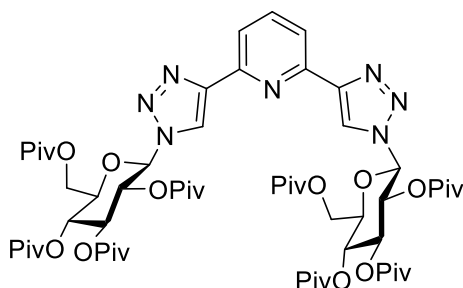
2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (45)^[159]



Nach AAV 1 wurden 747 mg (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosylazid (**2**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:7) an Kieselgel liefert **45** (780 mg (0.89 mmol); 89%) als farblosen, amorphen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -85.0 (c 1.00, CHCl_3). R_f = 0.53 (PE-EtOAc, 1:7). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.99 (s, 2H, Triazol-H), 8.04 (s, 3H, Pyridin-H), 6.38 (d, $J_{1,2}$ = 9.1 Hz, 2H, H-1), 5.69 (t, $J_{2,3}$ = 9.9 Hz, 2H, H-2), 5.53 (dd, $J_{3,4}$ = 3.0 Hz, H-3), 5.47 (s, 2H, H-4), 4.65 (t, $J_{5,6}$ = 5.7 Hz, 2H, H-5), 4.20-4.06 (m, 4H, H-6a, H-6b), 2.23, 1.99, 1.96, 1.85 (4s, 24H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.3, 170.2, 169.7, 168.9 (C=O), 149.4, 147.7 (C-arom.), 138.7 (Pyridin-C), 123.0 (Triazol-C), 119.3 (Pyridin-C), 84.8 (C-1), 73.3 (C-5), 70.5 (C-3), 68.1 (C-2), 67.4 (C-4), 61.7 (C-6), 20.6, 20.5, 20.4, 20.1 (CH_3). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{18}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 896.255679; gef.: 896.255346.

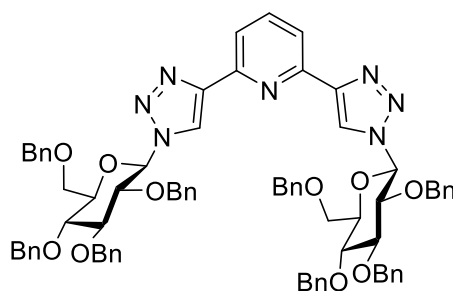
2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin (46)



Nach AAV 1 wurden 1.08 g (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosylazid (**3**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 2:1) an Kieselgel und Umkristallisation aus EtOH liefert **46** (810 mg (0.67 mmol); 67%) als farblose Kristalle.

Smp. 267 °C (EtOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -43.5 (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.43$ (PE-EtOAc, 2:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.40$ (s, 2H, Triazol-H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Pyridin-H), 7.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Pyridin-H), 6.00 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 2H, H-1), 5.59 (m, 4H, H-2, H-3), 5.37 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H, H-4), 4.24 (dd, $J_{6a,5} = 1.7$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.6$ Hz, 2H, H-6a), 4.15 (dd, $J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 2H, H-6b), 4.07 (m, 2H, H-5), 1.20, 1.18, 1.13, 0.92 (4s, 72H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 178.1$, 177.1, 176.5, 176.4 (C=O), 149.5, 149.1, 137.7 (C-arom.), 120.5 (Triazol-C), 119.8 (Pyridin-C), 88.3 (C-1), 75.8 (C-5), 72.3 (C-3), 70.4 (C-2), 67.4 (C-4), 61.7 (C-6), 39.0, 38.9, 38.9, 38.8 (Pivaloyl-C), 27.2, 27.2, 27.1, 26.8 (CH_3). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{61}\text{H}_{91}\text{N}_7\text{O}_{18}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1232.631280; gef.: 1232.632214. Anal. ber. für $\text{C}_{61}\text{H}_{91}\text{N}_7\text{O}_{18}$ (1210.4): C, 60.53; H, 7.58; N, 8.10; gef.: C, 60.54; H, 7.57; N, 8.10.

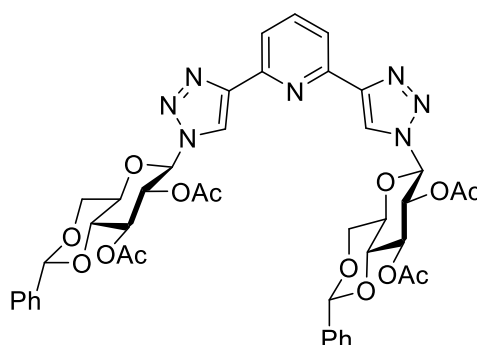
2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (47)^[25]



Nach AAV 1 wurden 1.13 g (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid (**5**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 2:1) an Kieselgel liefert **47** (810 mg (0.61 mmol); 61%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -60.2 (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.26$ (PE-EtOAc, 2:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.26$ (s, 2H, Triazol-H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Pyridin-H), 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.34-6.94 (m, 40H, Phenyl-H), 5.71 (d, $J_{1,2} = 8.8$ Hz, 2H, H-1), 4.95-4.18 (m, 16H, Benzyl- CH_2), 4.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2), 3.90-3.88 (m, 4H, H-3, H-4), 3.75-3.72 (m, 6H, H-5, H-6a, H-6b). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 149.6$, 148.6, 138.2, 137.7, 137.7, 136.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7 (C-arom.), 121.5 (Triazol-C), 119.4 (C-arom.), 87.8 (C-1), 85.6 (C-3/C-4), 80.5 (C-2), 78.1 (C-5), 77.3 (C-3/C-4), 75.8, 75.2, 74.8, 73.6 (Benzyl- CH_2), 68.4 (C-6). HRMS-ESITOF: m/z ber. für $\text{C}_{77}\text{H}_{77}\text{N}_7\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1258.56482; gef.: 1258.56378.

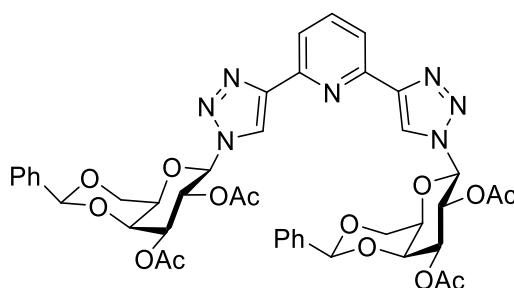
2,6-Bis[1'-(2'',3''-di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (48)



Nach AAV 1 wurden 755 mg (2 mmol) 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosylazid (**10**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt. Umkristallisation aus CHCl_3 liefert **48** (340 mg (0.39 mmol); 39%) als farblosen Feststoff.

Smp. $>300\text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung; CHCl_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -172.1$ (c 1.00, DMSO). $R_f = 0.17$ (PE-EtOAc, 1:1). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 9.07$ (s, 2H, Triazol-H), 8.03 (s, 3H, Pyridin-H), 7.44-7.39 (m, 10H, Phenyl-H), 6.50 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 2H, H-1), 5.79-5.73 (m, 4H, Benzyliden-H, H-2), 5.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H, H-3), 4.37 (dd, $J_{6a,5} = 4.6$ Hz, 2H, H-6a), 4.20-4.12 (m, 4H, H-4, H-5), 3.84 (t, $J_{6b,6a} = 9.9$ Hz, 2H, H-6b), 2.04, 1.85 (2s, 12H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 169.6, 168.8$ (C=O), 149.3, 147.6 (C-arom.), 138.5 (Pyridin-C), 137.1 (C-arom.), 129.1, 128.2, 126.2 (Phenyl-C), 122.6 (Triazol-C), 119.1 (Pyridin-C), 100.6 (Benzyliden-C), 84.9 (C-1), 77.0 (C-4), 71.4 (C-3), 71.1 (C-2), 68.1 (C-5), 67.3 (C-6), 20.4, 19.9 (CH_3). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{14}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 904.276020; gef.: 904.276028.

2,6-Bis[1'-(2'',3''-di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (49)

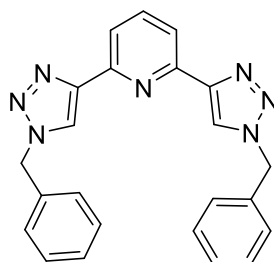


Nach AAV 1 wurden 755 mg (2 mmol) 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosylazid (**11**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt.

Säulenchromatographische Aufreinigung (CHCl₃-MeOH, 60:1) an Kieselgel liefert **49** (670 mg (0.76 mmol); 76%) als blassgelben, amorphen Feststoff.

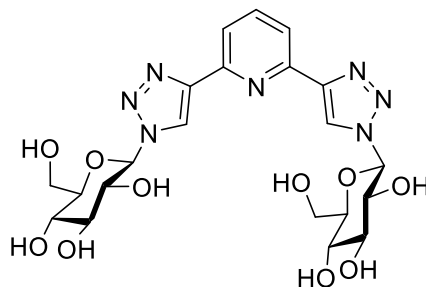
$[\alpha]_D^{20}$ -79.8 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.33 (CHCl₃-MeOH, 60:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.51 (s, 2H, Triazol-H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Pyridin-H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.54-7.32 (m, 10H, Phenyl-H), 5.92-5.91 (m, 4H, H-1, H-2), 5.56 (s, 2H, Benzyliden-H), 5.24-5.21 (m, 2H, H-3), 4.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H, H-4), 4.34 (d, 2H, H-6a), 4.11 (d, $J_{6b,6a}$ = 12.6 Hz, 2H, H-6b), 3.85 (s, 2H, H-5), 2.10, 1.90 (2s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.6, 168.9 (C=O), 149.8, 148.7 (C-arom.), 137.6 (Pyridin-C), 137.2 (C-arom.), 129.3, 128.4, 126.4 (Phenyl-C), 121.4 (Triazol-C), 119.9 (Pyridin-C), 101.4 (Benzyliden-C), 86.5 (C-1), 73.2 (C-4), 72.2 (C-3), 69.3 (C-5), 68.6 (C-6), 67.8 (C-2), 20.9, 20.5 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₄₃H₄₃N₇O₁₄Na [M+Na]⁺: 904.276020; gef.: 904.276259.

2,6-Bis[1'-benzyl-1H-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (**50**)^[160]



Nach AAV 1 wurden 250 μ L (2 mmol) Benzylazid (**15**) mit 127 mg (1 mmol) 2,6-Bis(ethinyl)pyridin (**21**) umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (CHCl₃-MeOH, 40:1) an Kieselgel liefert **50** (380 mg (0.97 mmol); 97%) als farblosen, amorphen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[160]

2,6-Bis[1'-(β -D-glucopyranosyl)-1H-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (**51**)

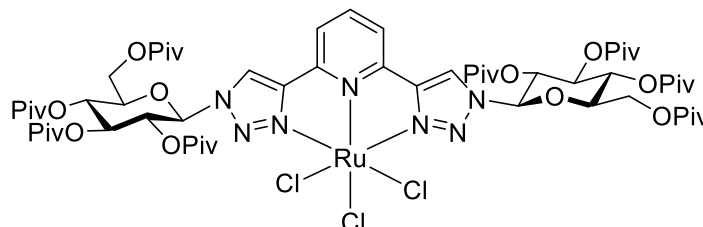


300 mg (0.34 mmol) **44** werden in 10 mL NH₃ in MeOH (7 M) gelöst und für 4 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: CHCl₃-MeOH, 10:1) wird das Lösungsmittel am

Vakuum entfernt um **51** (184 mg (0.34 mmol); quant.) als farblosen, amorphen Feststoff zu erhalten.

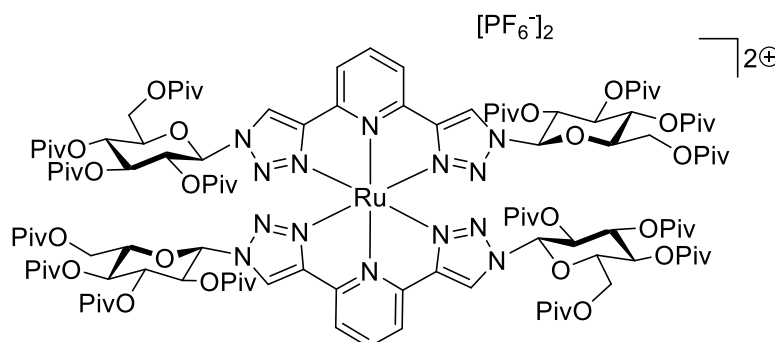
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.7 (c 1.00, H₂O). ¹H NMR (D₂O): δ = 8.47 (s, 2H, Triazol-H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Pyridin-H), 5.76 (d, $J_{1,2}$ = 9.1 Hz, 2H, H-1), 4.01-3.96 (m, 4H, H-2, H-6a), 3.85-3.73 (m, 6H, H-3, H-5, H-6b), 3.67-3.62 (m, 2H, H-4). ¹³C NMR (D₂O): δ = 123.7 (Triazol-C), 88.1 (C-1), 79.4 (C-2), 76.3, 73.0 (C-3, C-5), 69.5 (C-4), 61.0 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₁H₂₇N₇O₁₀Na [M+Na]⁺: 560.17116; gef.: 560.17192. Anal. ber. für C₂₁H₂₇N₇O₁₀ (537.5): C, 46.93; H, 5.06; N, 18.24; gef.: C, 46.61; H, 5.68; N, 18.50.

4.3.6 SYNTHESE DER ÜBERGANGSMETALLKOMPLEXE

Trichlor[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazolo-4'-yl]pyridin]ruthenium(III) (52)

Eine Lösung aus 110 mg (0.09 mmol) 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazolo-4'-yl]pyridin (**46**) und 24 mg (0.09 mmol) Rutheniumtrichloridhydrat in 10 ml EtOH wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (CHCl₃-MeOH, 45:1 +2% NEt₃) liefert **52** (90 mg (0.06 mmol); 70%) als blutroten, kristallinen Feststoff. Durch langsames eindiffundieren von *n*-Pentan in eine ges. Lösung aus **52** in EtOH können kleine rote Nadeln erhalten werden.

$[\alpha]_D^{20}$ -1.3 (c 0.10, MeOH). R_f = 0.35 (CHCl₃-MeOH, 45:1 +2% NEt₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₆₁H₉₁Cl₃N₇O₁₈Ru [M-Cl₂]⁺: 1346.51471; gef.: 1346.51347. Anal. ber. für C₆₁H₉₁Cl₃N₇O₁₈Ru (1417.9): C, 51.67; H, 6.47; N, 6.92; gef.: C, 51.84; H, 6.84; N, 6.16.

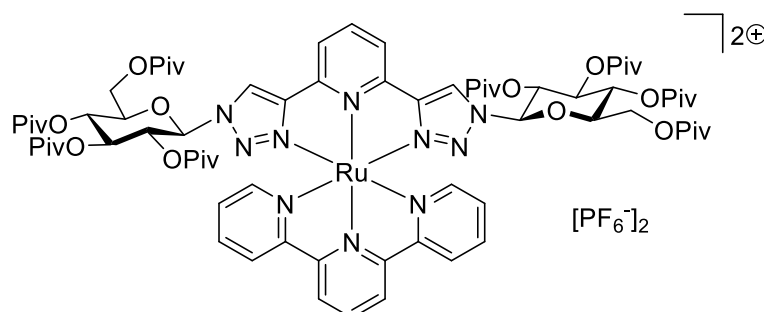
Di[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazolo-4'-yl]pyridin]ruthenium(II)-hexafluorosphat (53)

In eine Lösung aus 15 mg (0.06 mmol, 0.5 äq.) Rutheniumtrichloridhydrat in 10 ml MeOH gibt man 140 mg (0.12 mmol, 1 äq.) 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazolo-4'-yl]pyridin (**46**) und 5 Tropfen *N*-Ethylmorpholin. Die Reaktionsmischung wird für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, wird die Lösung mit 300 mg NH₄PF₆ in 10 ml H₂O versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Daraufhin wird das

Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand in 30 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend säulenchromatographisch (CHCl₃-MeOH, 30:1) aufgereinigt, um **53** (110 mg (0.04 mmol); 68%) als gelben, kristallinen Feststoff zu erhalten. Durch langsames eindiffundieren von *n*-Pentan in eine ges. Lösung aus **53** in Aceton-*d*₆ können gelbe Kristalle erhalten werden.

$R_f = 0.38$ (CHCl₃-MeOH, 30:1). ¹H NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 9.50$ (s, 4H, Triazol-H), 8.59-8.56 (m, 6H, Pyridin-H), 6.26 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 4H, H-1), 5.54 (t, $J = 9.5$ Hz, 4H, H-3), 5.37-5.28 (m, 8H, H-2, H-4), 4.40-4.37 (m, 4H, H-5), 4.23 (dd, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, $J_{6a,5} = 3.0$ Hz, 4H, H-6a), 4.11 (dd, $J_{6b,6a} = 13.2$ Hz, $J_{6b,5} = 1.5$ Hz, 4H, H-6b), 1.16, 1.11, 1.04, 0.71 (4s, 144H, CH₃). ¹³C NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 177.7, 177.0, 176.6, 176.2$ (C=O), 151.0, 151.0, 139.8, 126.2, 122.1 (C-arom.), 87.5 (C-1), 75.7 (C-5), 72.7 (C-3), 71.4 (C-2), 67.2 (C-4), 61.5 (C-6), 39.3, 39.2, 39.2, 38.9 (C(CH₃)₃), 27.4, 27.3, 27.2, 27.0 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₁₂₂H₁₈₂N₁₄O₃₆Ru [M-(PF₆)₂]²⁺: 1260.59369; gef.: 1260.59446. Anal. ber. für C₁₂₂H₁₈₂F₁₂N₁₄O₃₆P₂Ru (2811.9): C, 52.11; H, 6.52; N, 6.97; gef.: C, 51.71; H, 6.59; N, 6.96.

Terpyridin[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin]ruthenium(II)-hexafluorophosphat (54**)**



In eine Lösung aus 50 mg (0.11 mmol) RuCl₃(tpy) in 10 ml MeOH gibt man 137 mg (0.11 mmol) 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin (**46**) und 5 Tropfen *N*-Ethylmorpholin. Die Reaktionsmischung wird für 20 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend heiß abfiltriert. Das Filtrat wird mit 300 mg NH₄PF₆ gelöst in 10 ml H₂O versetzt und 20 min bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wird abzentrifugiert, dreimal mit je 20 mL H₂O gewaschen und anschließend säulenchromatographisch (CHCl₃-MeOH, 8:1) aufgereinigt, um **54** (85 mg (0.05 mmol); 41%) als orangenen, amorphen Feststoff zu erhalten.

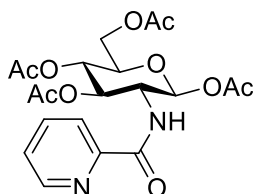
$R_f = 0.40$ (CHCl₃-MeOH, 8:1). ¹H NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 9.62$ (s, 2H, Triazol-H), 9.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Pyridin-H), 8.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Pyridin-H), 8.63-8.51 (m, 4H, Pyridin-H), 8.16

(td, $J = 3.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H, Pyridin-H), 7.82 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 2H, Pyridin-H), 7.45-7.42 (m, 2H, Pyridin-H), 6.22-6.16 (m, 2H, H-1), 5.53-5.48 (m, 4H, H-2, H-3), 5.34-5.29 (m, 2H, H-4), 4.34-4.30 (m, 2H, H-5), 4.18 (dd, $J_{6a,6b} = 12.9$ Hz, $J_{6a,5} = 4.1$ Hz, 2H, H-6a), 4.08 (dd, $J_{6b,6a} = 12.8$ Hz, $J_{6b,5} = 1.6$ Hz, 2H, H-6b), 1.11, 1.06, 1.04, 0.49 (4s, 72H, CH₃). ¹³C NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 177.7, 177.0, 176.7, 176.4$ (C=O), 159.3, 157.4, 154.1, 151.5, 150.0, 139.9, 139.1, 138.0, 129.3, 125.6, 125.5, 124.1, 122.8 (C-arom.), 87.3 (C-1), 75.7 (C-5), 72.6, 71.1 (C-2, C-3), 67.5 (C-4), 61.5 (C-6), 39.3, 39.2, 38.8 (C(CH₃)₃), 27.3, 27.2, 27.2, 26.7 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₇₆H₁₀₂N₁₀O₁₈Ru [M-(PF₆)₂]²⁺: 772.32030; gef.: 772.32207. Anal. ber. für C₇₆H₁₀₂F₁₂N₁₀O₁₈P₂Ru (1834.7): C, 49.75; H, 5.60; N, 7.63; gef.: C, 49.56; H, 5.63; N, 7.24.

4.4 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 3.2

4.4.1 SYNTHESE DER PYRIDIN-BASIERTEN OXAZOLIN LIGANDEN

N-(1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)picolinamid (**63**)^[166]



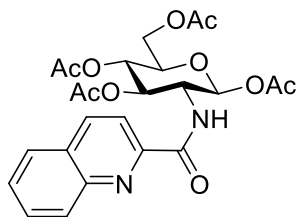
via HBTU-vermittelter Kupplung aus **62**:

Nach AAV 2 werden 1.00 g (2.64 mmol) 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosehydrochlorid (**62**) mit 0.61 g (3.96 mmol) HOBt, 1.34 mL (7.92 mmol) DIPEA, 0.33 g (2.64 mmol) Picolinsäure (**59**) und 1.50 g (3.96 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Eluent: EtOAc) an Kieselgel liefert **63** (1.10 g (2.43 mmol); 92%) als farblosen, amorphen Feststoff.

via HBTU-vermittelter Kupplung und anschließender Peracetylierung aus D-GlcN:

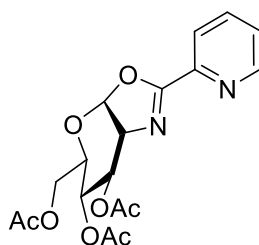
In eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 0.50 g (2.32 mmol) D-Glucosaminhydrochlorid und 1.20 mL (6.96 mmol, 3 äq.) DIPEA in 15 mL DMF werden 0.53 g (3.48 mmol, 1.5 äq.) HOBt, 0.29 g (2.32 mmol, 1.5 äq.) Picolinsäure (**59**) und 1.32 g (3.48 mmol, 1 äq.) HBTU zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung zunächst für 1 h bei 0 °C und anschließend für weitere 14 h bei RT bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle: CHCl₃-MeOH, 5:1) gerührt. Dann wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 10 mL Pyridin aufgenommen, auf 0 °C abgekühlt und mit 1.75 mL (18.6 mmol, 8 äq.) Ac₂O versetzt. Daraufhin erwärmt man die Reaktionsmischung auf RT und lässt bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle: EtOAc) rühren (12 h). Dann wird die Mischung auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase noch zweimal DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 0.5 M Zitronensäure, ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (PE-EtOAc, 1:1) um **63** (0.85 g (1.88 mmol); 81%) als farblosen Schaum zu erhalten (Anomerenmischung; α : β , 5:1).

R_f = 0.24 (PE-EtOAc, 1:1). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[166]

***N*-(1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)chinolin-2-carboxamid (64)**

Nach AAV 2 werden 1.00 g (2.64 mmol) 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosehydrochlorid (**62**) mit 0.61 g (3.96 mmol) HOBt, 1.34 mL (7.92 mmol) DIPEA, 0.46 g (2.64 mmol) Chinolin-2-carbonsäure (**60**) und 1.50 g (3.96 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) an Kieselgel liefert **64** (1.20 g (2.39 mmol); 90%) als farblosen, amorphen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} +84.2$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.35$ (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.36$ (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, NH), 8.29-8.22 (m, 2H, Chinolin-H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.86-7.83 (m, 1H, Chinolin-H), 7.76-7.72 (m, 1H, Chinolin-H), 7.62-7.58 (m, 1H, Chinolin-H), 5.98 (d, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, 1H, H-1), 5.50 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 5.22 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 4.54-4.46 (m, 1H, H-2), 4.35 (dd, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, $J_{6a,5} = 4.7$ Hz, 1H, H-6a), 4.17 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4$ Hz, $J_{6b,5} = 2.2$ Hz, 1H, H-6b), 3.96-3.92 (m, 1H, H-5), 2.11, 2.05, 2.03, 1.92 (4s, 12H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.8, 170.6, 169.6, 169.5$ (C=O), 164.9 (CONH), 148.6, 148.5, 137.7, 130.4, 130.0, 129.6, 128.3, 127.8, 118.8 (Chinolin-C), 92.7 (C-1), 73.0 (C-5), 72.5 (C-3), 68.3 (C-4), 61.9 (C-6), 53.2 (C-2), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₄H₂₆N₂O₁₀Na [M+Na]⁺: 525.14797; gef.: 525.14817. Anal. ber. für C₂₄H₂₆N₂O₁₀ (502.5): C, 57.37; H, 5.22; N, 5.58; gef.: C, 57.58; H, 5.28; N, 5.39.

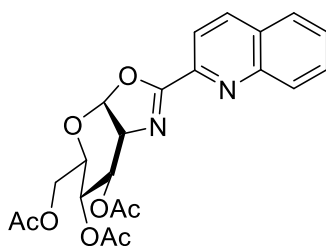
2-(2-Pyridyl)-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin (65)

In eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 730 mg (1.61 mmol) *N*-(1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)picolinamid (**63**) in 20 ml DCM werden 4.80 mL (27.4 mmol, 17 äq.) 33%ige HBr in AcOH zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird auf RT erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle: PE-EtOAc, 1:1) des Edukts zum Glycosylbromid gerührt

(2 h). Dann wird mit Eiswasser hydrolysiert und die org. Phase mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Anschließend wird noch einmal mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird daraufhin in 20 mL MeCN aufgenommen und mit 572 mg (1.77 mmol, 1.1 äq.) Bu_4NBr und 271 mg (3.23 mmol, 2 äq.) NaHCO_3 versetzt. Nachdem die Suspension für 12 h bei RT gerührt wurde, wird das Lösungsmittel entfernt und der gelbliche Feststoff erneut in 15 mL EtOAc gelöst. Die org. Phase wird mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:3 +2.5% NEt_3) liefert **65** (510 mg (1.30 mmol); 81%) als farblosen Schaum.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.3$ (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.43$ (PE-EtOAc, 1:3 +2.5% NEt_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.72$ - 8.71 (m, 1H, Pyridin-H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.82 - 7.80 (td, $J = 3.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.44 - 7.41 (m, 1H, Pyridin-H), 6.23 (d, $J_{1,2} = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 5.41 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.97 - 4.94 (m, 1H, H-4), 4.42 - 4.39 (m, 1H, H-2), 4.15 - 4.13 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.70 - 3.66 (m, 1H, H-5), 2.10 , 2.03 , 1.98 (3s, 9H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.6$, 169.6 , 169.2 (C=O), 164.2 (OCN), 150.2 , 145.4 , 136.9 , 126.4 , 124.3 (Pyridin-C), 100.4 (C-1), 70.3 (C-3), 68.4 (C-4), 67.8 (C-5), 65.4 (C-2), 63.2 (C-6), 21.0 , 20.8 , 20.8 (CH_3). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 415.111187; gef.: 415.111056. Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$ (392.4): C, 55.10; H, 5.14; N, 7.14; gef.: C, 55.06; H, 5.45; N, 6.67.

2-(2-Chinoly)--(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin (66)



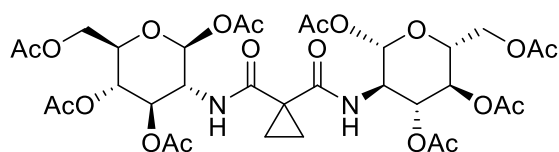
In eine auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte Lösung aus 1.00 g (1.99 mmol) *N*-(1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)chinolin-2-carboxamid (**64**) in 40 ml DCM werden 5.87 mL (33.8 mmol, 17 äq.) 33%ige HBr in AcOH zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird auf RT erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle: PE-EtOAc, 1:1) des Edukts gerührt (2 h). Dann wird mit Eiswasser hydrolysiert und die org. Phase mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Anschließend wird noch einmal mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird daraufhin in 40 mL MeCN aufgenommen und mit 0.71 g (2.19 mmol, 1.1 äq.) Bu_4NBr und 0.33 g (3.98 mmol, 2 äq.)

NaHCO₃ versetzt. Nachdem die Suspension für 12 h bei RT gerührt wurde, wird das Lösungsmittel entfernt und der gelbliche Feststoff erneut in 15 mL EtOAc gelöst. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 3:2 +2.5% NEt₃) liefert **66** (0.63 g (1.42 mmol); 72%) als farblosen Feststoff, der aus *n*-Hexan/EtOAc als farblose Nadeln kristallisiert.

Smp. 157 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20} +106.8$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.21$ (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.30$ (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, Chinolin-H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.87 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.80-7.76 (m, 1H, Chinolin-H), 7.65-7.61 (m, 1H, Chinolin-H), 6.34 (d, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 5.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-3), 5.03-5.00 (m, 1H, H-4), 4.51-4.48 (m, 1H, H-2), 4.23-4.15 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.79-3.75 (m, 1H, H-5), 2.15, 2.06, 2.01 (3s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.7, 169.6, 169.4$ (C=O), 164.7 (OCN), 147.9, 145.6, 137.2, 130.6, 130.5, 129.1, 128.5, 127.7, 120.8 (Chinolin-C), 100.7 (C-1), 70.3 (C-3), 68.4 (C-4), 67.9 (C-5), 65.5 (C-2), 63.3 (C-6), 21.1, 20.9, 20.9 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₂H₂₂N₂O₈Na [M+Na]⁺: 465.12684; gef.: 465.12707. Anal. ber. für C₂₂H₂₂N₂O₈ (442.4): C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33; gef.: C, 59.99; H, 5.01; N, 6.15.

4.4.2 SYNTHESE DES CYCLOPROPYL-BASIERTEN OXAZOLIN LIGANDEN

N,N'-Bis(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)-cyclopropan-1,1-dicarboxamid (**67**)^[164]

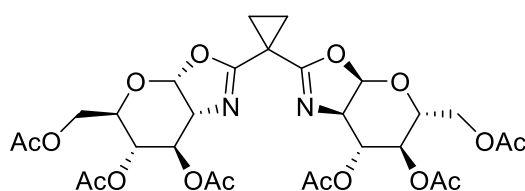


Nach AAV 2 werden 1.00 g (2.64 mmol) 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranose Hydrochlorid (**62**) mit 0.61 g (3.96 mmol) HOBt, 1.34 mL (7.92 mmol) DIPEA, 0.17 g (1.32 mmol) Cyclopropandicarbonsäure (**61**) und 1.50 g (3.96 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:3 +1%NEt₃) an Kieselgel liefert **67** (0.43 g (0.55 mmol); 42%) als farblosen Schaum.

$[\alpha]_D^{20} +38.8$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.29$ (PE-EtOAc, 1:3 +1% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 6.59$ (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, NH), 6.01 (d, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, 2H, H-1), 5.39 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H, H-3), 5.20 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H, H-4), 4.37 (q, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 2H, H-2), 4.27 (dd, $J_{6a,6b} = 12.6$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, 2H, H-6a), 4.14 (dd, $J_{6b,6a} = 12.5$ Hz, $J_{6b,5} = 2.4$ Hz, 2H, H-6b), 3.86 (ddd, $J_{5,6a} = 4.7$

Hz, $J_{5,6b} = 2.2$ Hz, $J_{5,4} = 10.1$ Hz, 2H, H-5), 2.10, 2.10, 2.08, 2.08 (4s, 24H, CH₃), 1.54-1.49 (m, 2H, Cyclopropan-CH₂), 1.10-1.05 (m, 2H, Cyclopropan-CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 173.0$, 170.9, 169.8, 169.3 (C=O), 168.9 (CONH), 92.5 (C-1), 74.0 (C-3), 72.9 (C-5), 67.6 (C-4), 61.8 (C-6), 53.8 (C-2), 30.3 (quar. Cyclopropan-C), 21.0, 20.9, 20.8 (CH₃), 17.5 (Cyclopropan-CH₂). HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₃H₄₄N₂O₂₀Na [M+Na]⁺: 811.23796; gef.: 811.23806. Anal. ber. für C₃₃H₄₄N₂O₂₀ (788.7): C, 50.25; H, 5.62; N, 3.55; gef.: C, 50.28; H, 5.72; N, 3.37.

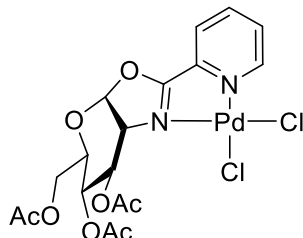
2,2'-Cyclopropylidenbis[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- α -D-glucopyranoso)[2,1-*d*]-2-oxazolin] (68)^[164]



In eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 203 mg (0.26 mmol) **67** in 5 ml DCM werden 1.5 mL (8.84 mmol, 34 äq.) 33%ige HBr in AcOH zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird auf RT erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle: PE-EtOAc, 1:1) des Edukts gerührt (2 h). Dann wird mit Eiswasser hydrolysiert und die org. Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert. Anschließend wird noch einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird daraufhin in 5 mL MeCN aufgenommen und mit 184 mg (0.57 mmol, 2.2 äq.) Bu₄NBr und 87 mg (1.04 mmol, 4 äq.) NaHCO₃ versetzt. Nachdem die Suspension für 17 h bei RT gerührt wurde, wird das Lösungsmittel entfernt und der gelbliche Feststoff erneut in 20 mL EtOAc gelöst. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:3 +2.5% NEt₃) liefert **68** (85 mg (0.13 mmol); 49%) als farblosen Schaum.

$[\alpha]_D^{20} +47.4$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.38$ (PE-EtOAc, 1:3 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 6.01$ (d, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, 2H, H-1), 5.27-5.24 (m, 2H, H-3), 4.92 (dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 2H, H-4), 4.21-4.12 (m, 6H, H-2, H-6a, H-6b), 3.92-3.87 (m, 2H, H-5), 2.09, 2.08, 2.07 (3s, 18H, CH₃), 1.69-1.65 (m, 2H, Cyclopropan-CH₂), 1.42-1.37 (m, 2H, Cyclopropan-CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.8$ (OCN), 169.7, 169.3, 167.1 (C=O), 100.1 (C-1), 70.4 (C-3), 68.5 (C-4), 67.8 (C-5), 64.9 (C-2), 63.2 (C-6), 21.0, 20.8 (CH₃), 18.4 (quar. Cyclopropan-C), 15.7 (Cyclopropan-CH₂). HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₉H₃₆N₂O₁₆Na [M+Na]⁺: 691.19570; gef.: 691.19644.

4.4.3 SYNTHESE DER ÜBERGANGSMETALLKOMPLEXE

Dichlor[2-(2-Pyridyl)-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin]palladium(II) (69**)**

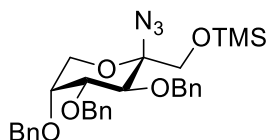
57 mg (0.196 mmol; 98 mol%) PdCl₂(cod) werden zu einer Lösung aus 80 mg (0.200 mmol) **65** in 4 mL DCE gegeben und für 72 h bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle (PE-EtOAc, 1:1) wird das Lösungsmittel und während der Reaktion entstandenes 1,5-Cyclooctadien im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus MeCN/Et₂O umkristallisiert, um **69** als orangene Nadeln zu erhalten. Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse konnten durch langsame Diffusion von Et₂O in eine gesättigte Lösung aus **69** in MeCN erhalten werden.

Smp. >209 °C (Zersetzung, Et₂O/MeCN). [α]_D²⁰ -143.4 (c 1.00, MeCN). ¹H NMR (CD₃CN): δ = 8.97-8.95 (m, 1H, Pyridin-H), 8.24 (td, J = 3.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.97 (dd, J = 7.8 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.80-7.77 (m, 1H, Pyridin-H), 6.71 (d, $J_{1,2}$ = 7.6 Hz, 1H, H-1), 6.09 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.95 (ddd, J = 7.1 Hz, J = 2.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H-4), 4.67 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 3.3 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H-2), 4.26-4.17 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.94-3.90 (m, 1H, H-5), 2.16, 2.07, 2.02 (CH₃). ¹³C NMR (CD₃CN): δ = 171.9, 171.3, 170.4, 169.8 (C=O, OCN), 151.7, 145.1, 142.1, 131.2, 128.0 (Pyridin-C), 106.3 (C-1), 70.6 (C-5), 67.6 (C-4), 66.9 (C-3), 64.1 (C-6), 60.9 (C-2), 21.6, 21.2, 20.9 (CH₃). MS (MALDI-TOF): m/z = 608.9 [M+K]⁺. Anal. ber. für C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₈Pd (569.7): C, 37.95; H, 3.54; N, 4.92; gef.: C, 37.66; H, 3.45; N, 4.93.

4.5 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 3.3

4.5.1 SYNTHESE VIA AMIDKUPPLUNG-CYCLISIERUNG-SEQUENZ

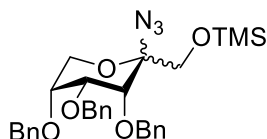
2-Azido-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl- β -D-fructopyranosid (**76**)



In eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 250 mg (0.51 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose (**74**) in 5 mL MeCN und aktiviertem Molekularsieb 4 Å werden 134 μ L (1.02 mmol, 2 äq.) TMS-N₃ gegeben und für 5 min bei 0 °C gerührt. Dann werden 46 μ L (0.25 mmol, 0.5 äq.) TMS-OTf zugetropft und nochmals für 5 min bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: Tol-EtOAc, 20:1) wird mit 36 μ L (0.25 mmol, 0.5 äq.) NEt₃ neutralisiert, mit 10 mL Et₂O verdünnt und über Celite filtriert. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 30:1) des Rückstands an Kieselgel liefert **76** (270 mg (0.49 mmol); 97%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -77.2$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.49$ (Tol-EtOAc, 30:1). IR (Film): 3064, 3031, 2872, 2115 (N₃), 1606, 1497, 1454, 1401 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.42$ -7.26 (m, 15H, Phenyl-H), 4.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.75 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.70-4.61 (m, 4H, Benzyl-CH₂), 4.04-3.98 (m, 2H, H-3, H-6a), 3.90-3.84 (m, 2H, H-4, H-1a), 3.79-3.77 (m, 2H, H-1b, H-5), 3.67 (dd, $J_{6b,6a} = 12.8$ Hz, $J_{6b,5} = 0.8$ Hz, 1H, H-6b), 0.14 (s, 9H, TMS-CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 138.3, 138.3, 138.2, 128.5, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.8, 127.8, 127.8$ (C-arom.), 94.3 (C-2), 79.1 (C-4), 75.7 (Benzyl-CH₂), 75.4 (C-3), 73.2 (C-5), 72.3, 71.2 (Benzyl-CH₂), 65.8 (C-1), 62.8 (C-6), -0.4 (TMS-CH₃). MS (FAB): m/z 570.2 [M+Na]⁺, 505.2 [M-N₃]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₀H₃₇N₃O₅SiNa [M+Na]⁺: 570.23947; gef.: 570.23941.

2-Azido-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl-D-psicopyranosid (**77**)

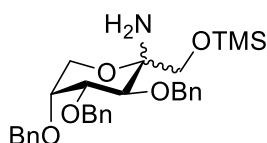


In eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 540 mg (1.10 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-psicopyranose (**75**) in 10 mL MeCN und aktiviertem Molekularsieb 4 Å

werden 289 μL (2.20 mmol, 2 äq.) TMS- N_3 gegeben und für 5 min bei 0 °C gerührt. Dann werden 100 μL (0.55 mmol, 0.5 äq.) TMS-OTf zugetropft und nochmals für 5 min bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: Tol-EtOAc, 20:1) wird mit 76 μL (0.55 mmol, 0.5 äq.) NEt_3 neutralisiert, mit 20 mL Et_2O verdünnt und über Celite filtriert. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 60:1) des Rückstands an Kieselgel liefert ein Anomerengemisch (α : β , 7:1) von **77** (510 mg (0.93 mmol); 85%) als farbloses Öl.

R_f = 0.51 (Tol-EtOAc, 20:1). IR (Film): 3064, 3031, 2953, 2889, 2120 (N_3), 1606, 1497, 1455, 1360 cm^{-1} . ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 139.1, 138.2, 137.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4 (C-arom.), 91.1 (C-2), 75.7 (C-3), 74.9 (C-5), 74.5 (Benzyl- CH_2), 72.7 (C-4), 71.9, 71.3 (Benzyl- CH_2), 65.0 (C-1), 59.9 (C-6), -0.2 (TMS- CH_3). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 570.239469; gef.: 570.239986.

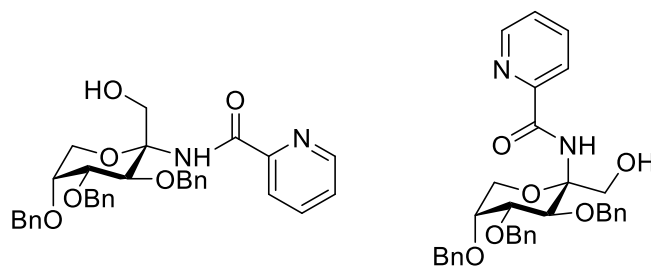
2-Amino-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl-D-fructopyranose (**78**)



Eine Suspension aus 0.89 g (1.63 mmol) 2-Azido-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl- β -D-fructopyranose (**76**) und 0.18 g (20 gew.%) Palladium auf Aktivkohle (10%) in 30 mL MeOH wird für 2 h einer H_2 -Atmosphäre ausgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Aufkonzentrieren des Filtrats liefert ein Anomerengemisch des Amins **78** (0.85 g (1.63 mmol); quant.) als farbloses Öl, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 138.7, 138.7, 138.6, 138.4, 138.0, 137.9, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6 (C-arom.), 87.4, 86.4, 79.2, 76.5, 75.5, 74.1, 73.6, 73.3, 73.2, 72.4, 71.8, 71.4, 70.8, 67.6, 66.6, 59.8, 57.6 (Kohlenhydratgerüst, Benzyl- CH_2), -0.2, -0.4 (TMS- CH_3). MS (FAB): m/z 544.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-picolinamido-D-fructopyranosid (**79**)



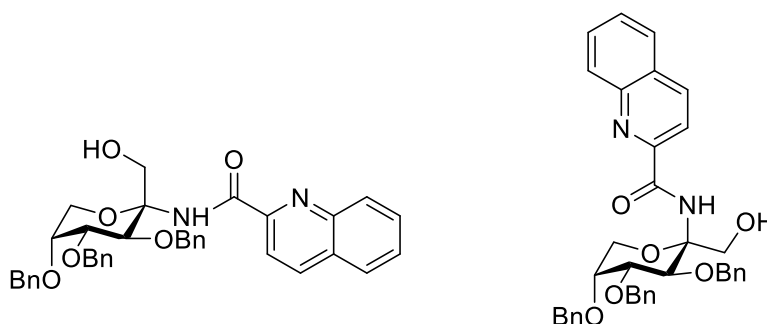
Nach AAV 2 werden 0.85 g (1.63 mmol) 2-Amino-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl-D-fructopyranose (**78**) mit 0.37 g (2.44 mmol) HOBt, 0.42 mL (2.44 mmol) DIPEA, 0.2 g (1.63 mmol) Picolinsäure (**59**) und 0.93 g (2.44 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel liefert zwei Fraktionen. Das α-Anomer **79a** (0.33 g (0.59 mmol); 37%) wird zuerst eluiert und fällt nach entfernen des Lösungsmittels als farbloses Öl an. Als nächstes wird das β-Anomer **79b** (0.32 g (0.58 mmol); 35%) eluiert, welches nach aufkonzentrieren als farbloser, kristalliner Feststoff anfällt.

79a: $[\alpha]_D^{20} +42.5$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.26$ (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 10.06$ (s, 1H, NH), 8.05-8.03 (m, 1H, Pyridin-H), 7.98-7.97 (m, 1H, Pyridin-H), 7.70-7.66 (m, 1H, Pyridin-H), 7.28-7.14 (m, 16H, Phenyl-H, Pyridin-H), 4.69-4.39 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-1a), 3.93-3.85 (m, 3H, H-1b, H-6a, H-5), 3.82 (d, $J_{4,3} = 3.8$ Hz, 1H, H-4), 3.73 (d, $J_{3,4} = 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (m, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 164.5$ (CONH), 149.8, 148.1, 138.2, 137.9, 137.5, 137.3, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 126.3, 122.2 (C-arom.), 87.0 (C-2), 74.9 (C-3), 74.5 (C-4), 74.1, 73.9 (Benzyl-CH₂), 71.8 (C-5), 71.6 (Benzyl-CH₂), 62.0 (C-1), 58.8 (C-6). MS (FAB): m/z 577.2 [M+Na]⁺, 555.3 [M+H]⁺, 433.2 [M-C₆H₅N₂O]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₃H₃₄N₂O₆Na [M+Na]⁺: 577.23091; gef.: 577.23205. Anal. ber. für C₃₃H₃₄N₂O₆ (554.6): C, 71.46; H, 6.18; N, 5.05; gef.: C, 72.11; H, 6.56; N, 4.62.

Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse von **79b** konnten durch Umkristallisation aus *n*-Hexan/EtOAc erhalten werden. **79b**: Smp. 181 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20} -126.8$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.19$ (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃). IR (KBr): 3456, 3354, 3062, 3031, 2928, 2875, 1692, 1590, 1569, 1512, 1454, 1437, 1398 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.91$ (s, 1H, NH), 8.56-8.54 (m, 1H, Pyridin-H), 8.18-8.16 (m, 1H, Pyridin-H), 7.86-7.82 (m, 1H, Pyridin-H), 7.45-7.29 (m, 16H, Pyridin-H, Phenyl-H), 5.07 (d, $J = 11.5$ Hz, Benzyl-CH₂), 4.84-4.61 (m, 5H, Benzyl-CH₂), 4.40 (d, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 4.36 (dd, $J_{1a,OH} = 2.9$ Hz, $J_{1a,1b} = 11.5$ Hz, 1H, H-1a), 4.04 (dd, $J_{6a,5} = 2.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.85 (dd, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, $J_{4,5} =$

3.2 Hz, 1H, H-4), 3.81-3.73 (m, 2H, H-5, H-1b), 3.57 (dd, $J_{6b,6a} = 12.9$ Hz, $J_{6b,5} = 0.7$ Hz, 1H, H-6b), 2.78 (dd, $J_{OH,1a} = 2.9$ Hz, $J_{OH,1b} = 10.7$ Hz, 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 164.5$ (CONH), 149.9, 148.3, 138.4, 138.3, 138.3, 137.5, 128.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 126.5, 122.2 (C-arom.), 88.8 (C-2), 79.1 (C-4), 75.7 (Benzyl- CH_2), 74.8 (C-3), 72.5 (C-5), 71.9, 71.2 (Benzyl- CH_2), 64.0 (C-1), 61.3 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 577.23091; gef.: 577.23094. Anal. ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ (554.6): C, 71.46; H, 6.18; N, 5.05; gef.: C, 71.68; H, 6.15; N, 5.12.

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy-D-fructopyranosid (**80**)

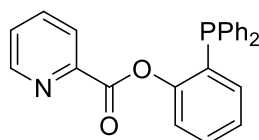


Nach AAV 2 werden 0.75 g (1.44 mmol) 2-Amino-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl-D-fructopyranose (**78**) mit 0.33 g (2.44 mmol) HOBt, 0.37 mL (2.16 mmol) DIPEA, 0.25 g (1.44 mmol) Chinolin-2-carbonsäure (**60**) und 0.82 g (2.16 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt_3) an Kieselgel liefert zwei Fraktionen. Das α -Anomer **80a** (0.29 g (0.48 mmol); 33%) wird zuerst eluiert und fällt nach entfernen des Lösungsmittels als leicht gelbliches Öl an. Als nächstes wird das β -Anomer **80b** (0.30 g (0.50 mmol); 35%) eluiert, welches nach aufkonzentrieren als farbloser Feststoff anfällt, der aus *n*-Hexan/EtOAc als farblose Kristalle kristallisiert.

80a: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +26.9$ (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.38$ (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt_3). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 10.35$ (s, 1H, NH), 8.28-8.22 (m, 2H, Chinolin-H), 7.81 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.71 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, Chinolin-H), 7.63-7.54 (m, 2H, Chinolin-H), 7.44-7.17 (m, 15H, Phenyl-H), 4.95-4.48 (m, 7H, Benzyl- CH_2 , H-1a), 4.10-3.95 (m, 4H, H-1b, H-4, H-5, H-6a), 3.86 (d, $J_{3,4} = 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, $J_{6b,5} = 4.0$ Hz, $J_{6b,6a} = 10.6$ Hz, 1H, H-6b), 3.67 (bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 164.7$ (CONH), 149.7, 146.4, 138.2, 137.9, 137.5, 137.5, 130.1, 129.9, 129.3, 129.1, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 125.4, 118.8 (C-arom.), 87.1 (C-2), 75.1 (C-3), 74.0 (C-4), 74.0, 73.7 (Benzyl- CH_2), 71.8 (C-5), 71.6 (Benzyl- CH_2), 61.9 (C-1), 58.8 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 627.24656; gef.: 627.24680.

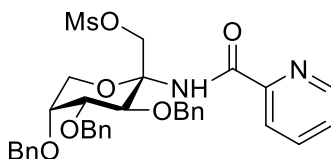
80b: Smp. 192.5 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20}$ -134.4 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.27 (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.24 (s, 1H, NH), 8.32-8.25 (m, 2H, Chinolin-H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.89 (dd, J = 8.3 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.80-7.76 (m, 1H, Chinolin-H), 7.66-7.62 (m, 1H, Chinolin-H), 7.48-7.28 (m, 15H, Phenyl-H), 5.19-4.62 (m, 6H, Benzyl-CH₂), 4.46 (d, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.38 (dd, $J_{1a,1b}$ = 11.5 Hz, $J_{1a,OH}$ = 2.2 Hz, 1H, H-1a), 4.08 (dd, $J_{6a,6b}$ = 13.0 Hz, $J_{6a,5}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6a), 3.92 (dd, $J_{4,3}$ = 9.5 Hz, $J_{4,5}$ = 3.2 Hz, 1H, H-4), 3.83-3.78 (m, 2H, H-5, H-1b), 3.63 (dd, $J_{6b,6a}$ = 13.0 Hz, $J_{6b,5}$ = 0.8 Hz, 1H, H-6b), 2.73 (dd, $J_{OH,1a}$ = 2.2 Hz, $J_{OH,1b}$ = 10.6 Hz, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 164.6 (CONH), 149.7, 146.4, 138.7, 138.3, 138.2, 137.7, 130.2, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.2, 118.6 (C-arom.), 88.9 (C-2), 78.9 (C-4), 75.4 (Benzyl-CH₂), 74.6 (C-3), 72.5 (C-5), 71.8, 71.2 (Benzyl-CH₂), 63.9 (C-1), 61.4 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₇H₃₆N₂O₆Na [M+Na]⁺: 627.24656; gef.: 627.24633. Anal. ber. für C₃₇H₃₆N₂O₆ (604.7): C, 73.49; H, 6.00; N, 4.63; gef.: C, 73.58; H, 5.91; N, 4.83.

Picolinsäure-2-(diphenylphosphanyl)phenylester (**81**)



In eine Lösung aus 250 mg (0.90 mmol) 2-(Hydroxyphenyl)diphenylphosphan in 8 mL DCM werden 133 mg (1.08 mmol; 1.2 äq.) Picolinsäure (**59**), 222 mg (1.08 mmol; 1.2 äq.) DCC und 7 mg (0.06 mmol; 15 mol%) DMAP gegeben und für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) des Rückstands liefert **81** (230 mg (0.60 mmol); 67%) als farblosen, amorphen Feststoff.

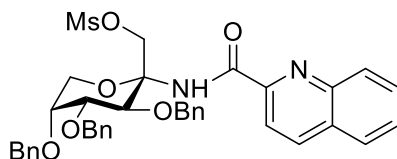
R_f = 0.46 (PE-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.75 (ddd, J = 0.8 Hz, J = 1.6 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.71 (td, J = 1.7 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.46-7.18 (m, 14H, Phenyl-H, Pyridin-H), 6.90 (ddd, J = 1.5 Hz, J = 4.3 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, Phenyl-H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 162.6 (C=O), 153.1, 152.9, 150.2, 147.2 (Pyridin-C), 136.9, 135.6, 135.5, 134.3, 134.1, 134.0, 130.8, 130.6, 130.2, 129.1, 128.7, 128.6, 127.2, 126.6, 125.8, 122.6 (C-arom.). MS (FAB): m/z 384.1 [M+H]⁺, 305.1 [M-C₅H₅N]⁺.

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-methansulfonyl-2-picolinamido- α -D-fructopyranosid (82a)

Eine Lösung aus 72 mg (0.13 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-picolinamido- α -D-fructopyranosid (**79a**) in 3 ml DCM wird auf 0 °C abgekühlt und mit 36 μ L (0.26 mmol, 2 äq.) NEt₃, 1.6 mg (0.01 mmol, 0.1 äq.) DMAP und 10 μ L (0.13 mmol, 1 äq) MsCl versetzt. Die Reaktionslösung wird für weitere 10 min bei 0 °C gerührt, bevor man für 4 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 3:2) wird mit 5 mL ges. NH₄Cl-Lsg. gequencht und für 10 min bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Anschließend werden die vereinigten org. Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 4:1) an Kieselgel liefert **82a** (80 mg (0.13 mmol); 97%) als farbloses Öl.

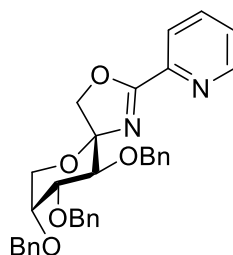
$[\alpha]_D^{20} +8.3$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.62$ (Tol-EtOAc, 3:2). IR (Film): 3288, 3063, 3031, 2937, 2250, 1961, 1692, 1590, 1571, 1520, 1455, 1436 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 9.96$ (s, 1H, NH), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 8.05 (m, 1H, Pyridin-H), 7.82 (td, $J = 1.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.46-7.28 (m, 16H, Pyridin-H, Phenyl-H), 5.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-1a), 4.90-4.45 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-1b), 3.97 (bs, 3H, H-4, H-5, H-6a), 3.83 (d, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 3.77 (d, $J_{6b,5} = 4.4$ Hz, 1H, H-6b), 3.00 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 164.4$ (CONH), 149.6, 148.3, 138.1, 137.8, 137.3, 137.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 127.7, 126.4, 122.0 (C-arom.), 84.7 (C-2), 74.6 (C-3), 74.6, 74.2 (Benzyl-CH₂), 73.8, 71.7 (C-4, C-5), 71.7 (Benzyl-CH₂), 66.7 (C-1), 58.5 (C-6), 36.7 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₄H₃₆N₂O₈SNa [M+Na]⁺: 655.20846; gef.: 655.20920. Anal. ber. für C₃₄H₃₆N₂O₈S (632.7): C, 64.54; H, 5.73; N, 4.43; S, 5.07; gef.: C, 64.80; H, 5.76; N, 4.02; S, 5.03.

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy-1-*O*-methansulfonyl- α -D-fructopyranosid (**83a**)



Eine Lösung aus 950 mg (1.57 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy- α -D-fructopyranosid (**80a**) in 35 ml DCM wird auf 0 °C abgekühlt und mit 0.44 mL (3.14 mmol, 2 äq.) NEt₃, 19 mg (0.16 mmol, 0.1 äq.) DMAP und 0.12 mL (1.57 mmol, 1 äq.) MsCl versetzt. Die Reaktionslösung wird für weitere 10 min bei 0 °C gerührt, bevor man für 6 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 6:1) wird mit 25 mL ges. NH₄Cl-Lsg. gequench und für 10 min bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 25 mL DCM extrahiert. Anschließend werden die vereinigten org. Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 6:1) an Kieselgel liefert **83a** (720 mg (1.05 mmol); 67%) als farblosen Schaum.

$[\alpha]_D^{20}$ -5.4 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.36 (Tol-EtOAc, 6:1). IR (Film): 3300, 3062, 3030, 2936, 2360, 1692, 1566, 1522, 1499, 1455, 1428 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 10.14 (s, 1H, NH), 8.31-8.25 (m, 2H, Chinolin-H), 7.87-7.85 (m, 1H, Chinolin-H), 7.62-7.58 (m, 3H, Chinolin-H), 7.50-7.21 (m, 15H, Phenyl-H), 5.60 (d, $J_{1a,1b}$ = 8.9 Hz, 1H, H-1a), 5.03-4.35 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-1b), 4.04-3.92 (m, 3H, H-4, H-5, H-6a), 3.82 (d, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, 1H, H-3), 3.76 (dd, $J_{6b,6a}$ = 10.2 Hz, $J_{6b,5}$ = 4.0 Hz, 1H, H-6b), 2.99 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 164.6 (CONH), 149.5, 146.5, 138.1, 137.9, 137.7, 137.1, 130.2, 129.9, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 118.7 (C-arom.), 84.9 (C-2), 74.9 (C-3), 74.3, 74.1 (Benzyl-CH₂), 73.1, 71.7 (C-4, C-5), 71.8 (Benzyl-CH₂), 66.7 (C-1), 58.6 (C-6), 36.8 (CH₃). HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₈H₃₈N₂O₈SNa [M+Na]⁺: 705.22411; gef.: 705.22432. Anal. ber. für C₃₈H₃₈N₂O₈S (682.8): C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10; S, 4.70; gef.: C, 66.83; H, 5.70; N, 4.16; S, 4.50.

(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (84a)

via basischer Cyclisierung aus **82a**:

Eine Lösung aus 154 mg (0.24 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-methansulfonyl-2-desoxy-2-picolinamido- α -D-fructopyranosid (**82a**) in 12 mL THF wird mit 12 mg (0.29 mmol, 1.2 äq.) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) versetzt und für 1 h bei 0 °C gerührt. Dann wird für 15 h bei 50 °C gerührt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃) wird auf RT abgekühlt und mit 3 mL MeOH gequenchet. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 20 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch (Tol-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel aufgereinigt. Das Oxazolin **84a** (120 mg (0.22 mmol); 92%) fällt als farbloser Schaum an, welcher aus *n*-Hexan/EtOAc als farblose Nadeln kristallisiert.

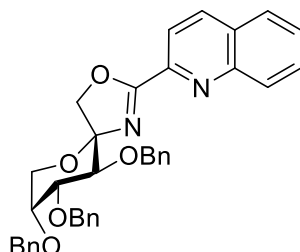
via Suzuki-artiger Kreuzkupplung aus **96a**:

Nach AAV 3 wurden 100 mg (0.17 mmol) (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**96a**) mit 101 mg (0.38 mmol) 2-Pyridinboronsäure-*N*-phenyldiethylaminester (**99**), 81 mg (0.38 mmol) CuMeSal und 10 mg (0.01 mmol) Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃) liefert **84a** (80 mg (0.15 mmol); 87%) als farblose Nadeln.

Smp. 96 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20}$ -8.5 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.27 (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.75-8.73 (m, 1H, Pyridin-H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.82 (td, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.46-7.17 (m, 16H, Phenyl-H, Pyridin-H), 4.85-4.68 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-1a), 4.43-4.38 (m, 2H, H-1b, H-3), 4.14 (dd, *J*_{6a,5} = 3.1 Hz, *J*_{6a,6b} = 13.0 Hz, 1H, H-6a), 3.82-3.81 (m, 1H, H-5), 3.53 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.14 (dd, *J*_{6b,5} = 3.1 Hz, *J*_{6b,6a} = 13.0 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 166.1 (OCN), 149.8, 146.4, 138.6, 138.4, 138.3, 136.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 126.2, 125.1 (C-arom.), 104.5 (C-2), 78.9 (C-3), 78.7 (C-4), 75.3 (Benzyl-CH₂), 72.5 (C-5), 72.3 (Benzyl-CH₂), 71.7 (C-1), 71.2 (Benzyl-CH₂), 62.0 (C-6). MS (FAB): *m/z* 559.2 [M+Na]⁺,

537.3 $[M+H]^+$. HRMS-ESI: m/z ber. für $C_{33}H_{32}N_2O_5Na$ $[M+Na]^+$: 559.220343; gef.: 559.220856.

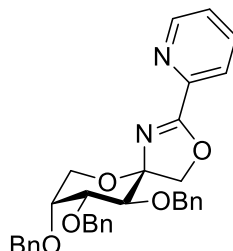
(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(chinolin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (85a)



Eine Lösung aus 680 mg (1.00 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-chinolin-2'-carboxylamido-2-desoxy-1-*O*-methansulfonyl- α -D-fructopyranosid (**83a**) in 20 mL THF wird mit 48 mg (1.20 mmol, 1.2 äq.) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) versetzt und für 1 h bei 0 °C gerührt. Dann wird für 15 h bei 50 °C gerührt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt₃) werden erneut 32 mg (0.8 mmol, 0.8 äq.) NaH zugegeben und 2 h bei 50 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz des Edukts lässt man auf RT abkühlen und quencht die Reaktionsmischung mit 5 mL MeOH. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 25 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch (Tol-EtOAc, 3:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel aufgereinigt. Das Produkt **85a** (570 mg (0.97 mmol); 98%) fällt als farbloser Feststoff an, welcher aus *n*-Hexan/EtOAc als farblose Kristalle kristallisiert.

Smp. 171 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20}$ -38.5 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.27 (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.34-8.23 (m, 3H, Chinolin-H), 7.87 (dd, J = 8.1 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.80-7.76 (m, 1H, Chinolin-H), 7.65-7.61 (m, 1H, Chinolin-H), 7.46-7.10 (m, 15H, Phenyl-H), 4.85-4.68 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-1a), 4.48 (d, $J_{1b,1a}$ = 9.5 Hz, 1H, H-1b), 4.40 (d, $J_{3,4}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3), 4.15 (dd, $J_{6a,6b}$ = 13.0 Hz, $J_{6b,5}$ = 3.2 Hz, 1H, H-6a), 3.83-3.82 (m, 1H, H-5), 3.54 (dd, $J_{4,3}$ = 9.4 Hz, $J_{4,5}$ = 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.45 (dd, $J_{6b,6a}$ = 12.9 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.2 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 166.2 (OCN), 147.7, 146.5, 138.4, 138.3, 136.8, 130.5, 130.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 121.6 (C-arom.), 104.3 (C-2), 78.9 (C-4), 78.6 (C-3), 75.3 (Benzyl-CH₂), 72.5 (C-5), 72.2 (C-1), 72.0, 71.2 (Benzyl-CH₂), 62.1 (C-6). MS (ESI): m/z 1195.0 $[M_2+Na]^+$, 625.0 $[M+K]^+$, 609.1 $[M+Na]^+$, 587.1 $[M+H]^+$. HRMS-ESI: m/z ber. für $C_{37}H_{35}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 587.25405; gef.: 587.25401. Anal. ber. für $C_{37}H_{34}N_2O_5$ (586.7): C, 75.75; H, 5.84; N, 4.77; gef.: C, 76.07; H, 5.81; N, 4.95.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (84b)



via NCS/PPh₃-vermittelter Cyclisierung aus **79b**:

780 mg (1.41 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-picolinamido- β -D-fructopyranosid (**79b**) werden in 45 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In die gekühlte Lösung werden 376 mg (2.82 mmol; 2 äq.) NCS und 553 mg (2.10 mmol; 1.5 äq.) PPh₃ gegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt, bevor man für weitere 12 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃) wird die Reaktionslösung mit 0.39 mL (2.82 mmol; 2 äq.) NEt₃ neutralisiert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 mL EtOAc aufgenommen und je einmal mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und entfernen des Lösungsmittels liefert einen rotbraunen Feststoff, der säulenchromatographisch (Tol-EtOAc, 3:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel aufgereinigt wird. Das Produkt **84b** (700 mg (1.30 mmol); 93%) fällt zunächst als farbloses Öl an, welches aus *n*-Hexan/EtOAc als farblose Nadeln kristallisiert.

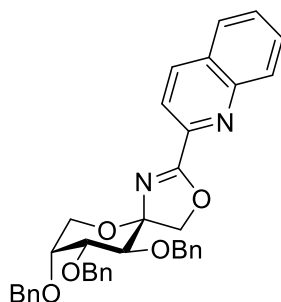
via Suzuki-artiger Kreuzkupplung aus **96b**:

Nach AAV 3 wurden 140 mg (0.24 mmol) (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**96b**) mit 142 mg (0.53 mmol) 2-Pyridinboronsäure-*N*-phenyldiethylaminester (**99**), 114 mg (0.53 mmol) CuMeSal und 14 mg (0.01 mmol) Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃) liefert **96b** (90 mg (0.17 mmol); 70%) als farblose Nadeln.

Smp. 97 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20}$ -130.6 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.32 (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃). IR (KBr): 3443, 3059, 3030, 2886, 1654, 1578, 1496, 1454, 1435, 1401 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.74 (dd, J = 4.7 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.76 (td, J = 3.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.43-7.22 (m, 16H, Pyridin-H, Phenyl-H), 5.04-4.63 (m, 6H, Benzyl-CH₂), 4.35 (dd, $J_{4,3}$ = 9.7 Hz, $J_{4,5}$ = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.26 (s, 2H, H-1a, H-1b), 4.21 (dd, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, $J_{6a,5}$ = 0.6 Hz, 1H, H-6a), 4.10 (d, $J_{3,4}$ = 9.7 Hz, 1H, H-3), 3.93 (bs, 1H, H-5), 3.84 (dd, $J_{6b,6a}$ = 12.5 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.9 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 165.5 (OCN), 150.0, 146.7, 138.6, 138.5, 138.4, 136.7, 128.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8,

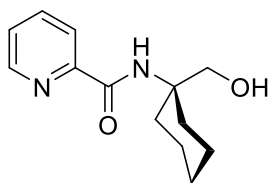
127.7, 127.7, 127.7, 126.0 125.0 (C-arom.), 103.4 (C-2), 80.6 (C-4), 77.2 (C-3), 75.3 (C-1), 75.2 (Benzyl-CH₂), 74.0 (C-5), 72.2, 71.9 (Benzyl-CH₂), 63.0 (C-6). MS (FAB): m/z 537.3 [M+H]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₃H₃₂N₂O₅Na [M+Na]⁺: 559.220343; gef.: 559.219970. Anal. ber. für C₃₃H₃₂N₂O₅ (536.6): C, 73.86; H, 6.01; N, 5.22; gef.: C, 73.70; H, 6.09; N, 5.10.

(5R,8R,9R,10S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(chinolin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (85b)



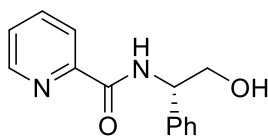
400 mg (0.66 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy-β-D-fructopyranosid (**80b**) werden in 18 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In die gekühlte Lösung werden 177 mg (1.32 mmol, 2 äq.) frisch kristallisiertes NCS und 260 mg (0.99 mmol, 1.5 äq.) PPh₃ gegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt, bevor man für weitere 12 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt₃) wird die Reaktionslösung mit 0.18 mL (1.32 mmol; 2 äq.) NEt₃ neutralisiert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 mL EtOAc aufgenommen und je einmal mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und entfernen des Lösungsmittels liefert einen rotbraunen Feststoff, der säulenchromatographisch (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel aufgereinigt wird. Das Produkt **85b** (320 mg (0.55 mmol); 82%) fällt als farbloser Schaum an.

[α]_D²⁰ -93.8 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.4 (Tol-EtOAc, 5:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.33-8.30 (m, 2H, Chinolin-H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.79-7.75 (m, 1H, Chinolin-H), 7.64-7.60 (m, 1H, Chinolin-H), 7.45-7.22 (m, 15H, Phenyl-H), 5.06-4.71 (m, 6H, Benzyl-CH₂), 4.40-4.37 (m, 3H, H-1a, H-1b, H-4), 4.23 (d, *J*_{6a,6b} = 12.0 Hz, 1H, H-6a), 4.16 (d, *J*_{3,4} = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.98 (bs, 1H, H-5), 3.89 (dd, *J*_{6b,6a} = 12.6 Hz, *J*_{6b,5} = 2.0 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 166.0 (OCN), 147.7, 146.6, 138.6, 138.5, 138.3, 136.7, 130.6, 130.2, 129.1, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 121.9 (C-arom.), 103.2 (C-2), 80.7 (C-4), 77.1 (C-3), 75.7 (C-1), 75.4 (Benzyl-CH₂), 73.8 (C-5), 72.2, 71.8 (Benzyl-CH₂), 63.0 (C-6). MS (FAB): m/z 587.3 [M+H]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₇H₃₅N₂O₅ [M+H]⁺: 587.25405; gef.: 587.25457. Anal. ber. für C₃₇H₃₄N₂O₅ (586.7): C, 75.75; H, 5.84; N, 4.77; gef.: C, 75.34; H, 5.83; N, 4.61.

***N*-[1-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]-2-pyridincarboxamid (**88**)**^[182]

Nach AAV 2 werden 0.25 g (1.94 mmol) 1-(Aminocyclohexyl)methanol (**86**) mit 0.44 g (2.90 mmol) HOBt, 0.50 mL (2.90 mmol) DIPEA, 0.24 g (1.94 mmol) Picolinsäure (**59**) und 1.10 g (2.90 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel liefert **88** (0.33 g (1.42 mmol); 73%) als farblosen, kristallinen Feststoff. Eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert.

Smp. 52 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $R_f = 0.39$ (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.55$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, Pyridin-H), 8.35 (s, 1H, NH), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.86 (td, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.46-7.42 (m, 1H, Pyridin-H), 3.77 (s, 2H, CH₂OH), 2.04-2.00 (m, 2H, Cyclohexyl-CH₂), 1.65-1.37 (m, 8H, Cyclohexyl-CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 164.5$ (CONH), 149.8, 147.9, 137.6, 126.3, 122.1 (Pyridin-C), 70.1 (CH₂OH), 57.9, 32.2, 25.7, 21.6 (Cyclohexyl-CH₂). HRMS-ESI: m/z ber. für C₁₃H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 235.14410; gef.: 235.14442. Anal. ber. für C₁₃H₁₈N₂O₂ (234.3): C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96; gef.: C, 66.90; H, 7.79; N, 12.56.

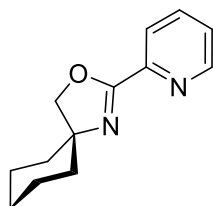
***N*-[(1*S*)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-2-pyridincarboxamid (**89**)**^[182]

Nach AAV 2 werden 1.00 g (7.29 mmol) (*S*)-2-Phenylglycinol (**87**) mit 1.67 g (2.90 mmol) HOBt, 1.86 mL (10.93 mmol) DIPEA, 0.90 g (7.29 mmol) Picolinsäure (**59**) und 4.15 g (10.93 mmol) HBTU versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃) an Kieselgel liefert **89** (1.35 g (5.57 mmol); 77%) als farblosen, kristallinen Feststoff. Eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert.

Smp. 106 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20} -7.0$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.30$ (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.72$ (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.83 (td, $J = 1.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.43-7.25 (m, 6H, Phenyl-H, Pyridin-H), 5.28-5.24 (m, 1H, CH), 4.03-3.96 (m, 2H, CH₂OH), 3.00

(bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 164.7$ (CONH), 149.6, 148.1, 139.0, 137.7, 129.0, 128.0, 127.0, 126.5, 122.6 (C-arom.), 66.8 (CH_2OH), 56.4 (CH). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 265.09475; gef. 265.09499. Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (242.3): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56; gef.: C, 69.55; H, 5.86; N, 11.61.

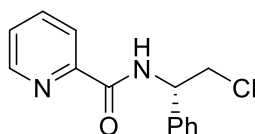
2-(2-Pyridinyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en (**90**)^[182]



100 mg (0.43 mmol) *N*-[1-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]-2-pyridincarboxamid (**88**) werden in 10 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In die gekühlte Lösung werden 120 mg (0.86 mmol, 2 äq.) frisch kristallisiertes NCS und 170 mg (0.64 mmol, 1.5 äq.) PPh_3 gegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt, bevor man für weitere 12 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt_3) wird die Reaktionslösung mit 0.12 mL (0.86 mmol; 2 äq.) NEt_3 neutralisiert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 mL EtOAc aufgenommen und je einmal mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 , entfernen des Lösungsmittels und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 3:1 +2.5% NEt_3) liefert **90** (70 mg (0.32 mmol); 77%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (PE-EtOAc, 3:1 +2.5% NEt_3). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.69$ (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.75 (td, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.37-7.34 (m, 1H, Pyridin-H), 4.23 (s, 2H, Oxazolin- CH_2), 1.84-1.28 (m, 10H, Cyclohexyl- CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 161.1$ (OCN), 149.8, 147.0, 136.6, 125.5, 124.0 (Pyridin-C), 77.9 (Oxazolin- CH_2), 71.7, 37.5, 25.2, 23.0 (Cyclohexyl- CH_2). MS (ESI): m/z 455.0 $[\text{M}_2+\text{Na}]^+$, 239.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 217.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.13354; gef.: 217.13376.

N-[(1*S*)-2-Chlor-1-phenylethyl]-2-pyridincarboxamid (**91**)^[182]



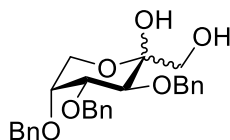
0.28 g (2.00 mmol) *N*-[(1*S*)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-2-pyridincarboxamid (**89**) werden in 20 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In die gekühlte Lösung werden 0.54 g (4.00 mmol,

2 äq.) frisch kristallisiertes NCS und 0.78 g (3.00 mmol, 1.5 äq.) PPh₃ gegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt, bevor man für weitere 12 h bei RT rühren lässt. Nach DC-Kontrolle (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃) wird die Reaktionslösung mit 0.55 mL (4.00 mmol; 2 äq.) NEt₃ neutralisiert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 50 mL EtOAc aufgenommen und je einmal mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄, entfernen des Lösungsmittels und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 3:1 +2.5% NEt₃) liefert **91** (0.40 g (1.54 mmol); 77%) als farblosen, kristallinen Feststoff. Eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert.

Smp. 103 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $[\alpha]_D^{20}$ -7.4 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.71 (PE-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH), 8.60-8.58 (m, 1H, Pyridin-H), 8.21-8.18 (m, 1H, Pyridin-H), 7.85 (td, J = 1.8 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.46-7.30 (m, 6H, Phenyl-H, Pyridin-H), 5.56-5.51 (m, 1H, CH), 3.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂Cl). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 163.9 (CONH), 149.4, 148.2, 138.5, 137.4, 128.8, 128.1, 126.8, 126.4 (C-arom.), 53.9 (CH₂Cl), 47.6 (CH). MS (FAB): m/z 283.1 [M+Na]⁺, 261.2 [M+H]⁺. Anal. ber. für C₁₄H₁₃ClN₂O (260.7): C, 64.50; H, 5.03; N, 10.74; gef.: C, 64.67; H, 5.09; N, 10.91.

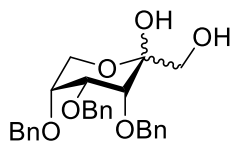
4.5.2 SYNTHESE VIA RITTER REAKTION UND SUZUKI KUPPLUNG

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-D-fructopyranose (**92**)



Eine Suspension aus 940 mg (1.91 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-D-fructopyranosid (**74**) in 20 mL 50% AcOH wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: PE-EtOAc, 1:1) wird am Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand mit Toluol ko-evaporiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) liefert **92** (830 mg (1.84 mmol); 96%) als farbloses Öl.

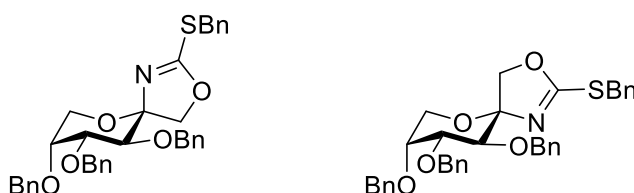
R_f = 0.35 (PE-EtOAc, 1:1). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

3,4,5-Tri-*O*-benzyl-D-psicopyranose (93)

Eine Suspension aus 980 mg (2.00 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-D-psicopyranose (**75**) in 20 mL 50% AcOH wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: PE-EtOAc, 2:1) wird am Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand mit Toluol koevaporiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 1:1) liefert **93** (700 mg (1.55 mmol); 78%) als farblosen Feststoff, der aus *n*-Hexan/EtOAc als farblose Nadeln kristallisiert.

Smp. 101 °C (*n*-Hexan/EtOAc). $R_f = 0.40$ (PE-EtOAc, 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.40\text{--}7.30$ (m, 15H, Phenyl-H), 5.71 (bs, 1H, OH), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.60-4.52 (m, 4H, Benzyl- CH_2), 4.29 (bs, 1H, H-5), 4.06 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.77-3.69 (m, 2H, H-1a, H-6b), 3.51-3.45 (m, 3H, H-1b, H-3, H-4), 1.76 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138.0, 137.8, 137.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 127.6$ (C-arom.), 97.8 (C-2), 75.7 (C-5), 75.3 (Benzyl- CH_2), 75.0, 73.2 (C-3, C-4), 71.7, 71.6 (Benzyl- CH_2), 64.8 (C-1), 57.6 (C-6). MS (ESI): m/z 489.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 473.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (450.5): C, 71.98; H, 6.71; gef.: C, 72.00; H, 6.72.

(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (96a) und (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (96b)



via zweistufiger Reaktion aus **92** über 1,3-Oxazolidin-2-thion:

760 mg (1.7 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-D-fructopyranose (**92**) werden in 20 mL $\text{H}_2\text{O}/\text{DME}$ (1:1) suspendiert und mit 410 mg (4.2 mmol, 2.5 äq.) KSCN sowie 0.34 mL (4.2 mmol, 2.5 äq.) konz. HCl (37%) für 72 h bei 90 °C erhitzt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 20:1) wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und mit H_2O gewaschen. Anschließend wird die org. Phase über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das 1,3-Oxazolidin-2-thion **94** fällt als farbloser

Schaum an, der ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird. Der farblose Schaum wird in 15 mL DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dazu werden 0.30 mL (2.53 mmol, 1.5 äq.) Benzylbromid und portionsweise 81 mg (2.02 mmol, 1.2 äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach vollständiger Zugabe lässt man noch 1 h bei 0 °C rühren, bevor für weitere 12 h bei RT gerührt wird. Anschließend wird mit 5 mL MeOH gequencht, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃) liefert zwei Fraktionen. Zuerst wird das β-Anomer **96b** (390 mg (0.67 mmol); 40%) eluiert, das nach Aufkonzentrieren als farbloses Öl anfällt. Danach wird das α-Anomer **96a** (450 mg (0.77 mmol); 46%) eluiert, welches ebenfalls als farbloses Öl anfällt.

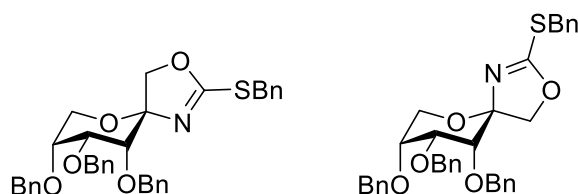
via einstufiger Reaktion aus **74** mit BF₃ · Et₂O und BnSCN:

In eine eisgekühlte Lösung aus 150 mg (0.31 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-D-fructopyranose (**74**) in 3 mL THF werden 55 mg (0.37 mmol, 1.2 äq.) Benzylthiocyanat und 75 µL (0.61 mmol, 2 äq.) BF₃ · Et₂O gegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wird für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt und für weitere 3 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃) wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase zweimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃) liefert das β-Anomer **96b** (130 mg (0.22 mmol); 73%) als farbloses Öl.

96a: [α]_D²⁰ +3.6 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.32 (Tol-EtOAc, 30:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.43-7.17 (m, 20H, Phenyl-H), 4.81 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.69-4.64 (m, 4H, Benzyl-CH₂, H-1a, H-1b), 4.49 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 8.7 Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 4.39-4.23 (m, 3H, Thiobenzyl-CH₂, Benzyl-CH₂), 4.19 (d, *J*_{3,4} = 9.3 Hz, 1H, H-3), 4.10 (dd, *J*_{6a,6b} = 12.8 Hz, *J*_{6a,5} = 3.6 Hz, 1H, H-6a), 3.76-3.75 (m, 1H, H-5), 3.44 (dd, *J*_{4,3} = 9.3 Hz, *J*_{4,5} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.34 (dd, *J*_{6b,6a} = 12.9 Hz, *J*_{6b,5} = 1.4 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.7 (OCN), 138.5, 138.4, 138.2, 136.5, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6 (C-arom.), 103.6 (C-2), 79.0 (C-3), 78.5 (C-4), 75.3, 73.1 (Benzyl-CH₂), 72.3 (C-5), 72.3 (C-1), 71.3 (Benzyl-CH₂), 62.1 (C-6), 36.6 (Thiobenzyl-CH₂). HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₃₅H₃₆NO₅S [M+H]⁺: 582.23087; gef.: 582.23130. Anal. ber. für C₃₅H₃₅NO₅S (581.7): C, 72.26; H, 6.06; N, 2.41; S, 5.51; gef.: C, 72.13; H, 6.13; N, 2.44; S, 5.32.

96b: $[\alpha]_D^{20}$ -100.9 (c 1.00, CHCl_3). R_f = 0.38 (Tol-EtOAc, 30:1 +2.5% NEt_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.44-7.24 (m, 20H, Phenyl-H), 5.06 (d, J = 11.9 Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.82-4.65 (m, 5H, Benzyl- CH_2), 4.28 (q, J = 12.3 Hz, 2H, Thiobenzyl- CH_2), 4.20-4.15 (m, 3H, H-4, H-1a, H-1b), 4.04-4.00 (m, 2H, H-6a, H-3), 3.88 (bs, 1H, H-5), 3.81 (dd, $J_{6b,6a}$ = 12.5 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.9 Hz, 1H, H-6b). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 169.5 (OCN), 138.6, 138.5, 138.4, 137.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5 (C-arom.), 102.6 (C-2), 80.4 (C-4), 77.3 (C-3), 76.5 (C-1), 75.0 (Benzyl- CH_2), 73.8 (C-5), 72.2, 71.8 (Benzyl- CH_2), 62.9 (C-6), 36.3 (Thiobenzyl- CH_2). MS (ESI): m/z 620 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 604 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 582.23087; gef.: 582.23116.

(5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (97a) und (5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (97b)

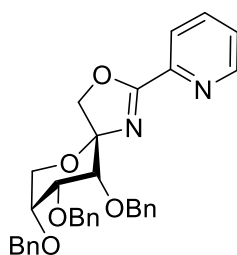


1.6 g (3.6 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-D-psicopyranose (**93**) werden in 50 mL $\text{H}_2\text{O}/\text{DME}$ (1:1) gelöst und mit 880 mg (9.1 mmol; 2.5 äq.) KSCN sowie 0.75 mL (9.1 mmol; 2.5 äq.) konz. HCl (37%) für 72 h bei 90 °C erhitzt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 35:1) wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und mit H_2O gewaschen. Anschließend wird die org. Phase über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das 1,3-Oxazolidin-2-thion **95** fällt als farbloser Schaum an, der ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird. Der farblose Schaum wird in 30 mL DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dazu werden 0.65 mL (5.43 mmol; 1.5 äq.) Benzylbromid und portionsweise 0.17 g (4.34 mmol; 1.2 äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach vollständiger Zugabe lässt man noch 1 h bei 0 °C rühren, bevor für weitere 12 h bei RT gerührt wird. Anschließend wird mit 10 mL MeOH gequench, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wird mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt_3) liefert zwei Fraktionen. Zuerst wird das α -Anomer **97a** (0.7 g (1.2 mmol); 33%) eluiert, das nach Aufkonzentrieren als farbloses Öl anfällt. Das β -Anomer **97b** (0.7 g (1.2 mmol); 33%) wird als nächstes eluiert, welches nach entfernen des Lösungsmittels als farbloses Öl verbleibt.

97a: $[\alpha]_D^{20} +68.6$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.53$ (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.53-7.22$ (m, 20H, Phenyl-H), 4.97 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 4.75-4.65 (m, 3H, Benzyl-CH₂), 4.52-4.36 (m, 5H, Benzyl-CH₂, Thiobenzyl-CH₂, H-6a, H-4), 4.13 (d, $J_{1a,1b} = 9.0$ Hz, 1H, H-1a), 4.00 (d, $J_{1b,1a} = 9.0$ Hz, 1H, H-1b), 3.70-3.66 (m, 1H, H-6b), 3.62-3.58 (m, 1H, H-5), 3.32 (d, $J_{3,4} = 2.8$ Hz, 1H, H-3). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 169.4$ (OCN), 139.7, 138.3, 137.5, 129.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1 (C-arom.), 100.4 (C-2), 77.9 (C-3), 76.9 (C-1), 75.5 (C-5), 73.4 (Benzyl-CH₂), 72.0 (C-4), 71.2, 70.9 (Benzyl-CH₂), 60.0 (C-6), 36.7 (Thiobenzyl-CH₂). MS (ESI): m/z 620.1 [M+K]⁺, 604.2 [M+Na]⁺, 582.2 [M+H]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₃H₃₆NO₅S [M+H]⁺: 582.23087; gef.: 582.23156.

97b: $[\alpha]_D^{20} -2.5$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.29$ (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.30-7.15$ (m, 20H, Phenyl-H), 4.74-4.42 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-1a, H-1b), 4.35-4.29 (m, 2H, Benzyl-CH₂, Thiobenzyl-CH₂), 4.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, Thiobenzyl-CH₂), 4.02 (bs, 1H, H-4), 3.78-3.65 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-3), 3.55-3.50 (m, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 138.8, 138.4, 138.0, 136.2, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7$ (C-arom.), 101.0 (C-2), 78.3 (C-3), 77.4 (C-1), 75.3 (C-4), 74.5 (C-5), 74.3, 73.0, 71.5 (Benzyl-CH₂), 60.6 (C-6), 36.6 (Thiobenzyl-CH₂). MS (ESI): m/z 620.1 [M+K]⁺, 604.2 [M+Na]⁺, 582.2 [M+H]⁺. Anal. ber. für C₃₅H₃₅NO₅S (581.7): C, 72.26; H, 6.06; N, 2.41; gef.: C, 72.28; H, 6.11; N, 2.39.

(5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (98a)

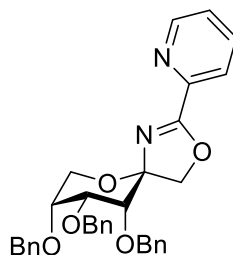


Nach AAV 3 wurden 0.54 g (0.93 mmol) (5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**97a**) mit 0.55 g (2.04 mmol) 2-Pyridinboronsäure-*N*-phenyldiethylaminester (**99**), 0.44 g (2.04 mmol) CuMeSal und 0.05 g (0.05 mmol) Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃) liefert **98a** (0.16 g (0.30 mmol); 32%) als leicht gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{20} +82.7$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.20$ (Tol-EtOAc, 35:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.63$ (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, Pyridin-H), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.66 (td, $J = 3.9$ Hz, J

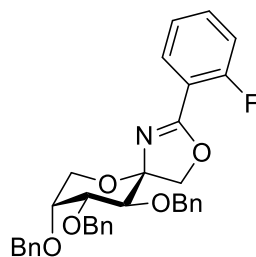
= 1.7 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.33-7.15 (m, 15H, Phenyl-H), 4.88 (q, $J = 13.3$ Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 4.59-4.45 (m, 4H, Benzyl-CH₂, H-6a), 4.31-4.29 (m, 2H, Benzyl-CH₂, H-4), 4.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-1a), 4.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-1b), 3.61 (dd, $J_{6b,6a} = 10.5$ Hz, $J_{6b,5} = 4.1$ Hz, 1H, H-6b), 3.55-3.50 (m, 1H, H-5), 3.26 (d, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, 1H, H-3). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 165.2$ (OCN), 149.5, 147.1, 139.8, 138.3, 137.2, 136.5, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 127.8, 127.5, 127.0, 125.8, 125.4 (C-arom.), 101.3 (C-2), 78.0 (C-3), 75.6 (C-1), 75.4 (C-5), 73.5 (Benzyl-CH₂), 72.2 (C-4), 71.2, 70.9 (Benzyl-CH₂), 60.2 (C-6). MS (ESI): m/z 559.2 [M+Na]⁺, 537.2 [M+H]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₃H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺: 537.23840; gef.: 537.23863.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (98b)



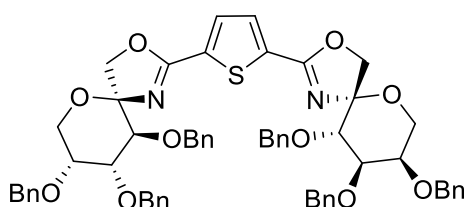
Nach AAV 3 wurden 220 mg (0.38 mmol) (5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**97b**) mit 223 mg (0.83 mmol) 2-Pyridinboronsäure-*N*-phenyldiethylaminester (**99**), 179 mg (0.83 mmol) CuMeSal und 22 mg (0.02 mmol) Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃) liefert **98b** (130 mg (0.24 mmol); 64%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} -73.6$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.31$ (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.75$ (ddd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, Pyridin-H), 8.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.80 (td, $J = 3.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, Pyridin-H), 7.45-7.25 (m, 16H, Pyridin-H, Phenyl-H), 4.88-4.54 (m, 8H, Benzyl-CH₂, H-1a, H-1b), 4.20 (bs, 1H, H-4), 3.96-3.84 (m, 3H, H-3, H-6a, H-6b), 3.67 (ddd, $J = 9.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 166.8$ (OCN), 149.9, 138.9, 138.4, 138.1, 136.8, 128.6, 128.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 126.2, 124.8 (C-arom.), 102.2 (C-2), 78.5 (C-3), 75.3 (C-4), 74.7 (C-5), 74.2, 72.8, 71.6 (Benzyl-CH₂, C-1), 60.3 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für C₃₃H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺: 537.23840; gef.: 537.23881.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(2-fluorphenyl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (102)

Nach AAV 3 wurden 207 mg (0.36 mmol) (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**96b**) mit 110 mg (0.78 mmol) 2-Fluorphenylboronsäure (**100**), 168 mg (0.78 mmol) CuMeSal und 21 mg (0.02 mmol) Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 40:1 +2.5% NEt₃) liefert **102** (120 mg (0.22 mmol); 61%) als leicht gelbliches Öl.

[α]_D²⁰ -104.8 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.30 (Tol-EtOAc, 40:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Phenyl-H), 7.51-7.13 (m, 19H, Phenyl-H), 5.09 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.86-4.70 (m, 5H, Benzyl-CH₂), 4.32-4.11 (m, 5H, H-4, H-1a, H-1b, H-6a, H-3), 3.96 (bs, 1H, H-5), 3.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 163.9 (d, *J*_{CF} = 3.9 Hz, OCN), 161.5 (d, *J*_{CF} = 258.7 Hz, C-F), 138.6, 138.6, 138.5, 133.5, 133.4, 131.9, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7 (C-arom.), 124.0 (d, *J*_{CF} = 3.6 Hz, C-arom.), 116.7 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz, C-arom.), 103.0 (C-2), 80.7 (C-4), 77.5 (C-3), 75.2 (Benzyl-CH₂), 74.8 (C-1), 73.9 (C-5), 72.2, 71.9 (Benzyl-CH₂), 63.0 (C-6). ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -108.9. MS (ESI): *m/z* 576.2 [M+Na]⁺, 554.2 [M+H]⁺. HRMS-ESI: *m/z* ber. für C₃₄H₃₂FNO₅Na [M+Na]⁺: 576.21567; gef.: 576.21477.

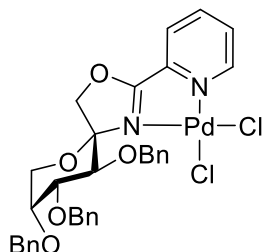
2,5-Bis[(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en-2-yl]thiophen (103)

Nach AAV 3 wurden 94 mg (0.162 mmol) (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**96b**) mit 30 mg (0.178 mmol) 2,5-Thiophendiboronsäure (**101**), 38 mg (0.178 mmol) CuMeSal und 9 mg (0.008 mmol) Pd(PPh₃)₄

umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol-EtOAc, 30:1 +2.5% NEt₃) liefert **103** (23 mg (0.023 mmol); 28%) als farbloses Öl.

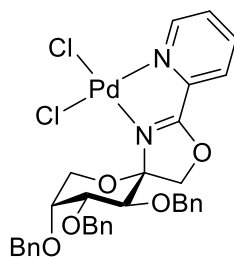
$[\alpha]_D^{20}$ -220.7 (c 1.00, CHCl₃). R_f = 0.30 (Tol-EtOAc, 30:1 +2.5% NEt₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.65 (s, 2H, Thiophen-H), 7.46-7.28 (m, 30H, Phenyl-H), 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 4.85-4.70 (m, 10H, Benzyl-CH₂), 4.29-4.09 (m, 10H, H-1a, H-1b, H-3, H-4, H-6a), 3.95 (bs, 2H, H-5), 3.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 161.6 (OCN), 138.6, 138.5, 138.5, 134.4 (C-arom.), 131.4 (Thiophen-CH), 128.5, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7 (C-arom.), 103.4 (C-2), 80.6 (C-4), 77.3 (C-3), 75.3 (C-1), 75.1 (Benzyl-CH₂), 73.9 (C-5), 72.3, 71.9 (Benzyl-CH₂), 63.0 (C-6). HRMS-ESI: m/z ber. für C₆₀H₅₉N₂O₁₀S [M+H]⁺: 999.38849; gef.: 999.38864.

4.5.3 SYNTHESE DER ÜBERGANGSMETALLKOMPLEXE

Dichlor[(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en]palladium(II) (104a)

30 mg (0.106 mmol; 98 mol%) PdCl₂(cod) werden zu einer Lösung aus 58 mg (0.108 mmol) (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**84a**) in 5 mL DCE gegeben und für 72 h bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 1:1 +2.5% NEt₃) wird das Lösungsmittel und während der Reaktion entstandenes cod im Vakuum entfernt und der Rückstand aus *n*-Pentan/DCM kristallisiert. Das Produkt **104a** (quant.) fällt analysenrein als orangene Nadeln an. Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse konnten durch langsame Diffusion von *n*-Pentan in eine gesättigte Lösung aus **104a** in DCM erhalten werden. Smp. >240 °C (Zersetzung, *n*-Pentan/DCM). [α]_D²⁰ +28.0 (c 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.07 (td, *J* = 3.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.71-6.91 (m, 17H, Pyridin-H, Phenyl-H), 5.51 (d, *J*_{3,4} = 10.3 Hz, 1H, H-3), 5.17-5.07 (m, 2H, Benzyl-CH₂), 4.99 (d, *J*_{1a,1b} = 9.6 Hz, 1H, H-1a), 4.80-4.63 (m, 5H, Benzyl-CH₂, H-1b), 4.14 (dd, *J*_{6a,6b} = 13.5 Hz, *J*_{6a,5} = 1.4 Hz, 1H, H-6a), 3.80 (bs, 1H, H-5), 3.42-3.38 (m, 2H, H-4, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 171.1 (OCN), 151.1, 143.3, 140.5, 139.2, 138.4, 138.2, 130.2, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 126.1 (C-arom.), 102.5 (C-2), 79.6 (C-4), 77.4 (C-3), 75.9 (Benzyl-CH₂), 75.1 (C-1), 72.4 (C-5), 71.9, 71.4 (Benzyl-CH₂), 63.3 (C-6). MS (ESI): *m/z* 676.9 [M-Cl]⁺, 642.9 [M-HCl₂]⁺. Anal. ber. für C₃₃H₃₂Cl₂N₂O₅Pd (714.0): C, 55.52; H, 4.52; N, 3.92; gef.: C, 55.55; H, 4.53; N, 3.82.

Dichlor[(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en]palladium(II) (104b**)**



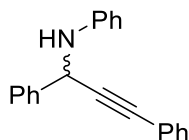
78 mg (0.27 mmol; 98 mol%) PdCl₂(cod) werden zu einer Lösung aus 150 mg (0.28 mmol) (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en (**84b**) in 5 mL DCE gegeben und für 72 h bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle (Tol-EtOAc, 2:1 +2.5% NEt₃) wird das Lösungsmittel und während der Reaktion entstandenes cod im Vakuum entfernt und der Rückstand aus *n*-Pentan/DCM kristallisiert. Das Produkt **104b** (170 mg (0.24 mmol); 87%) fällt analysenrein als orangene Nadeln an. Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse konnten durch langsame Diffusion von *n*-Pentan in eine gesättigte Lösung aus **104b** in DCM erhalten werden.

Smp. >185 °C (Zersetzung, *n*-Pentan/DCM). [α]_D²⁰ -102.3 (c 1.00, CHCl₃). IR (KBr): 3443, 3065, 3028, 2945, 2873, 2360, 1639, 1585, 1497, 1454, 1414 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.52 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, Pyridin-H), 8.11 (td, *J* = 3.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.81 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, Pyridin-H), 7.74-7.70 (m, 1H, Pyridin-H), 7.45-7.24 (m, 15H, Phenyl-H), 5.50 (dd, *J*_{4,3} = 10.3 Hz, *J*_{4,5} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 5.04-4.63 (m, 7H, Benzyl-CH₂, H-6a), 4.46 (d, *J*_{1a,1b} = 9.8 Hz, 1H, H-1a), 4.21 (d, *J*_{1b,1a} = 9.8 Hz, 1H, H-1b), 3.98 (d, *J*_{3,4} = 10.3 Hz, 1H, H-3), 3.89 (bs, 1H, H-5), 3.85 (dd, *J*_{6b,6a} = 12.5 Hz, *J*_{6b,5} = 2.1 Hz, 1H, H-6b). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.7 (OCN), 150.9, 145.3, 140.5, 138.7, 138.4, 138.1, 129.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 126.4 (C-arom.), 104.2 (C-2), 79.4 (C-1), 78.1 (C-4), 76.5 (C-3), 74.6 (Benzyl-CH₂), 73.9 (C-5), 72.2, 72.1 (Benzyl-CH₂), 66.1 (C-6). MS (FAB): *m/z* 737.1 [M+Na]⁺, 677.2 [M-Cl]⁺, 641.2 [M-HCl₂]⁺. Anal. ber. für C₃₃H₃₂Cl₂N₂O₅ (713.9): C, 55.52; H, 4.52; N, 3.92; gef.: C, 55.32; H, 4.47; N, 3.40.

4.6 DURCHFÜHRUNG DER ASYMMETRISCHEN KATALYSEN

4.6.1 ALKINYLIERUNG VON IMINEN DURCH KUPFER(I)-KATALYSE

N-Phenyl-1,3-diphenyl-propargylamin (**58**)

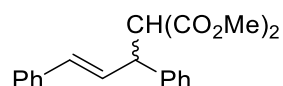


Der entsprechende Ligand (0.05 mmol, 10 mol% des Imins) und $(\text{CuOTf})_2\text{C}_6\text{H}_6$ (13 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) werden in 6 mL DCM gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden in die Reaktionslösung 88 μL (0.8 mmol) Phenylacetylen (**57**) und 91 mg (0.5 mmol) *N*-Benzylidenanilin (**56**) gegeben und für weitere 48 h bei RT gerührt. Nach aufkonzentrieren am Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung (PE-EtOAc, 40:1) des Rückstandes erhält man **58** als blassgelben, amorphen Feststoff.

$R_f = 0.44$ (PE-EtOAc, 40:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Phenyl-H), 7.45-7.22 (m, 10H, Phenyl-H), 6.81 (m, 3H, Phenyl-H), 5.53 (s, 1H, CH), 4.17 (bs, 1H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 146.7, 139.9, 131.9, 129.3, 128.9, 128.3, 127.4, 122.9, 118.7, 114.2$ (C-arom.), 88.6, 85.2 (C \equiv C), 50.8 (CNH). MS (FAB): m/z 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 283.2 $[\text{M}]^+$. Chiral-GC (Säule: MEGA-DEX DET-Beta; Trägergas H_2 (120 kPa); Injektionstemp. 280 °C; Säulentemp. 160 °C konst.): $t_R = 237.8$ min für (*S*)-**58**, $t_R = 243.4$ min für (*R*)-**58**. Chiral-HPLC (Säule: Reprosil-NR; *n*-Hexan:*i*PrOH, 99.9:0.1; Flussrate 1.2 mL/min; Detektion bei 254 nm): $t_R = 5.8$ min für (*S*)-**58**, $t_R = 6.4$ min für (*R*)-**58**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[163a]

4.6.2 ALLYLISCHE SUBSTITUTION DURCH PALLADIUM(II)-KATALYSE

(*E*)-2-(1,3-Diphenylallyl)malonsäuredimethylester (**73**)

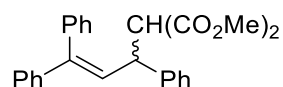


Der entsprechende Ligand (0.055 mmol, 11 mol% des Allylacetats) und 9 mg (0.025 mmol, 5 mol%) $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ werden in 4 mL DCM gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Dann werden 126 mg (0.5 mmol) *rac*-1,3-Diphenylallylacetat (*rac*-**71**), 171 μL (1.5 mmol) Dimethylmalonat (**72**), 367 μL (1.5 mmol) *N,O*-Bistrimethylsilylacetamid und 3 mg (0.025 mmol) KOAc zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Et_2O

verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lsg. neutralisiert. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Et_2O extrahiert, bevor die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet werden. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 6:1) des Rückstandes liefert **73** als farbloses Öl.

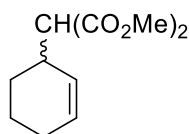
$R_f = 0.27$ (PE-EtOAc, 6:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.19$ (m, 10H, Phenyl-H), 6.49 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.34 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.27 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H, Allyl-H), 3.96 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 3.71, 3.52 (2s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 168.3, 167.9$ (C=O), 140.3, 137.0 (C-arom.), 132.0, 129.2 (C=C), 128.9, 128.6, 128.0, 127.7, 127.3, 126.5 (C-arom.), 57.8 ($\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 52.8, 52.6 (CH_3), 49.3 (Allyl-C). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.12538; gef.: 347.12569. Chiral-HPLC (Säule: Reprosil-NR; *n*-Hexan:*i*PrOH, 90:10; Flussrate 1.6 mL/min; Detektion bei 254 nm): $t_R = 6.1$ min für (*R*)-**73**, $t_R = 7.6$ min für (*S*)-**73**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[205]

2-(1,3,3-Triphenylallyl)malonsäuredimethylester (**110**)



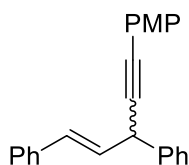
Der entsprechende Ligand (0.055 mmol, 11 mol% des Allylacetats) und 9 mg (0.025 mmol, 5 mol%) $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ werden in 4 mL DCM gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Dann werden 164 mg (0.5 mmol) *rac*-1,3,3-Triphenylallylacetat (*rac*-**109**), 171 μL (1.5 mmol) Dimethylmalonat (**72**), 367 μL (1.5 mmol) *N,O*-Bistrimethylsilylacetamid und 3 mg (0.025 mmol) KOAc zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Et_2O verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lsg. neutralisiert. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Et_2O extrahiert, bevor die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet werden. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 10:1) des Rückstandes liefert **110** als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (PE-EtOAc, 10:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.47\text{--}7.13$ (m, 15H, Phenyl-H), 6.41 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.30 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, Allyl-H), 3.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 3.75, 3.53 (2s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 168.2, 167.8$ (C=O), 143.8, 142.4, 141.3, 139.3, 129.8, 128.8, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 127.6, 127.6, 127.6, 127.0 (C-arom., C=C), 58.6 ($\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 52.6, 52.4 (CH_3), 45.3 (Allyl-C). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 423.15668; gef.: 423.15688. Chiral-HPLC (Säule: Reprosil-NR; *n*-Hexan:*i*PrOH, 95:5; Flussrate 1.2 mL/min; Detektion bei 254 nm): $t_R = 5.6$ min für (*R*)-**110**, $t_R = 6.8$ min für (*S*)-**110**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[194]

2-(Cyclohex-2-en-1-yl)malonsäuredimethylester (113)

Der entsprechende Ligand (0.079 mmol, 11 mol% des Allylacetats) und 13 mg (0.035 mmol, 5 mol%) $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ werden in 4 mL DCM gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Dann werden 100 mg (0.71 mmol) *rac*-Cyclohexenylallylacetat (*rac*-**112**), 246 μL (2.1 mmol) Dimethylmalonat (**72**), 525 μL (2.1 mmol) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid und 3 mg (0.035 mmol) KOAc zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Et_2O verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lsg. neutralisiert. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Et_2O extrahiert, bevor die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet werden. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Aufreinigung (PE-EtOAc, 10:1) des Rückstandes liefert **113** als farbloses Öl.

$R_f = 0.34$ (PE-EtOAc, 10:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.80\text{--}5.75$ (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.52 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.74, 3.73 (2s, 6H, CH_3), 3.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 2.94–2.87 (m, 1H, Allyl-H), 2.02–1.96 (m, 2H, Cyclohexyl- CH_2), 1.81–1.68 (m, 2H, Cyclohexyl- CH_2), 1.61–1.52 (m, 1H, Cyclohexyl- CH_2), 1.41–1.32 (m, 1H, Cyclohexyl- CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 169.1, 169.0$ (C=O), 129.8, 127.5 (C=C), 57.0 ($\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 52.5, 52.5 (CH_3), 35.5 (Allyl-C), 26.8, 25.1, 21.0 (Cyclohexyl- CH_2). HRMS-ESI: m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 235.09408; gef.: 235.09450. Chiral-GC (Säule: TBDMS-diacetyl- β -CD; Trägergas H_2 ; Säulentemp. 75 °C konst.): $t_R = 33.8$ min für (*S*)-**113**, $t_R = 35.2$ min für (*R*)-**113**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[197]

(E)-4-(1,3-Diphenylallyl)ethinylanisol (115)

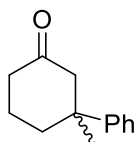
Der entsprechende Ligand (0.035 mmol, 7 mol% des Allylacetats), 5.6 mg (0.025 mmol, 5 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 12.8 mg (0.05 mmol, 10 mol%) AgOTf werden in 4 mL Toluol gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Dann werden 126 mg (0.5 mmol) *rac*-1,3-Diphenylallylacetat (*rac*-**71**) zugegeben und für weitere 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 130 μL

(1.0 mmol) 4-Ethynylanisol (**114**) und 0.24 mL (1.0 mmol) *N,O*-Bistrimethylsilylacetamid wird für 12 h bei 50 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE-EtOAc, 50:1) aufgereinigt um **115** als leicht gelbliches Öl zu erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE-EtOAc, 50:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.12$ (m, 13H, Phenyl-H), 6.79–6.75 (m, 2H, Phenyl-H), 6.69 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.26 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, PhCH=CH), 4.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Allyl-H), 3.73 (s, 3H, OCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 159.5, 140.6, 137.0, 133.2$ (C-arom.), 130.4, 130.0 (C=C), 128.8, 128.6, 127.9, 127.6, 127.2, 126.6, 115.7, 114.0 (C-arom.), 87.4, 85.3 (C≡C), 55.4 (OCH₃), 41.4 (Allyl-C). MS (EI): m/z 324.2 [M]⁺. HRMS-ESI: m/z ber. für C₂₄H₂₀ONa [M+Na]⁺: 347.14064; gef.: 347.14058. Chiral-HPLC (Säule: Reprosil-NR; *n*-Hexan:*i*PrOH, 99.9:0.1; Flussrate 1.2 mL/min; Detektion bei 254 nm): $t_R = 7.9$ min für **115**, $t_R = 9.0$ min für *ent*-**115**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[201]

4.6.3 PALLADIUM(II)-KATALYSIERTE ADDITION VON BORONSÄUREN AN ENONE

3-Methyl-3-phenylcyclohexanon (**108**)



Der entsprechende Ligand (0.035 mmol, 7 mol% des Ketons) und 8 mg (0.025 mmol, 5 mol%) Pd(O₂CCF₃)₂ werden in 2 mL DCE gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Dann werden 57 μL (0.5 mmol) 3-Methyl-2-cyclohexanon (**106**), 122 mg (1.0 mmol) Phenylboronsäure (**107**) und 45 μL (2.5 mmol) Wasser zugegeben und für 24 h bei 40 °C erhitzt. Anschließend wird über Kieselgel filtriert (Eluent: DCM), aufkonzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE-EtOAc, 9:1) aufgereinigt, um **108** als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE-EtOAc, 9:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.18$ (m, 5H, Phenyl-H), 2.88 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, Cyclohexyl-CH₂), 2.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, Cyclohexyl-CH₂), 2.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, Cyclohexyl-CH₂), 2.22–2.16 (m, 1H, Cyclohexyl-CH₂), 1.96–1.83 (m, 2H, Cyclohexyl-CH₂), 1.72–1.61 (m, 1H, Cyclohexyl-CH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 211.6$ (C=O), 147.6, 128.7, 126.3, 125.7 (C-arom.), 53.2 (Cyclohexyl-CH₂), 43.0 (quar. Cyclohexyl-C), 40.9, 38.1 (Cyclohexyl-CH₂), 29.9 (CH₃), 22.2 (Cyclohexyl-CH₂). MS (FAB): m/z 189.2 [M+H]⁺. Chiral-GC (Säule: MEGA-DEX DET-Beta; Trägergas H₂; Injektionstemp. 240 °C; Säulentemp.

120 °C konst.): $t_R = 30.0$ min für (*R*)-**108**, $t_R = 31.0$ min für (*S*)-**108**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuartiger Kohlenhydrat-basierter Ligandensysteme und deren Anwendung in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse. Hierzu wurden drei Ligandentypen konzipiert und synthetisiert: Triazol-verknüpfte Liganden, durch Anellierung verknüpfte Oxazolin-Liganden und spiro-verknüpfte Oxazolin-Liganden (Abbildung 72). Diese wurden in asymmetrischen C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen als Präkatalysatoren eingesetzt.

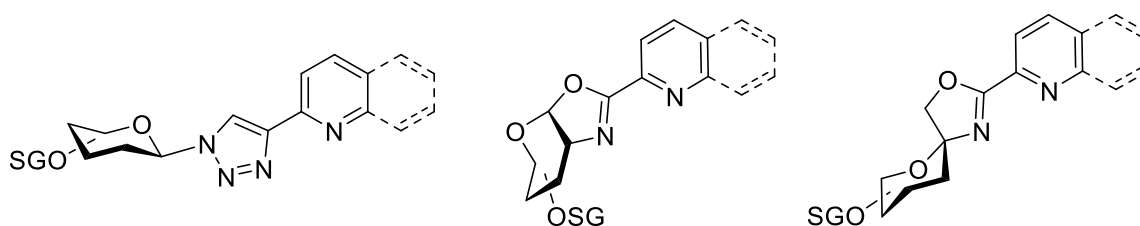


Abbildung 72: Leitstrukturen der synthetisierten Ligandensysteme. Kohlenhydratsubstituierte Triazol-basierte Liganden (links), anellierte (Mitte) und spiro-verknüpfte (rechts) Oxazolin-Liganden. SG = Schutzgruppe.

TRIAZOL-PYRIDIN BASIERTE LIGANDENSYSTEME

Die Triazol-basierten Kohlenhydratliganden wurden aus den entsprechenden anomeren β -Glycosylaziden und Pyridin-artigen Alkinderivaten *via* kupfervermittelter 1,3-dipolarer Cycloaddition (CuAAC) synthetisiert. Durch den modularen Aufbau aus Glycosylaziden einerseits und terminalen Alkinen andererseits, konnte eine Bibliothek von insgesamt 29 Liganden hergestellt werden (Abbildung 73).

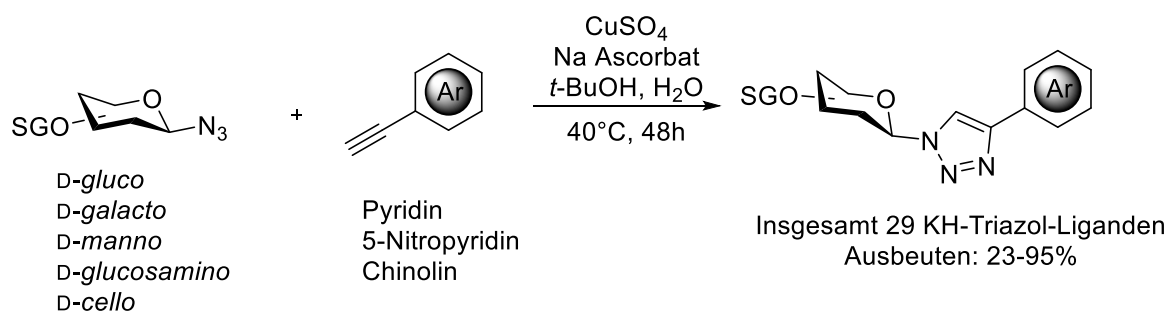
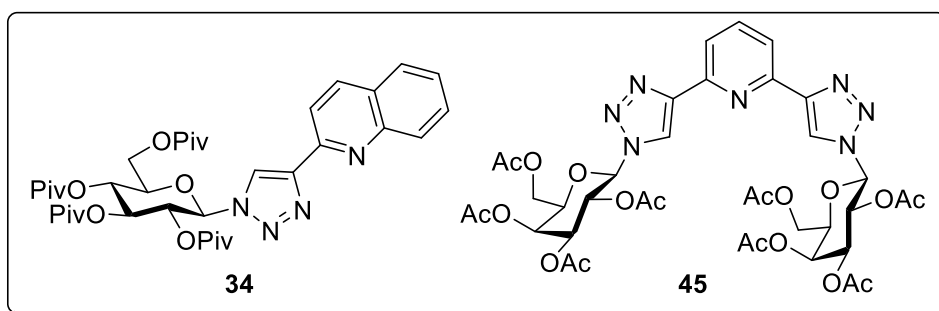
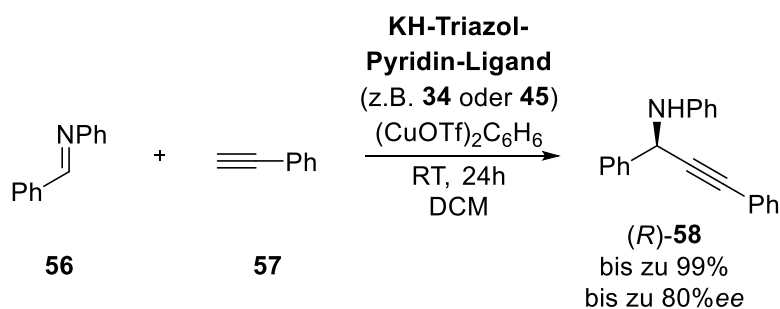


Abbildung 73: Cu^I-vermittelte 1,3-dipolare Cycloaddition zum Aufbau der Triazol-Pyridin-Liganden. SG = Ac, Piv, Bn, H, 4,6-*O*-Benzylidenacetal.

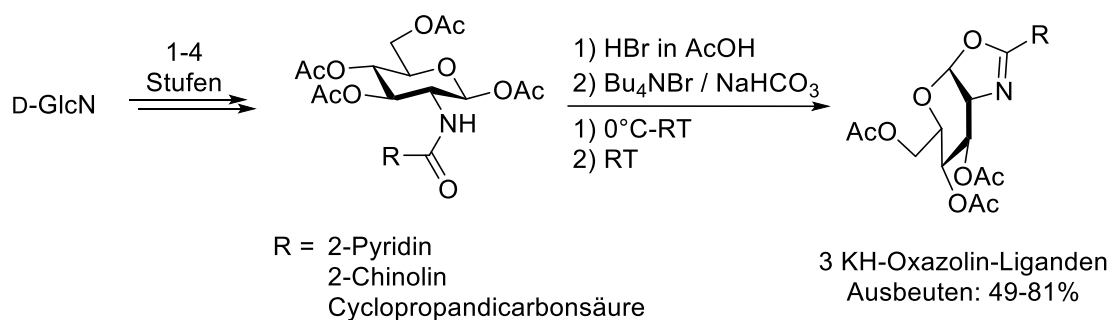
Als Kohlenhydratbausteine wurden Aldosen der *D-gluco*-, *D-galacto*-, *D-manno*-, *D-glucosamino*- und *D-cello*-Serie mit unterschiedlichen Hydroxylschutzgruppen (*OAc*, *OPiv*, *OBn*, 4,6-*O*-Benzylidenacetal) verwendet. Die terminalen Alkinderivate wurden aus 2-Brompyridin, 2-Brom-5-nitropyridin, 2-Chlorchinolin und 2,6-Dibrompyridin durch Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen und nachfolgender Desilylierung erhalten. Die Umsetzung dieser Triazol-basierten Liganden mit Ru^{III}- und Cu^I-Salzen lieferte luftstabile Übergangsmetallkomplexe, die anschließend in der Cu^I-katalysierten Alkinylierung von Iminen bezüglich ihrer Stereoselektivität untersucht wurden.



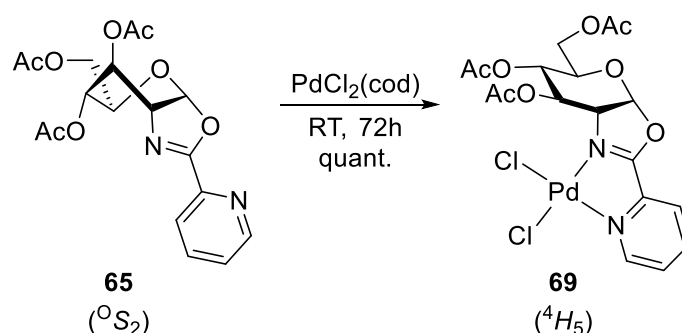
Bei der Cu^I-vermittelten Addition von Phenylacetylen (**57**) an *N*-Benzylidenanilin (**56**) zum optisch aktiven *N*-Phenyl-1,3-diphenyl-propargylamin (**58**) lieferte vor allem der C₂-symmetrische Triazol-basierte Kohlenhydrat-Ligand **45** hohe Ausbeuten (bis 99%) und Enantioselektivitäten (80% *ee*). Hervorragende Ausbeuten bis 92% und moderate Stereoselektivitäten bis zu 63% *ee* konnten auch mit dem C₁-symmetrischen *OPiv*-geschützten *D-gluco*-konfigurierten Chinolinderivat **34** erzielt werden.

ANELLIERTE KOHLENHYDRAT-OXAZOLIN-LIGANDENSYSTEME

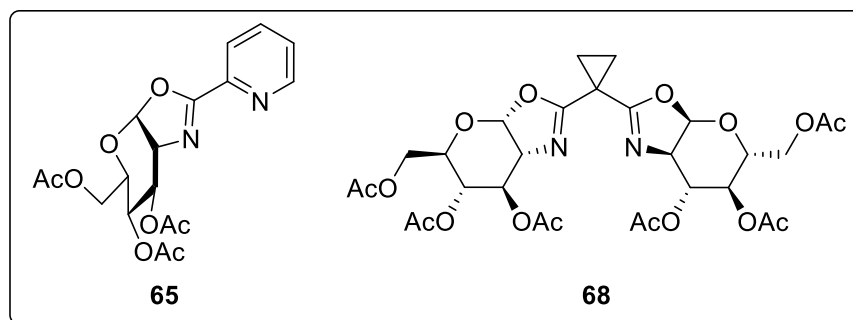
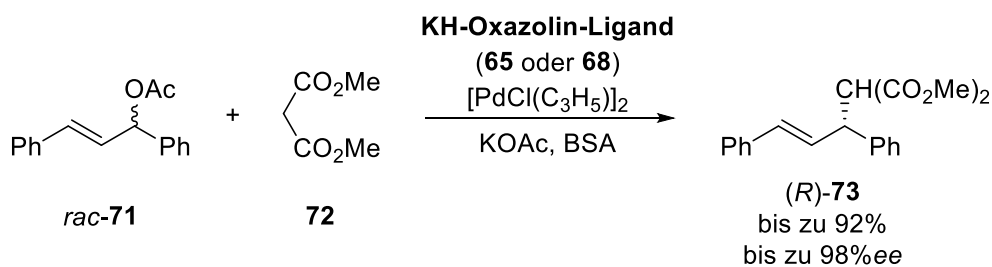
Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei anellierte Kohlenhydratliganden, die über eine 1,2-*cis*-Verknüpfung mit einem Oxazolinring verbunden sind, in 5 Stufen ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid hergestellt. Hierbei verläuft die Synthese der Liganden über Glucosylamide, welche über eine Kondensation von 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranose mit Picolinsäure, Chinaldinsäure oder Cyclopropandicarbonsäure erhalten werden konnten. Diese wurden mittels HBr in AcOH zunächst in die entsprechenden Glycosylbromide überführt und anschließend durch modifizierte Lemieux-Bedingungen cyclisiert.



Der *D-gluco*-konfigurierte **PyOx**-Ligand **65** bildete bei der Umsetzung mit PdCl₂(cod) einen sowohl luft- als auch feuchtigkeitstabilen kristallinen Metallkomplex **69**, dessen Struktur eindeutig mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte. Durch NMR-Untersuchungen des freien Liganden (**65**) und des Metallkomplexes (**69**) konnte festgestellt werden, dass mit der Komplexbildung des Metalls eine Konformationsänderung des Kohlenhydratgerüsts von ⁰S₂ zu ⁴H₅ einhergeht.



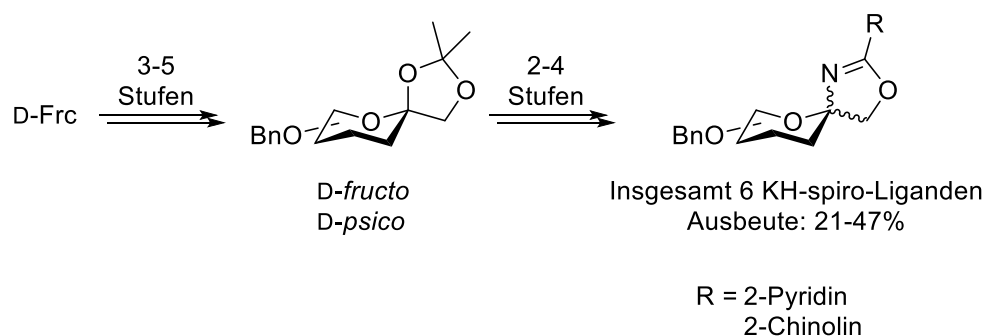
Die anellierte KH-Oxazolin-Ligandensysteme **65** und **68** lieferten in der asymmetrischen Pd-katalysierten Tsuji-Trost Reaktion bei der Umsetzung von *rac*-1,3-Diphenylallylacetat (*rac*-**71**) mit Dimethylmalonat (**72**) unter basischen Bedingungen das optisch aktive Alkylierungsprodukt (*R*)-**73**.



Unter Verwendung des C_1 -symmetrischen **PyOx**-Liganden **65** konnte *(R)*-**73** in DCM mit einer Ausbeute von 92% und in einer Enantiomerenreinheit von 47% *ee* erhalten werden. Durch Variation des Lösungsmittels zu MeCN konnte die Selektivität der Reaktion auf 66% *ee* gesteigert werden, was jedoch gleichzeitig in einem deutlichen Verlust an Ausbeute (9% Ausbeute) resultierte. Deutlich selektiver war der C_2 -symmetrische Cyclopropyl-basierte **BOX**-Ligand **68**, welcher das Alkylierungsprodukt *(R)*-**73** in 49% Ausbeute und mit 98% *ee* lieferte.

SPIRO-VERKNÜPFTE KOHLENHYDRAT-OXAZOLIN LIGANDENSYSTEME

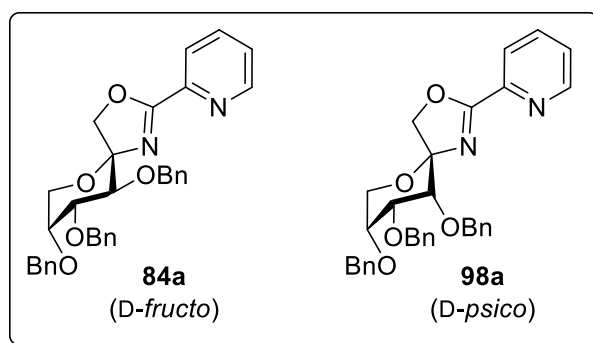
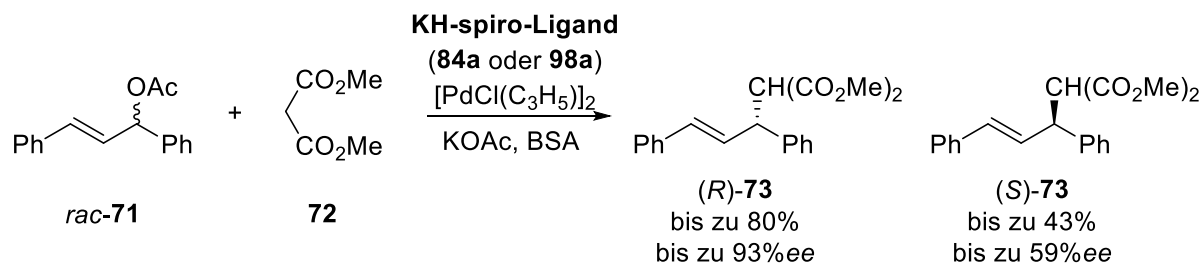
Kohlenhydrat-Ligandensysteme, die über ein spiro-Kohlenstoffatom mit einem Oxazolinring verknüpft sind, wurden aus D-Fructose hergestellt. Dementsprechend konnten vier Liganden mit *D-fructo*- und zwei Liganden mit *D-psico*-Konfiguration synthetisiert werden.



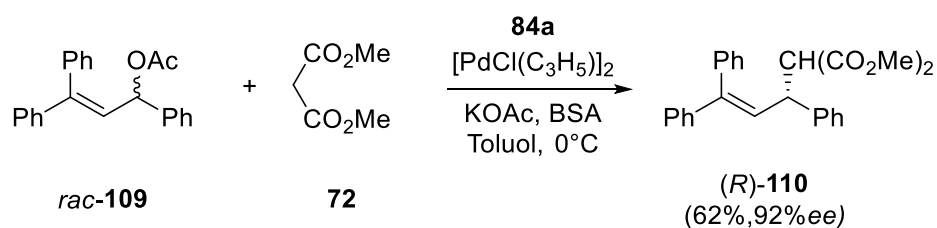
Die spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden zeigten hervorragende Komplexierungseigenschaften bei der Umsetzung mit $\text{PdCl}_2(\text{cod})$. So konnten die Strukturen

von zwei spiro-Oxazolin Metallkomplexen mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Verbrennungsanalysen und Einkristallstrukturanalysen vollständig aufgeklärt werden.

Die spiro-Oxazolin-Liganden waren aktive Präkatalysatoren in der Pd-vermittelten Tsuji-Trost Reaktion von racemischen 1,3-Diphenylallylacetat (*rac*-**71**) mit Dimethylmalonat (**72**).



Je nach eingesetzten spiro-Liganden konnten so unterschiedliche Enantioselektivitäten des Alkylierungsprodukts **73** erzeugt werden. Beim Einsatz des α -Fructosyl-Liganden **84a** entstand (*R*)-**73** mit einer Enantiomerenreinheit von bis zu 93% *ee*, während bei der Verwendung des α -Picosyl-Liganden **98a** das (*S*)-Enantiomer von **73** angereichert wurde (59% *ee*). Der α -Fructosyl-Ligand **84a** zeigte auch in der Alkylierung von sterisch anspruchsvolleren Substraten wie 1,3,3-Triphenylallylacetat (*rac*-**109**) hohe Stereoselektivitäten. So konnte das Alkylierungsprodukt (*R*)-**110** mit einer Ausbeute von 62% und einer Enantiomerenreinheit von 92% *ee* erhalten werden.



Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich durch den Einsatz der in dieser Arbeit synthetisierten kohlenhydratbasierten Ligandensysteme durchaus hohe Stereoselektivitäten in asymmetrischen Reaktionen erzeugen lassen. Durch die Strukturaufklärung der

Übergangsmetallkomplexe konnten Schutzgruppen, die das aktive Metallzentrum sterisch abschirmen und damit vermutlich für die Stereoinduktion verantwortlich sind, detektiert werden. Mittels einer Optimierung der Syntheseroute und der damit verbundenen Möglichkeit, die entsprechenden Epimere der Kohlenhydratliganden in nur wenigen Stufen herstellen zu können, konnten unterschiedliche Enantioselektivitäten in der asymmetrischen Tsuji-Trost Reaktion generiert werden. Dies macht vor allem die spiro-verknüpften **PyOx** Liganden zu attraktiven Präkatalysatoren für asymmetrische Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen.

In weiterführenden Arbeiten sollte die neu entwickelte Syntheseroute zu spiro-verknüpften Kohlenhydrat-Oxazolin-Liganden *via* Ritter-Reaktion und anschließender Suzuki-Miyaura-Kupplung dazu verwendet werden, eine Ligandenbibliothek aus C_2 -symmetrischen **PyBOX**-Liganden oder *N,P*-basierten **PHOX**-Liganden zu synthetisieren. Als Kohlenhydratbausteine könnten D-Fructose und D-Psicose sowie L-Fructose eingesetzt werden. Diese Liganden sollten vielversprechende Präkatalysatoren in allylischen Substitutionen oder Alkinylierungen von Iminen sein. Zusätzlich könnte durch eine Variation der Schutzgruppen in den bereits dargestellten **PyOx**-Liganden deren Einfluss auf die Stereoselektivität in allylischen Alkylierungen näher untersucht werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] (a) M. Gardner, *The New Ambidextrous Universe*, 3. Auflage, Freeman, New York **1990**; (b) E. Heilbronner, J. D. Dunitz, *Reflections on Symmetry*, VHCA, Basel **1993**; (c) R. Hoffmann, *Sein und Schein: Reflexionen über die Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**; (d) H. Brunner, *Rechts oder links in der Natur und anderswo*, Wiley-VCH, Weinheim **1999**.
- [2] W. T. Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and Wave Theory of Light*, C. J. Clay and sons, London **1904**.
- [3] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler, *Arzneim. Forsch.* **1979**, 29, 1640-1642.
- [4] H. Schumacher, R. L. Smith, R. T. Williams, *Brit. J. Pharmacol.* **1965**, 25, 338-351.
- [5] I. Agranat, S. R. Wainschtein, E. Z. Zusman, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, 11, 972-973.
- [6] I. Agranat, H. Caner, A. Caldwell, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 753-768.
- [7] (a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108-2123; (b) R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.
- [8] H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952.
- [9] W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1635-1636.
- [10] R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 159, C29-C31.
- [11] W. Vocke, R. Hanel, F. U. Flother, *Chem. Tech.* **1987**, 39, 123-125.
- [12] (a) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151-4202; (b) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2505-2550.
- [13] (a) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 316, C1-C3; (b) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726-728; (c) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, 10, 500-508.
- [14] D. Muller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232-240.
- [15] D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814-5815.
- [16] S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15721-15730.
- [17] S. Ikeda, H. Kondo, T. Aarii, K. Odashima, *Chem. Commun.* **2002**, 2422-2423.
- [18] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1428-1432.
- [19] B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53-54.

- [20] K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374-9380.
- [21] Y. Mata, M. Dieguez, O. Pamies, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5597-5599.
- [22] M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177-179.
- [23] M. Irmak, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 403-405.
- [24] M. Lässle, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **2011**.
- [25] D. Schmollinger, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2014**.
- [26] J. Kraft, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **2012**.
- [27] M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.
- [28] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.
- [29] K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902-6905.
- [30] C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.
- [31] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, *38*, 437-488.
- [32] (a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129; (b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77-82.
- [33] (a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595-597; (b) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557-559.
- [34] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.
- [35] (a) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355-377; (b) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336-358.
- [36] A. Borissov, T. Q. Davies, S. R. Ellis, T. A. Fleming, M. S. W. Richardson, D. J. Dixon, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, Advance Article.
- [37] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- [38] J. R. Chen, X. L. An, X. Y. Zhu, X. F. Wang, W. J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6006-6009.
- [39] (a) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427; (b) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725-1762.
- [40] (a) Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807; (b) Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235.
- [41] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1994**.
- [42] (a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239-5244; (b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655-3669.
- [43] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.

- [44] (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934; (b) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245-1253.
- [45] (a) D. Seebach, A. K. Beck, R. Dahinden, M. Hoffmann, F. N. M. Kuhnle, *Croat. Chem. Acta* **1996**, *69*, 459-484; (b) Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Bohac, C. Ganter, R. E. Gawley, F. N. M. Kuhnle, J. Tuleja, Y. M. Wang, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071-2110.
- [46] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.
- [47] Q.-L. Zhou, *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim **2011**.
- [48] (a) J. H. Xie, L. X. Wang, Y. Fu, S. F. Zhu, B. M. Fan, H. F. Duan, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404-4405; (b) J. H. Xie, H. F. Duan, B. M. Fan, X. Cheng, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 625-632.
- [49] D. Goyard, S. M. Telligmann, C. Goux-Henry, M. M. K. Boysen, E. Framery, D. Gueyrard, S. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 374-377.
- [50] L. M. Stanley, M. P. Sibi in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Ed.: Q.-L. Zhou, Wiley-VCH, Weinheim **2011**, 171-219.
- [51] C. C. Bausch, A. Pfaltz in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Ed.: Q.-L. Zhou, Wiley-VCH, Weinheim **2011**, 221-256.
- [52] (a) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284-PR437; (b) R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 702-714; (c) D. Rechavi, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3493; (d) A. K. Ghosh, M. Packiarajan, J. Cappiello, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45.
- [53] G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119-3154.
- [54] (a) S. M. Podhajsky, Y. Iwai, A. Cook-Sneathen, M. S. Sigman, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4435-4441; (b) U. Bremberg, F. Rahm, C. Moberg, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 3437-3443; (c) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *Organometallics* **1989**, *8*, 821-826.
- [55] M. Bauer, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2360-2366.
- [56] T. Xi, Y. C. Mei, Z. Lu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5939-5941.
- [57] L. Mei, Z. J. Hai, S. Jie, Z. S. Ming, Y. Hao, H. K. Liang, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 220-227.
- [58] H. Shimizu, J. C. Holder, B. M. Stoltz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1637-1642.

- [59] (a) H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553-1565; (b) H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541-1552.
- [60] R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008.
- [61] E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729.
- [62] A. L. Gottumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907-6914.
- [63] D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693.
- [64] A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831-1834.
- [65] T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997-1008.
- [66] G. Ozuduru, T. Schubach, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990-4993.
- [67] (a) M. A. Nashed, C. W. Slife, M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1980**, *82*, 237-252; (b) C. Focesfoces, F. H. Cano, M. Bernabe, S. Penades, M. Martinlomas, *Carbohydr. Res.* **1984**, *135*, 1-11.
- [68] T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*.
- [69] T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2010**, 2799-2803.
- [70] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- [71] (a) P. Von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614-615; (b) P. Von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566-568.
- [72] G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149-3150.
- [73] J. M. Fraile, J. I. Garcia, A. Gissibl, J. A. Mayoral, E. Pires, O. Reiser, M. Roldan, I. Villalba, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8830-8839.
- [74] J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, M. Reggelin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523-1526.
- [75] C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015-2018.
- [76] (a) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 576-578; (b) O. Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 547-549.
- [77] (a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021; (b) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.
- [78] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

- [79] (a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708-2711; (b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [80] L. Y. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-2945.
- [81] M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.
- [82] (a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637; (b) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-598.
- [83] (a) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216; (b) M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Organometallics* **2007**, *26*, 4389-4391; (c) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705-12712; (d) J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
- [84] (a) C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2147-2149; (b) C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101-2103.
- [85] (a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250-2255; (b) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.
- [86] R. Berg, B. F. Straub, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715-2750.
- [87] H. Struthers, T. L. Mindt, R. Schibli, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 675-696.
- [88] (a) C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553-3590; (b) H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 373-399.
- [89] B. Happ, C. Friebe, A. Winter, M. D. Hager, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. - Asian J.* **2009**, *4*, 154-163.
- [90] P. I. P. Elliott in *Organometallic Chemistry: Volume 39*, The Royal Society of Chemistry, **2014**, Vol. 39, 1-25.
- [91] (a) D. Schweinfurth, R. Pattacini, S. Strobel, B. Sarkar, *Dalton Trans.* **2009**, 9291-9297; (b) Y. J. Li, J. C. Huffman, A. H. Flood, *Chem. Commun.* **2007**, 2692-2694; (c) B. Schulze, C. Friebe, M. D. Hager, A. Winter, R. Hoogenboom, H. Górls, U. S. Schubert, *Dalton Trans.* **2009**, 787-794; (d) J. T. Fletcher, B. J. Bumgarner, N. D. Engels, D. A. Skoglund, *Organometallics* **2008**, *27*, 5430-5433.
- [92] T. Ziegler, C. Hermann, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2166-2169.
- [93] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- [94] D. S. Huang, P. X. Zhao, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *272*, 145-165.
- [95] S. Ozcubukcu, E. Ozkal, C. Jimeno, M. A. Pericas, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680-4683.

- [96] E. Amadio, M. Bertoldini, A. Scrivanti, G. Chessa, V. Beghetto, U. Matteoli, R. Bertani, A. Dolmella, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 370, 388-393.
- [97] D. Wang, D. Denux, J. Ruiz, D. Astruc, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 129-142.
- [98] D. Liu, W. Z. Gao, Q. Dai, X. M. Zhang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4907-4910.
- [99] R. J. Detz, S. A. Heras, R. de Gelder, P. W. N. M. van Leeuwen, H. Hiemstra, J. N. H. Reek, J. H. van Maarseveen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3227-3230.
- [100] E. R. Hao, Z. Y. Wang, L. J. Jiao, S. W. Wang, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 2660-2666.
- [101] S. J. Gu, H. Xu, N. Zhang, W. Z. Chen, *Chem. - Asian J.* **2010**, 5, 1677-1686.
- [102] (a) E. M. Schuster, M. Botoshansky, M. Gandelman, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4631-4634; (b) E. M. Schuster, M. Botoshansky, M. Gandelman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4555-4558.
- [103] T. Karthikeyan, S. Sankararaman, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5834-5837.
- [104] (a) R. Lalrempuia, N. D. McDaniel, H. Müller-Bunz, S. Bernhard, M. Albrecht, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9959-9962; (b) R. Lalrempuia, N. D. McDaniel, H. Muller-Bunz, S. Bernhard, M. Albrecht, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 9765-9768.
- [105] G. F. Zhang, Y. X. Luan, X. W. Han, Y. Wang, X. Wen, C. R. Ding, J. R. Gao, *Green Chem.* **2013**, 15, 2081-2085.
- [106] K. J. Kilpin, U. S. D. Paul, A. L. Lee, J. D. Crowley, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 328-330.
- [107] F. Dolhem, M. J. Johansson, T. Antonsson, N. Kann, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 477-486.
- [108] F. Tinnis, H. Adolfsson, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4536-4539.
- [109] X. C. Cambeiro, M. A. Pericas, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 113-124.
- [110] S. I. Fukuzawa, H. Oki, M. Hosaka, J. Sugasawa, S. Kikuchi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5557-5560.
- [111] N. Khair, R. Navas, I. Fernandez, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 395-398.
- [112] C. Shen, P. F. Zhang, X. Z. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 2433-2438.
- [113] A. R. Muci, K. R. Campos, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9075-9076.
- [114] G. W. Gokel, I. K. Ugi, *J. Chem. Educ.* **1972**, 49, 294-295.
- [115] (a) M. A. Huffman, N. Yasuda, A. E. DeCamp, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1590-1594; (b) G. S. Kauffman, G. D. Harris, R. L. Dorow, B. R. P. Stone, R. L. Parsons, J. A. Pesti, N. A. Magnus, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, W. A. Nugent, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3119-3121.

- [116] (a) V. K.-Y. Lo, Y. Liu, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529-1532; (b) Y. G. Liu, V. K. W. Wong, B. C. B. Ko, M. K. Wong, C. M. Che, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1561-1564.
- [117] R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.
- [118] C. J. Li, C. M. Wei, *Chem. Commun.* **2002**, 268-269.
- [119] C. Fischer, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4319-4321.
- [120] V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790-3807.
- [121] H. Arimoto, D. Uemura in *Quaternary Stereocenters*, Ed.: J. Christoffers, Wiley-VCH, Weinheim **2005**, 1-24.
- [122] (a) M. Büschleb, S. Dorich, S. Hanessian, D. Tao, K. B. Schenthal, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4226-4258; (b) M. Büschleb, S. Dorich, S. Hanessian, D. Tao, K. B. Schenthal, L. E. Overman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4156-4186.
- [123] C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306.
- [124] S. Lin, X. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2536-2539.
- [125] J. C. Holder, A. N. Marziale, M. Gatti, B. Mao, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 74-77.
- [126] J. C. Holder, L. F. Zou, A. N. Marziale, P. Liu, Y. Lan, M. Gatti, K. Kikushima, K. N. Houk, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996-15007.
- [127] J. Tsuji, Takahashi, H., M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388.
- [128] (a) B. M. Trost, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200-8201; (b) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294.
- [129] B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651.
- [130] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- [131] B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- [132] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723-727.
- [133] S. Sabesan, S. Neira, *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 169-185.
- [134] J. A. Watt, C. T. Gannon, K. J. Loft, Z. Dinev, S. J. Williams, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 837-846.
- [135] H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649-654.
- [136] T. Ogawa, S. Nakabayashi, S. Shibata, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 281-285.
- [137] A. Bianchi, A. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4565-4577.
- [138] C. Unverzagt, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 570-578.
- [139] M. Farrell, J. Zhou, P. V. Murphy, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14836-14851.

- [140] S. Porwanski, A. Marsura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2047-2050.
- [141] J. Kovacs, I. Pinter, F. Szego, G. Toth, A. Messmer, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 7-16.
- [142] N. Moinizadeh, R. Klemme, M. Kansy, R. Zimmer, H. U. Reissig, *Synthesis* **2013**, *45*, 2752-2762.
- [143] A. Stroppel, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2013**.
- [144] L. B. de Oliveira Freitas, P. Eisenberger, C. M. Crudden, *Organometallics* **2013**, *32*, 6635-6638.
- [145] P. I. Abronina, V. V. Kachala, L. O. Kononov, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 240-244.
- [146] (a) L. A. Marcaurelle, M. R. Pratt, C. R. Bertozzi, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 224-228; (b) V. Vicente, J. Martin, J. Jimenez-Barbero, J. L. Chiara, C. Vicent, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4240-4251.
- [147] B. L. Wilkinson, L. F. Bornaghi, T. A. Houston, A. Innocenti, C. T. Supuran, S. A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6539-6548.
- [148] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797-3800.
- [149] N. M. Smith, M. J. Greaves, R. Jewell, M. W. D. Perry, M. J. Stocks, J. P. Stonehouse, *Synlett* **2009**, 1391-1394.
- [150] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- [151] P. Rose, F. Punner, G. Hilt, K. Harms, *Synlett* **2013**, *24*, 1101-1104.
- [152] G. P. Sagitullina, M. A. Vorontsova, A. K. Garkushenko, N. V. Poendaev, R. S. Sagitullin, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1830-1834.
- [153] J. G. Rodriguez, C. D. L. Rios, A. Lafuente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9042-9051.
- [154] B. H. Dana, B. H. Robinson, J. Simpson, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 251-269.
- [155] F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asín, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951-1954.
- [156] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [157] K. J. Kilpin, E. L. Gavey, C. J. McAdam, C. B. Anderson, S. J. Lind, C. C. Keep, K. C. Gordon, J. D. Crowley, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6334-6346.
- [158] I. Carvalho, P. Andrade, V. L. Campo, P. M. M. Guedes, R. Sesti-Costa, J. S. Silva, S. Schenkman, S. Dedola, L. Hill, M. Rejzek, S. A. Nepogodiev, R. A. Field, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2412-2427.
- [159] J. Maudrich, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2012**.
- [160] J. D. Crowley, P. H. Bandeen, L. R. Hanton, *Polyhedron* **2010**, *29*, 70-83.

- [161] (a) C. Zhang, X. Shen, R. Sakai, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, S. Hirohara, M. Tanihara, S. Yano, M. Obata, N. Xiao, T. Satoh, T. Kakuchi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 746-753; (b) P. Danielraj, B. Varghese, S. Sankararaman, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2010**, *C66*, m366-m370.
- [162] B. P. Sullivan, J. M. Calvert, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1404-1407.
- [163] (a) C. Wei, J. T. Mague, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5749-5754; (b) Y. D. Lu, T. C. Johnstone, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11284-11285.
- [164] K. Mill, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2015**.
- [165] H. C. Kong, W. Chen, H. Z. Lu, Q. Yang, Y. H. Dong, D. Q. Wang, J. J. Zhang, *Carbohydr. Res.* **2015**, *413*, 135-144.
- [166] P. Hermange, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, K. Bjerglund, D. Lupp, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061-6071.
- [167] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062.
- [168] I. W. Davies, L. Gerena, L. Castonguay, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Chem. Commun.* **1996**, 1753-1754.
- [169] (a) D. W. Dodd, H. E. Toews, F. D. Carneiro, M. C. Jennings, N. D. Jones, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2850-2858; (b) M. Svensson, U. Bremberg, K. Hallman, I. Csoregh, C. Moberg, *Organometallics* **1999**, *18*, 4900-4907.
- [170] M. Ramillien, N. Vanthuynne, M. Jean, D. Gherase, M. Giorgi, J. V. Naubron, P. Piras, C. Roussel, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1269*, 82-93.
- [171] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194.
- [172] P. Vonmatt, G. C. Lloydjones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Ruegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265-284.
- [173] W. Leung, S. Cosway, R. H. V. Jones, H. McCann, M. Wills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2588-2594.
- [174] K. Nordstrom, E. Macedo, C. Moberg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1604-1609.
- [175] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
- [176] E. Kaji, E. Kurimoto, R. Saiga, A. Matsuura, K. Harada, T. Nishino, *Heterocycles* **2005**, *66*, 453-468.
- [177] N. Nakajima, M. Matsumoto, M. Kirihara, M. Hashimoto, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1177-1194.

- [178] (a) T. Inazu, K. Kobayashi, *Synlett* **1993**, 1993, 869-870; (b) M. Mizuno, I. Muramoto, K. Kobayashi, H. Yaginuma, T. Inazu, *Synthesis* **1999**, 1999, 162-165.
- [179] K. J. Doores, Y. Mimura, R. A. Dwek, P. M. Rudd, T. Elliott, B. G. Davis, *Chem. Commun.* **2006**, 1401-1403.
- [180] (a) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3168-3178; (b) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3106-3116.
- [181] E. A. Jaseer, A. B. Naidu, S. S. Kumar, R. K. Rao, K. G. Thakur, G. Sekar, *Chem. Commun.* **2007**, 867-869.
- [182] C. Kirsch, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2014**.
- [183] A. Tatibouët, S. Lawrence, P. Rollin, G. D. Holman, *Synlett* **2004**, 2004, 1945-1948.
- [184] M. M. Campbell, G. D. Heffernan, T. Lewis, *Carbohydr. Res.* **1994**, 251, 243-250.
- [185] M. Vangala, G. P. Shinde, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2289-2296.
- [186] (a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, 4, 979-981; (b) N. Leconte, L. Pellegatti, A. Tatibouët, F. Suzenet, P. Rollin, G. Guillaumet, *Synthesis* **2007**, 857-864; (c) S. Silva, S. Tardy, S. Routier, F. Suzenet, A. Tatibouët, A. P. Rauter, P. Rollin, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5583-5586.
- [187] (a) G. Berionni, B. Maji, P. Knochel, H. Mayr, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 878-882; (b) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412-443.
- [188] A. J. Hallett, T. M. O'Brien, E. Carter, B. M. Kariuki, D. M. Murphy, B. D. Ward, *Inorg. Chim. Acta* **2016**, 441, 86-94.
- [189] M. M. K. Boysen, *Carbohydrates - Tools for Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2013**.
- [190] (a) M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1400-1402; (b) M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1376-1378.
- [191] T. Ohkubo, H. Akino, M. Asaoka, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3365-3368.
- [192] M. Adinolfi, L. Denapoli, B. Diblasio, A. Iengo, C. Pedone, C. Santacroce, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2815-2816.
- [193] S. E. Shockley, J. C. Holder, B. M. Stoltz, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 974-981.
- [194] G. J. Dawson, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2535-2546.
- [195] X. Caldentey, M. A. Pericas, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2628-2644.
- [196] A. J. Pearson, S. Y. Hsu, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2505-2511.
- [197] P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1109-1116.

- [198] E. J. Bergner, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419-423.
- [199] H. Guth, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1559-1571.
- [200] A. Togni, G. Rihs, P. S. Pregosin, C. Ammann, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 723-732.
- [201] Q. J. Yang, Y. Y. Zhou, J. C. Chen, X. B. He, J. B. Xu, F. Y. Kwong, B. M. Fan, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5330-5333.
- [202] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [203] G. M. Sheldrick, *SADABS*, Universität Göttingen, Göttingen **2008**.
- [204] (a) G. M. Sheldrick, *SHELXS 97, Program for the Solution of Crystal Structures*, Universität Göttingen, Göttingen **1997**; (b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467-473; (c) G. M. Sheldrick, *SHELXL, Bruker Analytical X-ray Division* Madison, WI **2001**; (d) C. B. Hubschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, 44, 1281-1284.
- [205] U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. Vonmatt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143-2156.

7 ANHANG

7.1 SUBSTANZVERZEICHNIS

- 1 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylazid
- 2 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosylazid
- 3 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosylazid
- 4 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylazid
- 5 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid
- 6 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosylazid
- 7 2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosylazid
- 8 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosylazid
- 9 2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-cellobiosylazid
- 10 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosylazid
- 11 2,3-*O*-Acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosylazid
- 12 3,6-Anhydro-2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosylazid
- 13 2,3,4,6-Tetra-*O*-(3',5'-dimethylphenylcarbamoyl)- β -D-glucopyranosylazid
- 14 *S*-(-)- α -Methylbenzylazid
- 15 Benzylazid
- 16 β -D-Glucopyranosylazid
- 17 6-*O*-Tosyl- β -D-glucopyranosylazid
- 18 2-Ethynylpyridin
- 19 5-Nitro-2-Ethynylpyridin
- 20 2-Ethynylchinolin
- 21 2,6-Bis(ethynyl)pyridin
- 22 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 23 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 24 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 25 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 26 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin

- 27 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl-β-D-galacto-pyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 28 2-[1'-(2'',3''-Di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 29 5-Nitro-2-[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 30 5-Nitro-2-[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 31 5-Nitro-2-[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin
- 32 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 33 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 34 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 35 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 36 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 37 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 38 2-[1'-(2''-Acetamido-2''-desoxy-3'',4'',6''-tri-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 39 2-[1'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 40 2-[1'-(2'',3'',6'',2''',3''',4''',6'''-Hepta-*O*-acetyl-β-D-cellobiosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 41 2-[1'-(2'',3''-Di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden-β-D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 42 2-[1'-((*S*)-α-Methylbenzyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 43 2-[1'-Benzyl-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]chinolin
- 44 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-4'-yl]pyridin

- 45 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 46 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 47 2,6-Bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 48 2,6-Bis[1'-(2'',3''-di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 49 2,6-Bis[1'-(2'',3''-di-*O*-acetyl-4'',6''-*O*-benzyliden- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 50 2,6-Bis[1'-benzyl-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 51 2,6-Bis[1'-(β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin
- 52 Trichlor[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin]ruthenium(III)
- 53 Di[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin]ruthenium(II)-hexafluorophosphat
- 54 Terpyridin[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin]ruthenium(II)-hexafluorophosphat
- 55 Acetonitril[2,6-bis[1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1',2',3'-triazo-4'-yl]pyridin]kupfer(I)-hexafluorophosphat
- 56 *N*-Benzylidenanilin
- 57 Phenylacetylen
- 58 *N*-(1,3-Diphenyl-prop-2-in-1-yl)anilin
- 59 Picolinsäure
- 60 Chinaldinsäure
- 61 Cyclopropandicarbonsäure
- 62 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranose Hydrochlorid
- 63 *N*-(1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)picolinamid
- 64 *N*-(1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)chinolin-2-carboxamid
- 65 2-(2-Pyridyl)-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin
- 66 2-(2-Chinolyl)-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin
- 67 *N,N*-Bis(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)-cyclopropan-1,1-dicarboxamid

- 68** 2,2'-Cyclopropylidenbis[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)[2,1-*d*]-2-oxazolin]
- 69** Dichlor[2-(2-Pyridyl)-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin]palladium(II)
- 70** 2-Phenyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-didesoxy- α -D-glucopyranoso)-[2,1-*d*]-2-oxazolin
- 71** 1,3-Diphenylallylacetat
- 72** Dimethylmalonat
- 73** (*E*)-2-(1,3-Diphenylallyl)malonsäuredimethylester
- 74** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose
- 75** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-psicopyranose
- 76** 2-Azido-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl- β -D-fructopyranosid
- 77** 2-Azido-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl-D-psicopyranosid
- 78** 2-Amino-3,4,5-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-trimethylsilyl-D-fructopyranose
- 79a** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-picolinamido- α -D-fructopyranosid
- 79b** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-2-picolinamido- β -D-fructopyranosid
- 80a** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy- α -D-fructopyranosid
- 80b** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy- β -D-fructopyranosid
- 81** Picolinsäure-2-(diphenylphosphanyl)phenylester
- 82a** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-desoxy-1-*O*-methansulfonyl-2-picolinamido- α -D-fructopyranosid
- 83a** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-2-(chinolin-2'-carboxylamido)-2-desoxy-1-*O*-methansulfonyl- α -D-fructopyranosid
- 84a** (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 84b** (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 85a** (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(chinolin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 85b** (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(chinolin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 86** 1-(Aminocyclohexyl)methanol
- 87** (*S*)-2-Phenylglycinol
- 88** *N*-[1-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]-2-pyridincarboxamid
- 89** *N*-[(1*S*)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-2-pyridincarboxamid

- 90** 2-(2-Pyridinyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en
- 91** *N*-[(1*S*)-2-Chlor-1-phenylethyl]-2-pyridincarboxamid
- 92** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-D-fructopyranose
- 93** 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-D-psicopyranose
- 94** (5*S*/5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en-2-thion
- 95** (5*S*/5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en-2-thion
- 96a** (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 96b** (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 97a** (5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 97b** (5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-benzylthio-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 98a** (5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 98b** (5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 99** 2-Pyridinboronsäure-*N*-phenyldiethylaminester
- 100** 2-Fluorphenylboronsäure
- 101** 2,5-Thiophendiboronsäure
- 102** (5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(2-fluorphenyl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en
- 103** 2,5-Bis[(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en-2-yl]thiophen
- 104a** Dichlor[(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en]palladium(II)
- 104b** Dichlor[(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en]palladium(II)
- 105** Acetonitril[(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-8,9,10-tris(benzyloxy)-2-(pyridin-2-yl)-3,6,1-dioxazaspiro[4.5]-dec-1-en]kupfer(I)-hexafluorophosphat
- 106** 3-Methyl-2-cyclohexanon
- 107** Phenylboronsäure
- 108** 3-Methyl-3-phenylcyclohexanon

-
- 109** 1,3,3-Triphenylallylacetat
110 2-(1,3,3-Triphenylallyl)malonsäuredimethylester
111 (*E*)-2-(1,1,3-Triphenylallyl)malonsäuredimethylester
112 Cyclohexenylacetat
113 2-(Cyclohex-2-en-1-yl)malonsäuredimethylester
114 4-Ethinylnisol
115 (*E*)-4-(1,3-Diphenylallyl)ethinylnisol

7.2 ABKÜRZUNGEN

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent
Bn	Benzyl
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Chin	Chinolin
cod	1,5-Cyclooctadien
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplets
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
<i>ent-</i>	<i>enantio-</i>
ESI	Elektronenspray Ionisation
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Beam Bombardement
FT-ICR	Fouriertransformations-Ionenzyklotronresonanz
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium Hexafluorophosphat

hfc	3-(Heptafluorpropylhydroxymethylen)-D-campherat
H,H-COSY	Homonuclear Correlated Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence Spectroscopy
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
Me	Methyl
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
MS	Massenspektrometrie
MHz	Megahertz
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
NEM	<i>N</i> -Ethylmorpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Ox	Oxazolin
PBS	Phosphate Buffered Saline
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million

Py	Pyridin
<i>rac-</i>	<i>racemisch-</i>
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sal	Salicylat
sBu	<i>sec</i> -Butyl
SG	Schutzgruppe
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
t _R	Retentionszeit
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
td	Triplett von Dubletts
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl)
tfa	Trifluoracetat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Time of Flight
Tol	Toluol
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)

7.3 KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG

7.3.1 KRISTALLSTRUKTURDATEN FÜR VERBINDUNG 69

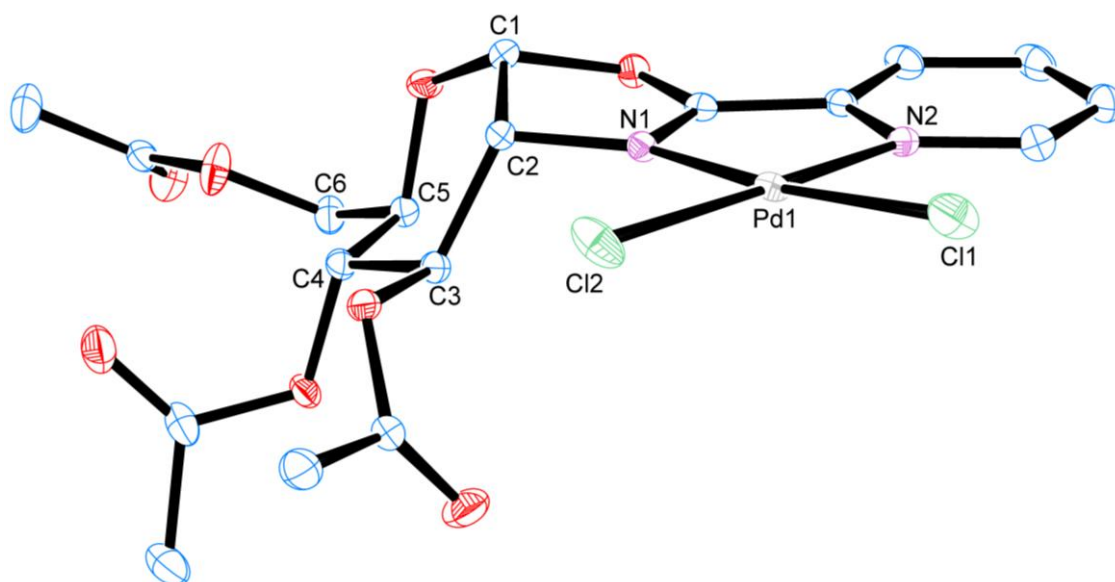


Abbildung 74: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von Oxazolin-Ligand **69**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff; Grau = Palladium; Grün = Chlor.

Tabelle 15: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für Verbindung **69**. Geschätzte Standardabweichungen wurden in Klammern angegeben.

	69
Summenformel	$C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_8Pd$
Molekulargewicht (g/mol)	569.66
Temperatur (K)	100(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Orthorombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a (Å)	8.6185(6)
b (Å)	14.6441(10)
c (Å)	16.5033(11)
α (°)	90

β (°)	90
γ (°)	90
Zellvolumen (Å ³)	2082.9(2)
Formeleinheit pro Zelle	4
Dichte (berechnet) (Mg/m ³)	1.817
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	1.197
$F(000)$	1144
Kristallgröße (mm ³)	0.262 x 0.119 x 0.073
θ Messbereich (°)	2.666 bis 30.526
Bereich der Indizes	-12 ≤ h ≤ 12, -20 ≤ k ≤ 20, -23 ≤ l ≤ 23
Gemessene Reflexe	44885
Unabhängige Reflexe (R_{int})	6370 (0.0287)
Vollständigkeit zu $\theta = 25.242^\circ$ (%)	99.9
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. und min. Transmission	1.000 und 0.8893
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	6370 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F^2	1.059
Finale R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0144$, $wR_2 = 0.0360$
R -Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0148$, $wR_2 = 0.0362$
Absolute Strukturparameter	-0.008(5)
Größe und kleinste	0.350 und -0.326
Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	

Die vollständigen kristallographischen Daten der Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **69** wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter CCDC-1496554 hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (Fax: +44 1223 336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk oder *via* www.ccdc.cam.ac.uk).

7.3.2 KRISTALLSTRUKTURDATEN FÜR VERBINDUNG 79B

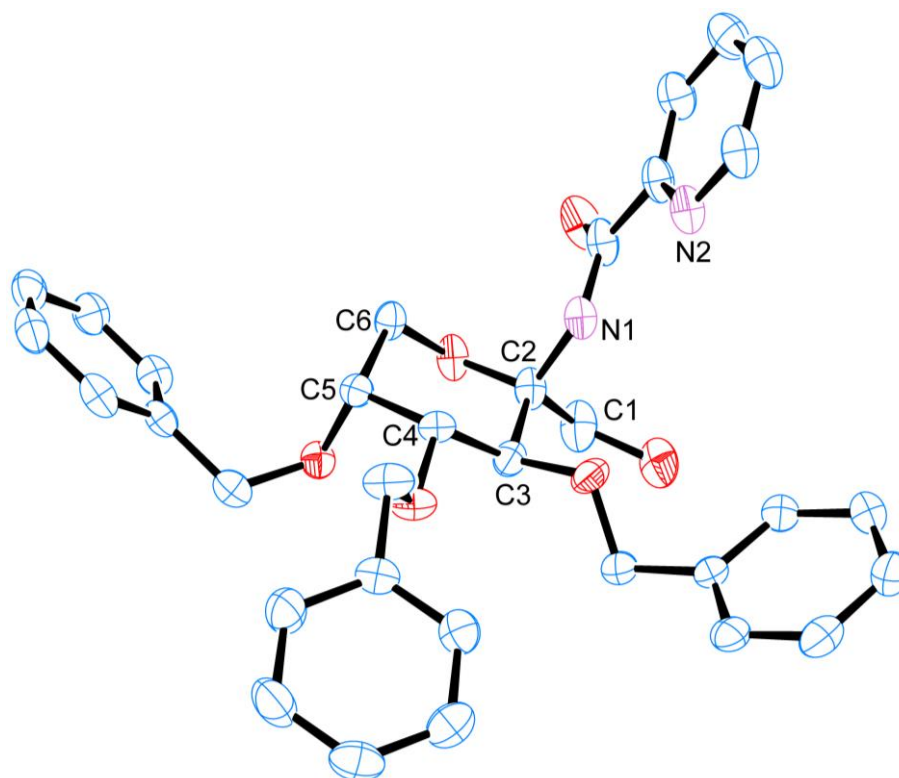


Abbildung 75: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von β -Picolinylamid **79b**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Abgebildete Struktur ohne Fehlordnung der OH-Gruppe an C-1. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff.

Tabelle 16: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für Verbindung **79b**. Geschätzte Standardabweichungen wurden in Klammern angegeben.

	79b
Summenformel	$C_{33}H_{34}N_2O_6$
Molekulargewicht (g/mol)	554.62
Temperatur (K)	100(2)
Wellenlänge (Å)	1.54178
Kristallsystem	Orthorombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a (Å)	8.6324(3)
b (Å)	10.6779(3)
c (Å)	31.1709(9)

α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Zellvolumen (Å ³)	2873.21(15)
Formeleinheit pro Zelle	4
Dichte (berechnet) (Mg/m ³)	1.282
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.718
$F(000)$	1176
Kristallgröße (mm ³)	0.236 x 0.166 x 0.159
θ Messbereich (°)	5.021 bis 66.568
Bereich der Indizes	-10 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -35 ≤ l ≤ 37
Gemessene Reflexe	14445
Unabhängige Reflexe (R_{int})	4996 (0.0203)
Vollständigkeit zu $\theta = 67.679^\circ$ (%)	97.3
Absorptionskorrektur	Numerical
Max. und min. Transmission	1.000 und 0.895
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	4996 / 0 / 386
Goodness-of-fit on F^2	1.064
Finale R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0301$, $wR_2 = 0.0772$
R -Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0305$, $wR_2 = 0.0776$
Absolute Strukturparameter	0.18(7)
Größe und kleinste	0.154 und -0.148
Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	

Die vollständigen kristallographischen Daten der Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **79b** wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter CCDC-1048905 hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (Fax: +44 1223 336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk oder *via* www.ccdc.cam.ac.uk).

7.3.3 KRISTALLSTRUKTURDATEN FÜR VERBINDUNG 104A

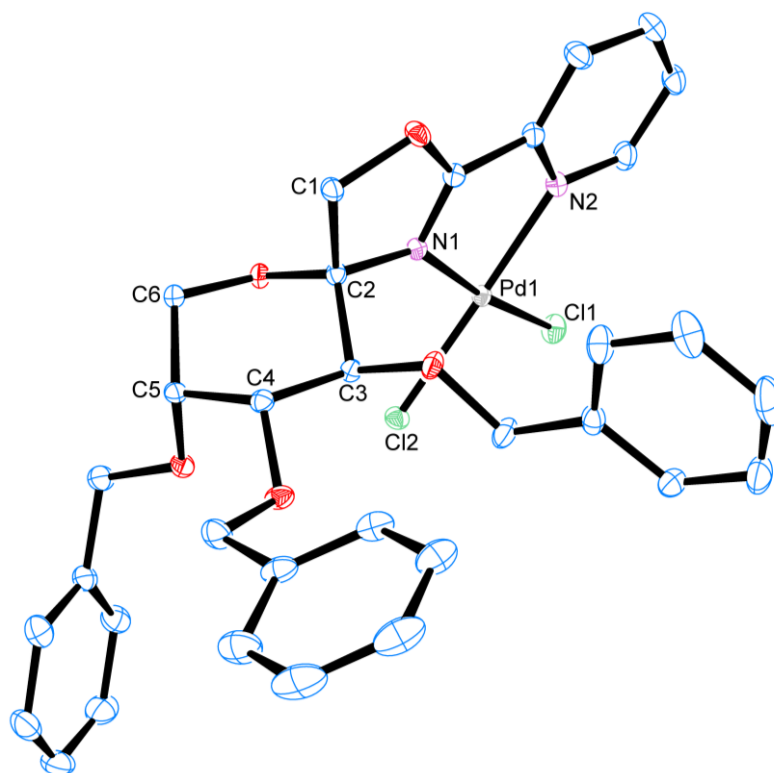


Abbildung 76: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von Verbindung **104a**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff; Grau = Palladium; Grün = Chlor.

Tabelle 17: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für Verbindung **104a**. Geschätzte Standardabweichungen wurden in Klammern angegeben.

	104a
Summenformel	$C_{33}H_{32}Cl_2N_2O_5Pd$
Molekulargewicht (g/mol)	713.90
Temperatur (K)	100(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a (Å)	11.6527(5)
b (Å)	13.1795(6)
c (Å)	20.2563(9)
α (°)	90

β (°)	90
γ (°)	90
Zellvolumen (Å ³)	3110.9(2)
Formeleinheit pro Zelle	4
Dichte (berechnet) (Mg/m ³)	1.524
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.812
$F(000)$	1456
Kristallgröße (mm ³)	0.296 x 0.187 x 0.102
θ Messbereich (°)	1.843 bis 30.549
Bereich der Indizes	-16 ≤ h ≤ 16, -16 ≤ k ≤ 18, -28 ≤ l ≤ 28
Gemessene Reflexe	89167
Unabhängige Reflexe (R_{int})	9517 (0.0346)
Vollständigkeit zu $\theta = 67.679^\circ$ (%)	99.9
Absorptionskorrektur	Numerical
Max. und min. Transmission	0.9220 und 0.7950
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	9517 / 0 / 388
Goodness-of-fit on F^2	1.019
Finale R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0188$, $wR_2 = 0.0400$
R -Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0203$, $wR_2 = 0.0407$
Absolute Strukturparameter	-0.017(4)
Größe und kleinste	0.314 und -0.315
Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	

Die vollständigen kristallographischen Daten der Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **104a** wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter CCDC-1048907 hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (Fax: +44 1223 336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk oder *via* www.ccdc.cam.ac.uk).

7.3.4 KRISTALLSTRUKTURDATEN FÜR VERBINDUNG 104b

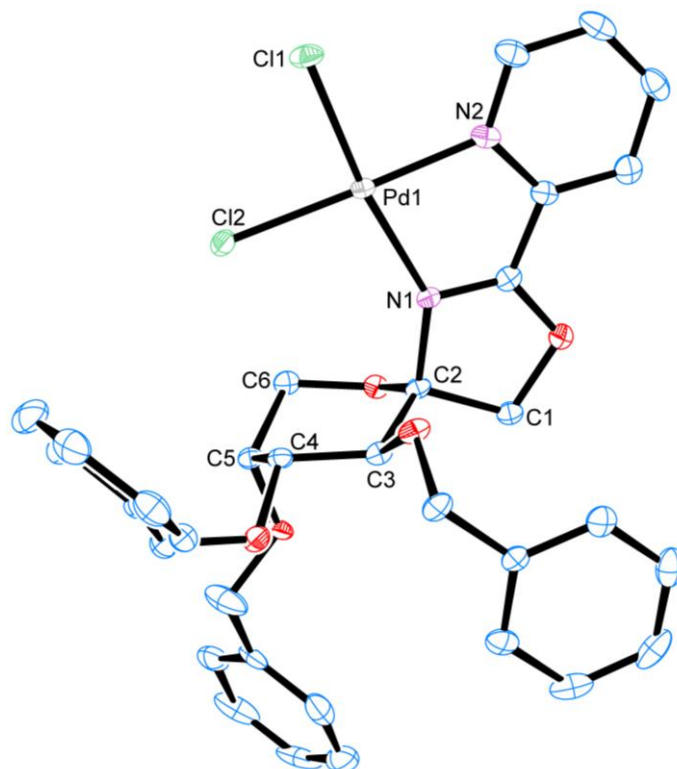


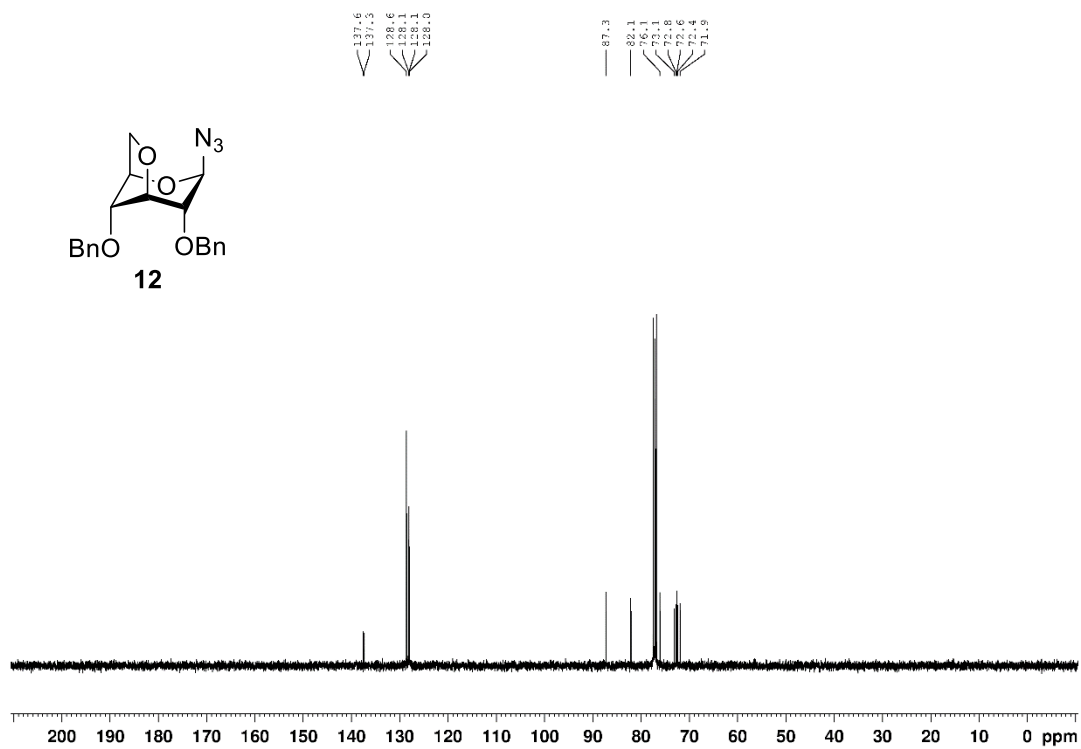
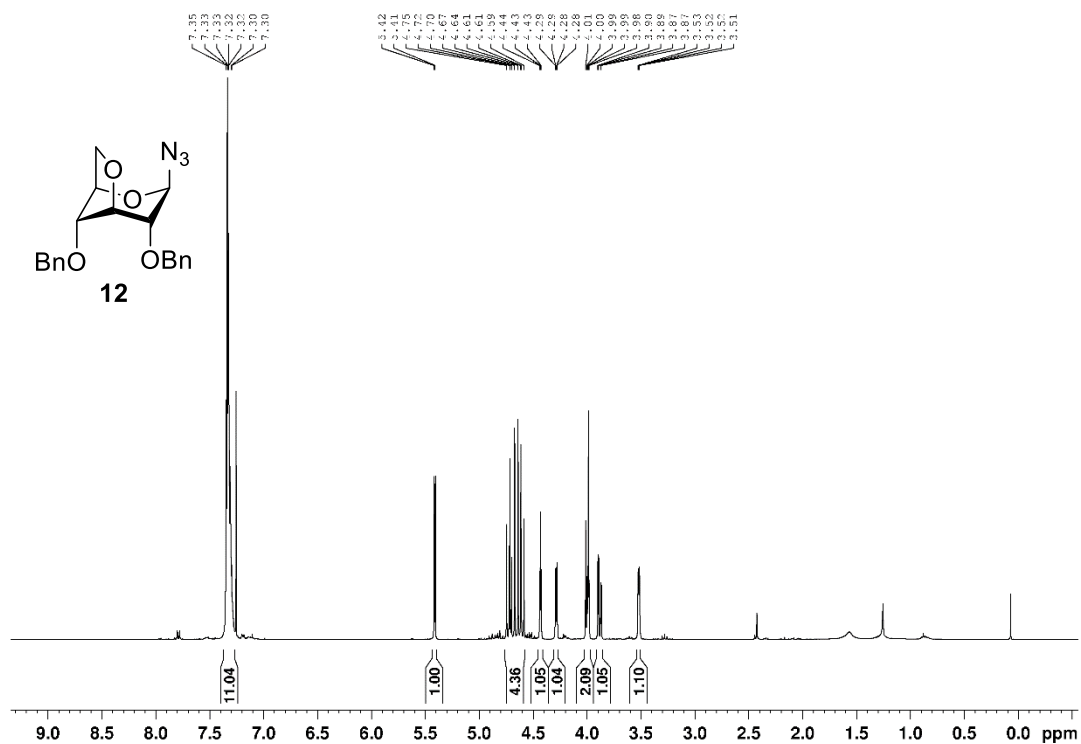
Abbildung 77: ORTEP-Plot der Molekülstruktur von Verbindung **104b**. Alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% angegeben. Abgebildete Struktur ohne in das Kristallgitter eingeschlossenes CH_2Cl_2 . Blau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Pink = Stickstoff; Grau = Palladium; Grün = Chlor.

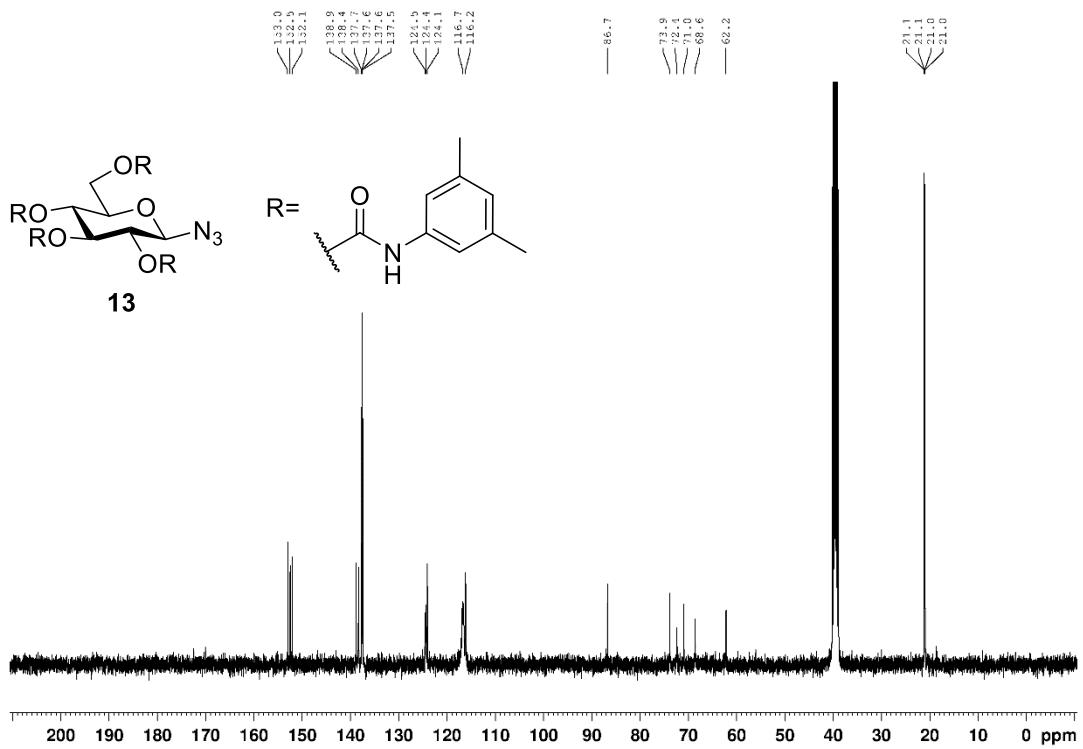
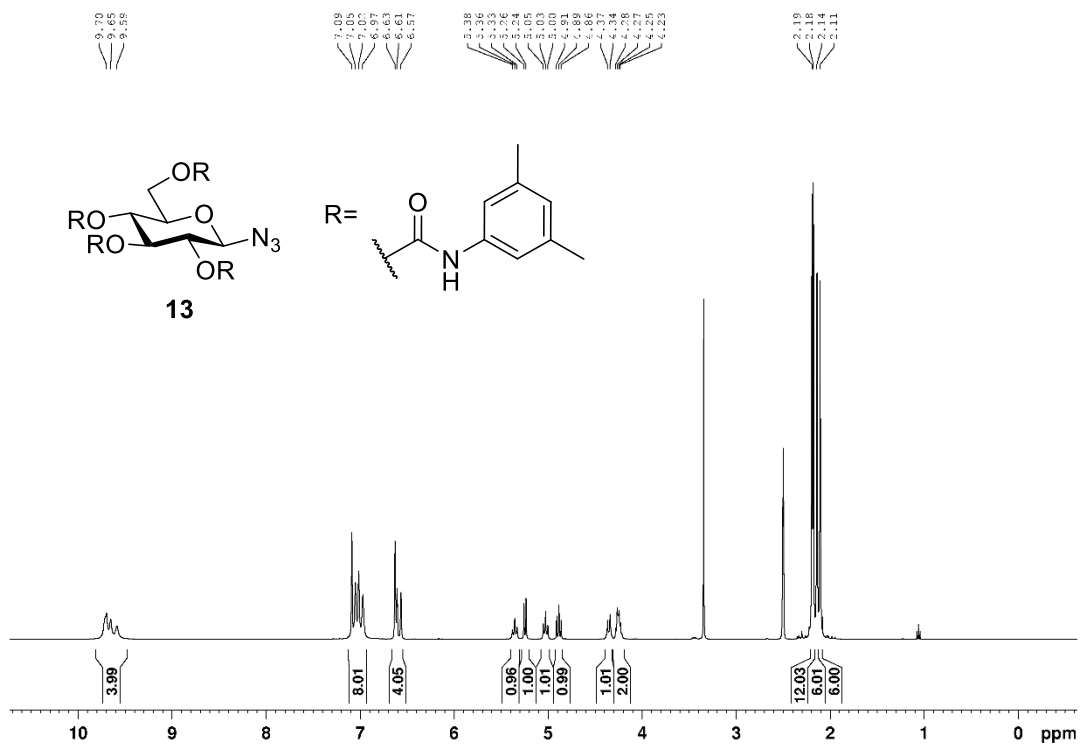
Tabelle 18: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für Verbindung **104b**. Geschätzte Standardabweichungen wurden in Klammern angegeben.

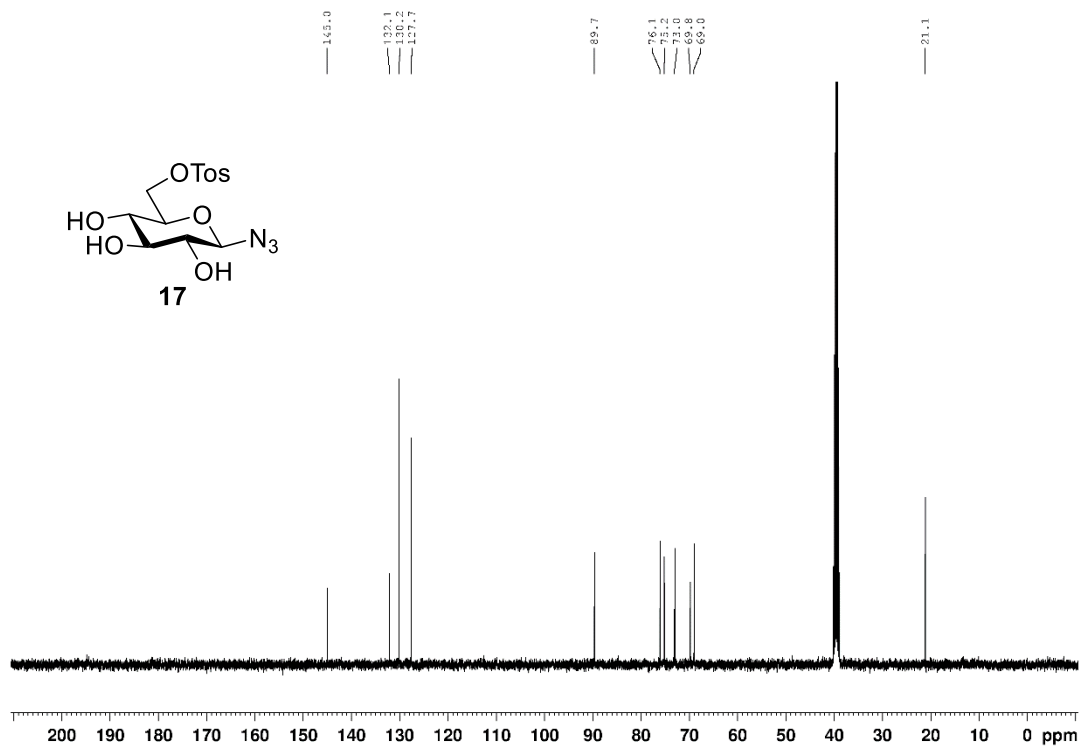
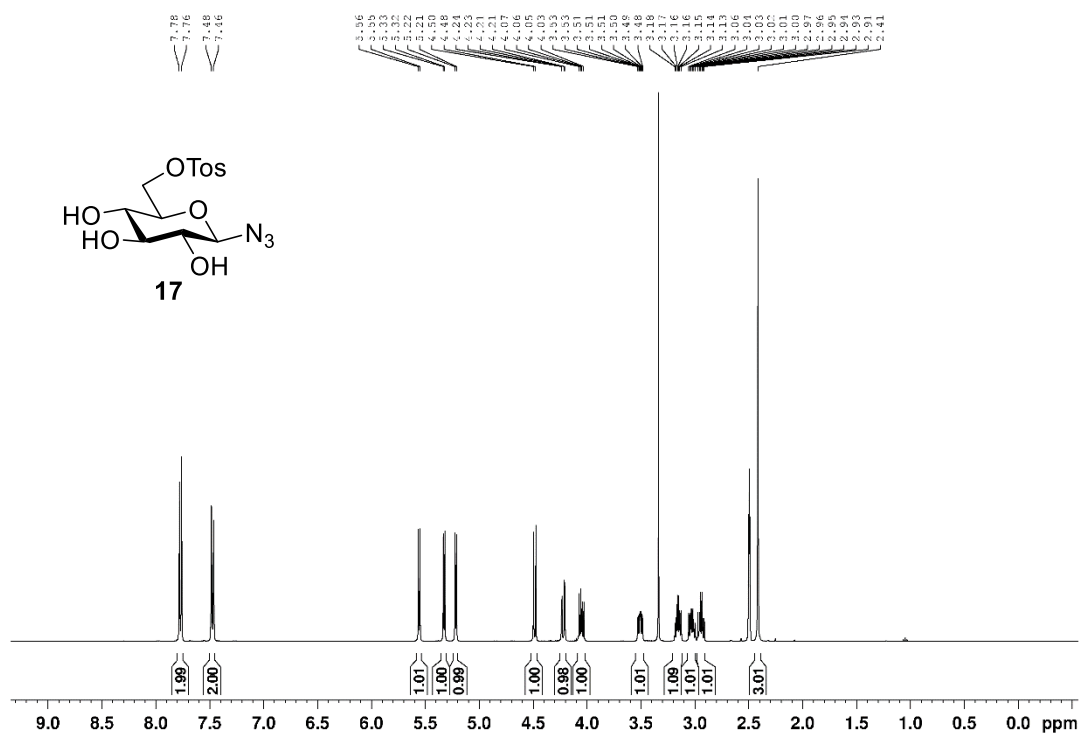
	104b · (CH₂Cl₂)
Summenformel	C ₃₄ H ₃₄ Cl ₄ N ₂ O ₅ Pd
Molekulargewicht (g/mol)	798.83
Temperatur (K)	100(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁
a (Å)	11.4864(6)
b (Å)	8.6252(4)
c (Å)	17.5224(8)

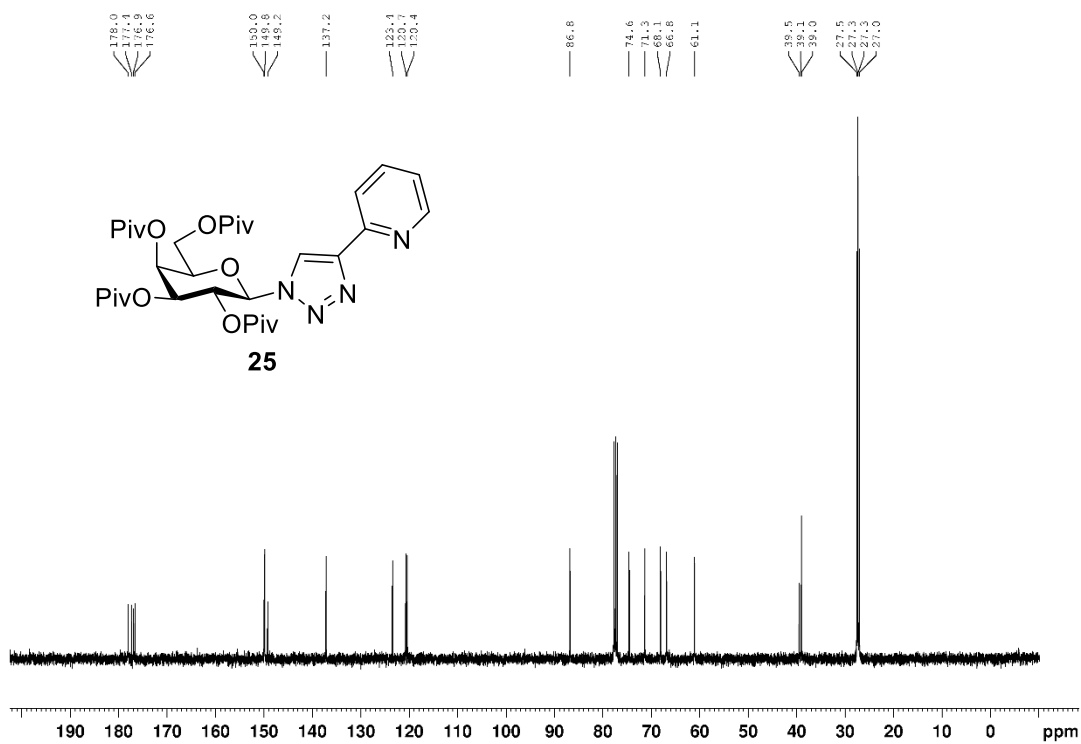
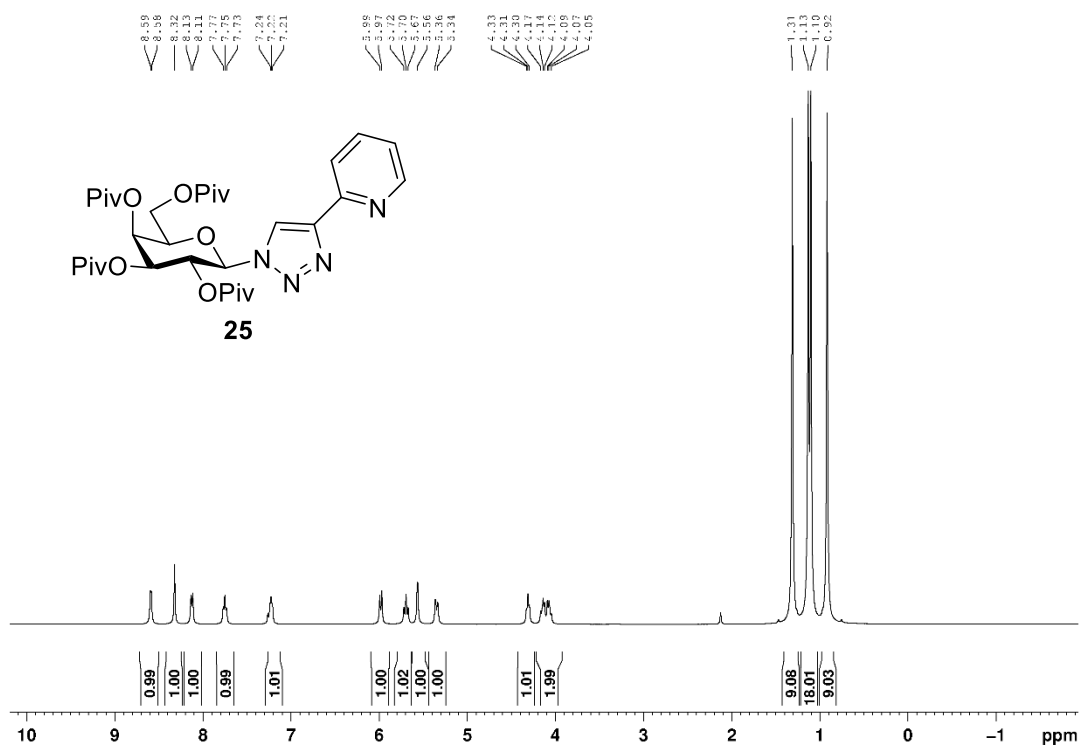
α (°)	90
β (°)	103.441(2)
γ (°)	90
Zellvolumen (Å ³)	1688.44(14)
Formeleinheit pro Zelle	2
Dichte (berechnet) (Mg/m ³)	1.571
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.910
$F(000)$	812
Kristallgröße (mm ³)	0.180 x 0.061 x 0.060
θ Messbereich (°)	1.195 bis 28.336
Bereich der Indizes	-15 ≤ h ≤ 15, -11 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 23
Gemessene Reflexe	56217
Unabhängige Reflexe (R_{int})	8421 (0.0425)
Vollständigkeit zu $\theta = 67.679^\circ$ (%)	100.0
Absorptionskorrektur	Numerical
Max. und min. Transmission	0.9480 und 0.8540
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	8421 / 34 / 415
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Finale R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0247$, $wR_2 = 0.0511$
R -Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0281$, $wR_2 = 0.0526$
Absolute Strukturparameter	-0.020(8)
Größe und kleinste	0.563 und -0.415
Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	

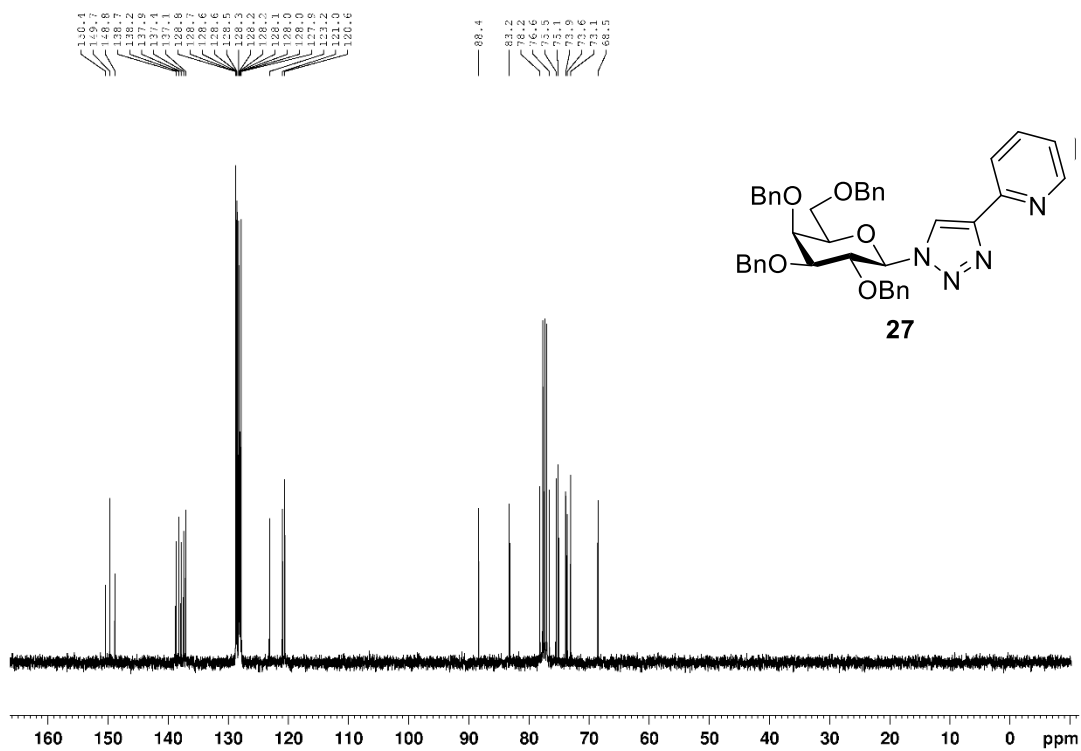
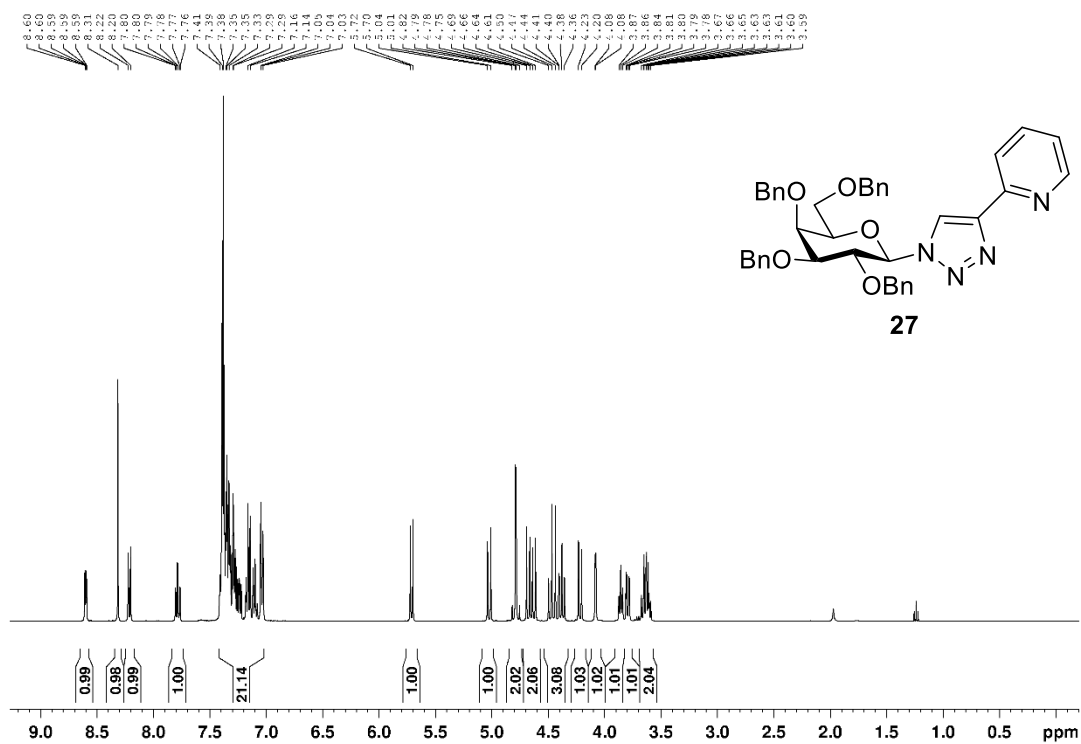
Die vollständigen kristallographischen Daten der Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **104b** wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter CCDC-1048906 hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (Fax: +44 1223 336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk oder *via* www.ccdc.cam.ac.uk).

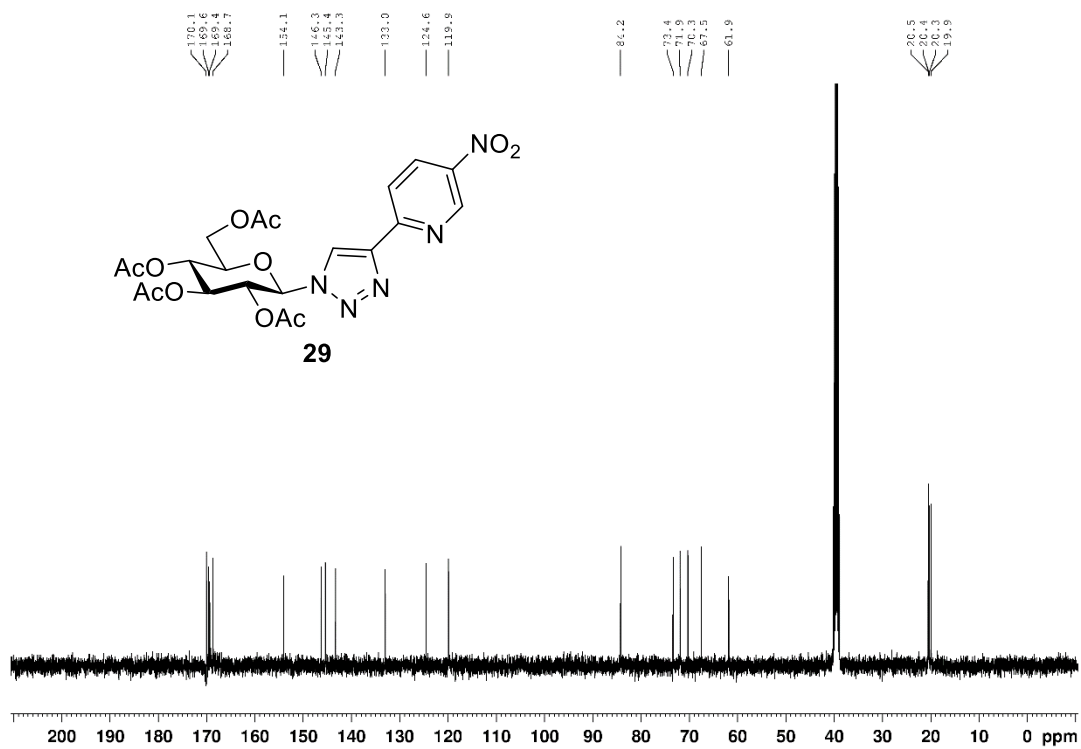
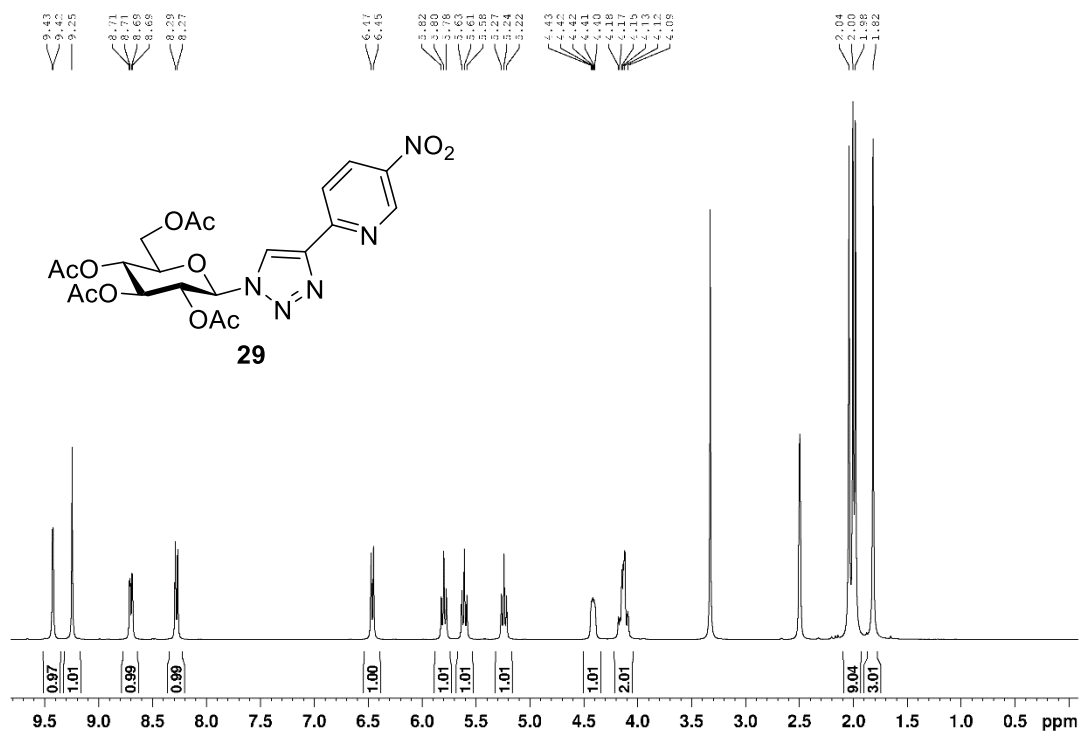


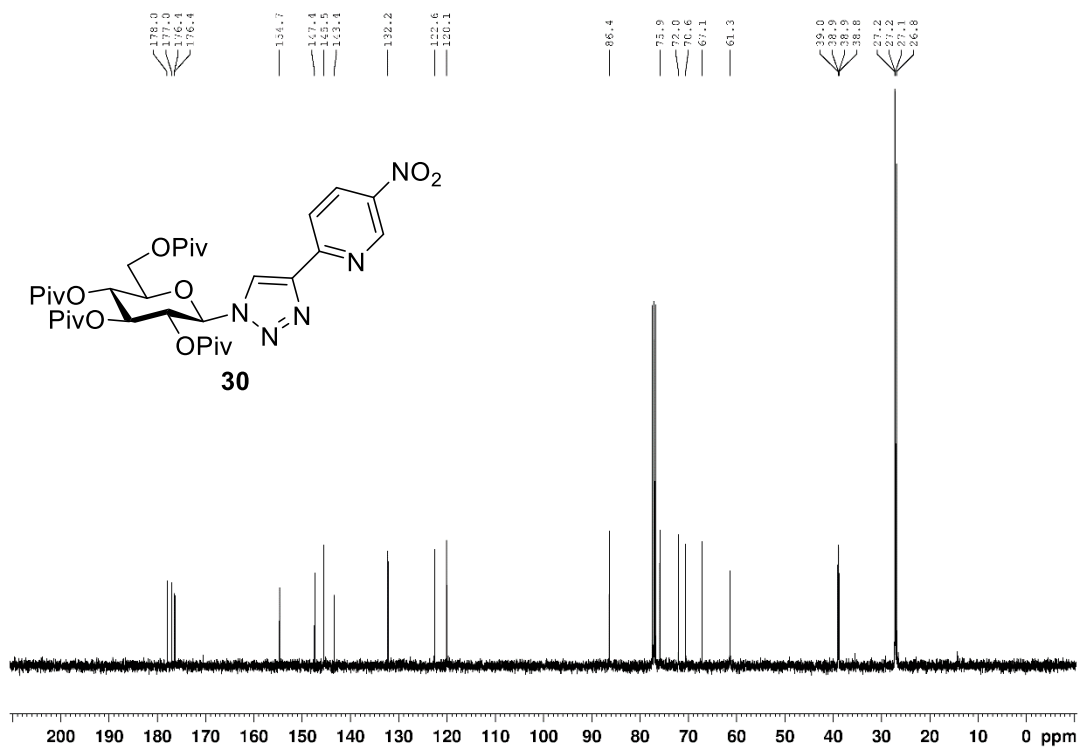
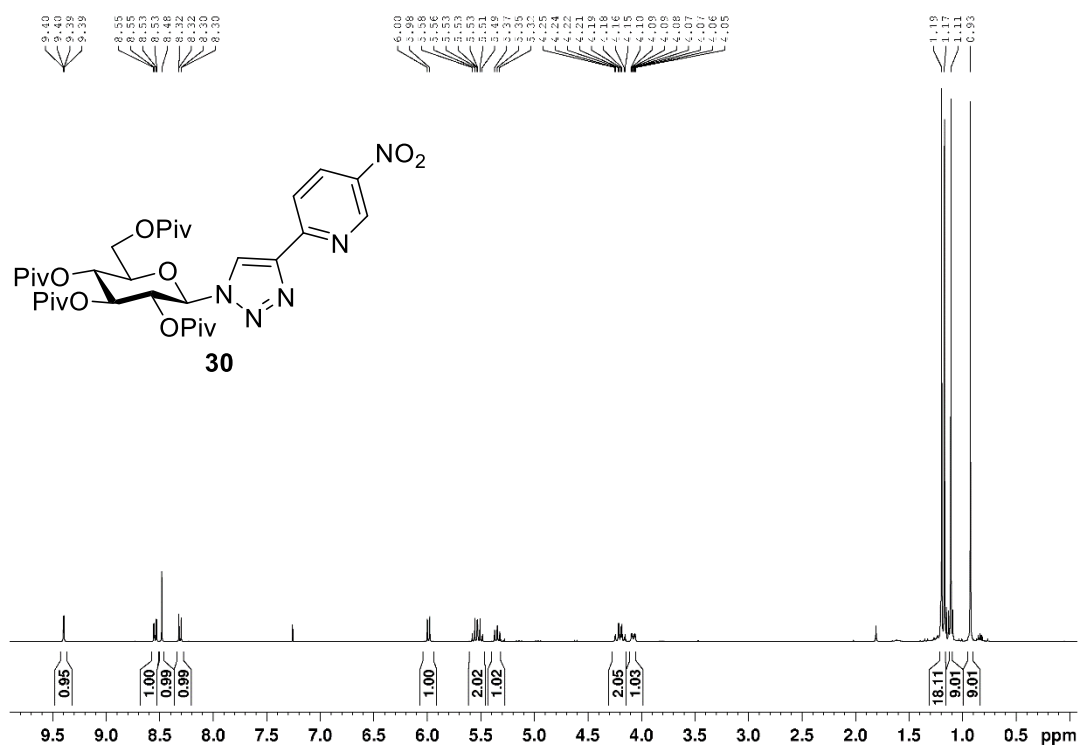


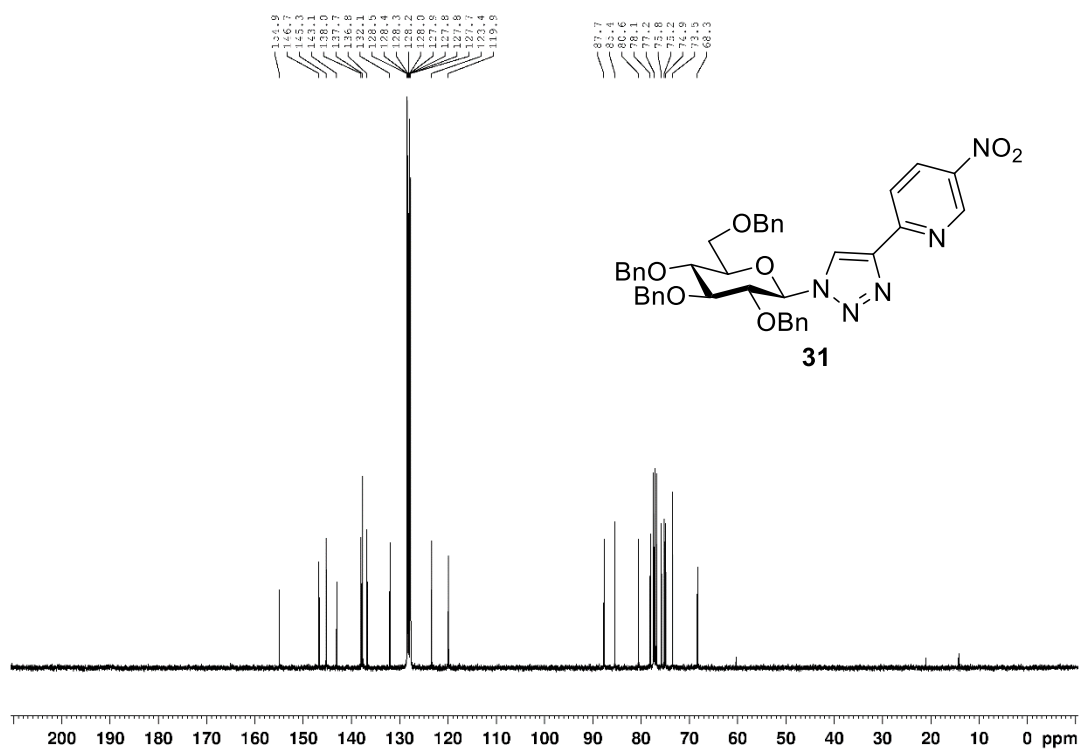
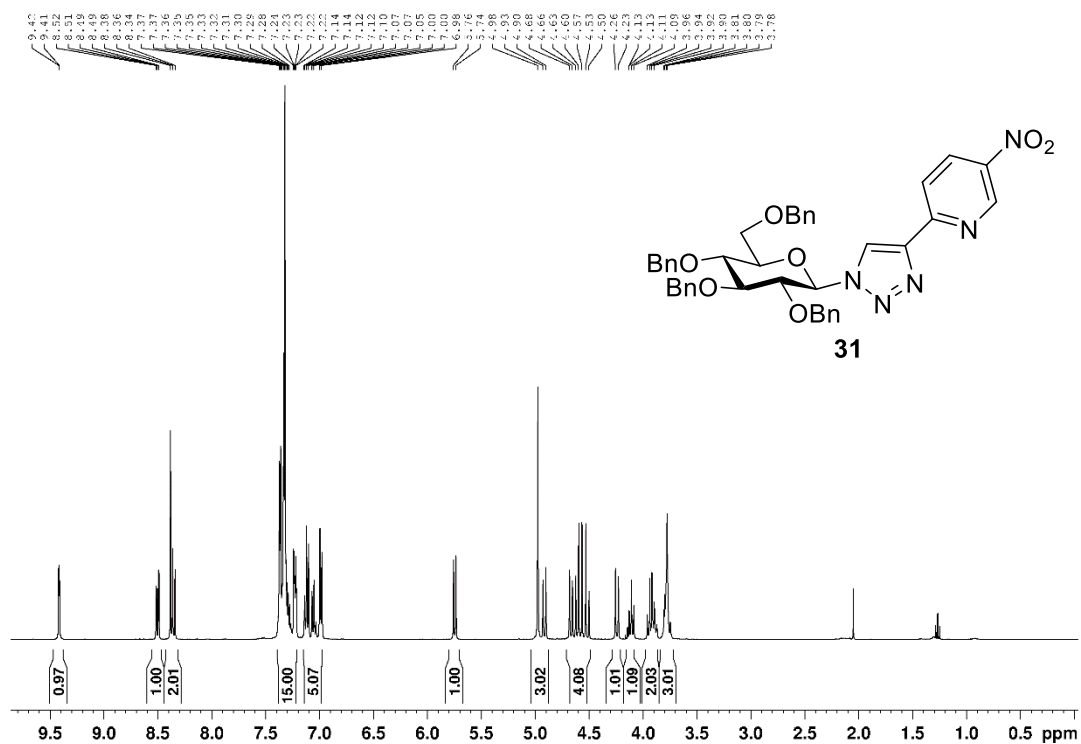


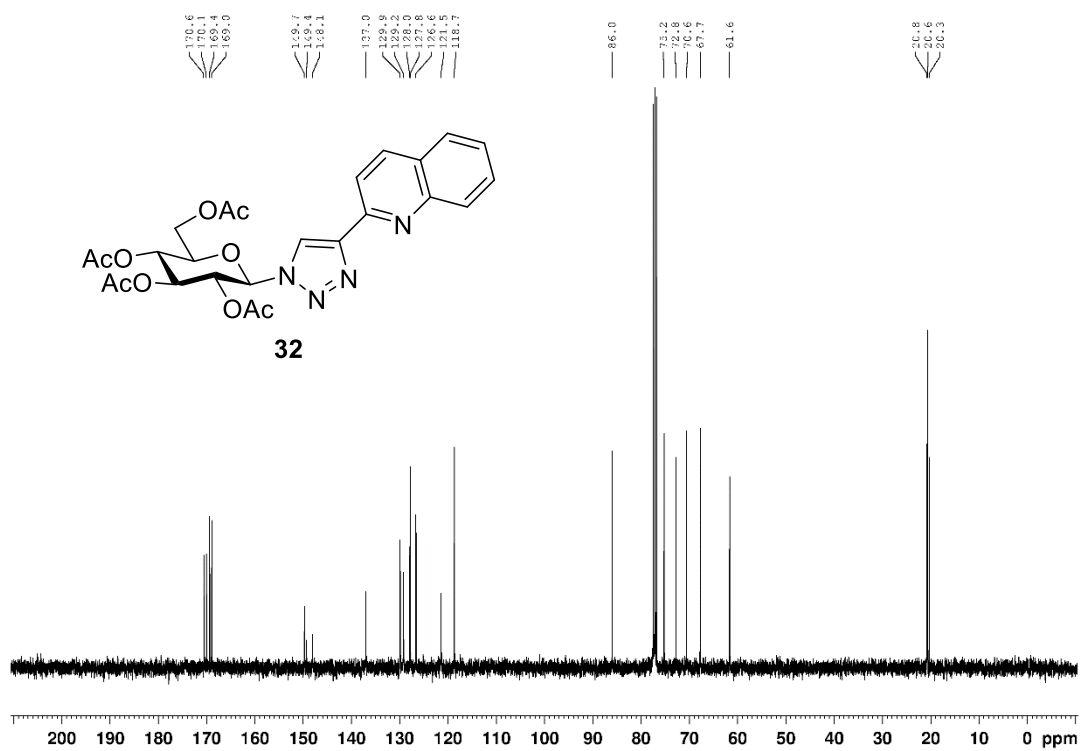
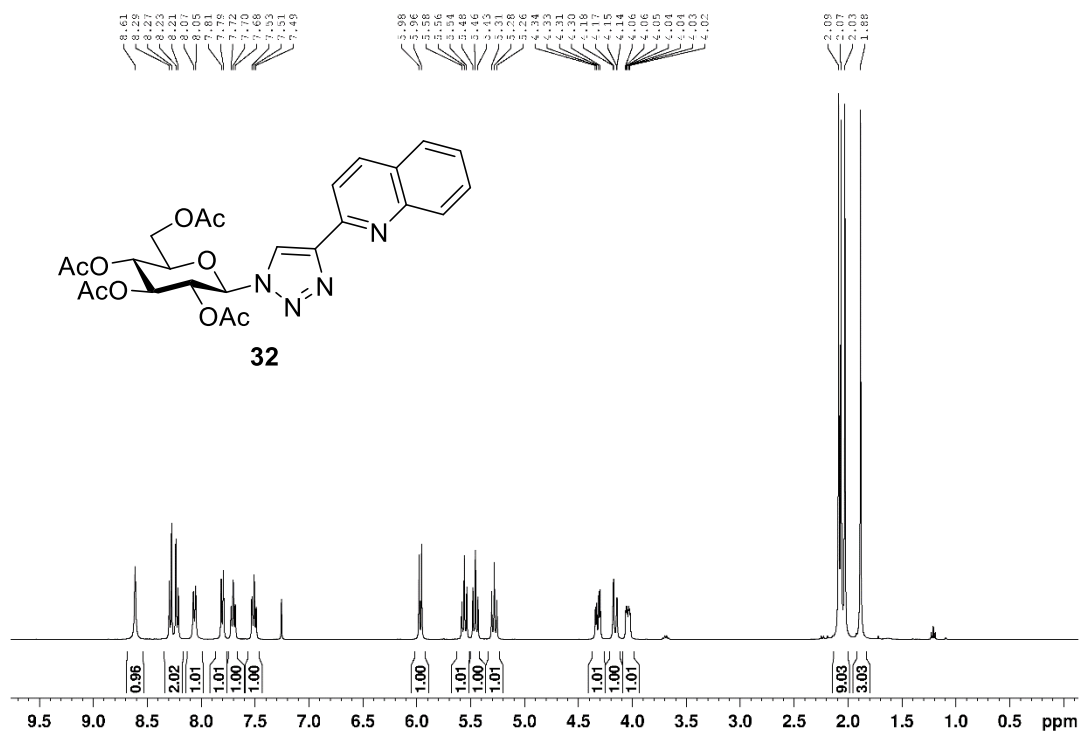


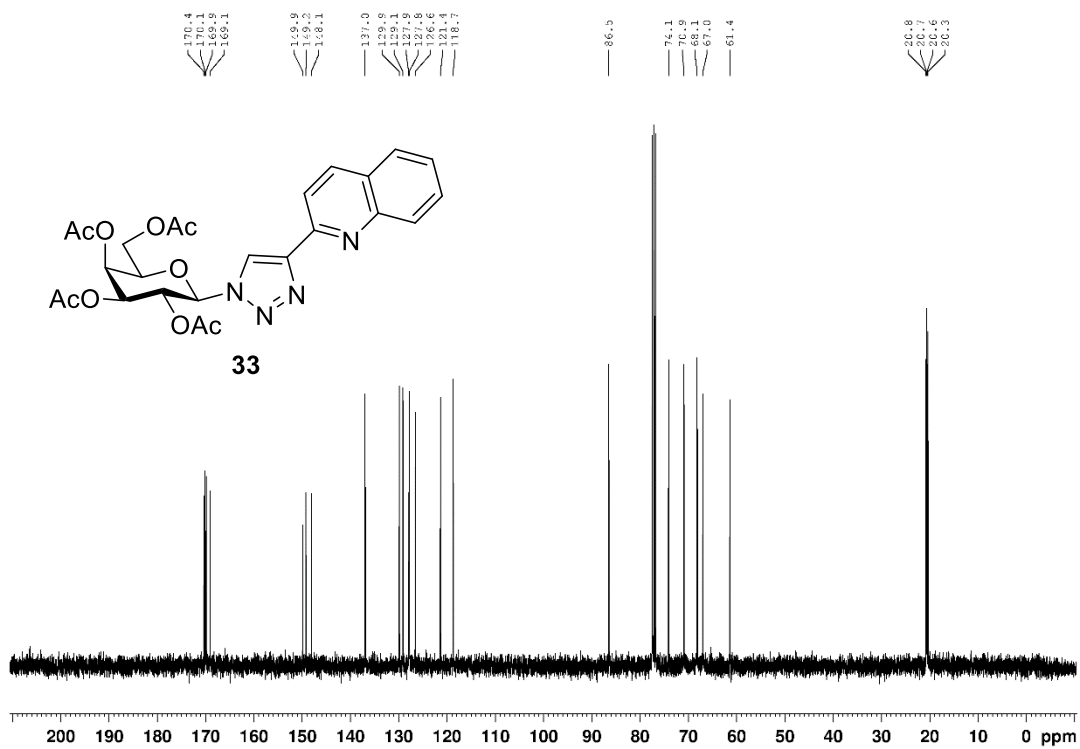
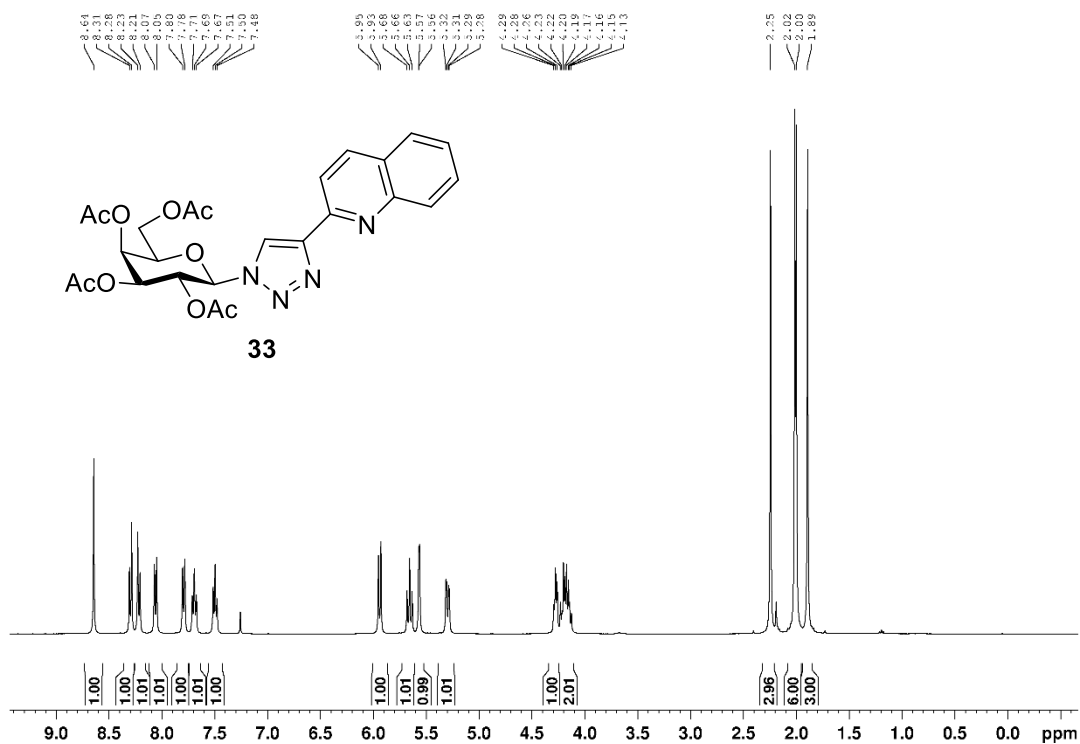


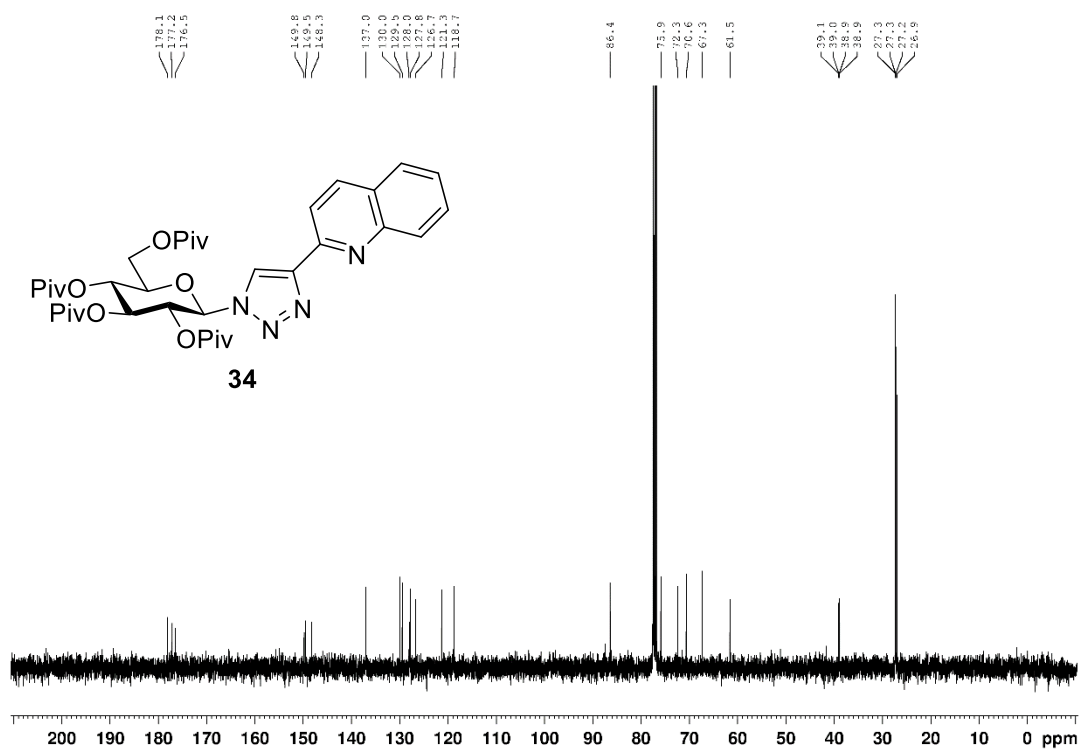
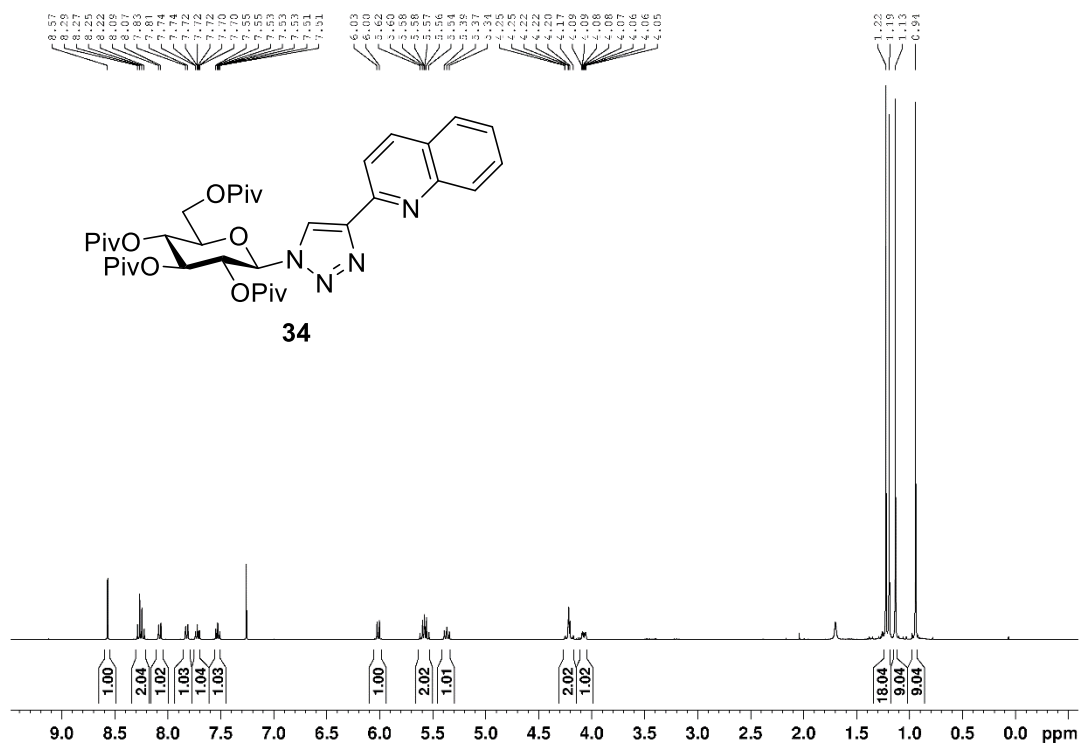


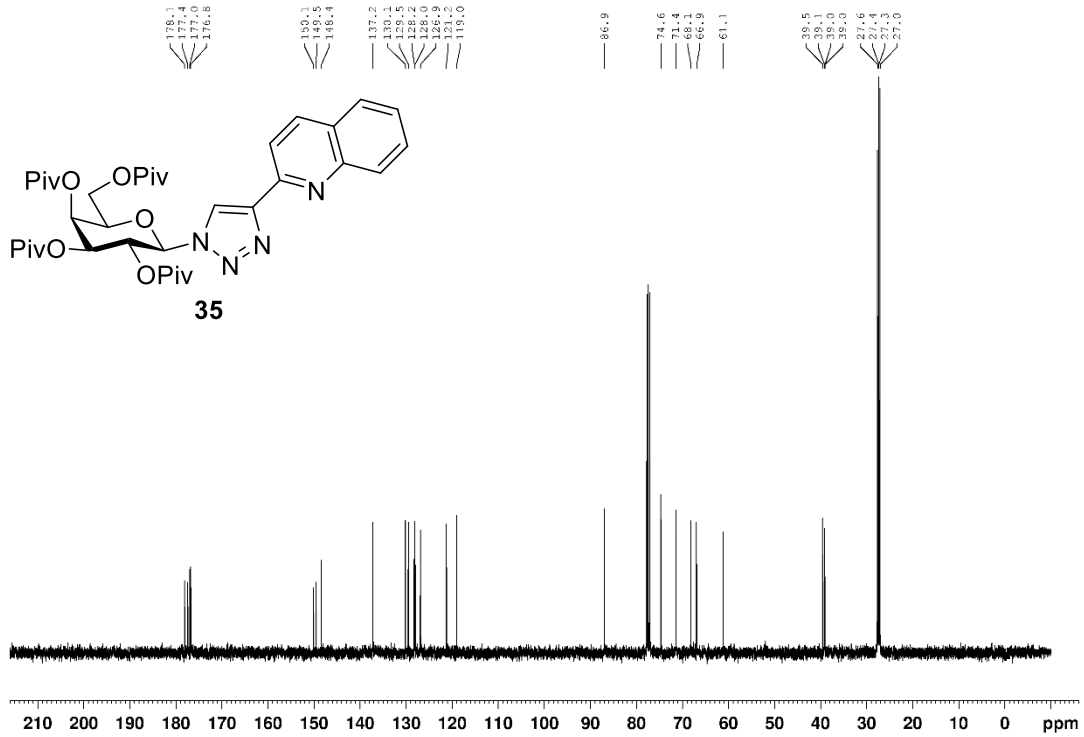
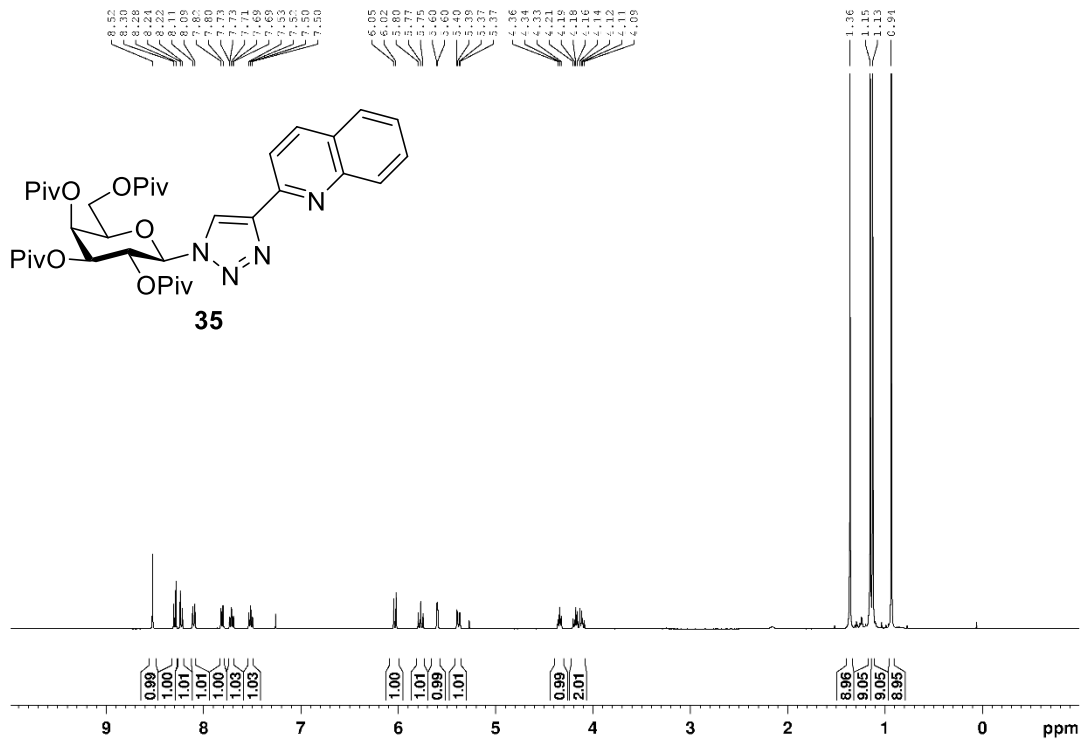


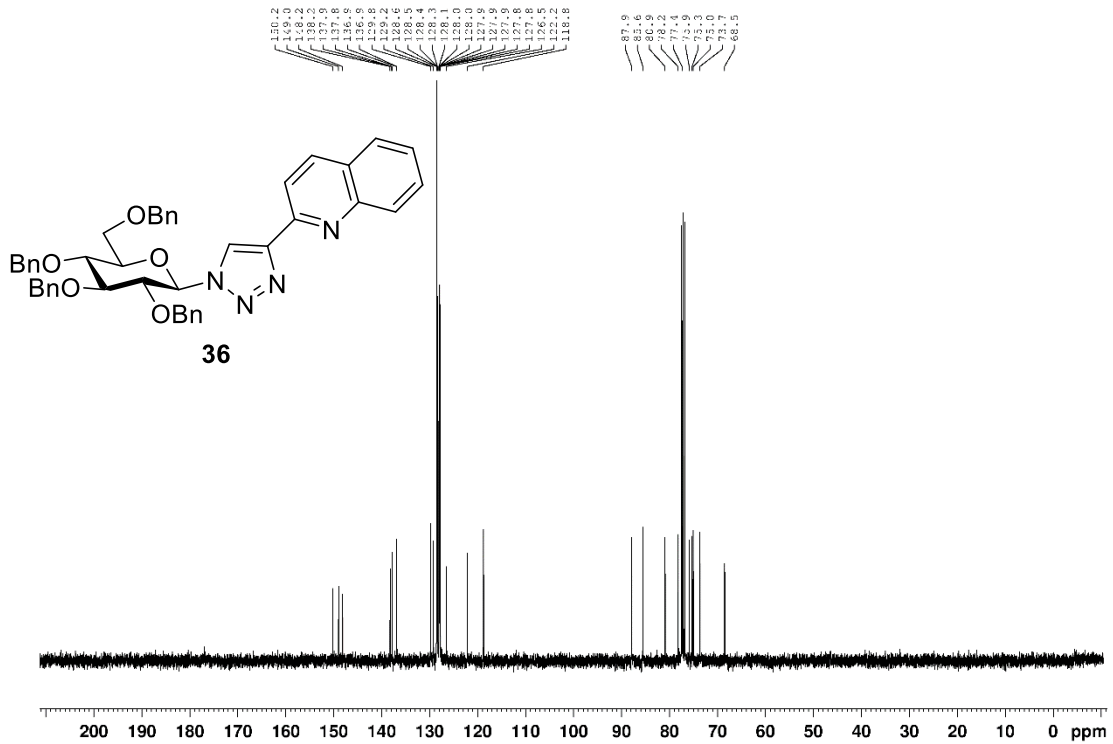
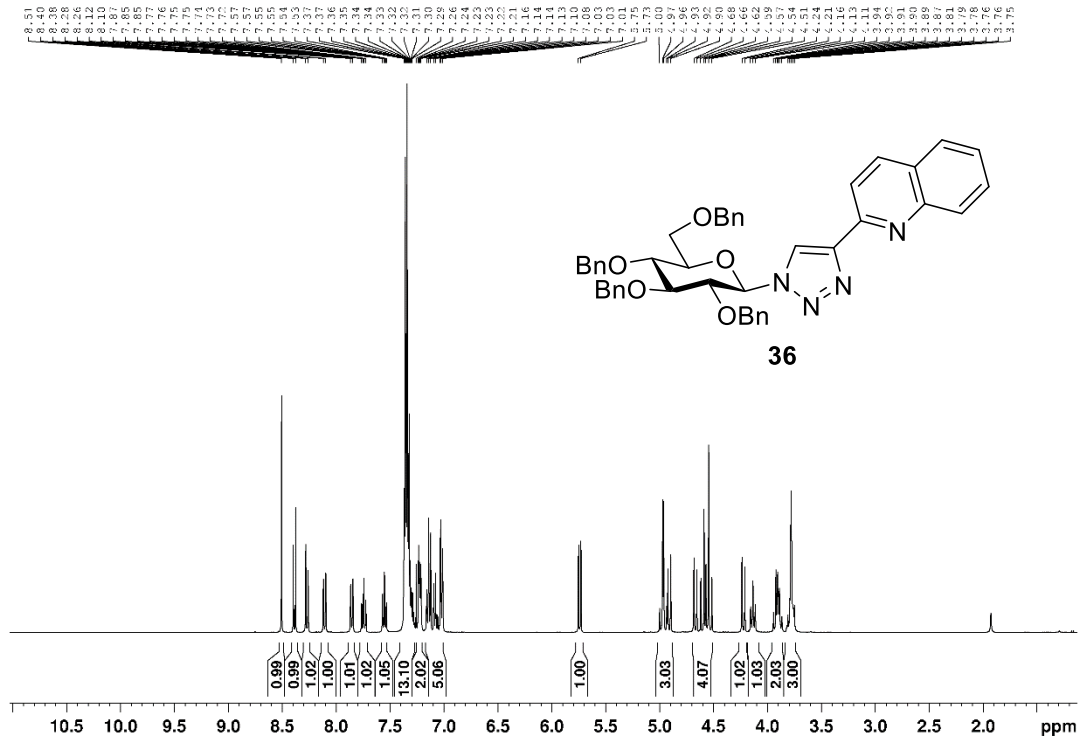


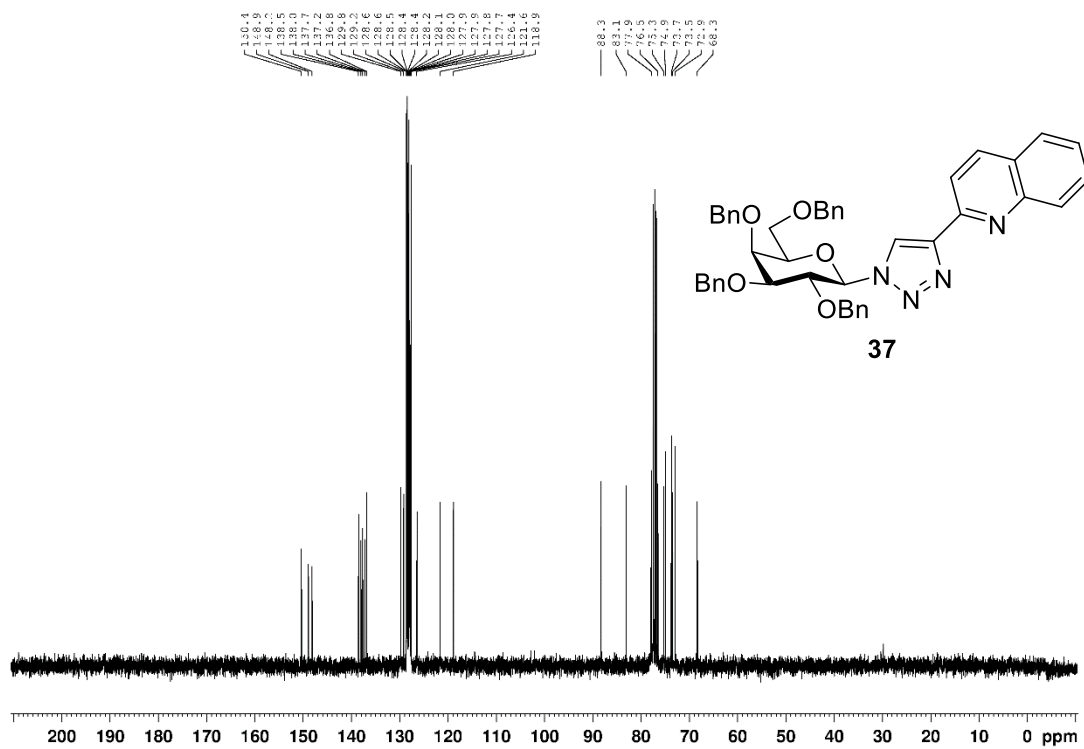
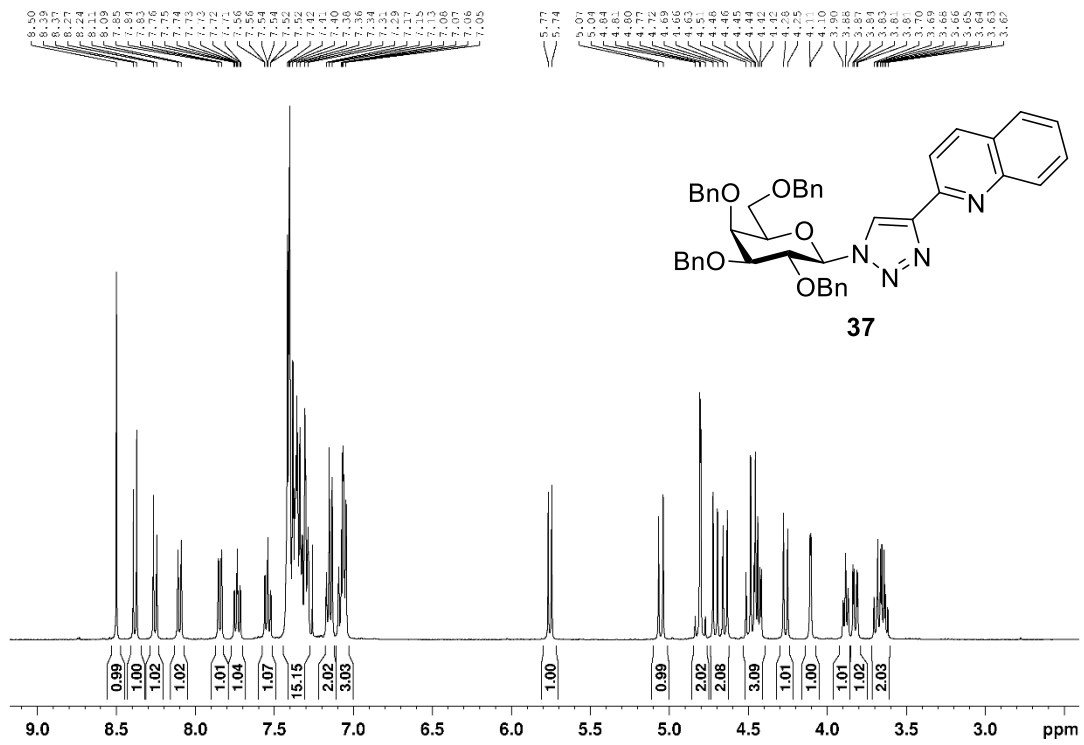


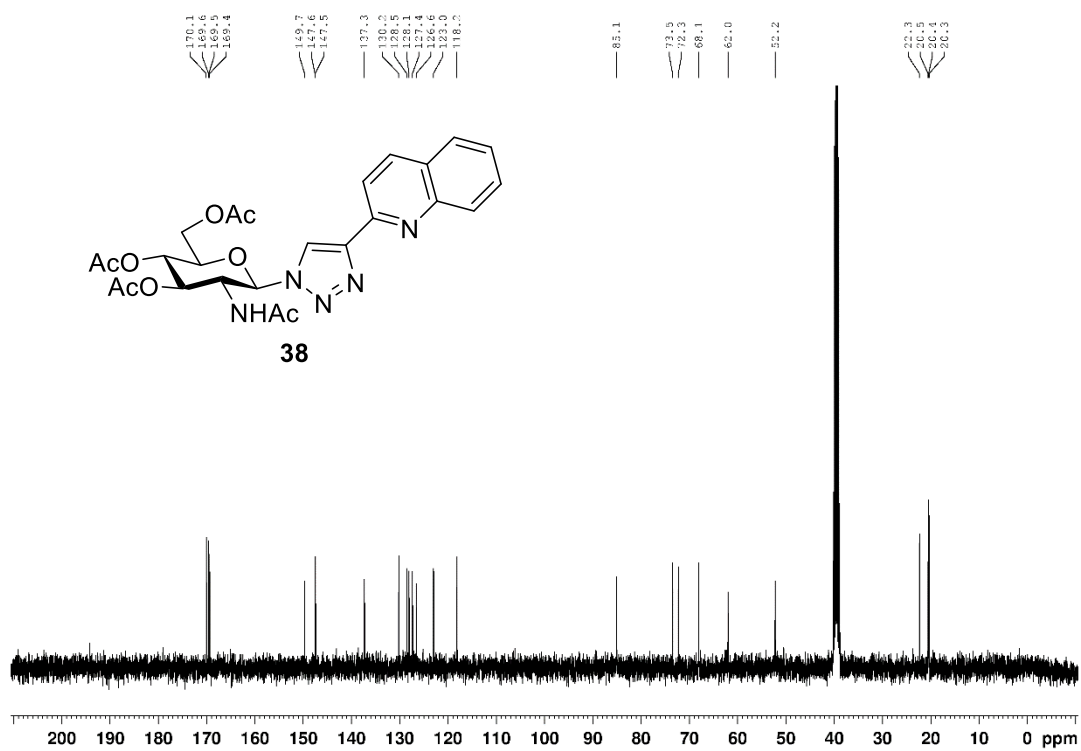
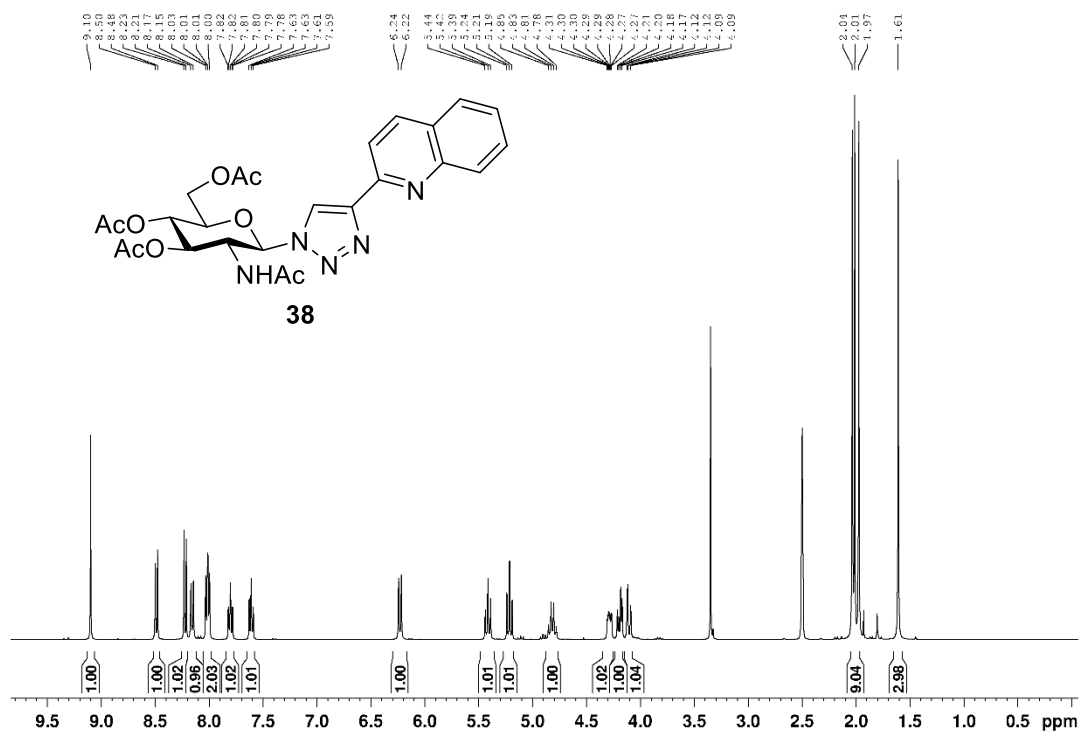


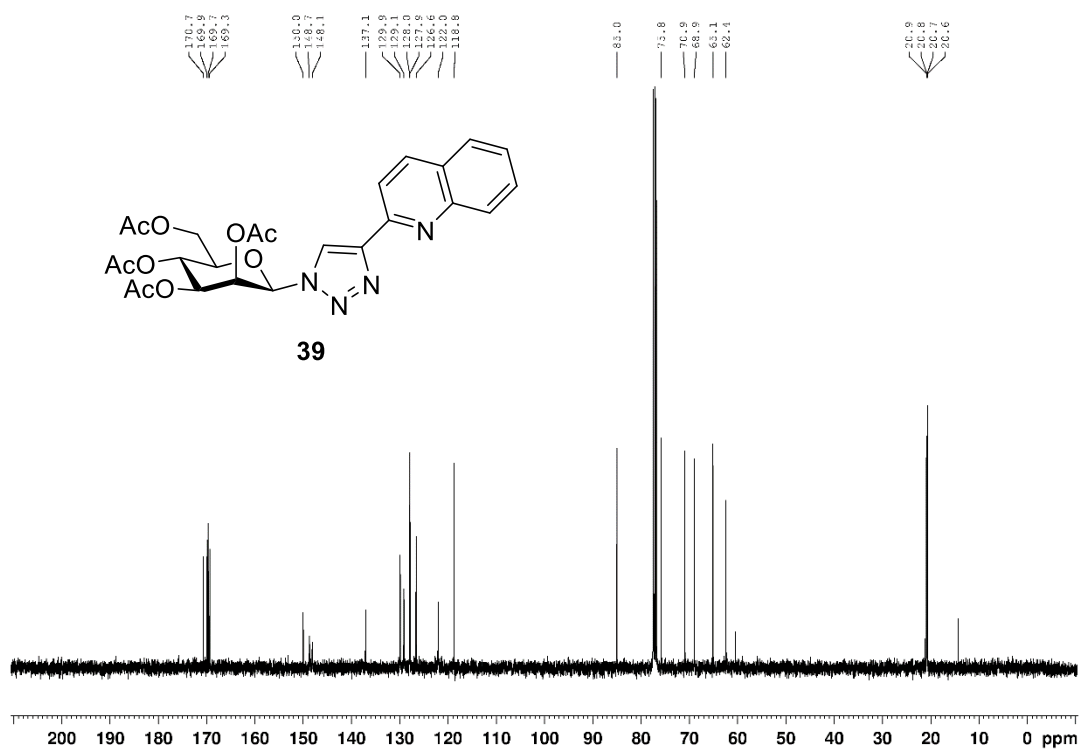
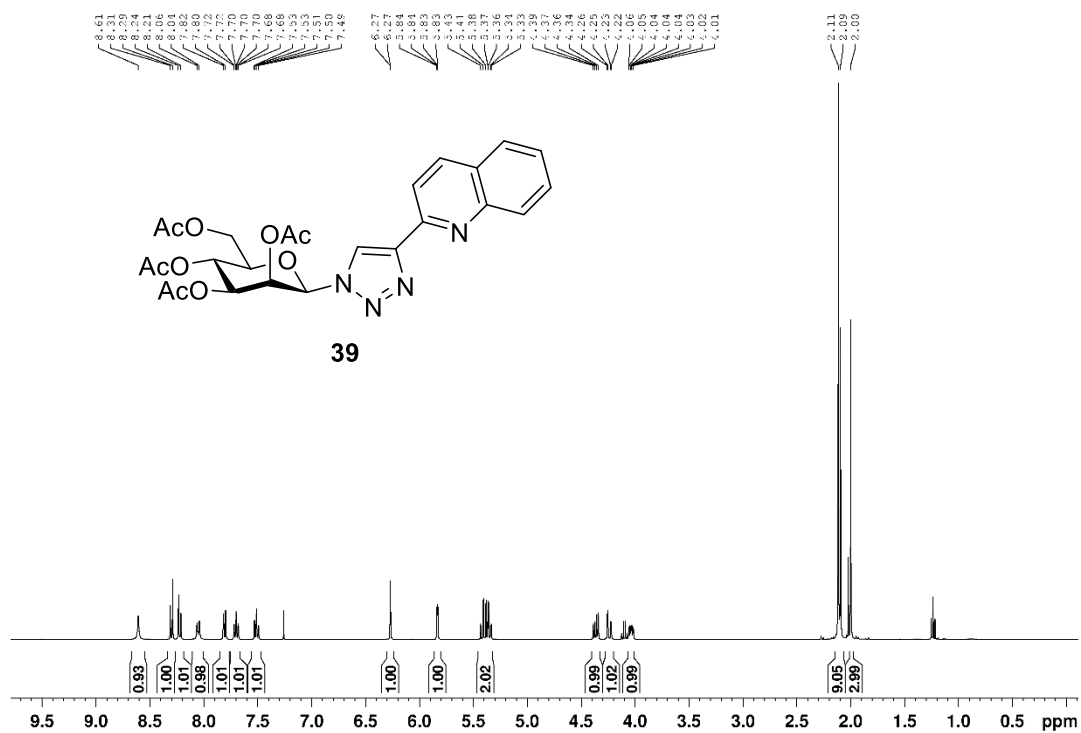


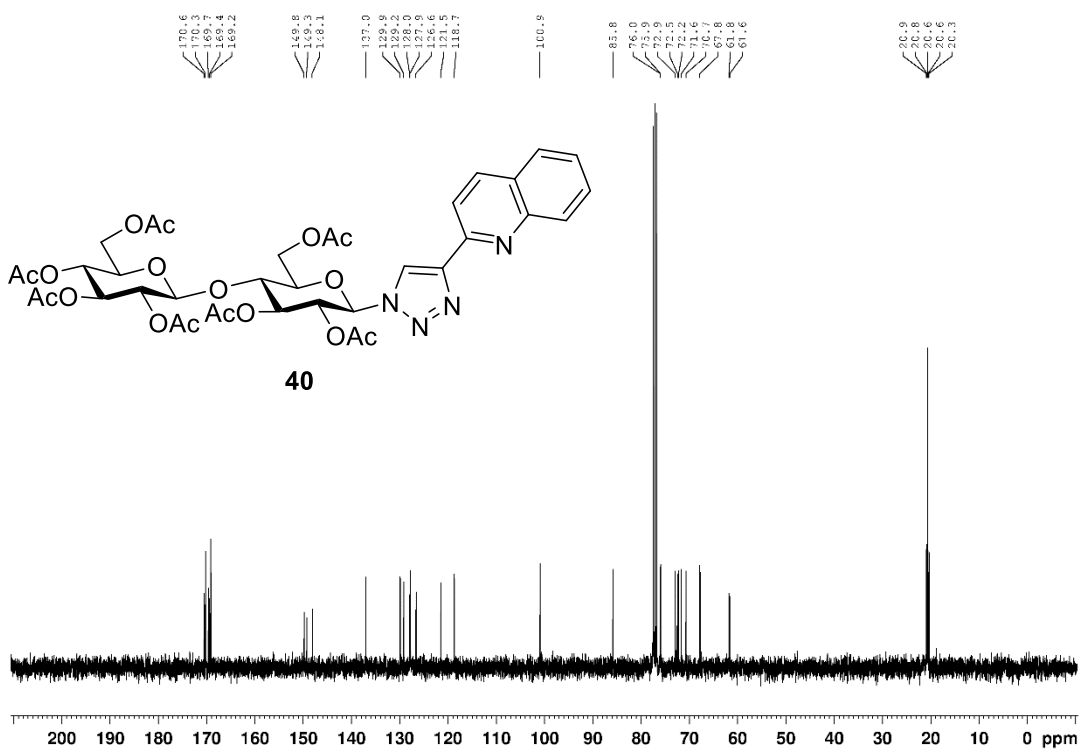
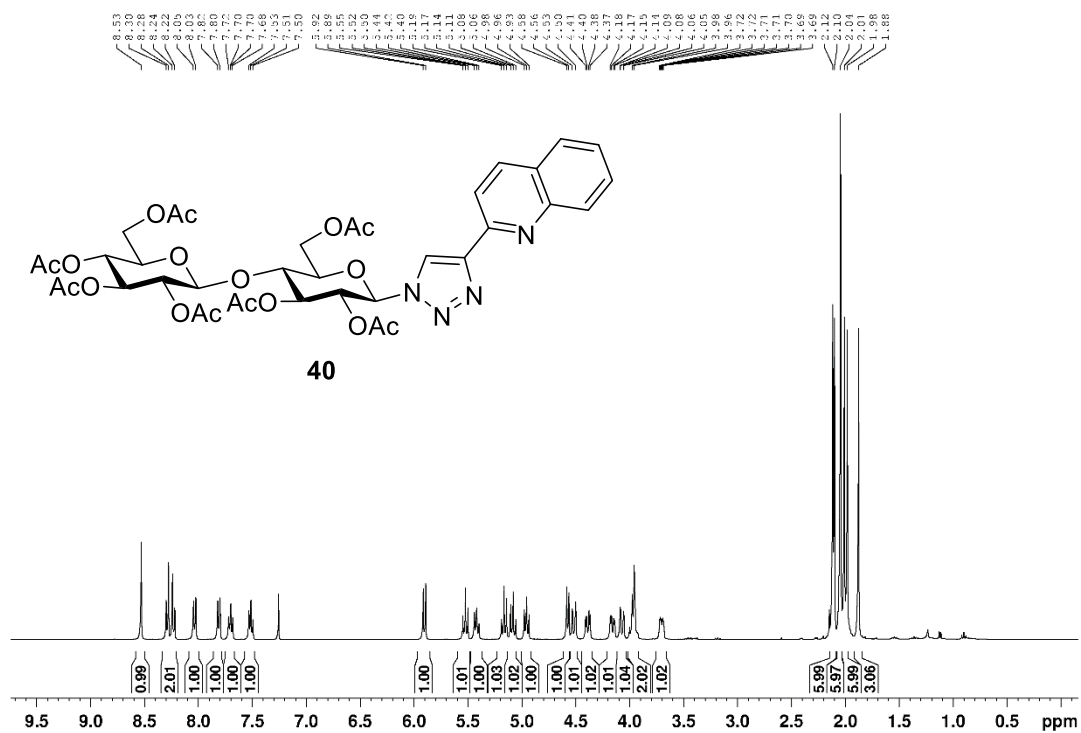


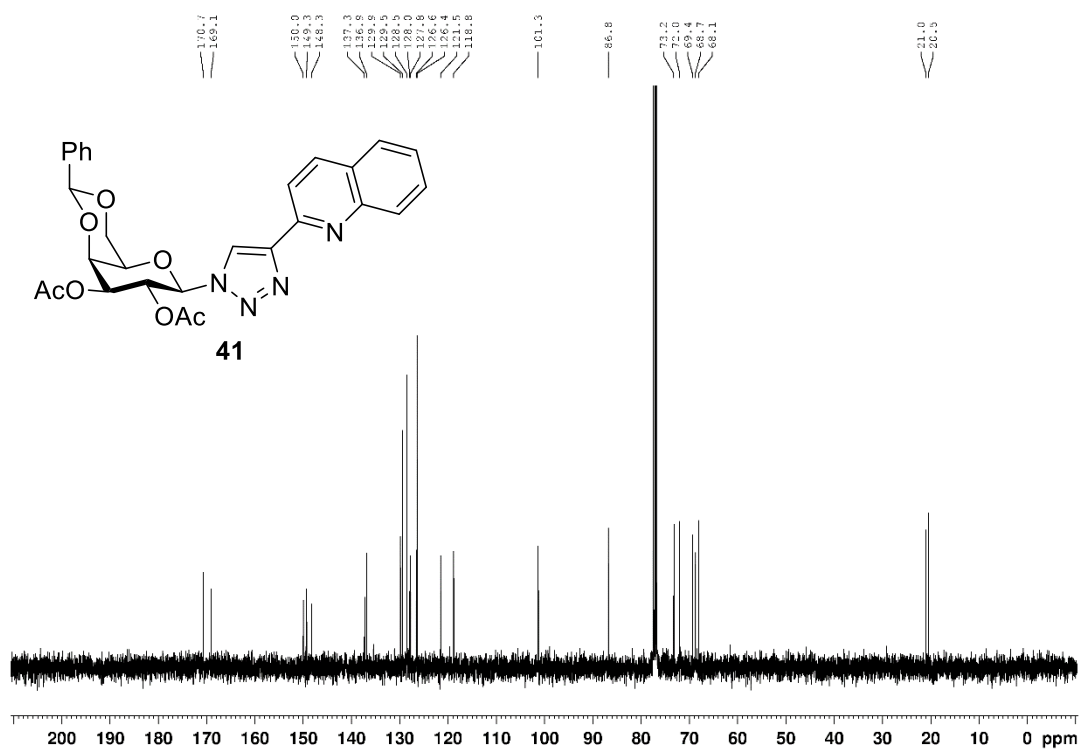
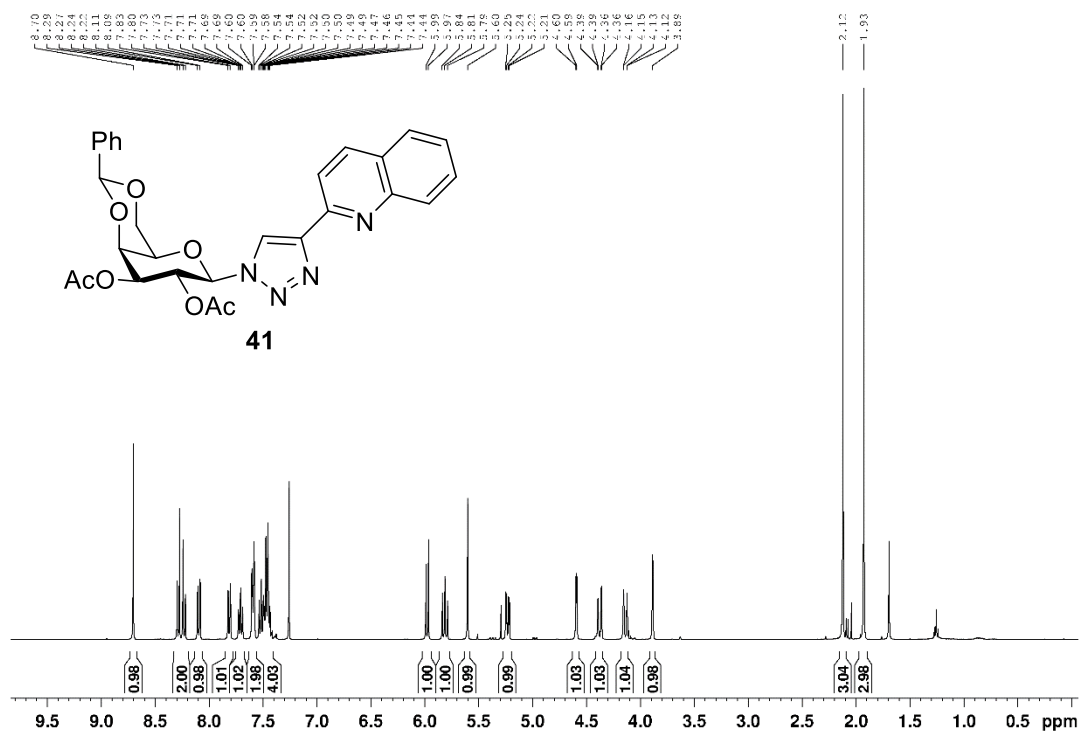


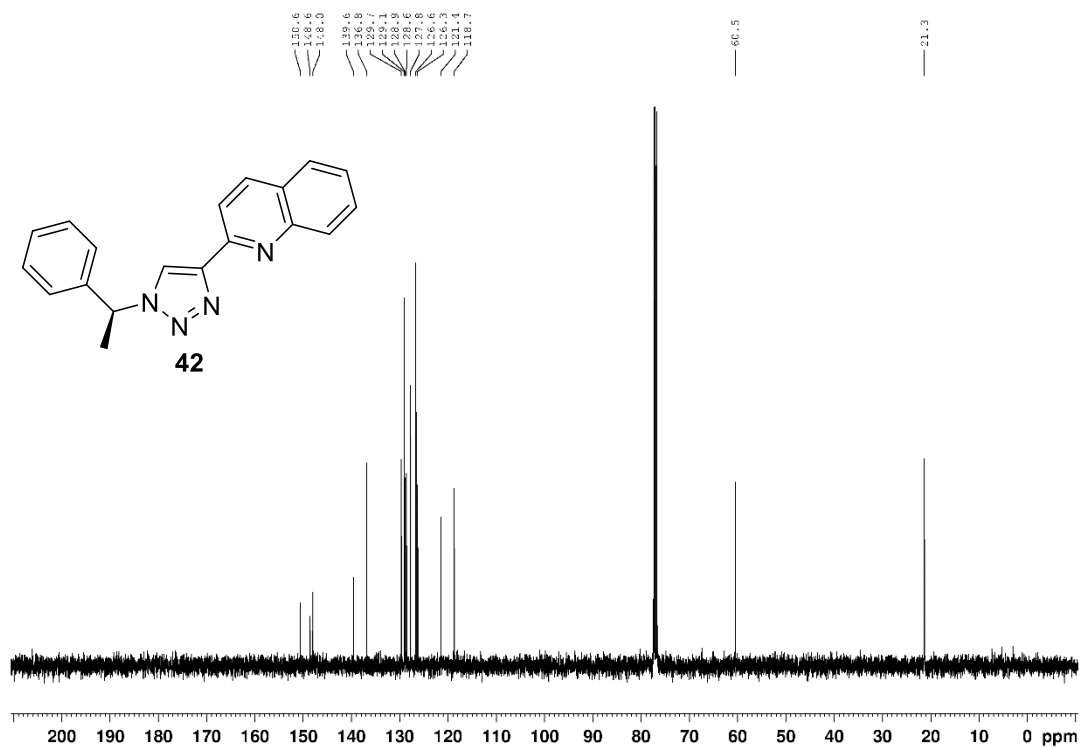
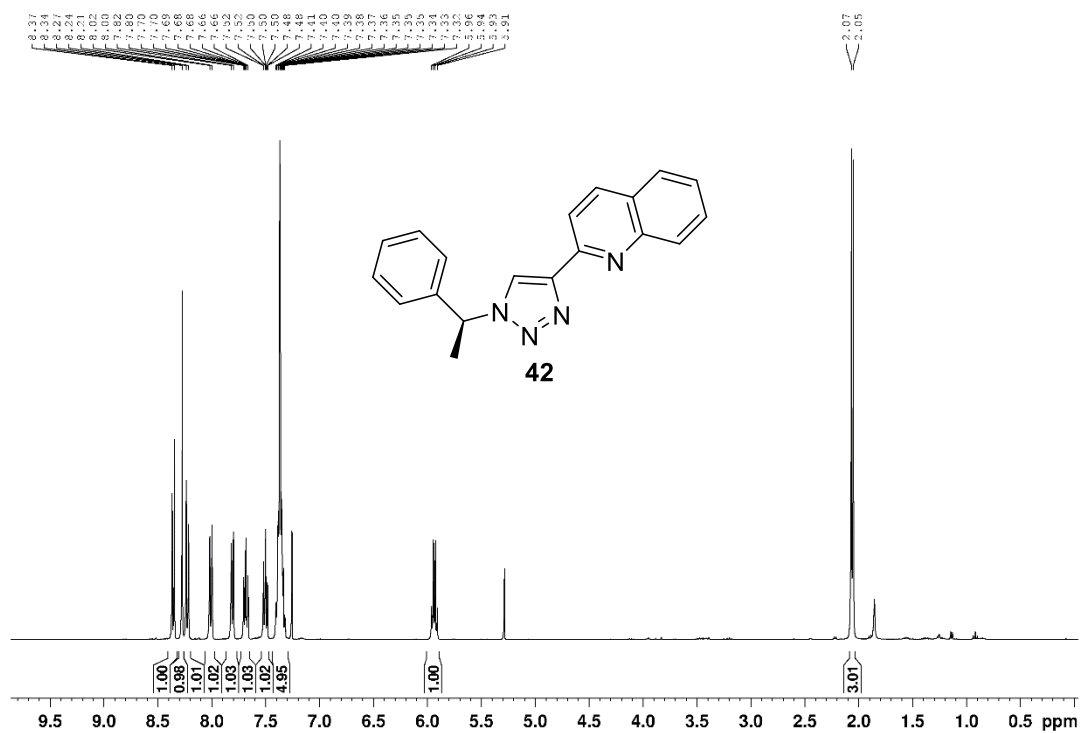


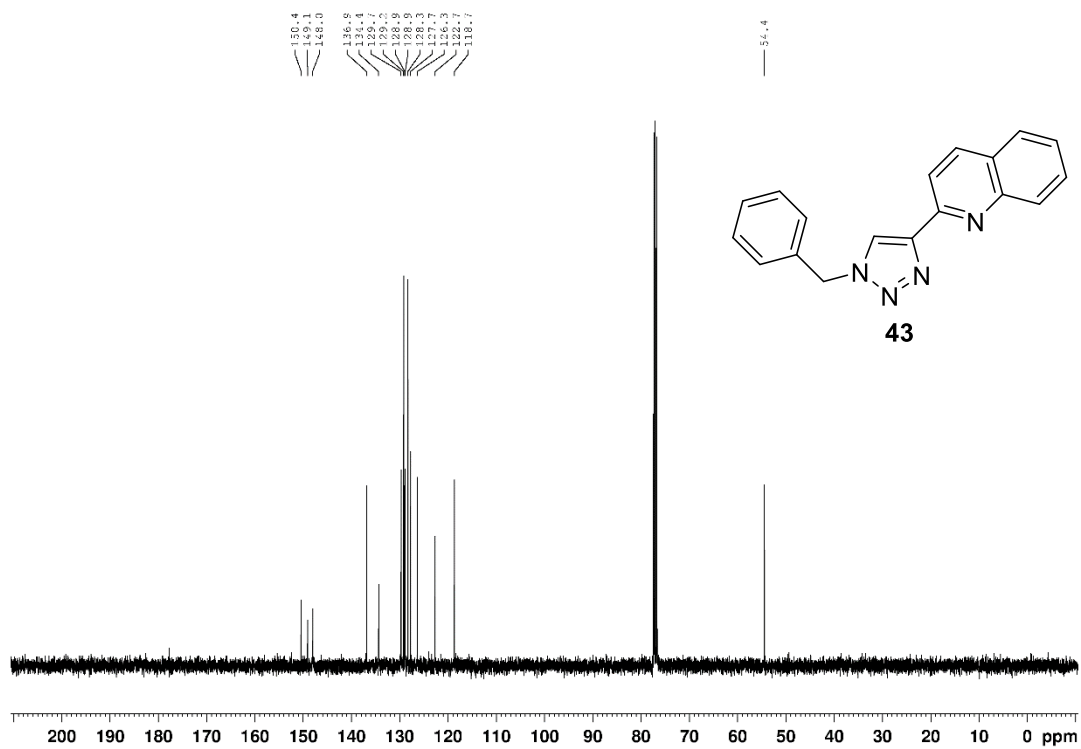
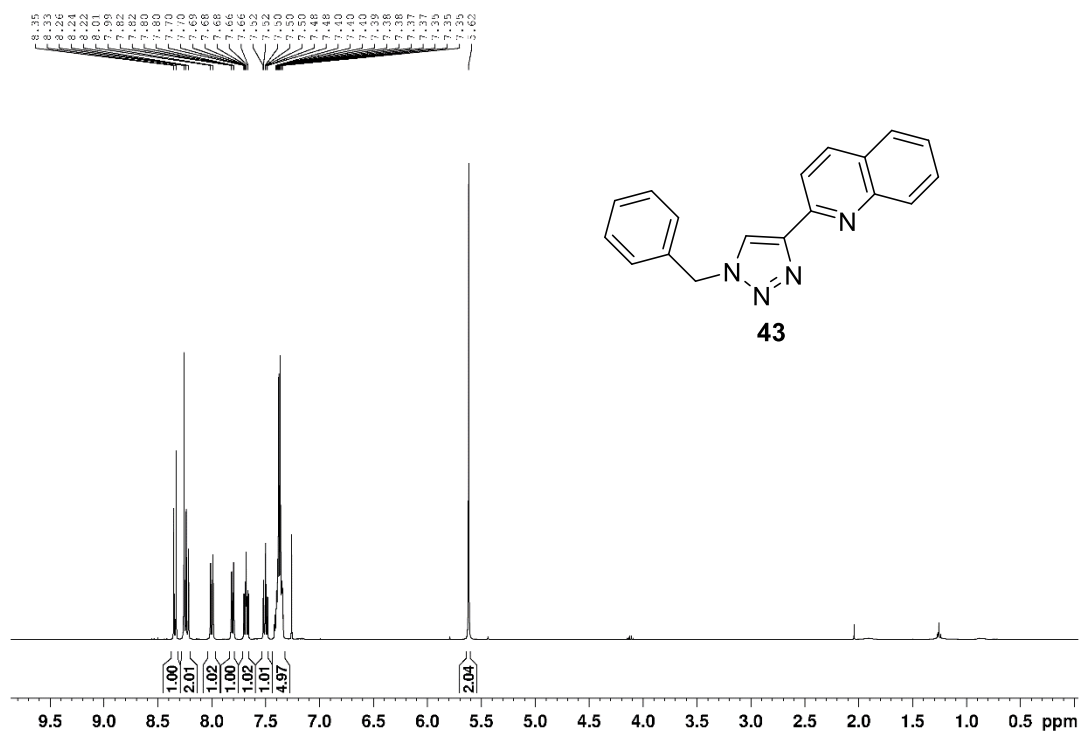


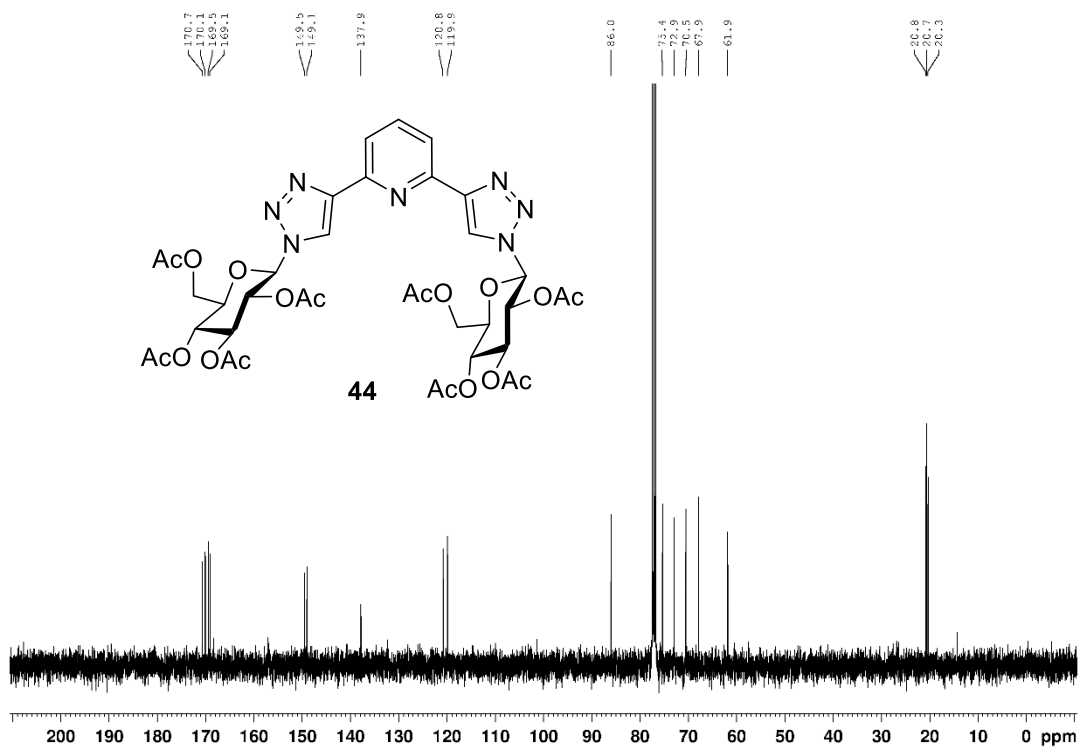
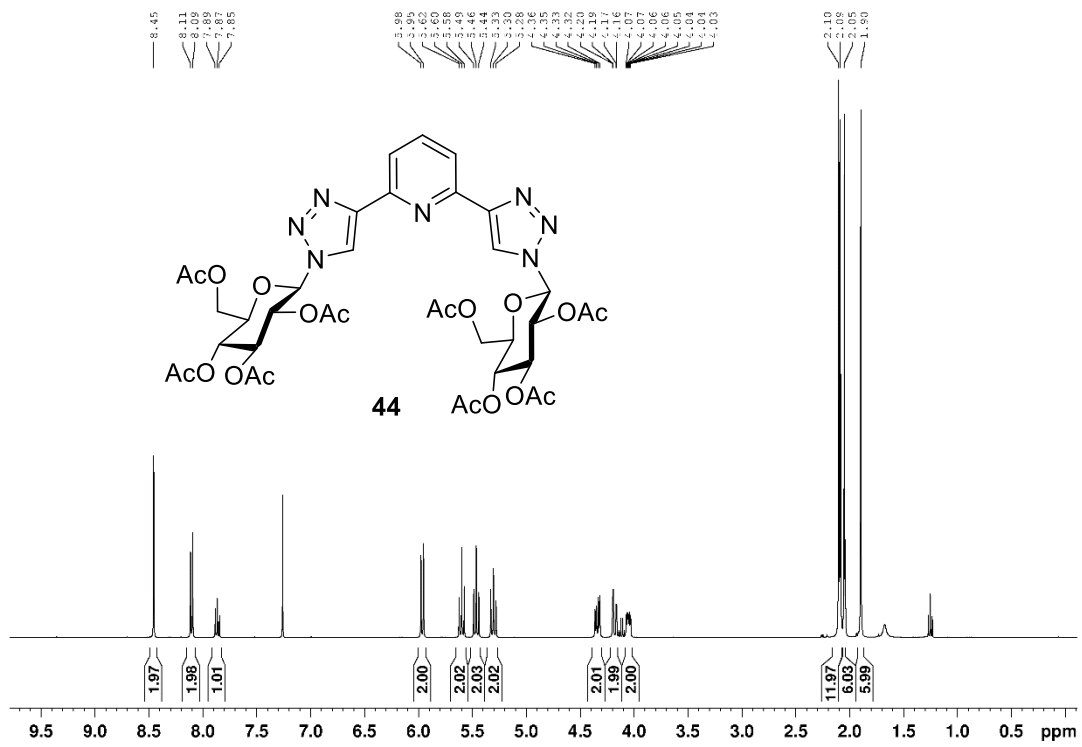


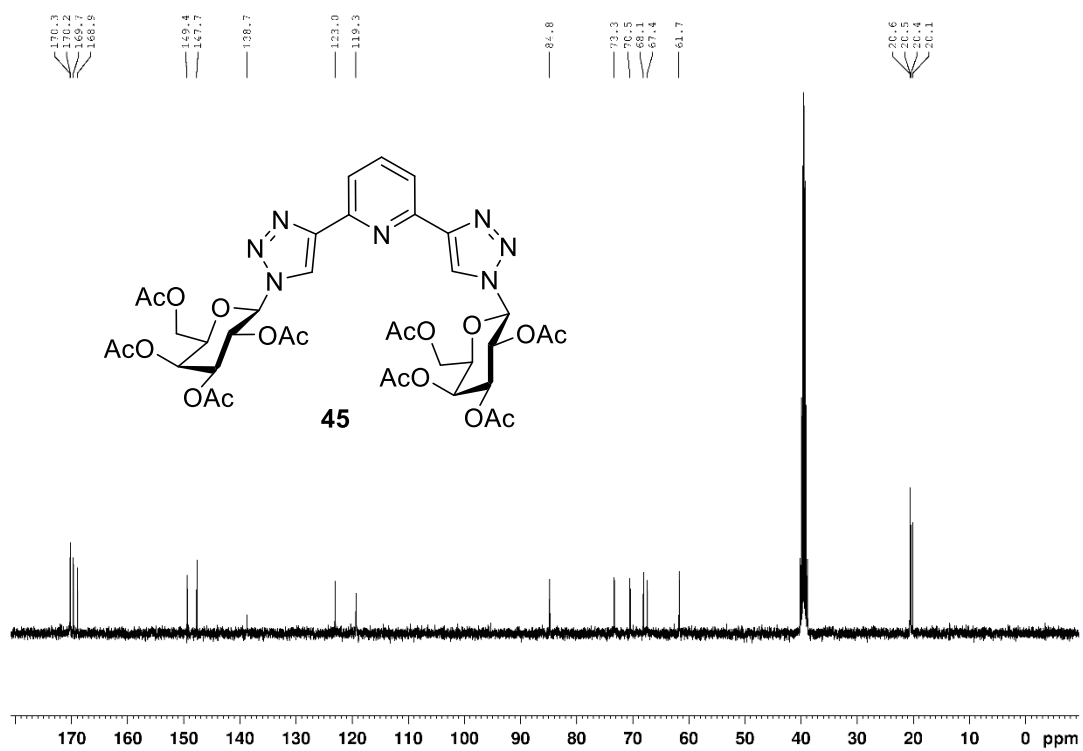
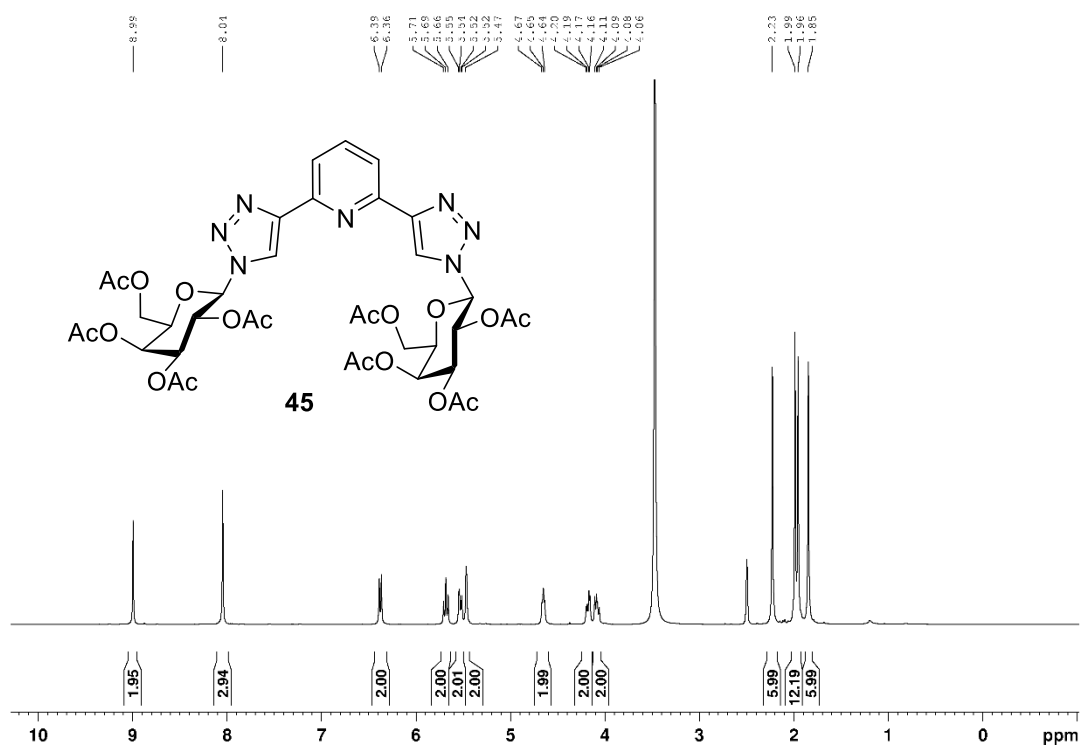


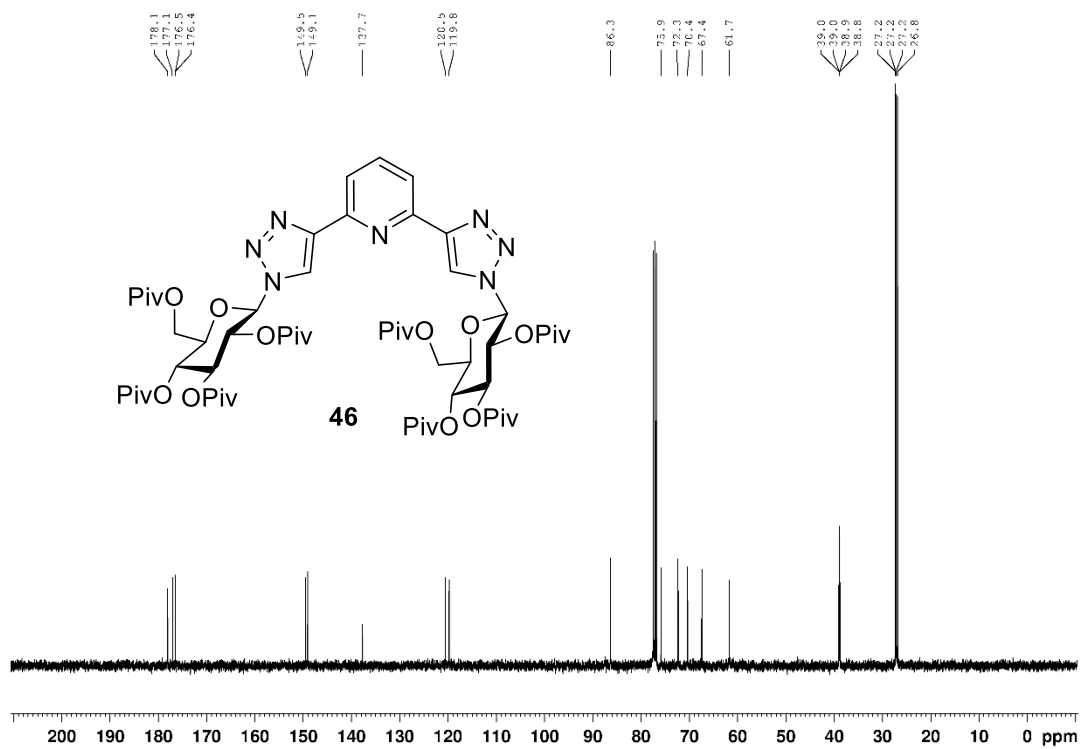
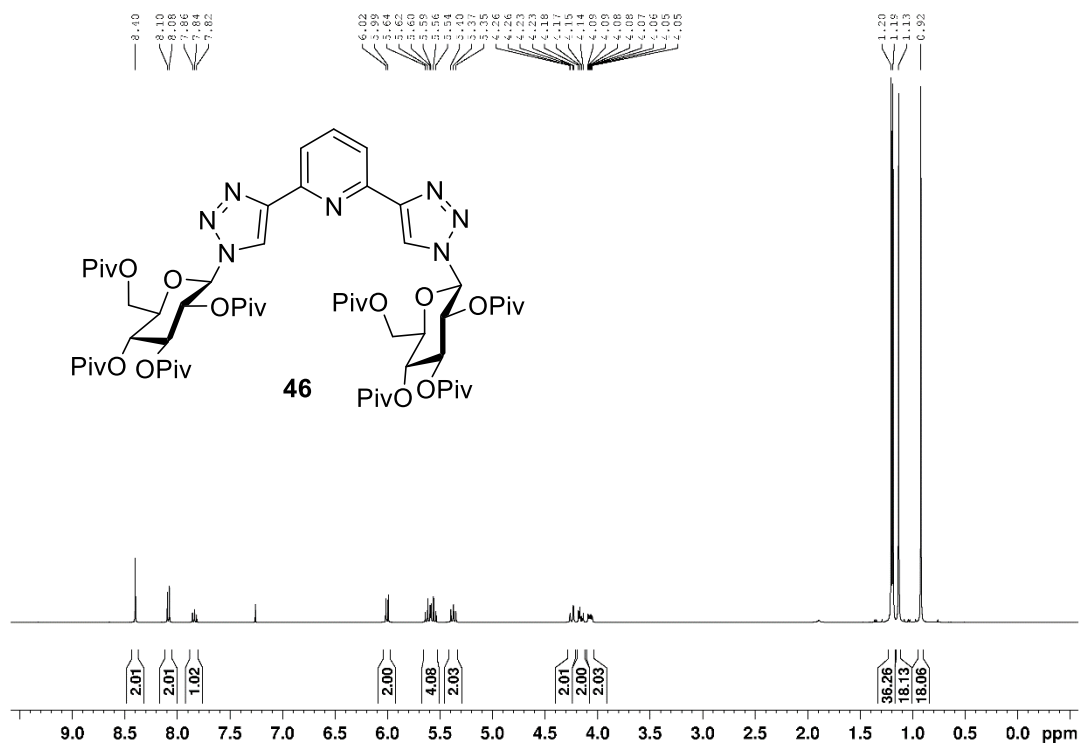


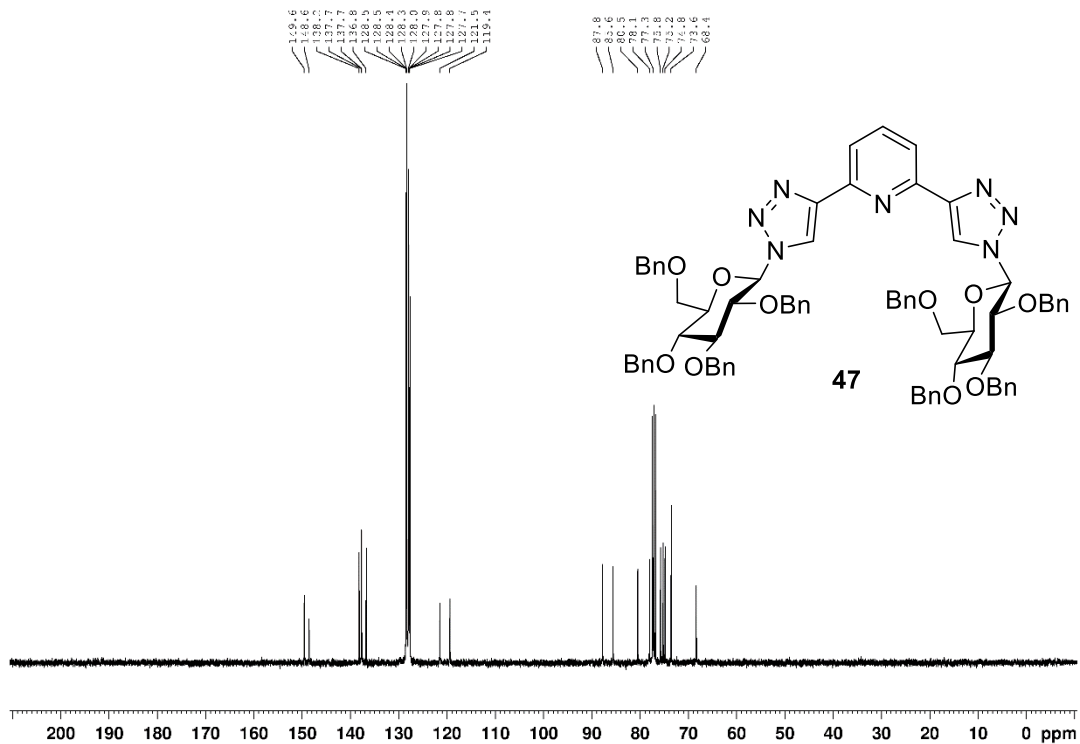
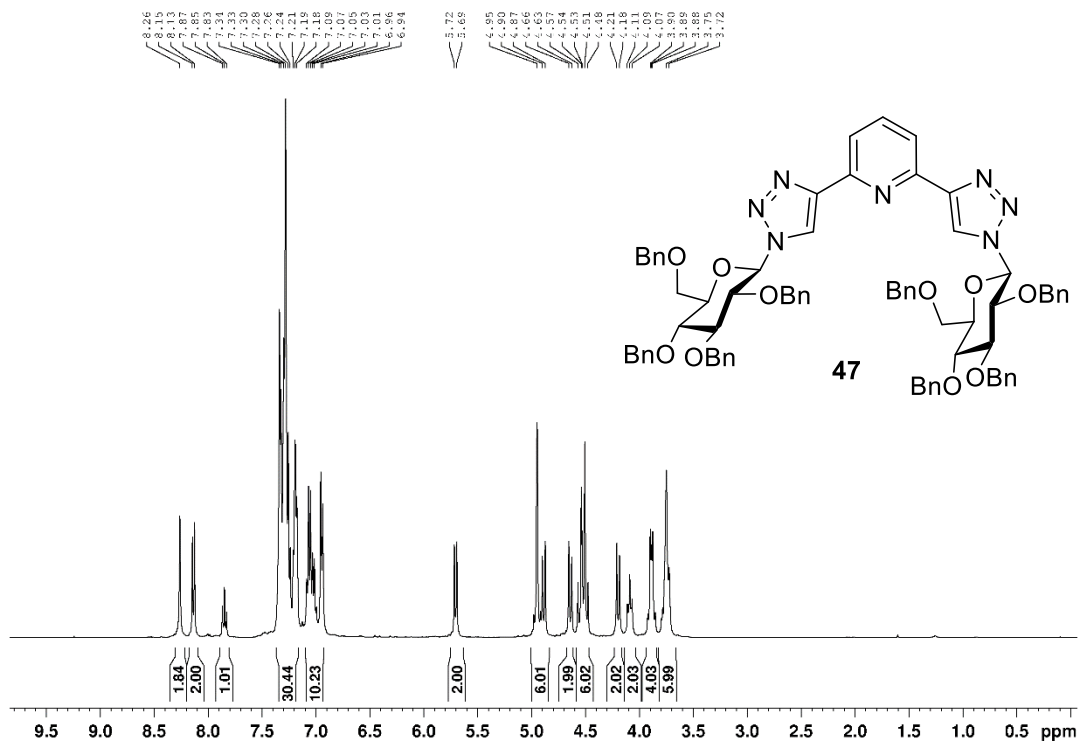


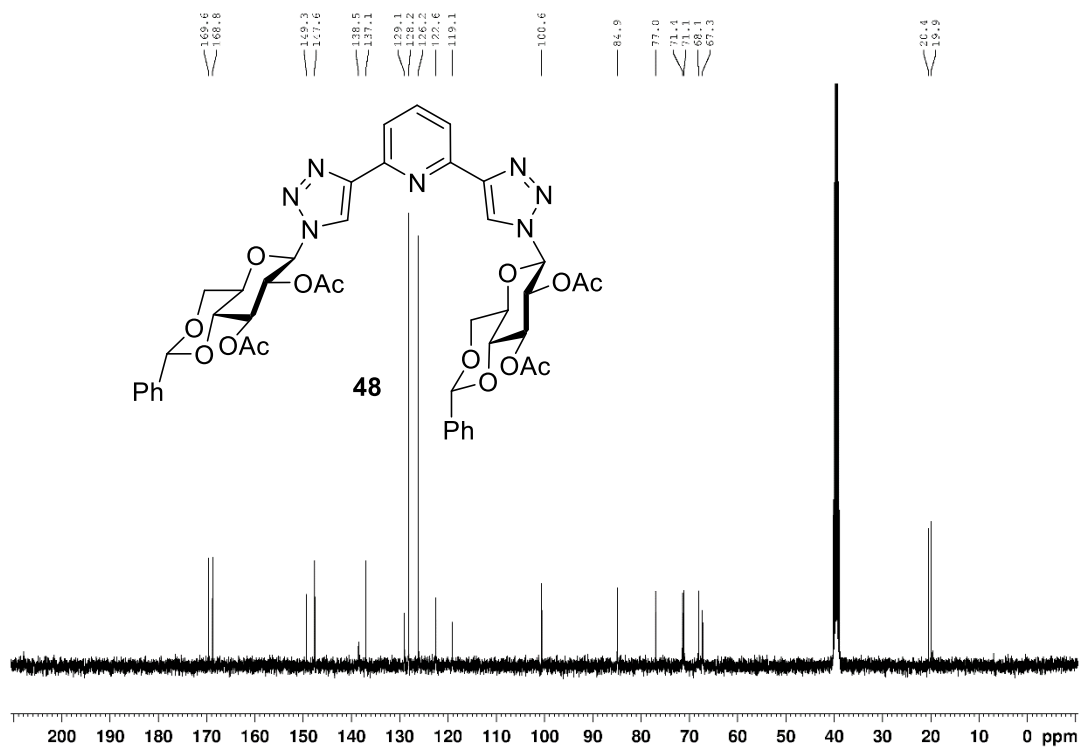
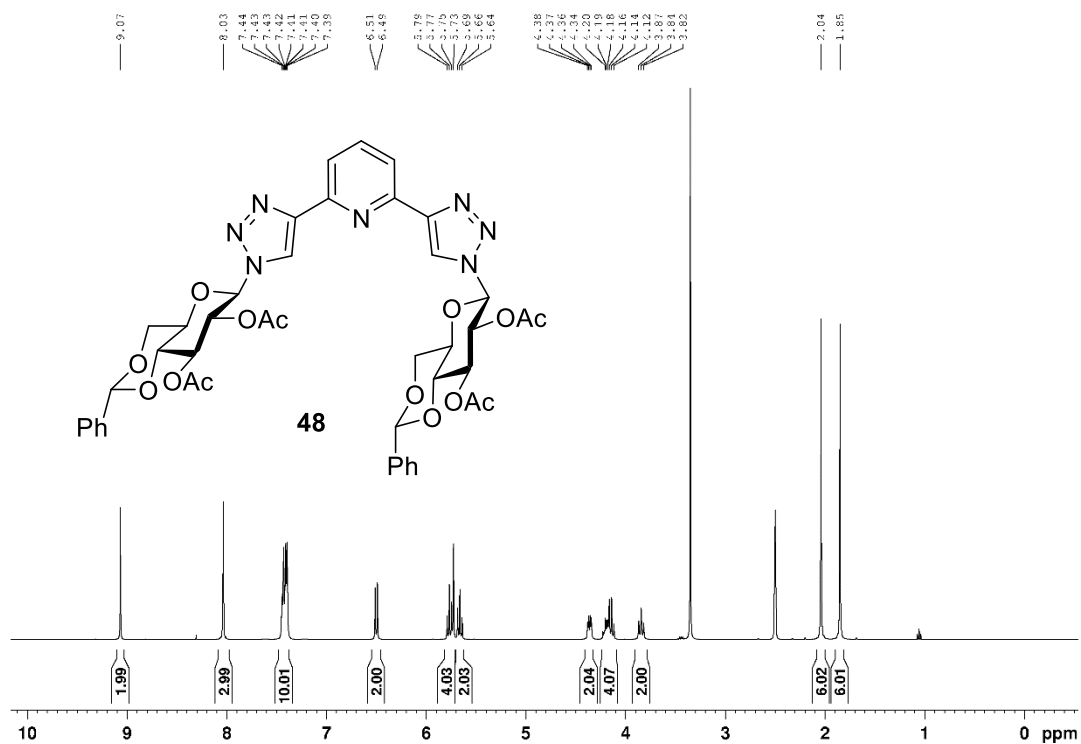


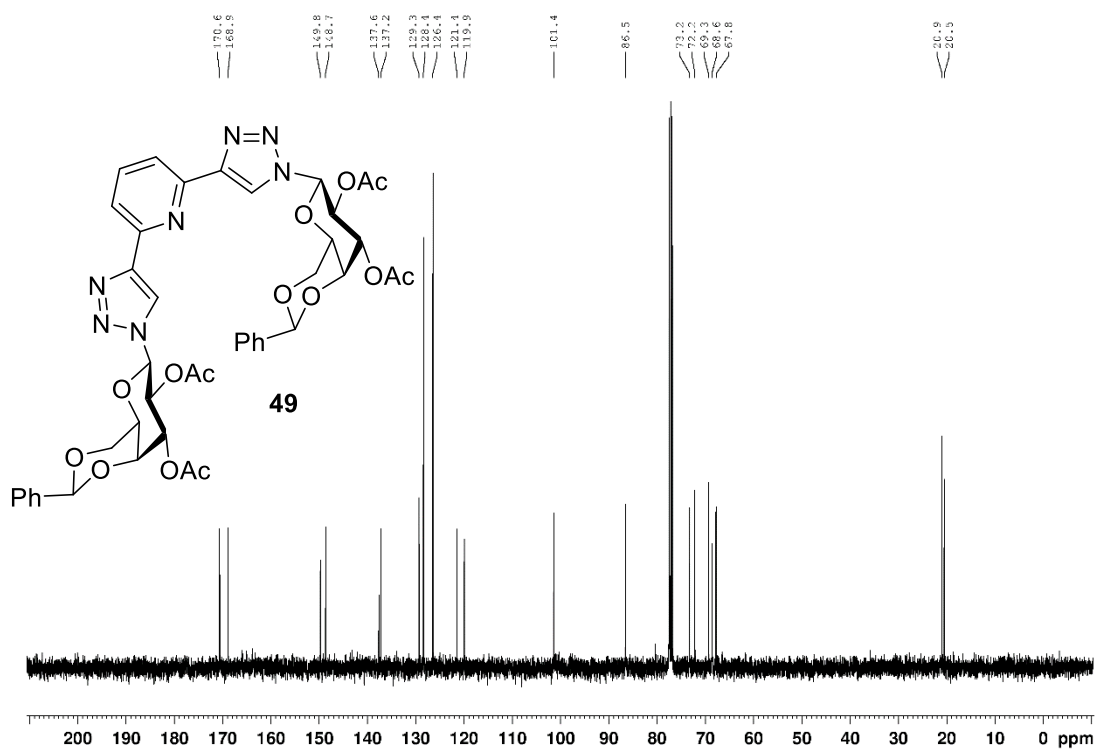
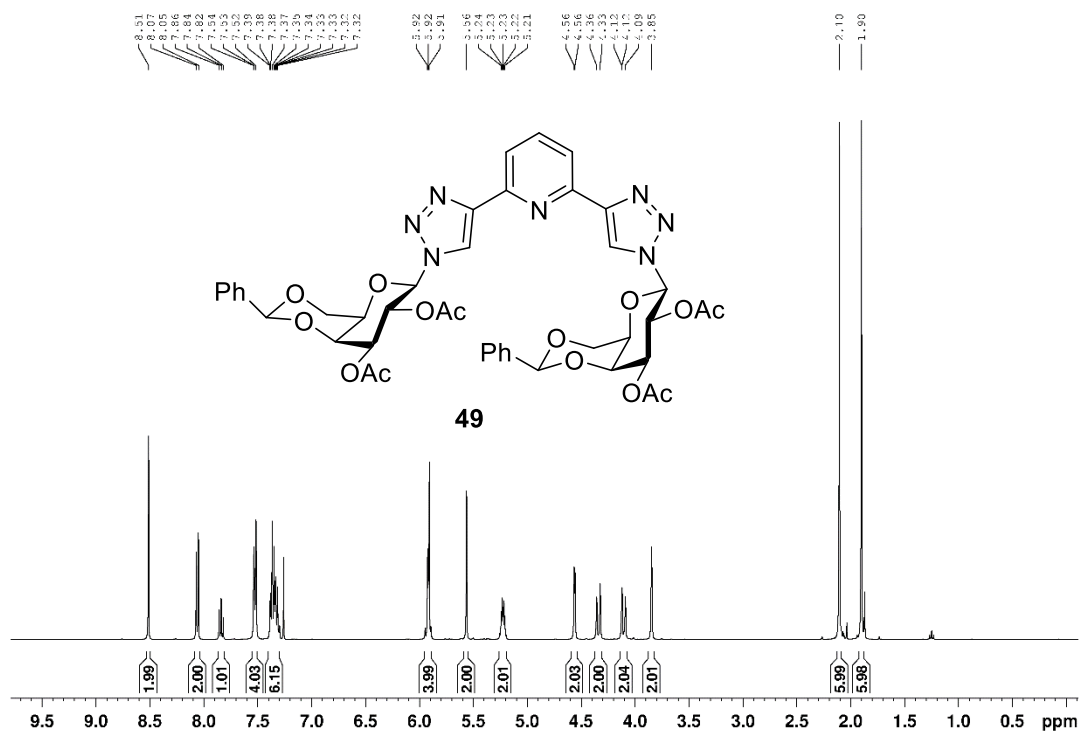


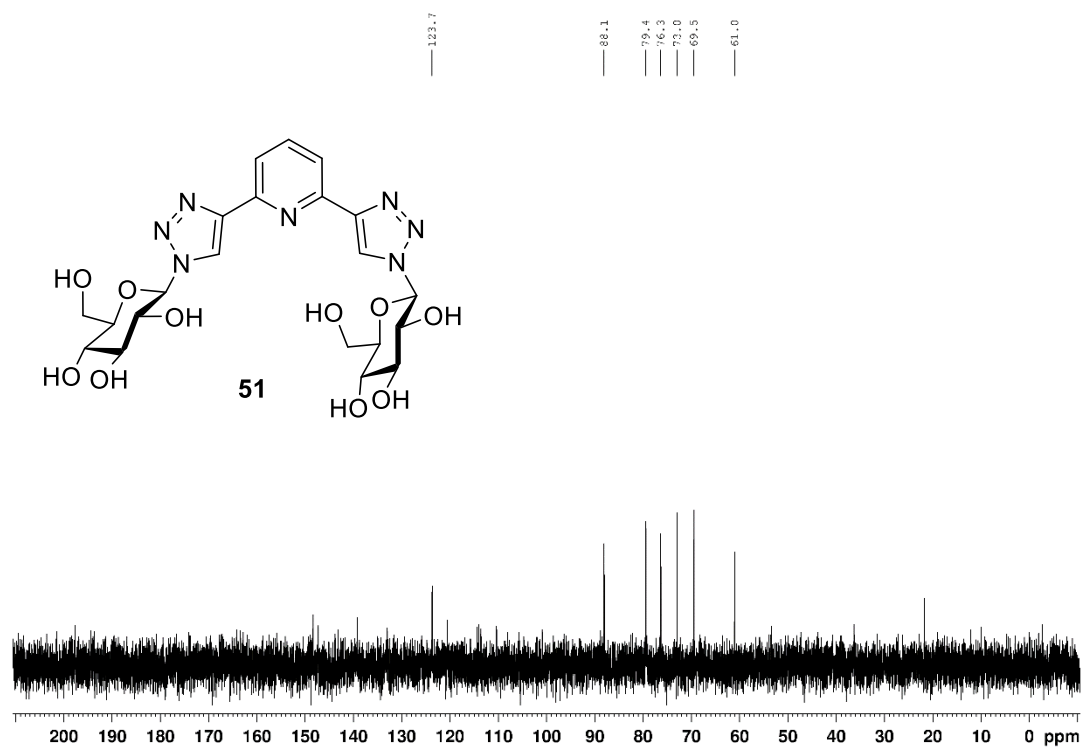
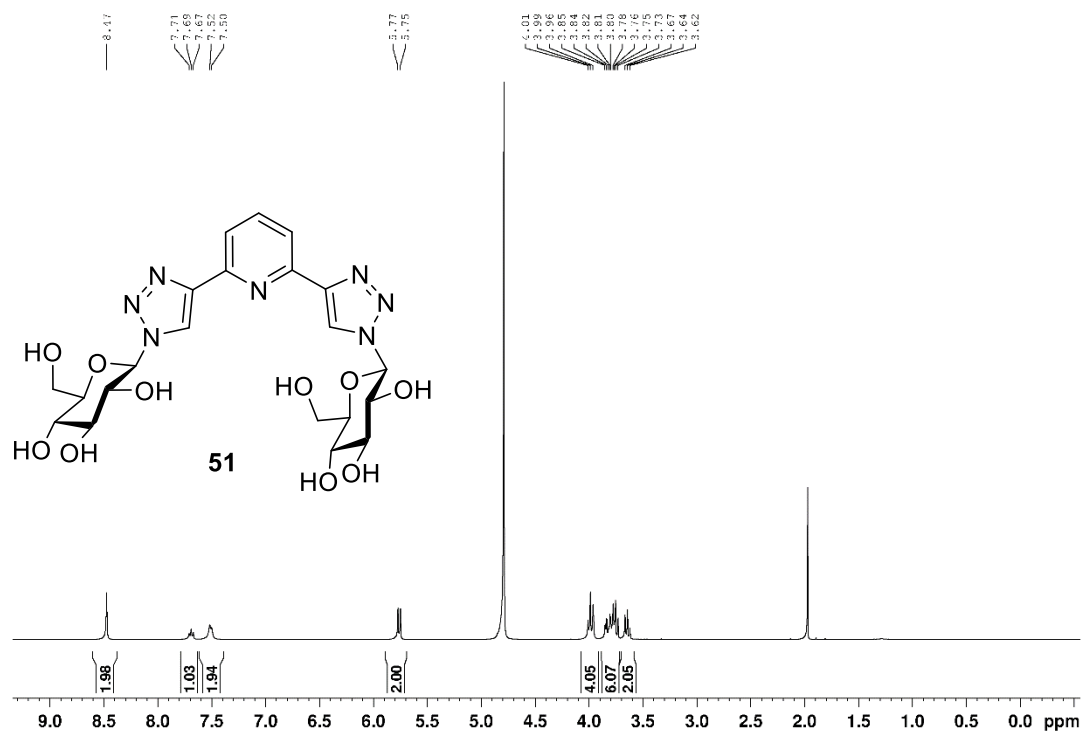


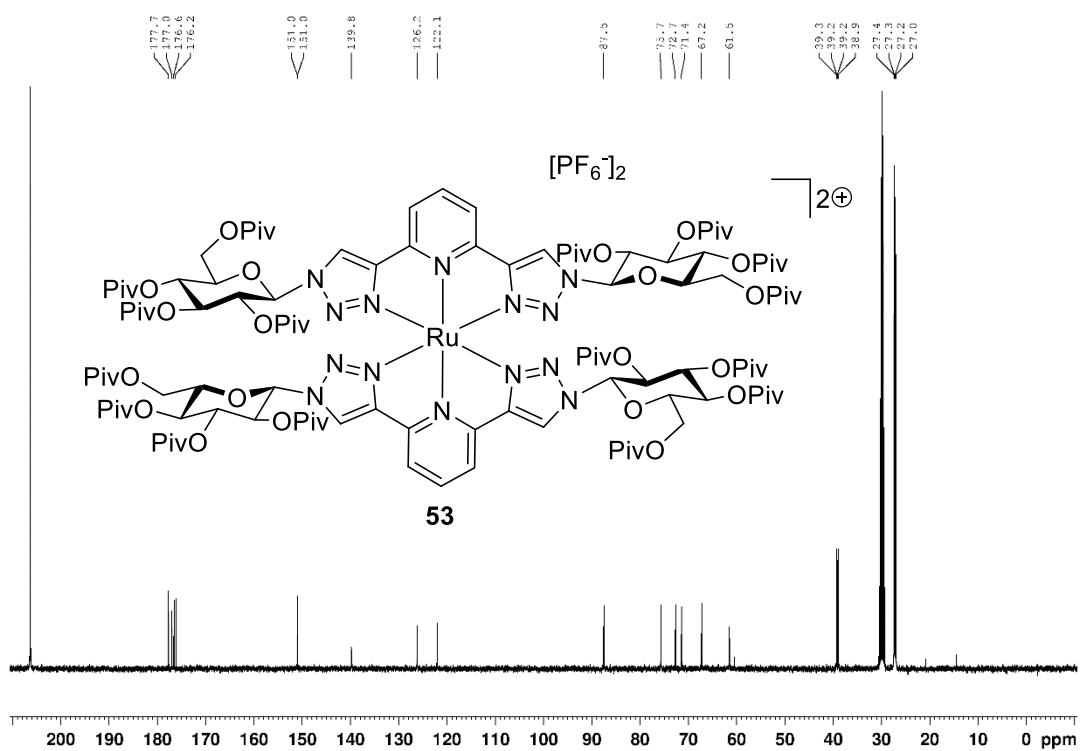
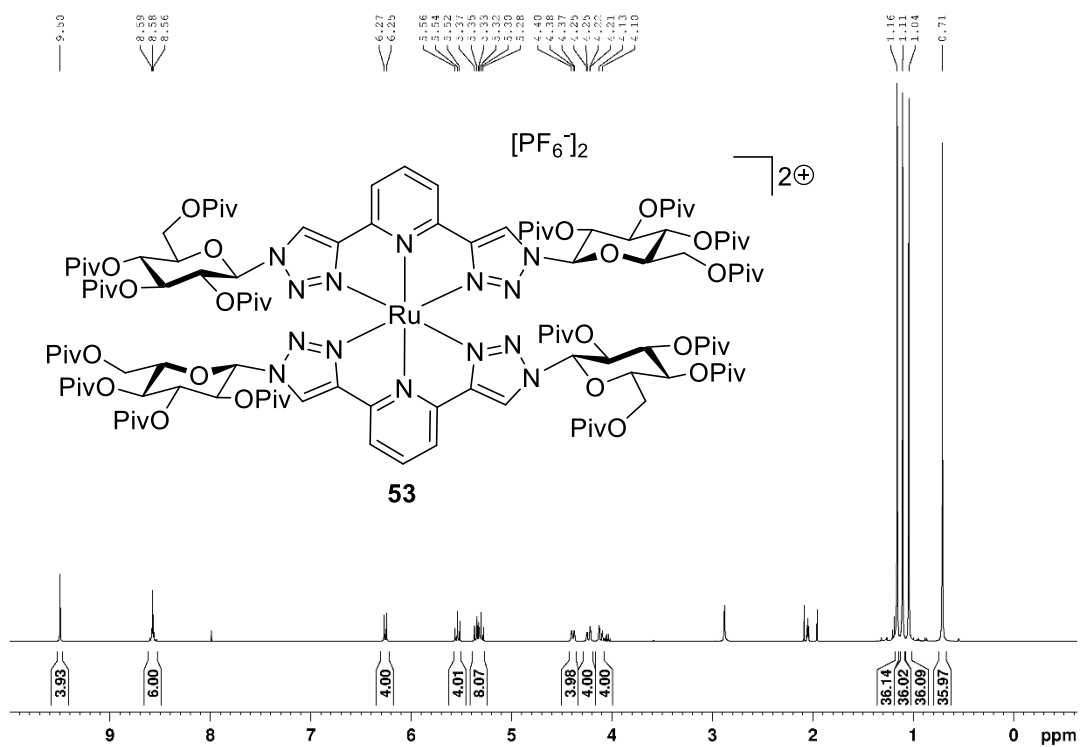


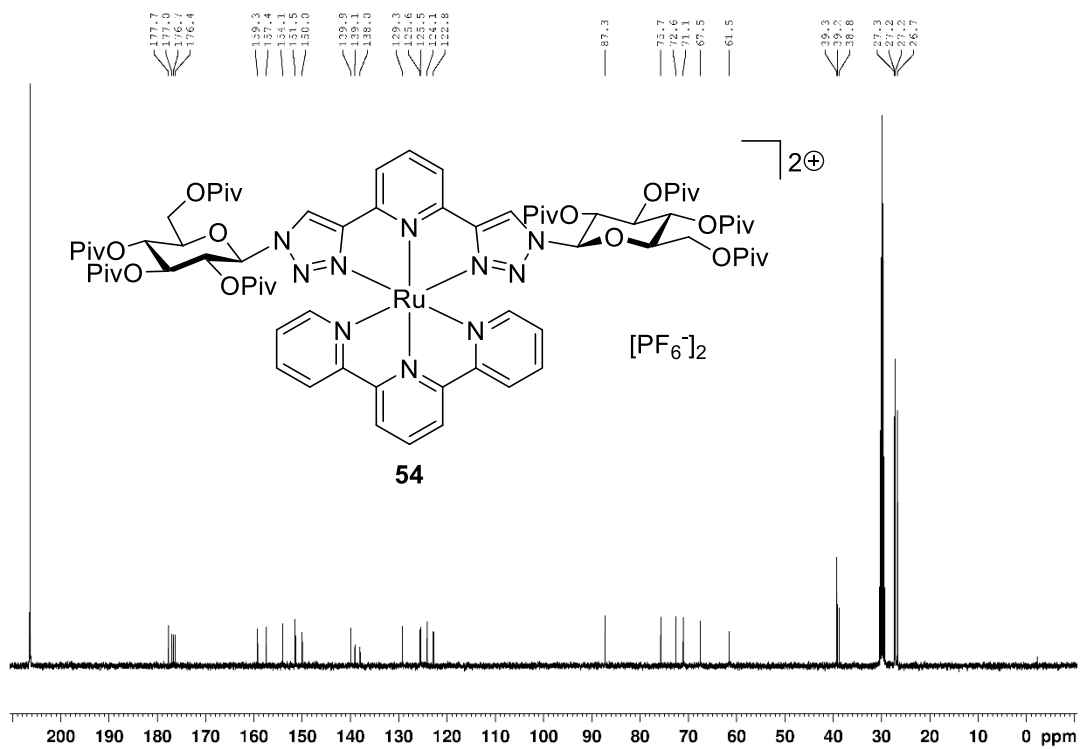
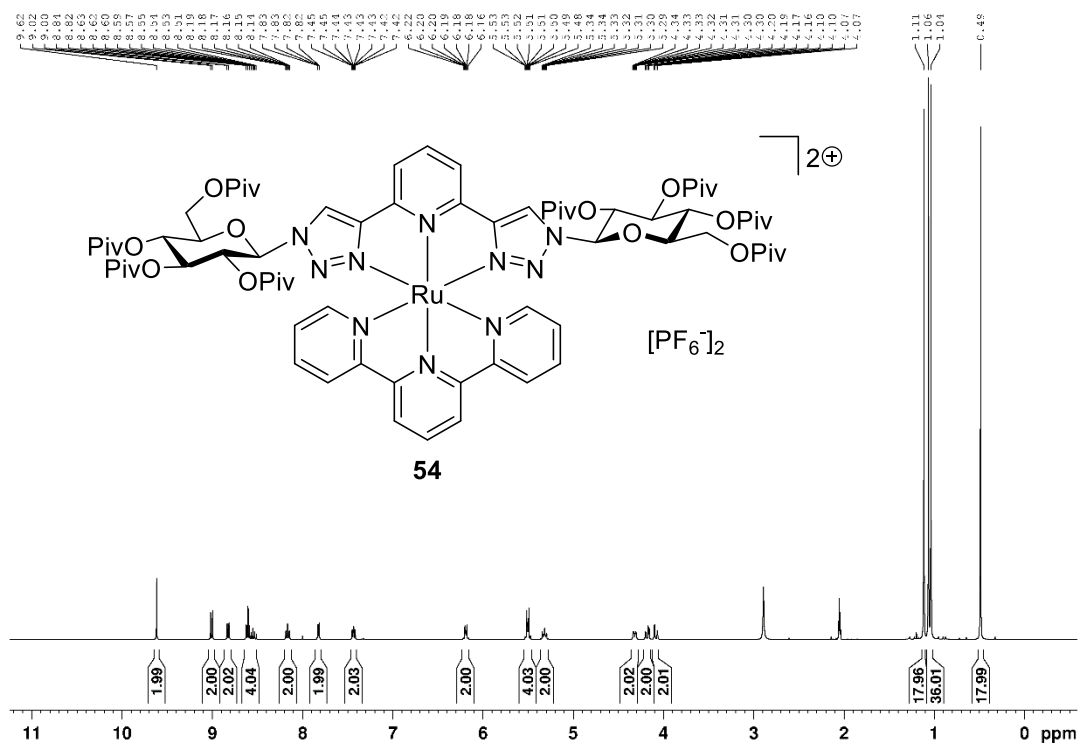


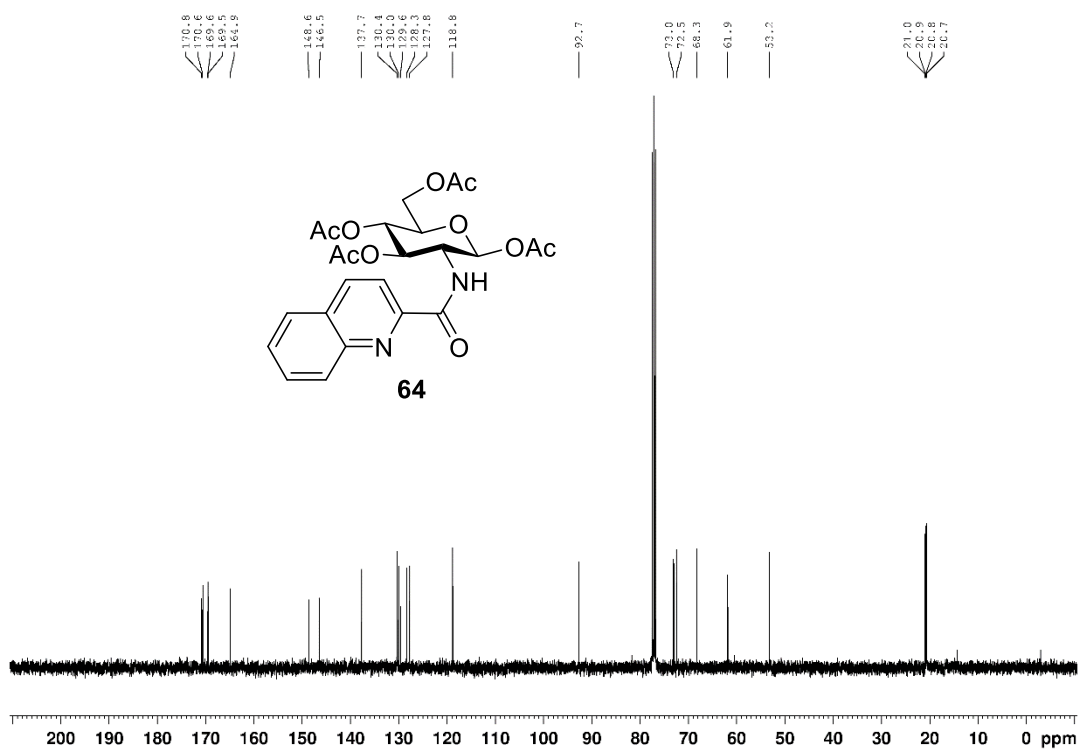
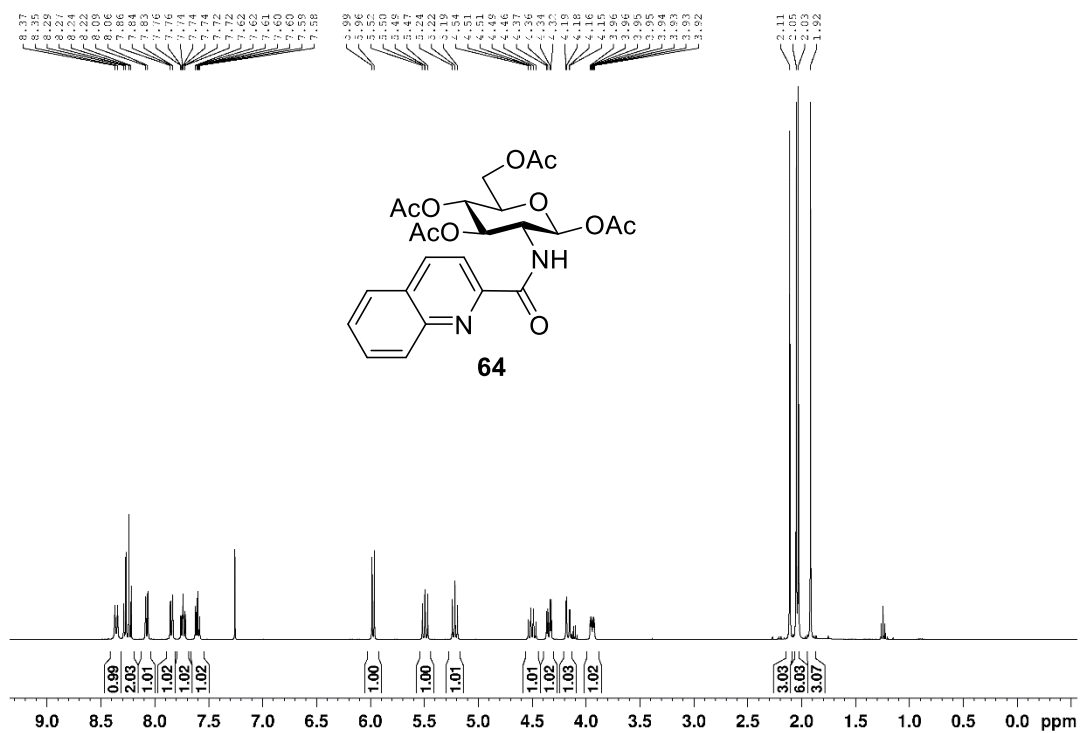


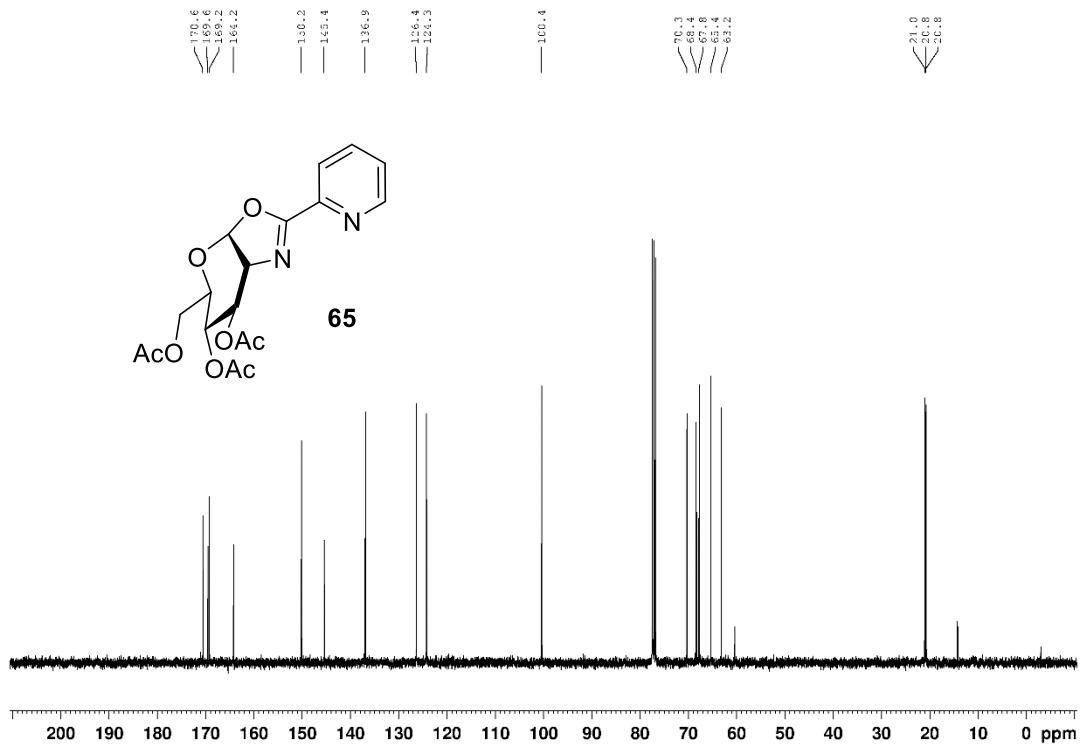
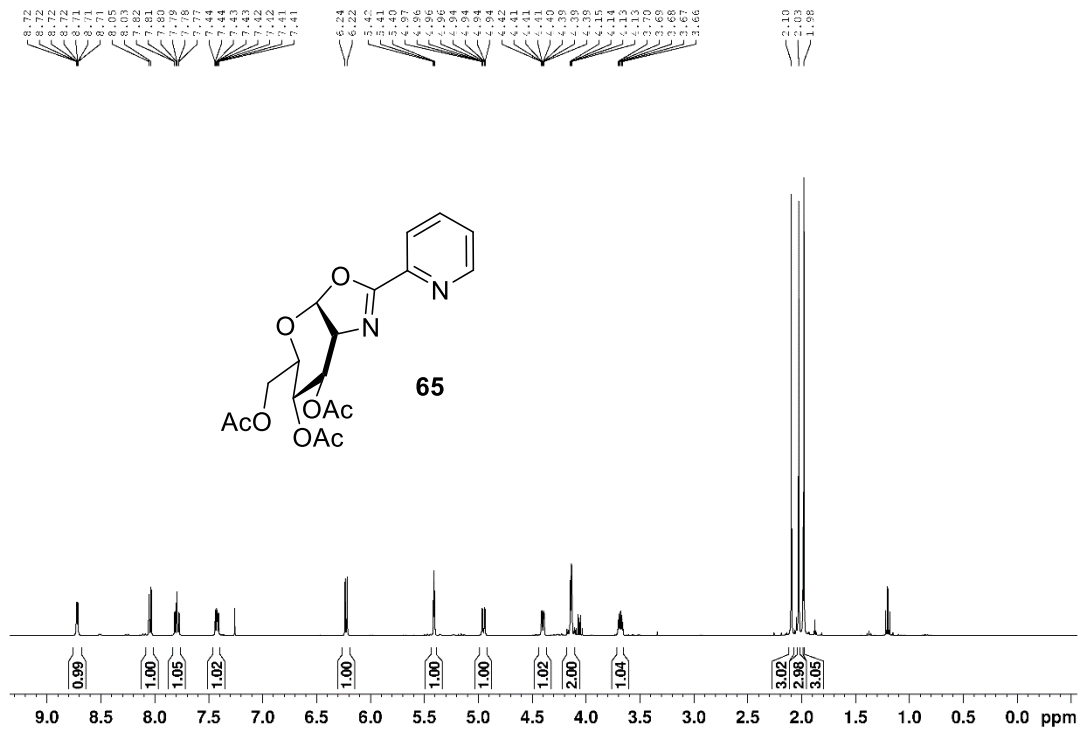


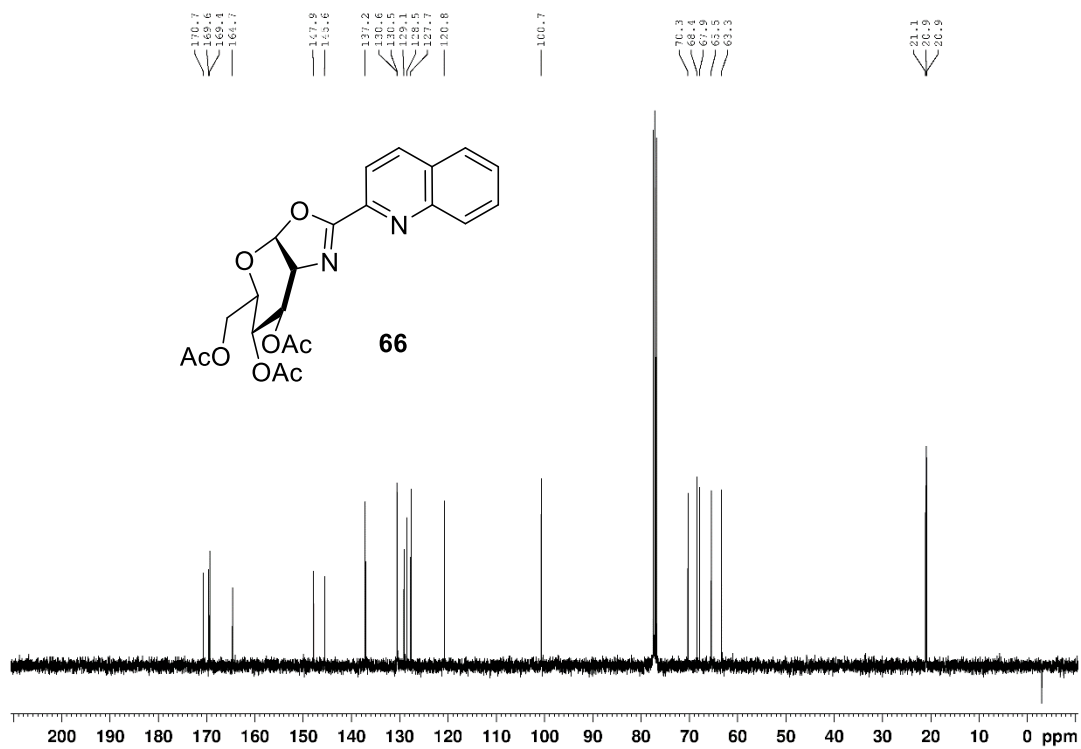
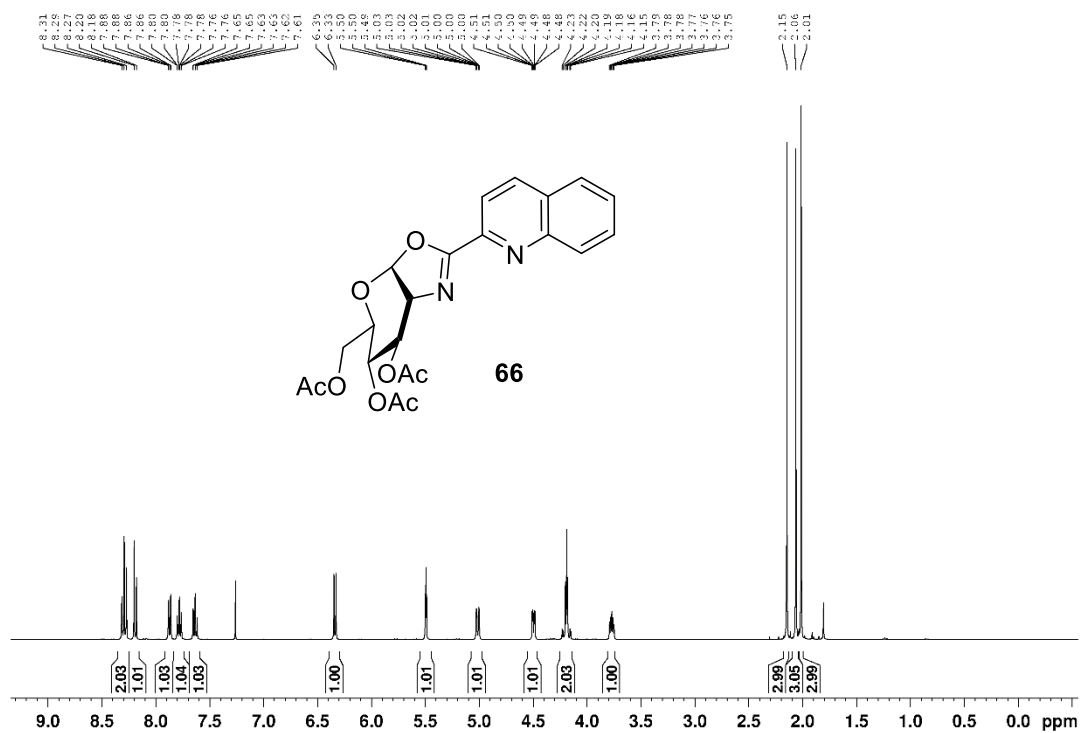


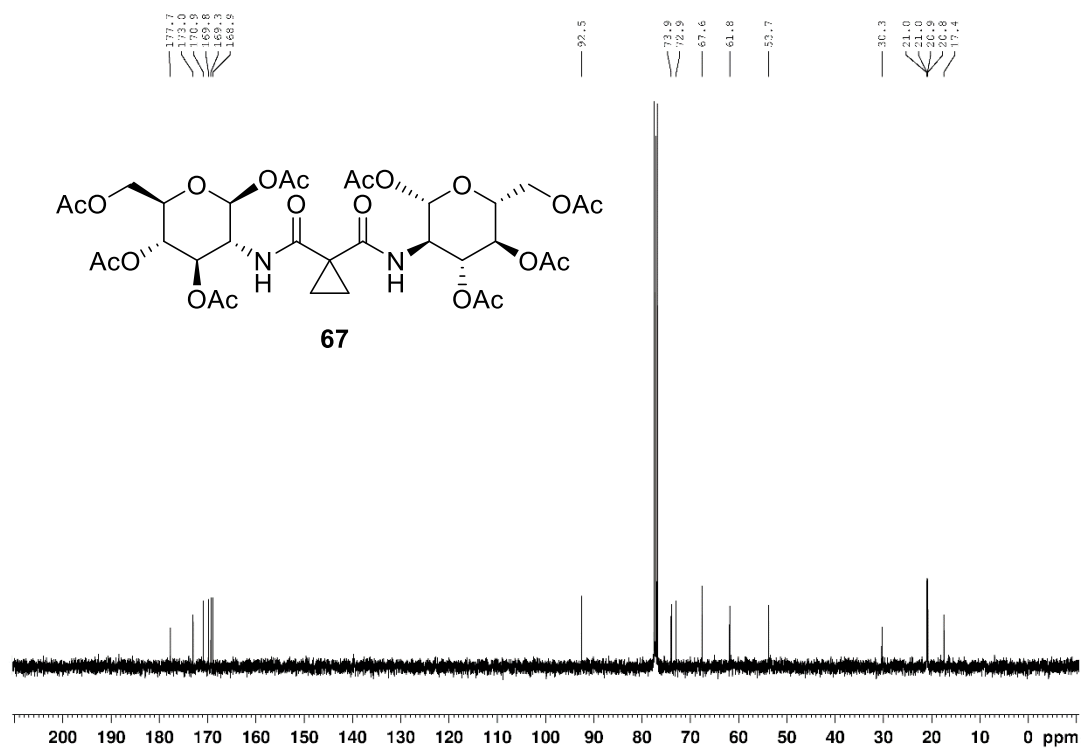
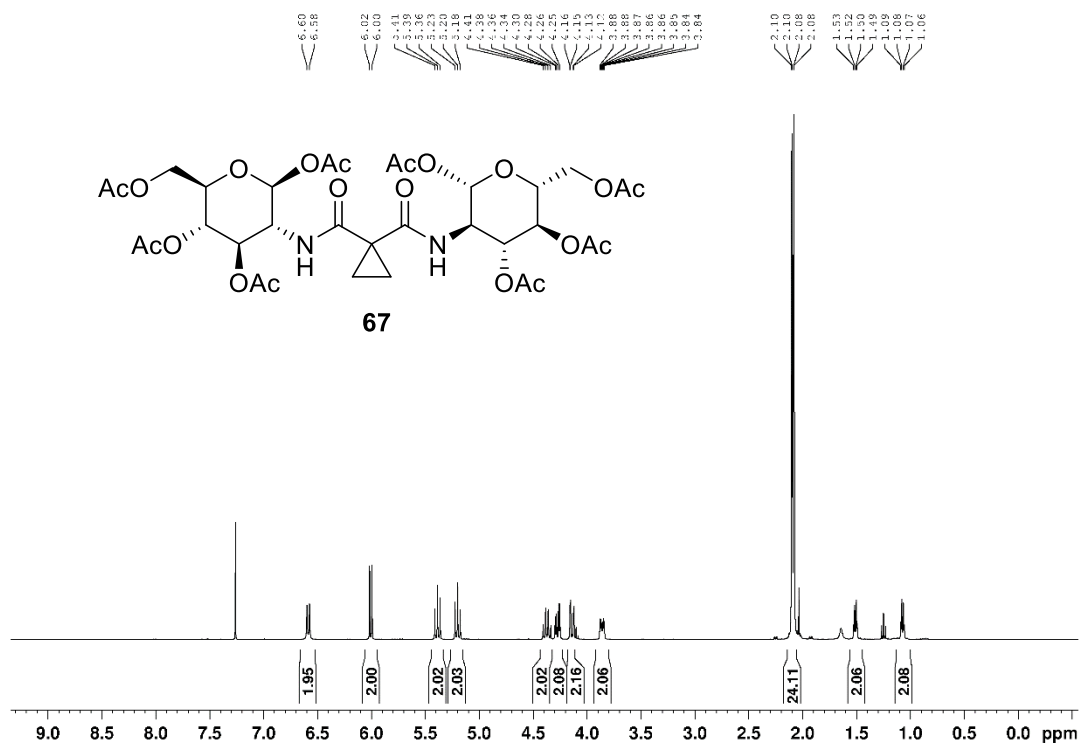


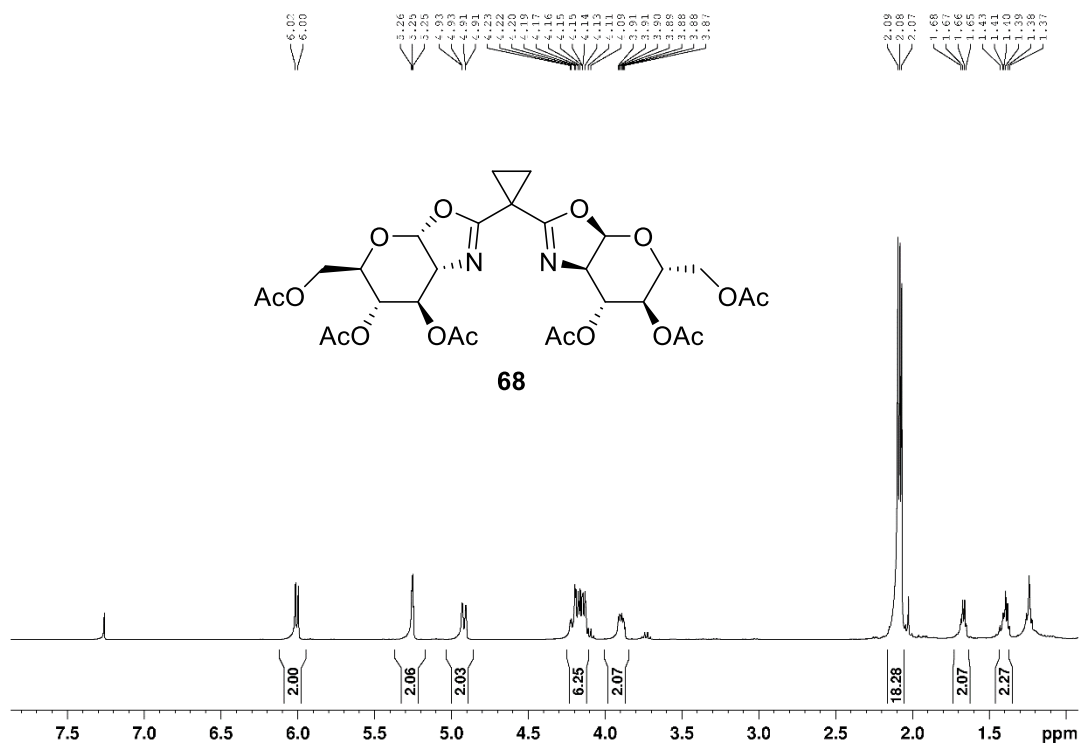


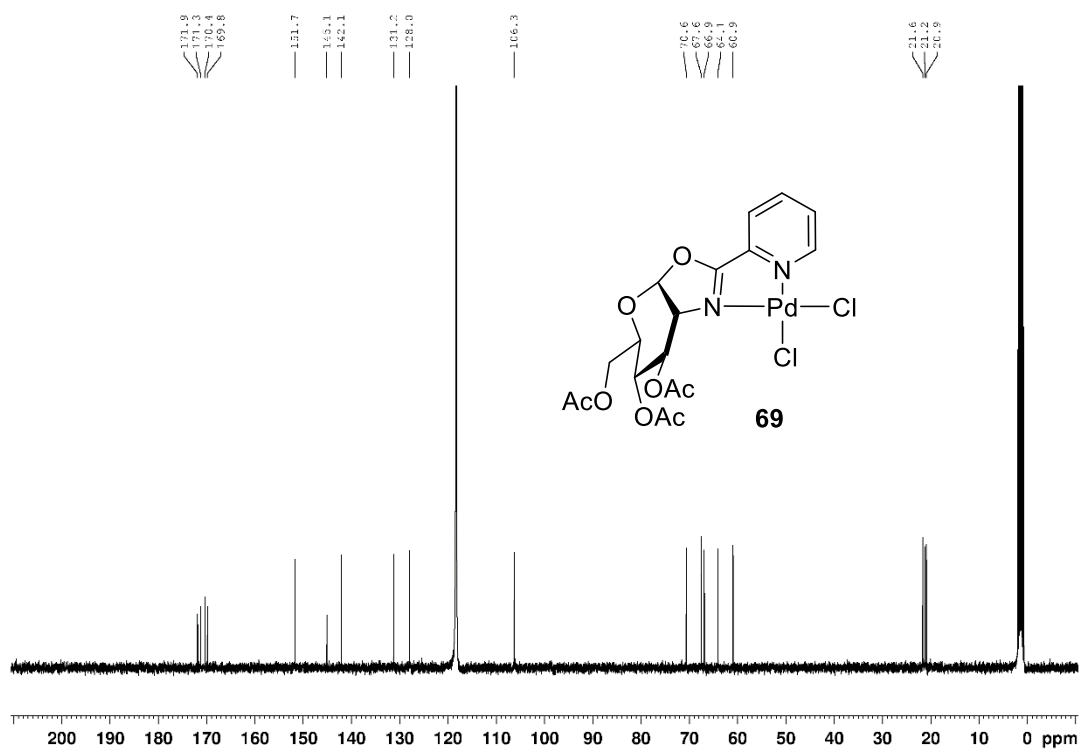
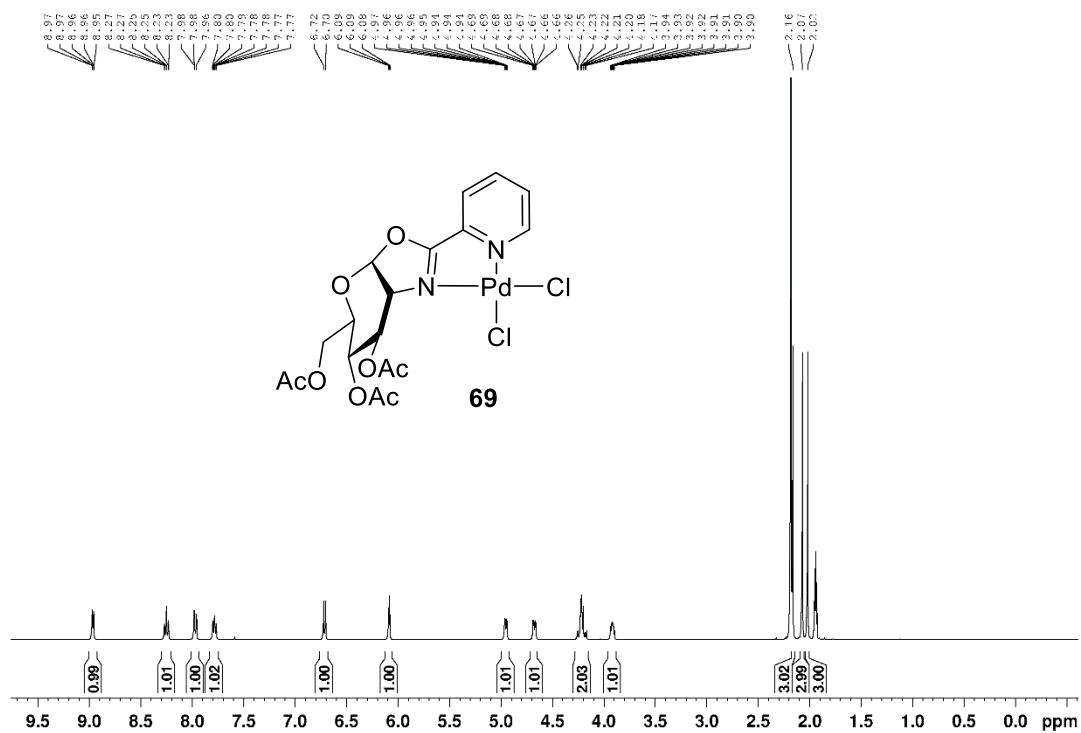


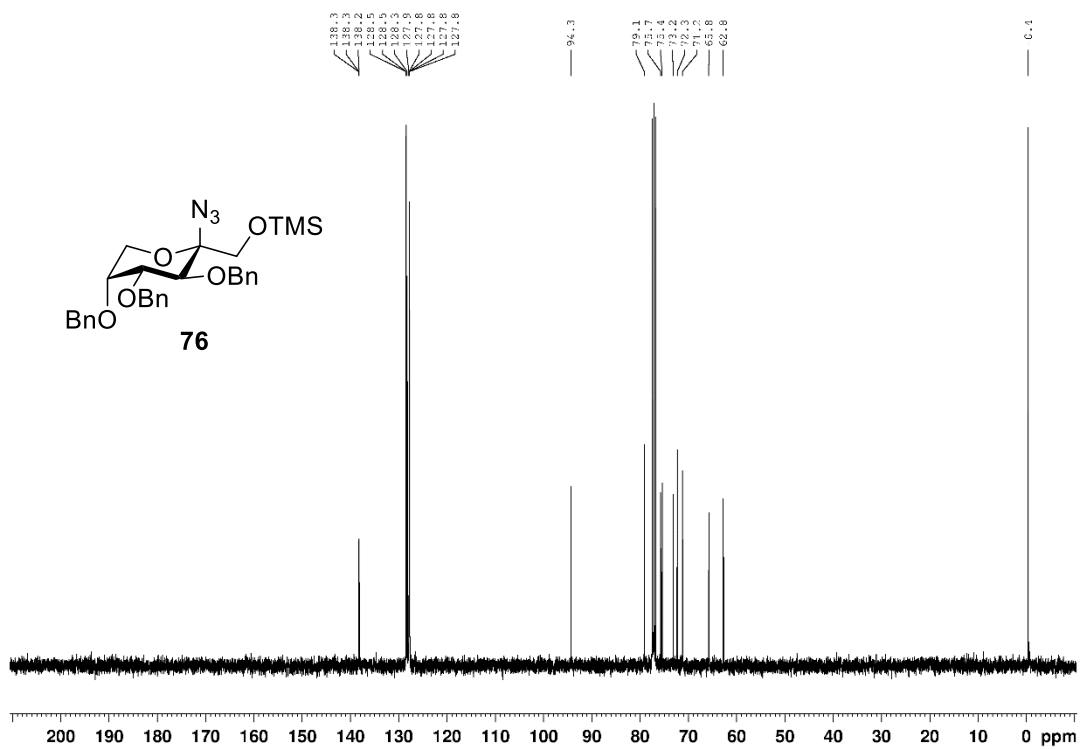
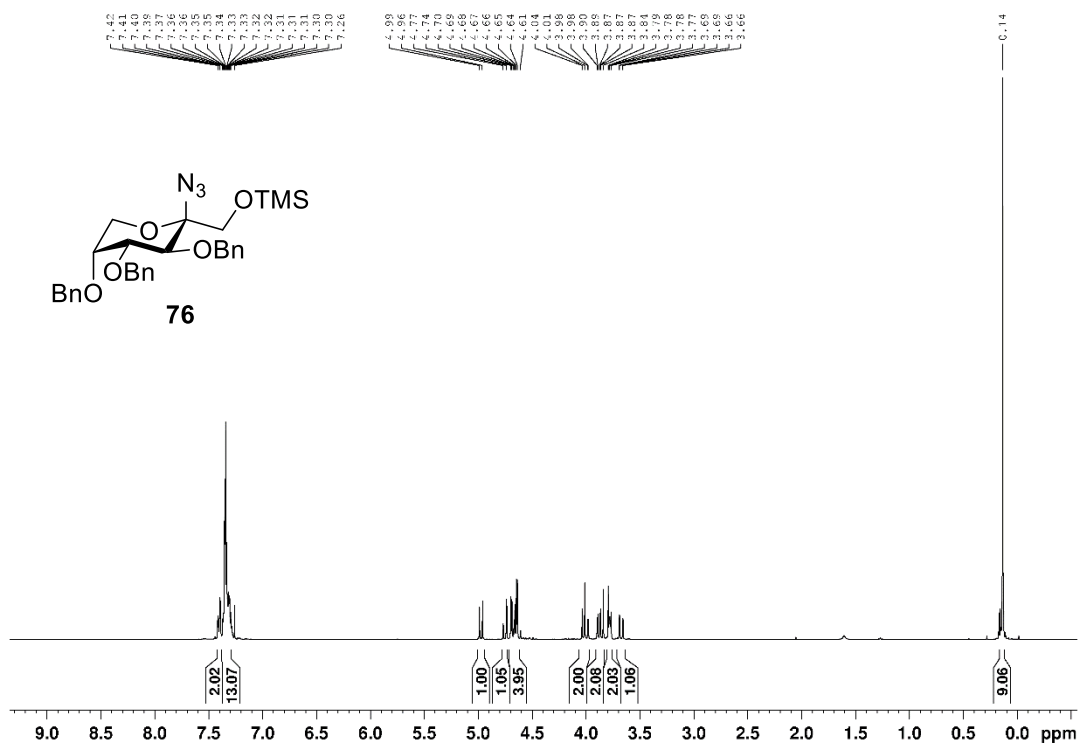


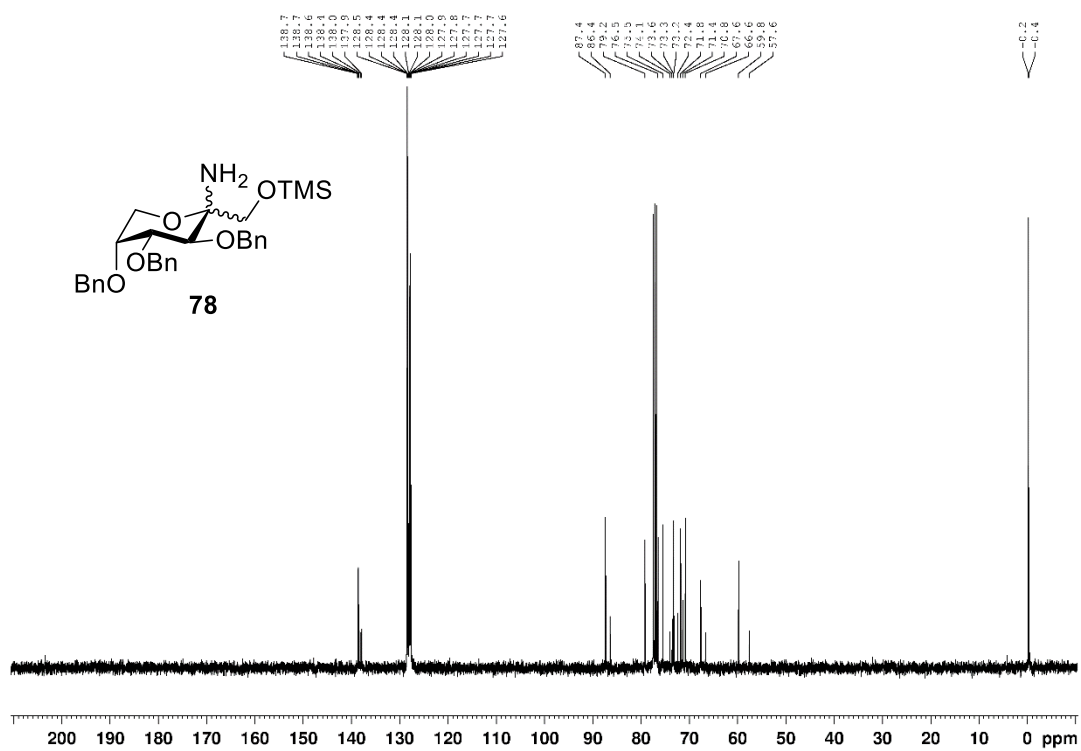
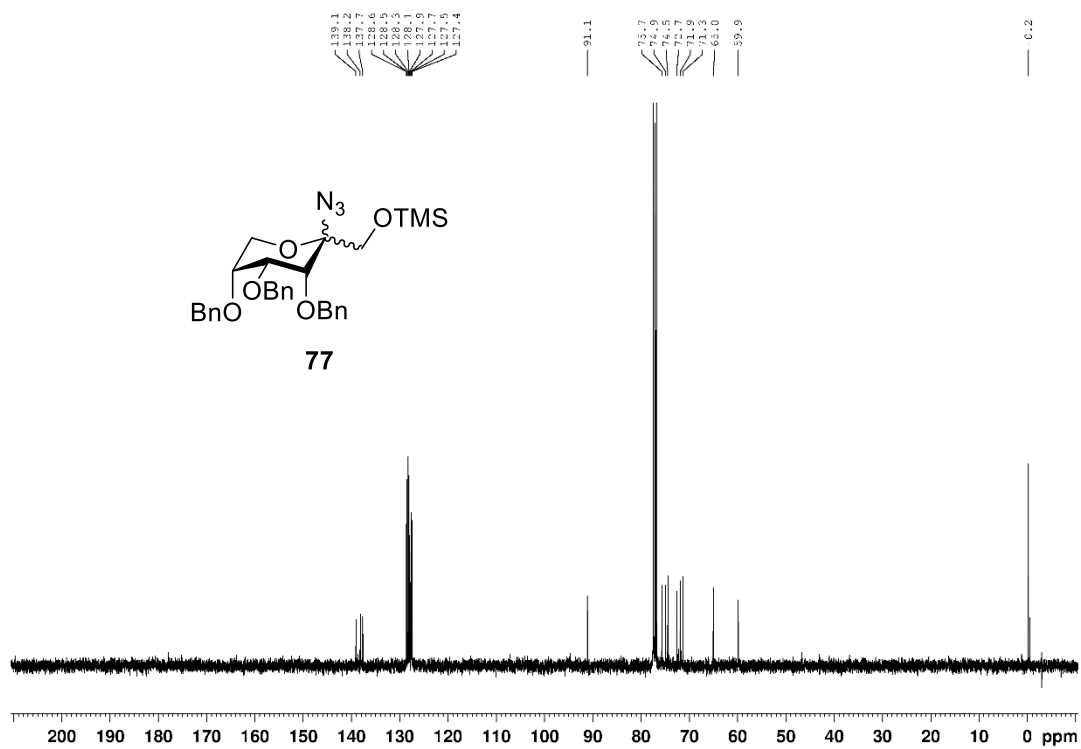


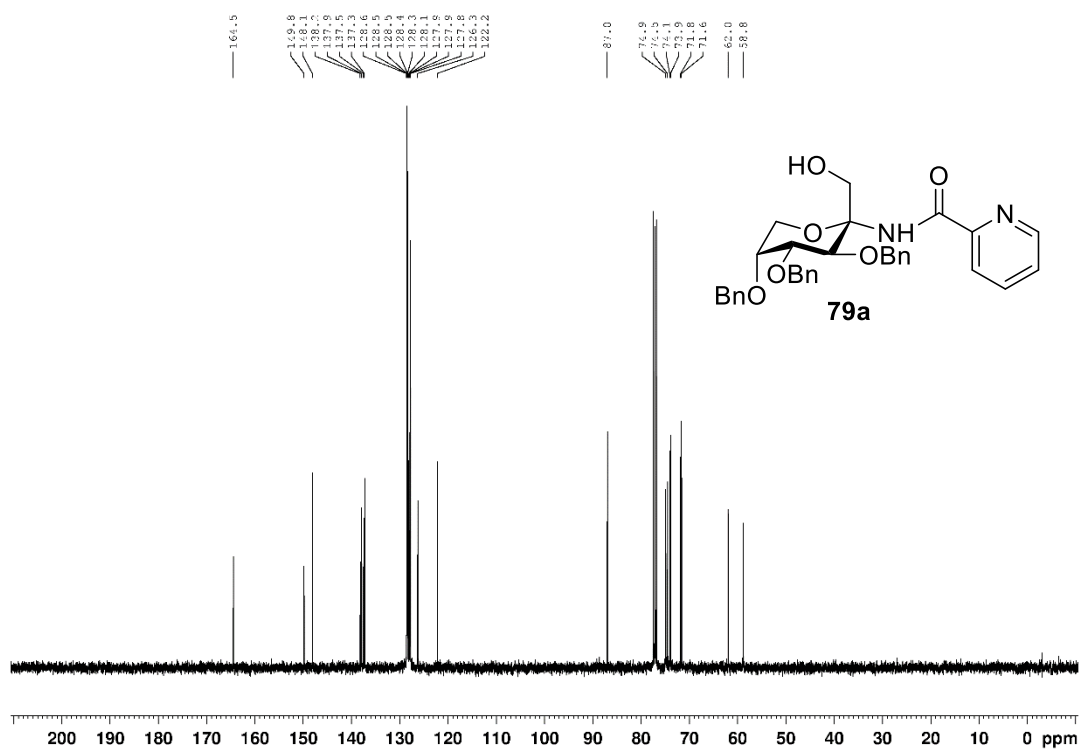
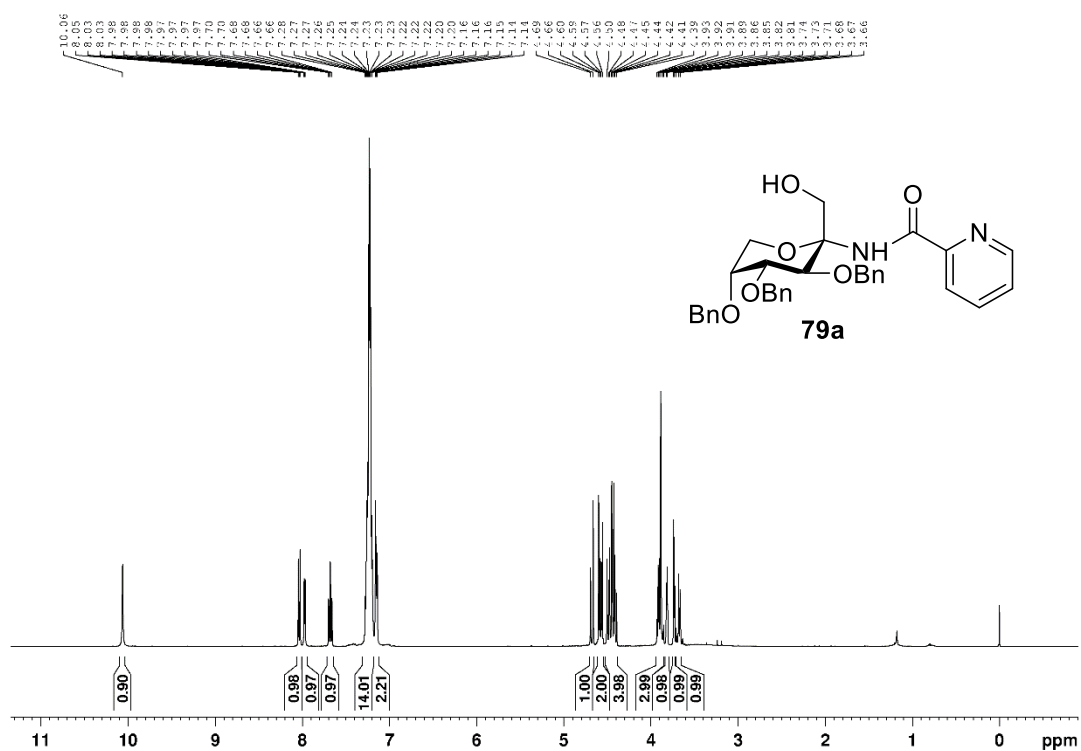


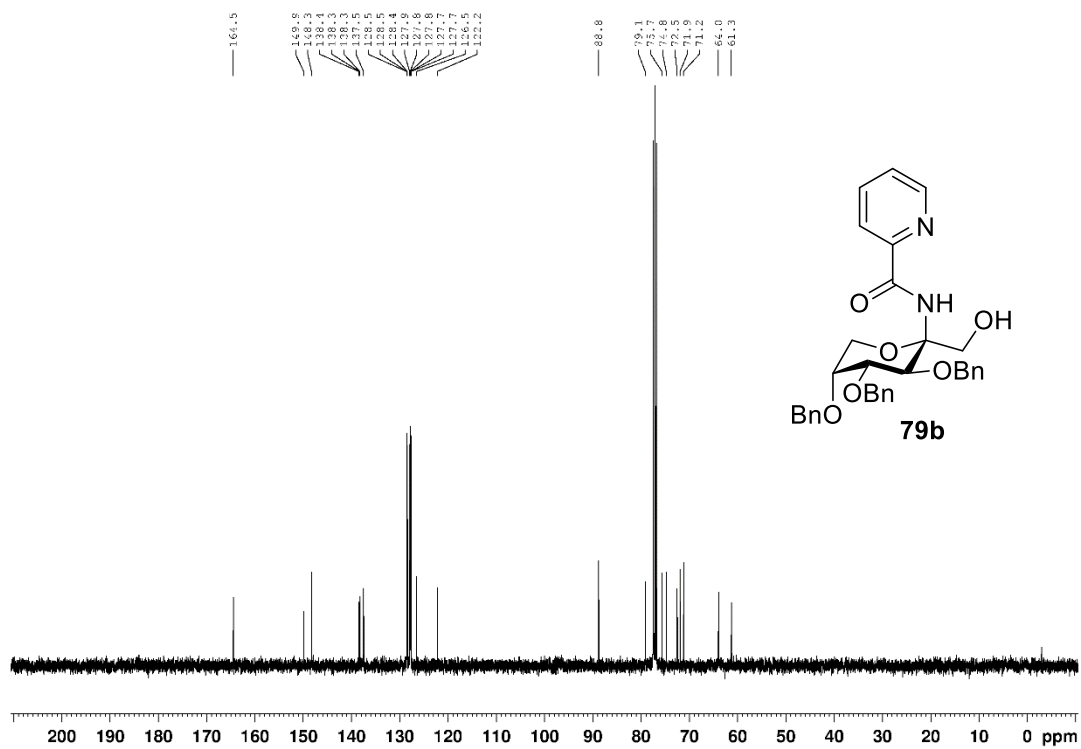
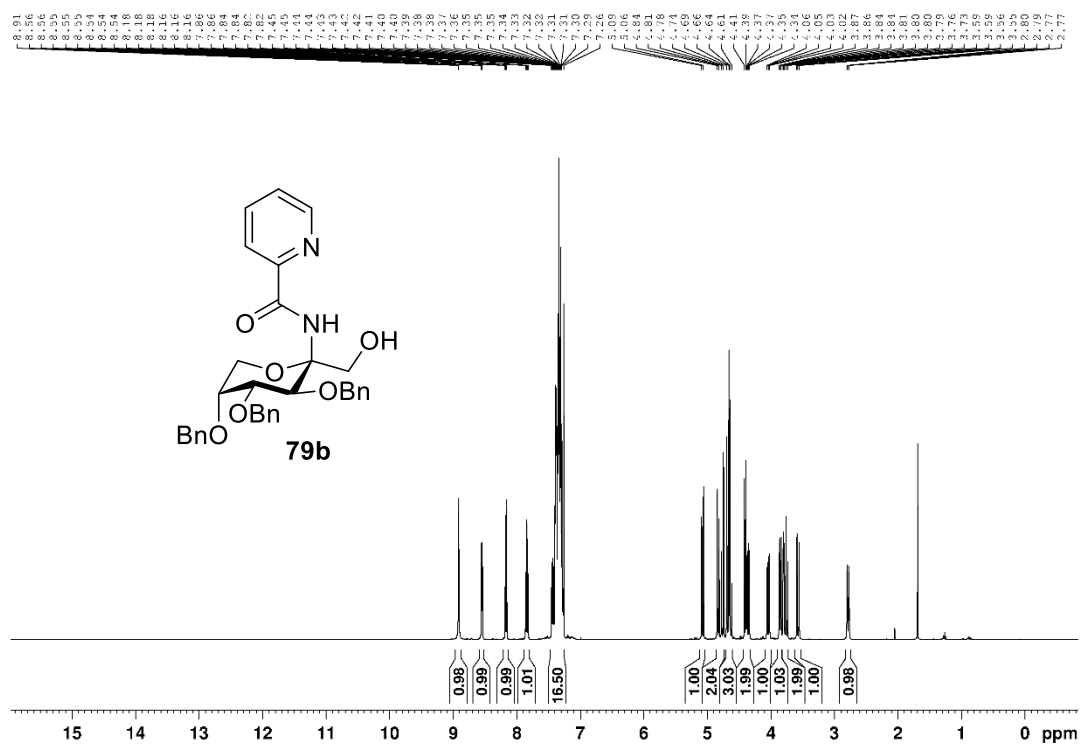


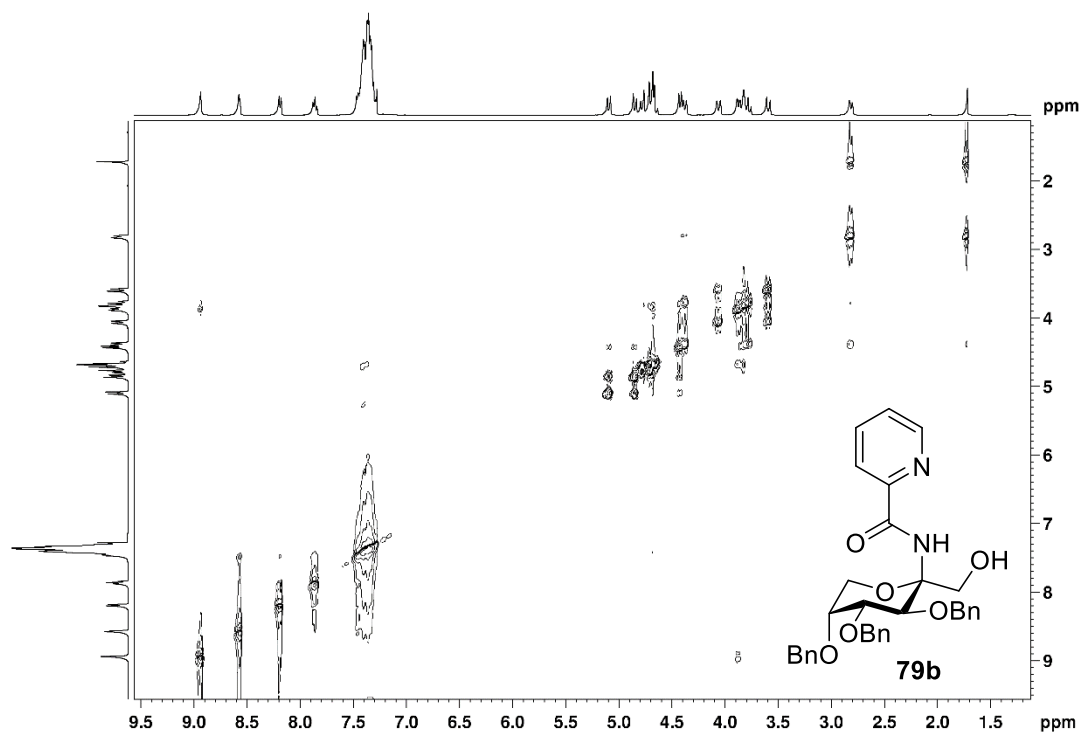
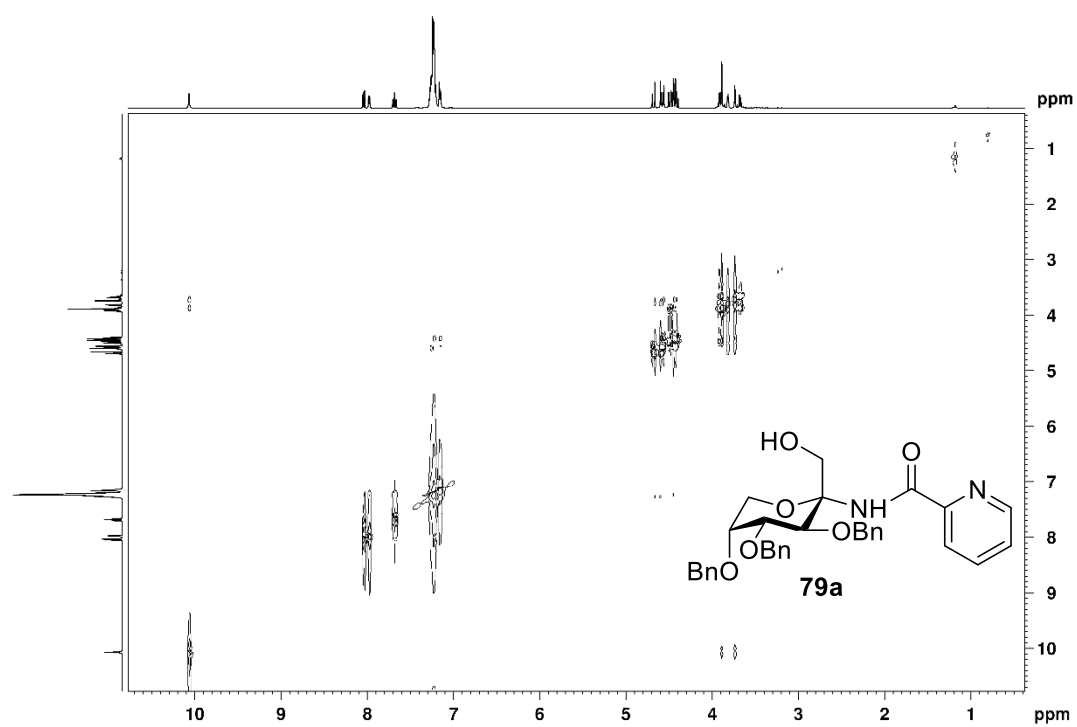


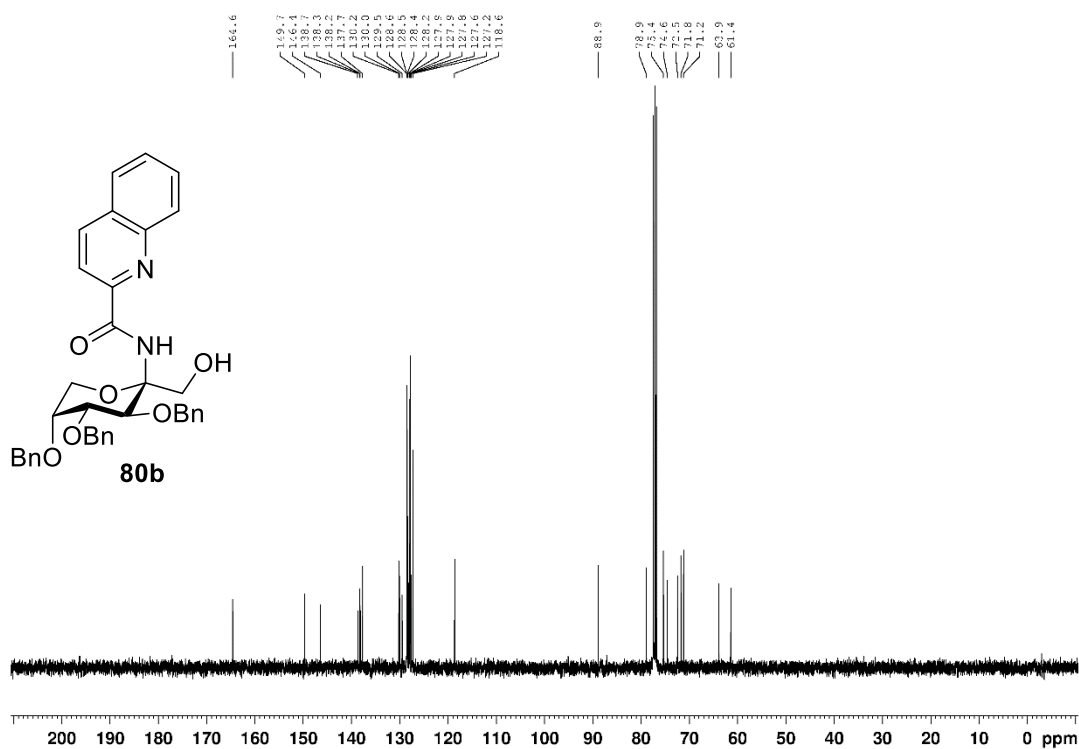
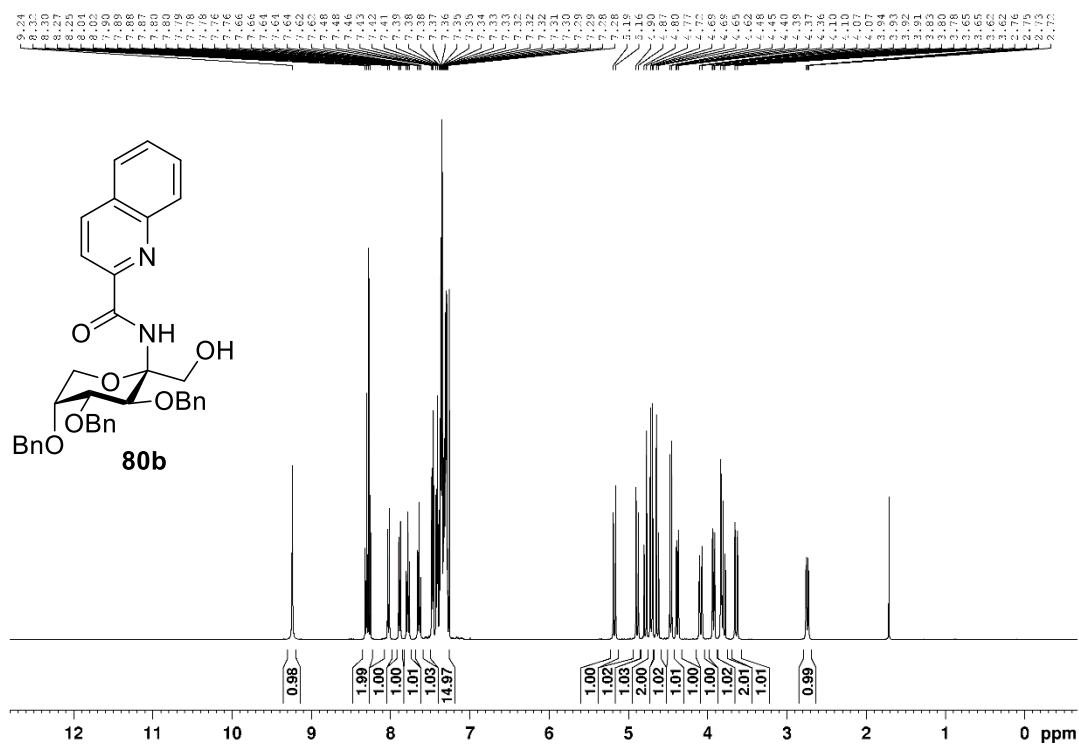


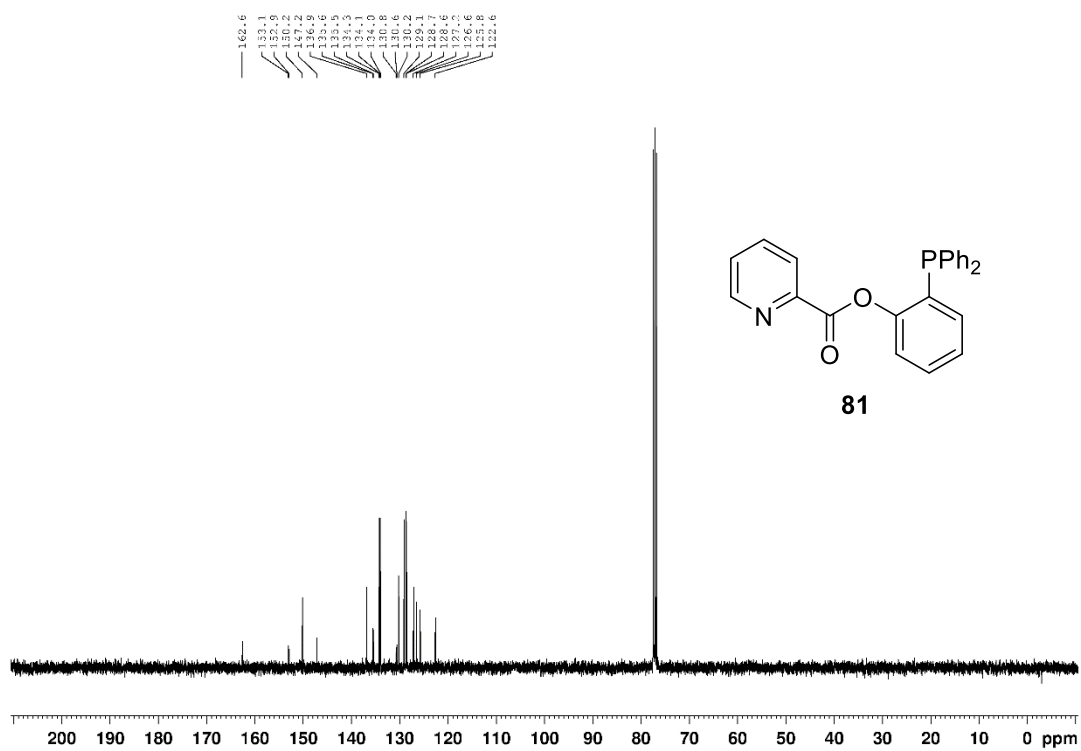
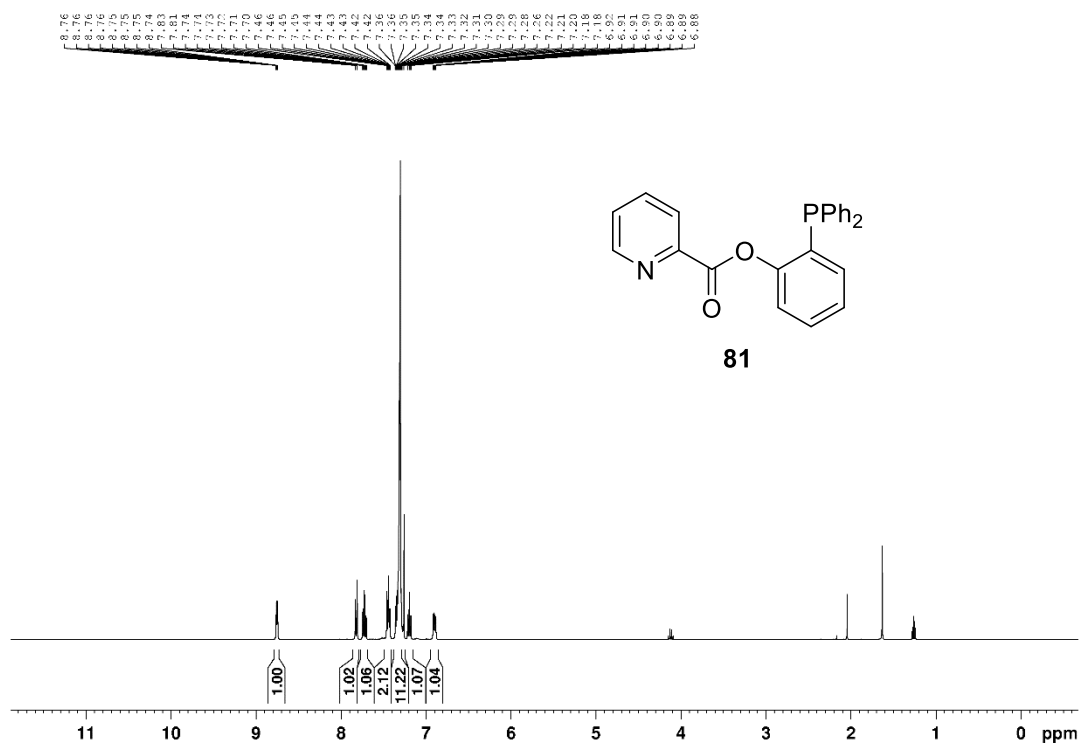


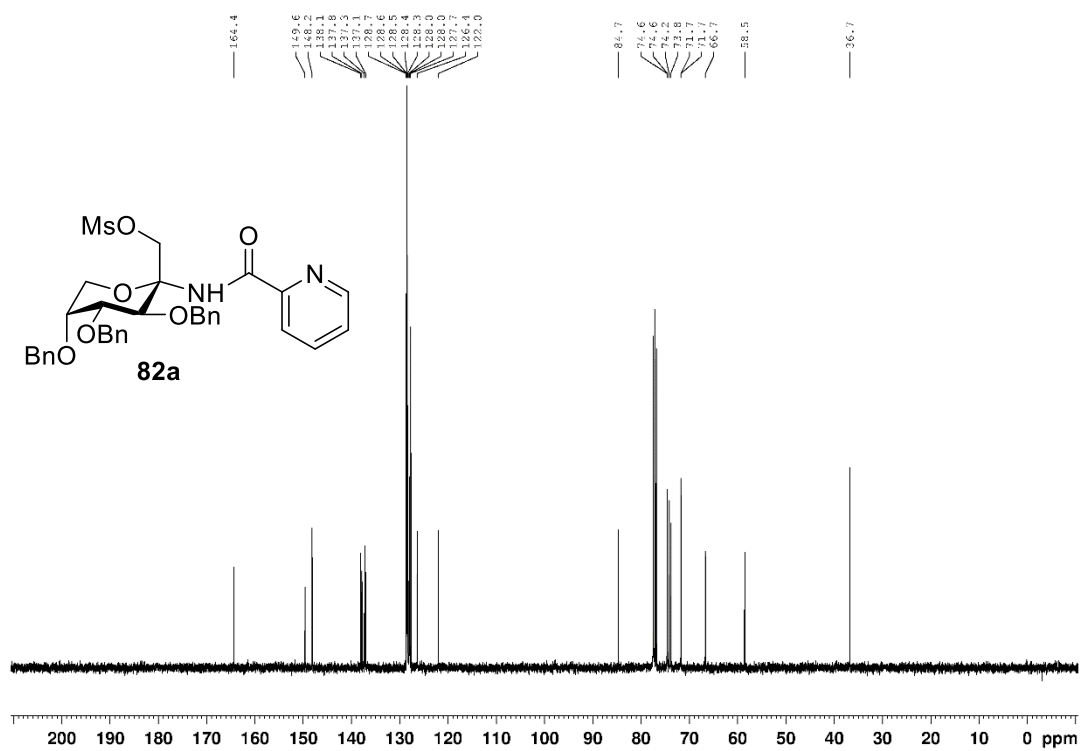
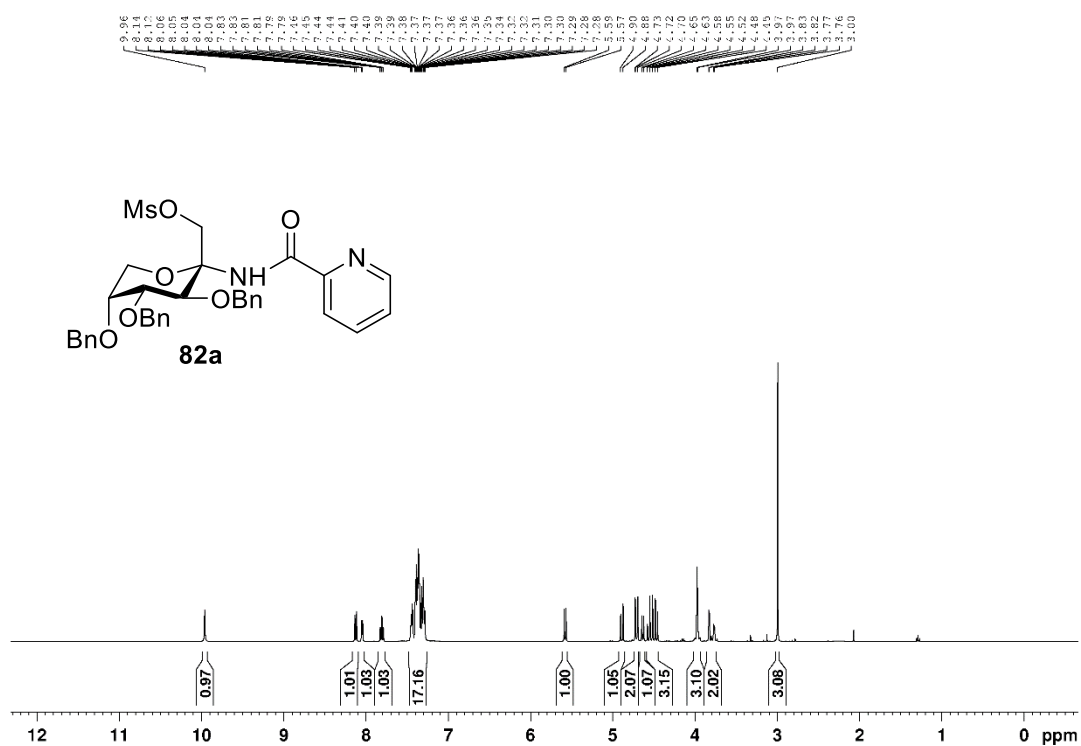


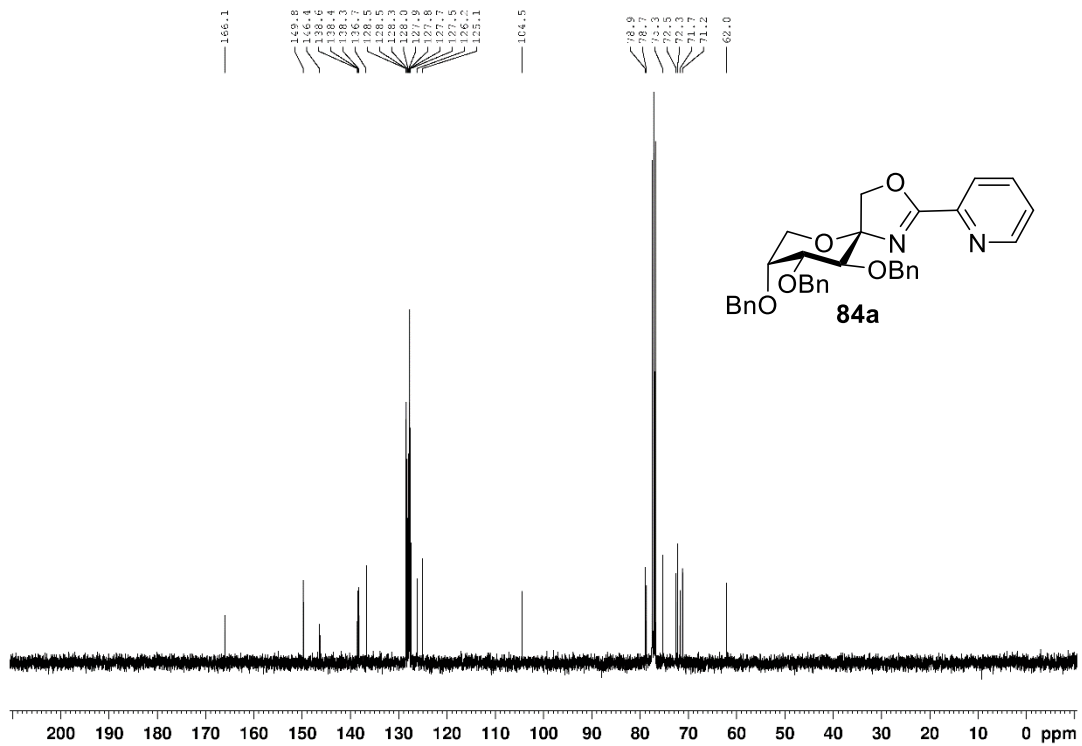
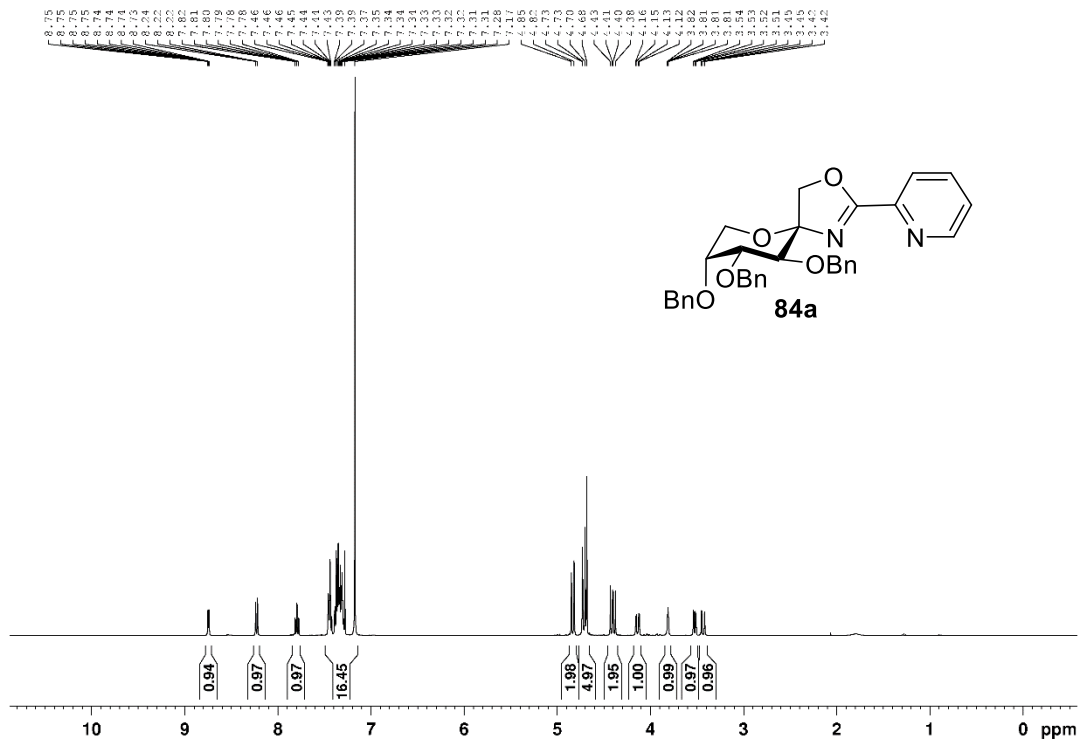


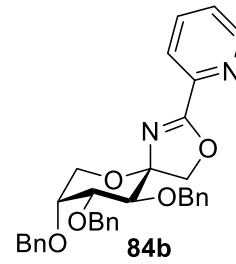
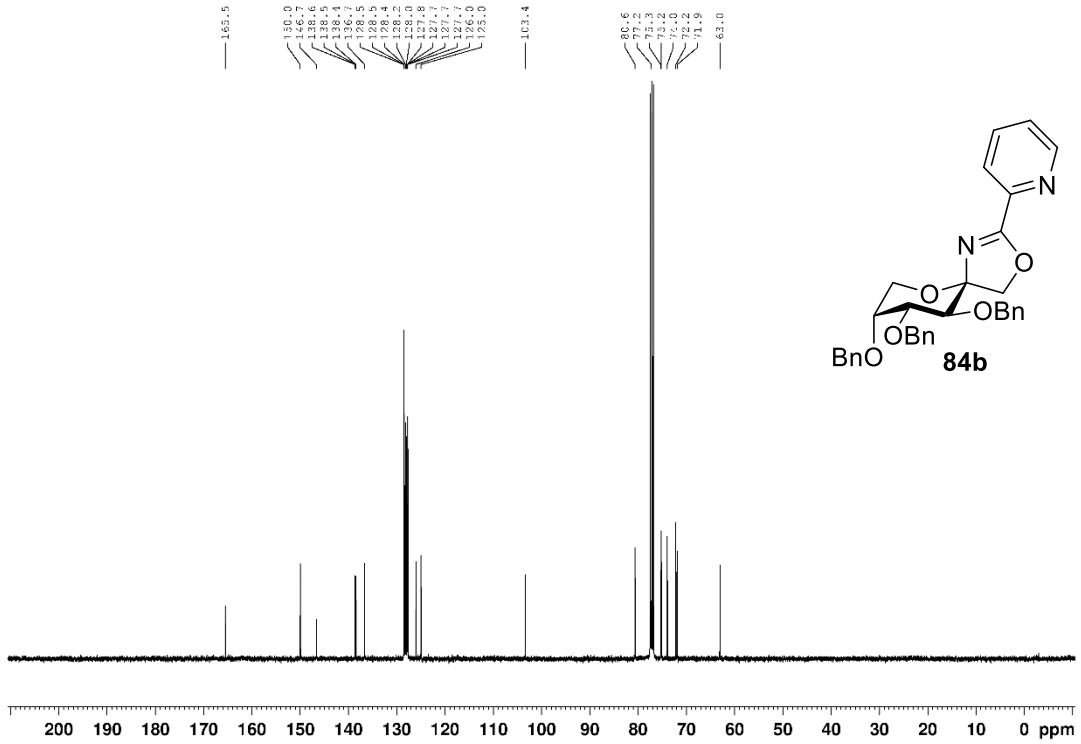
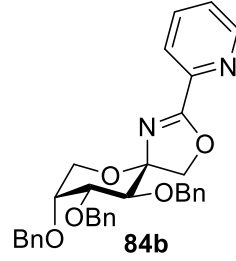
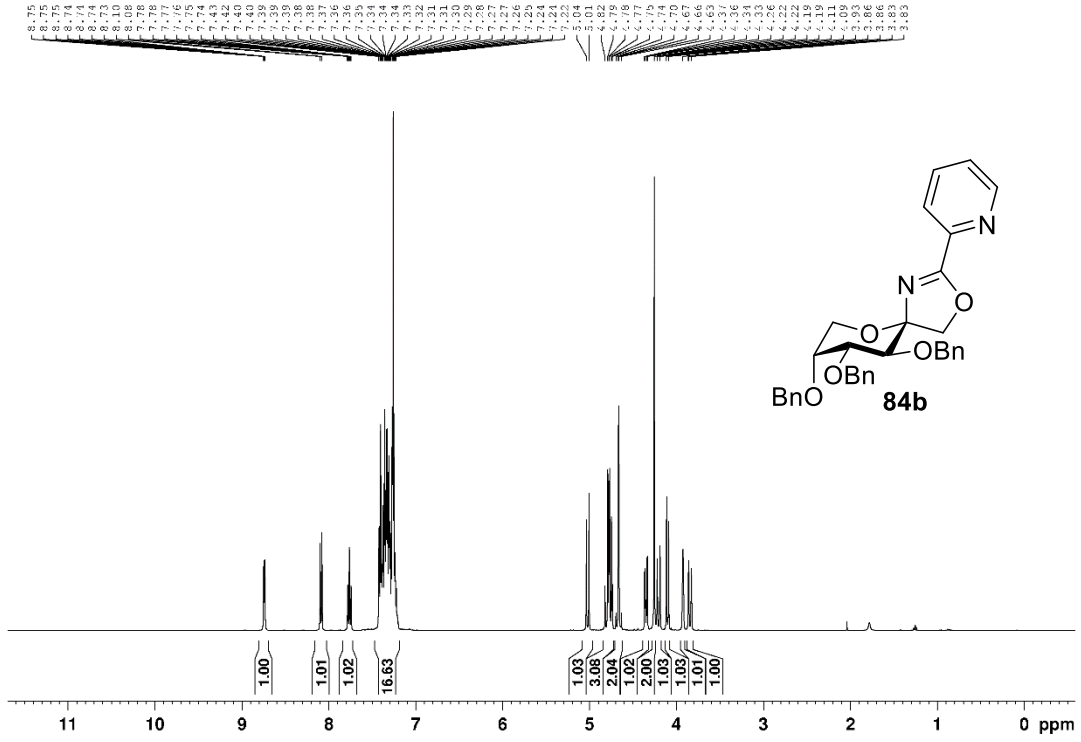


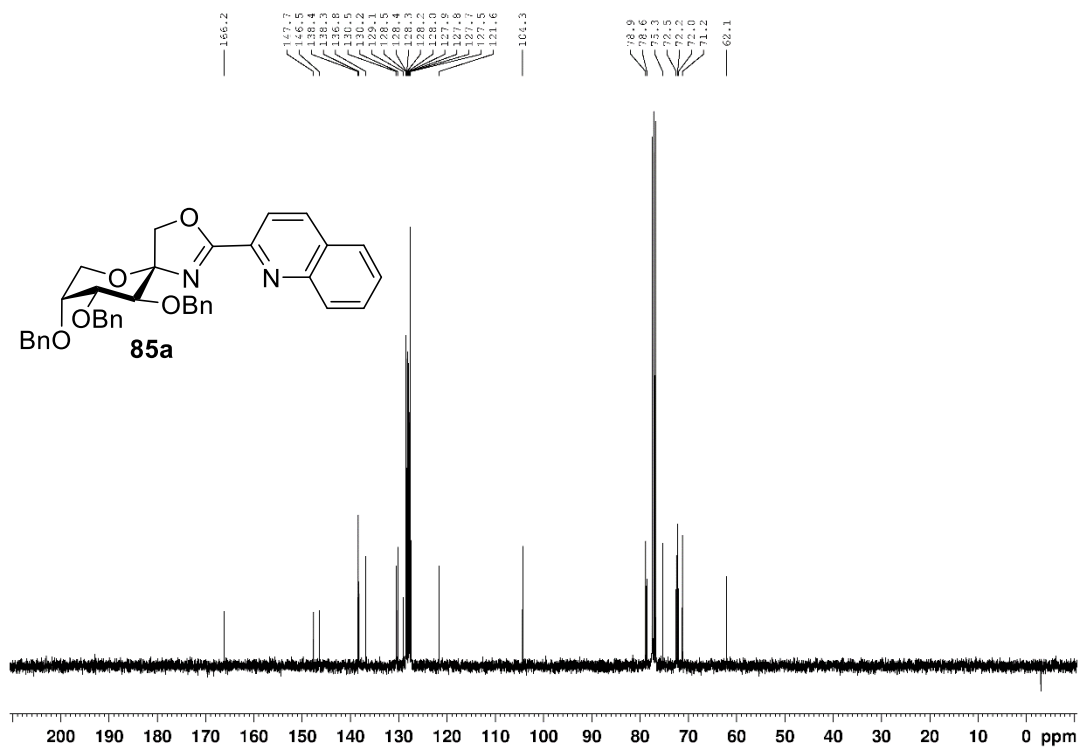
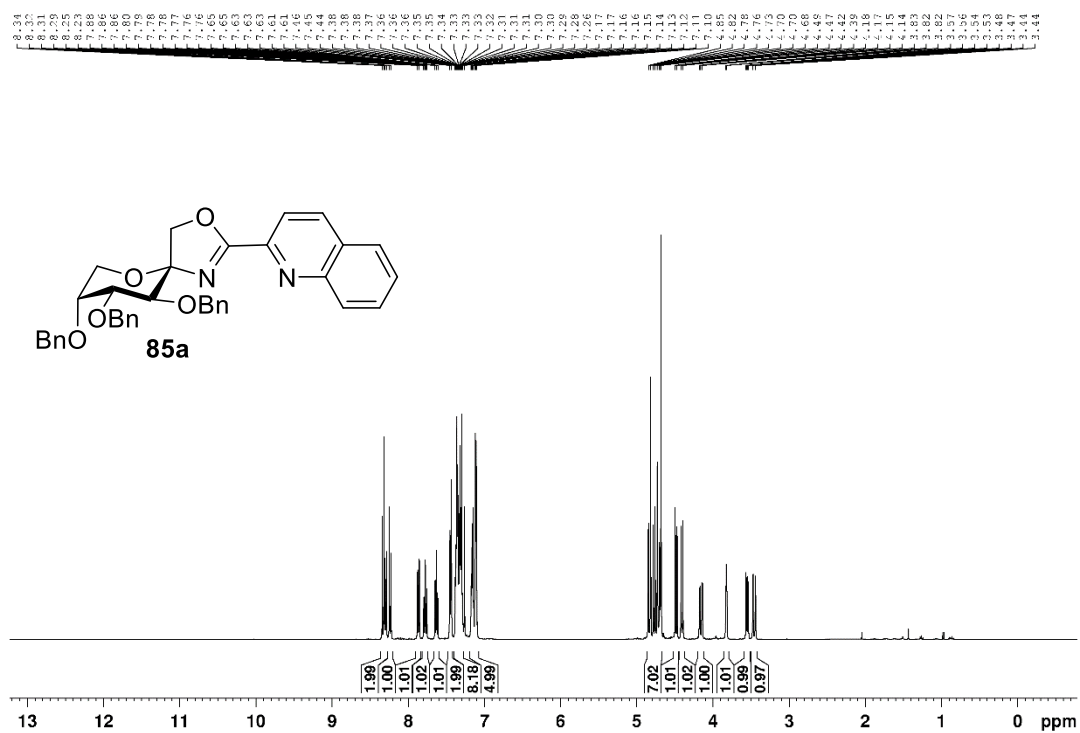


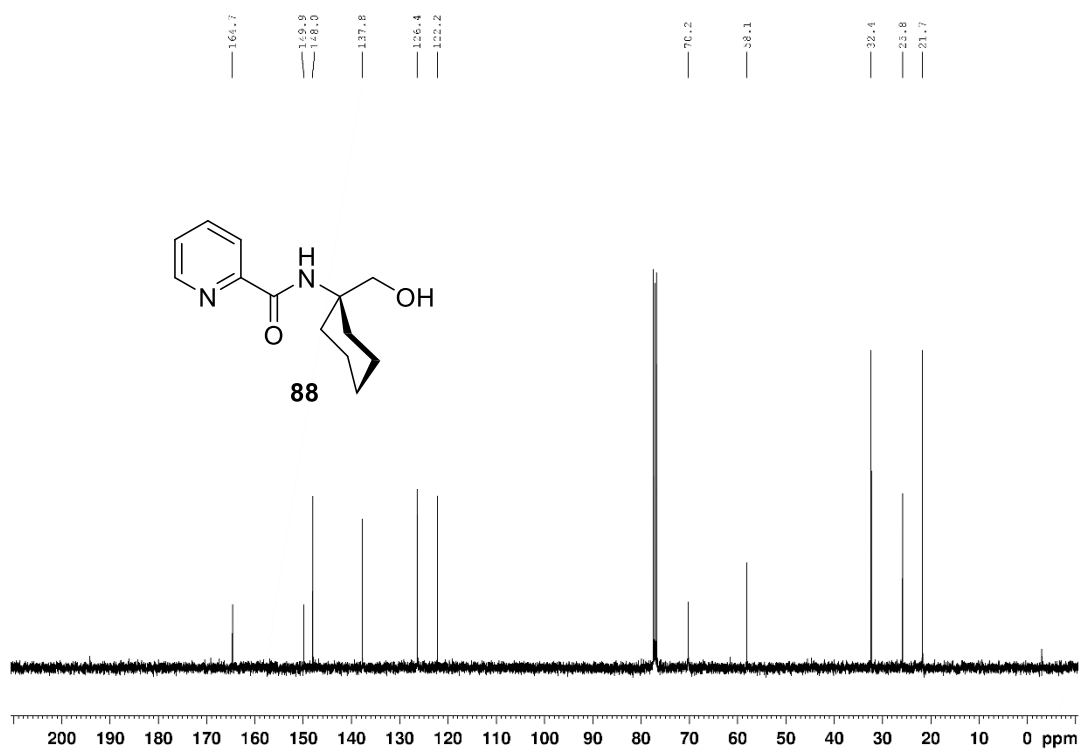
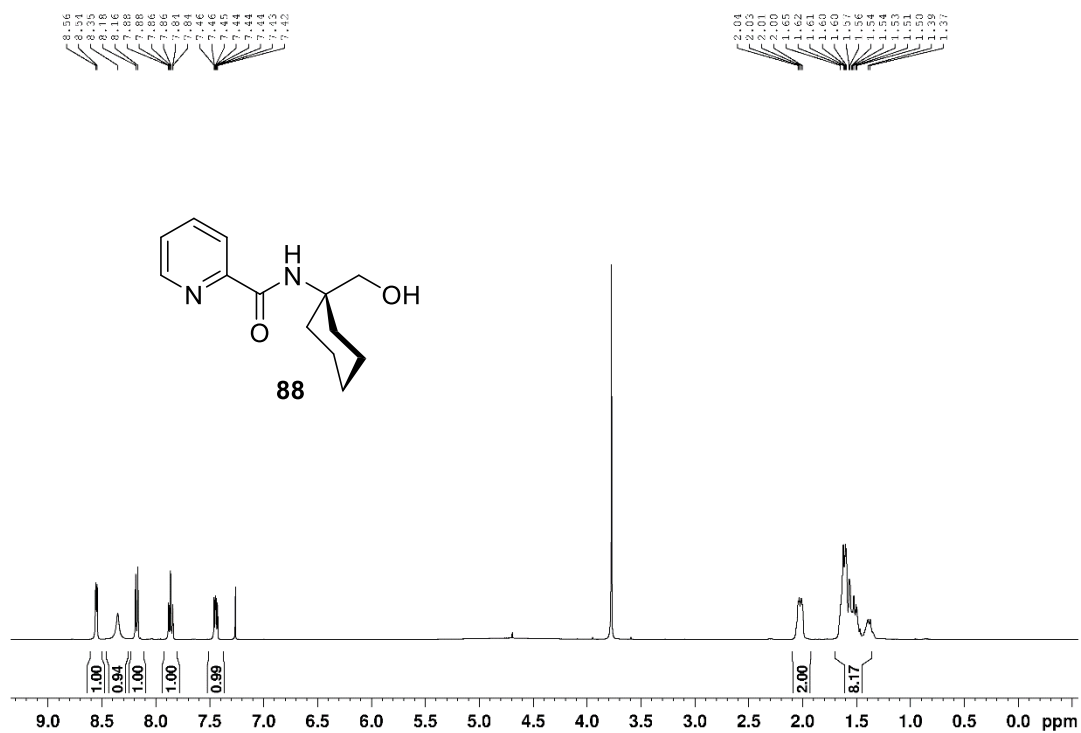


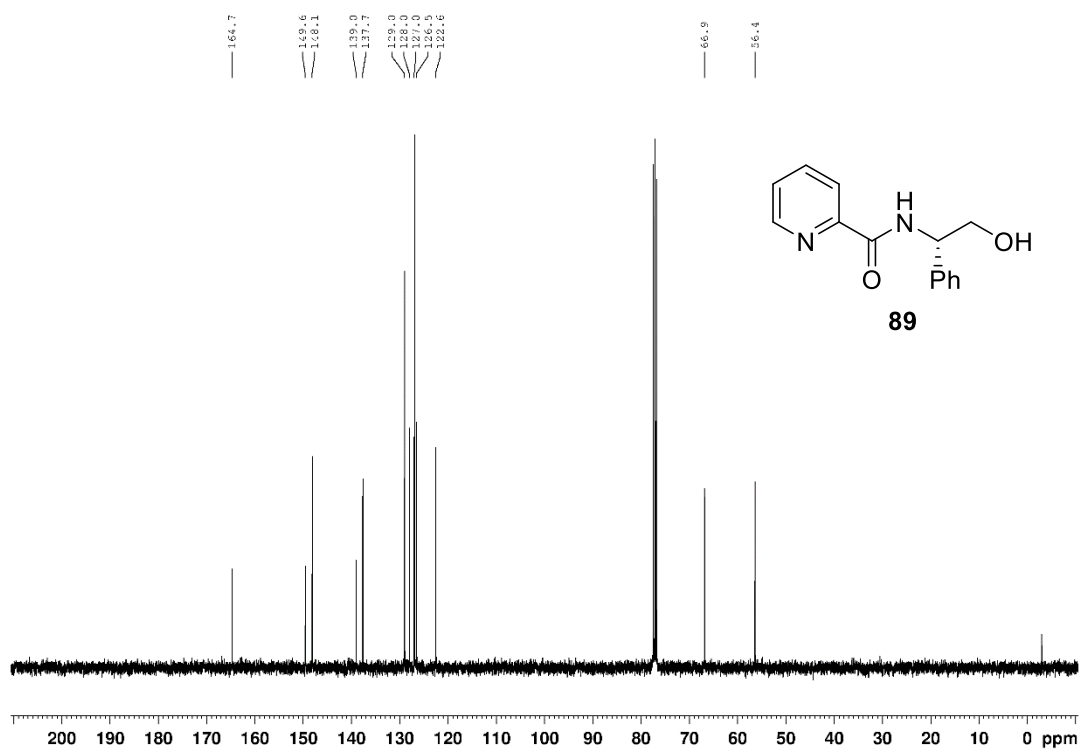
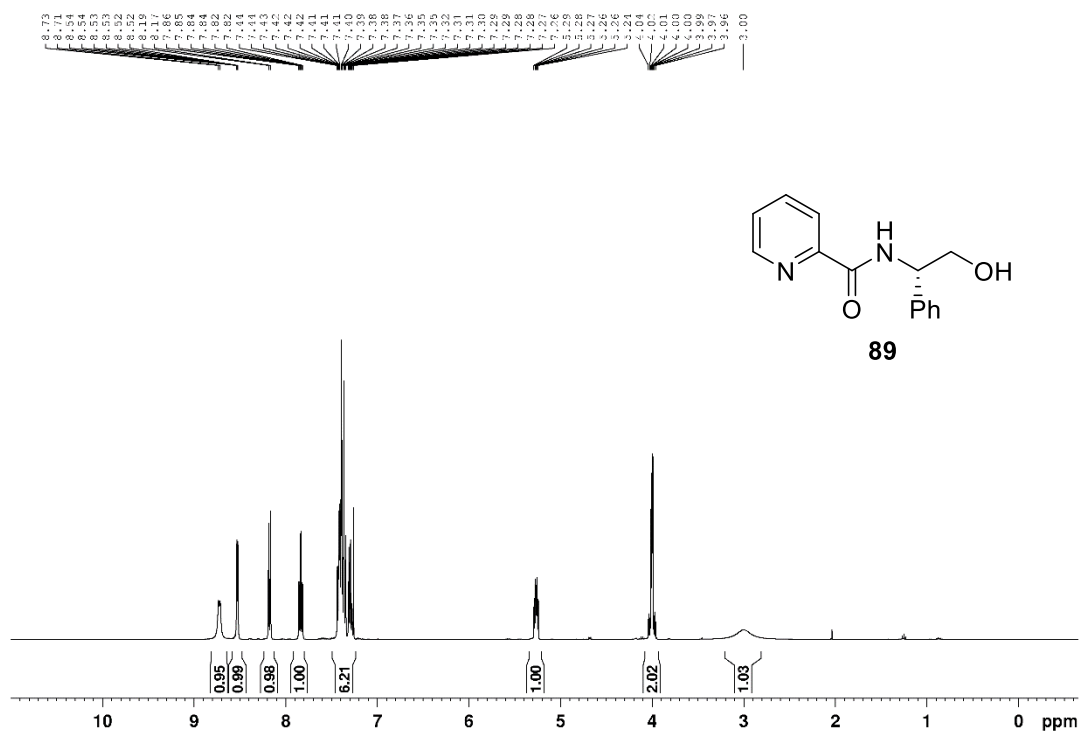


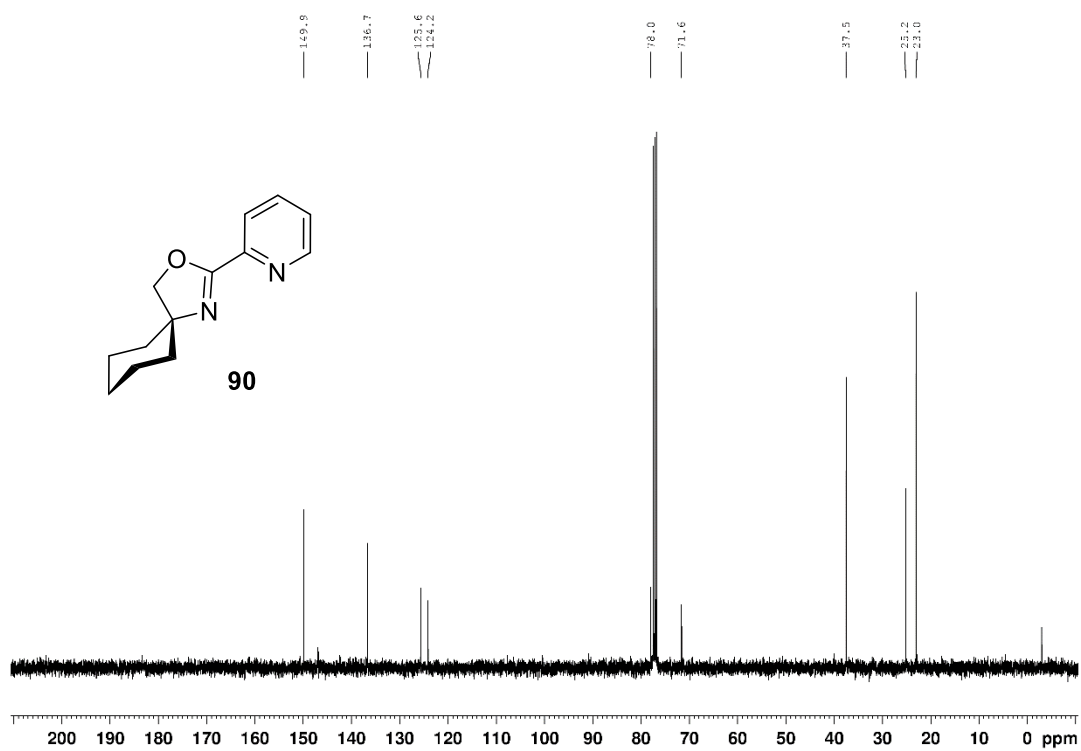
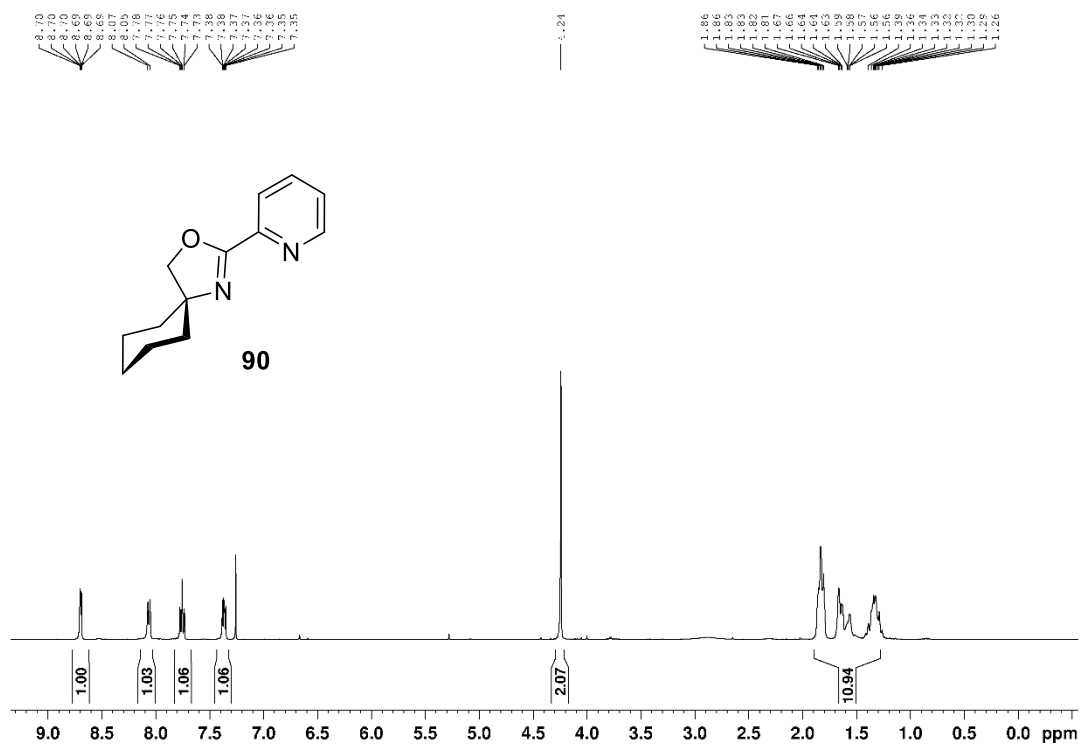


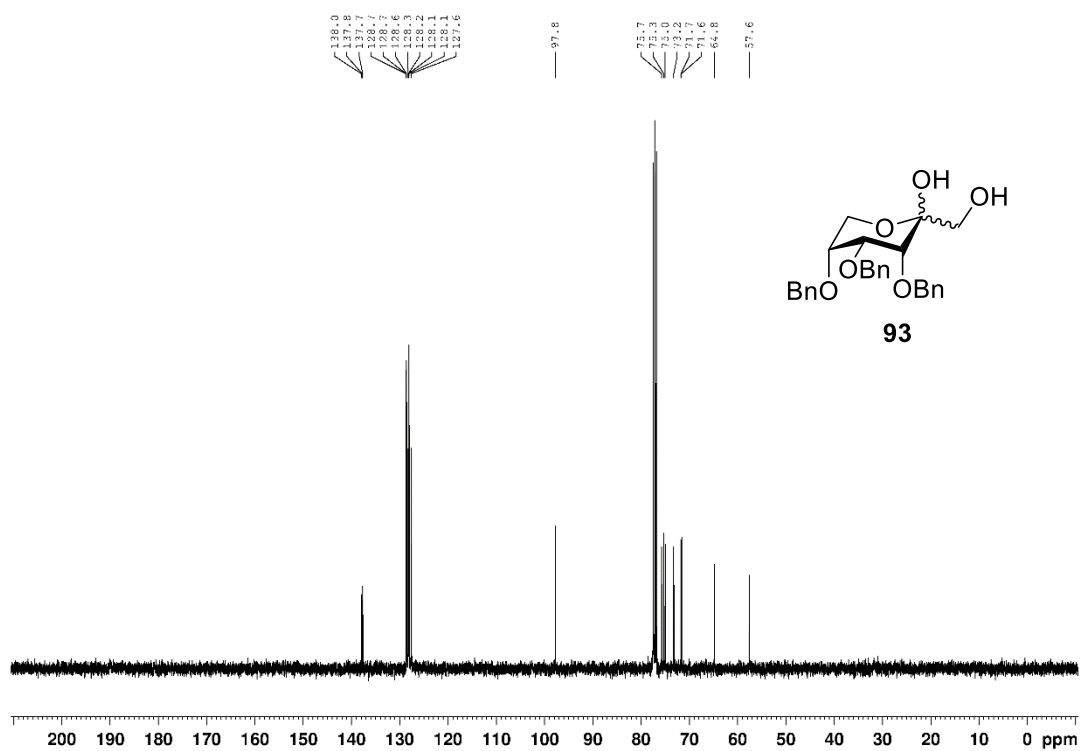
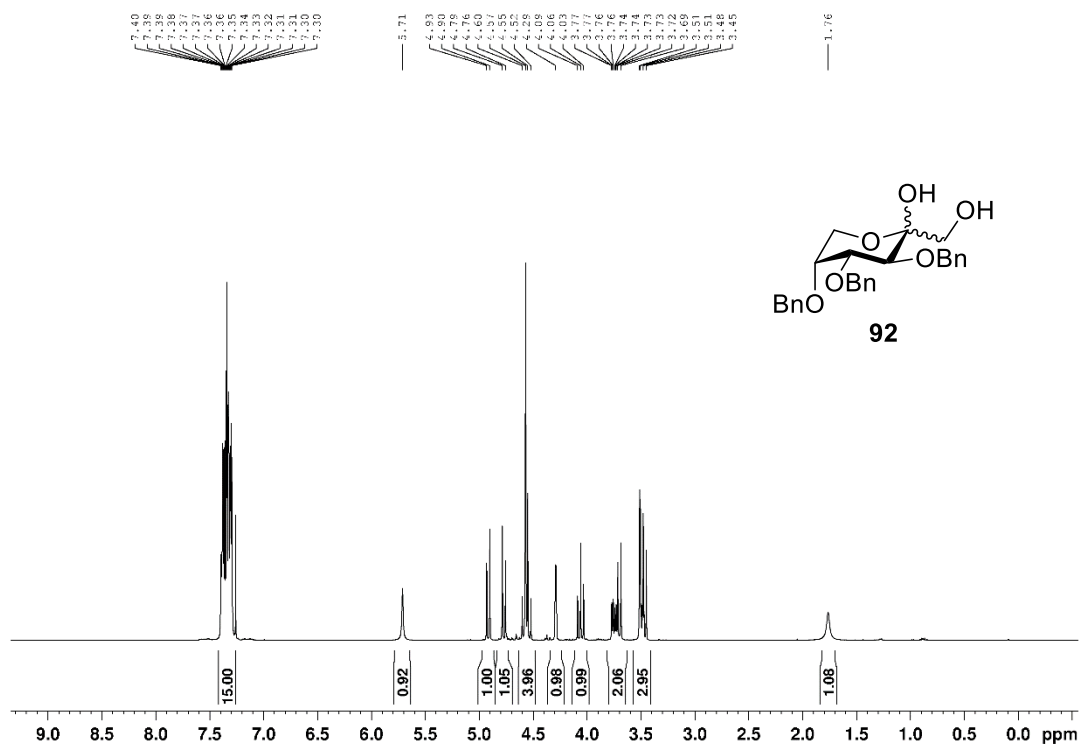


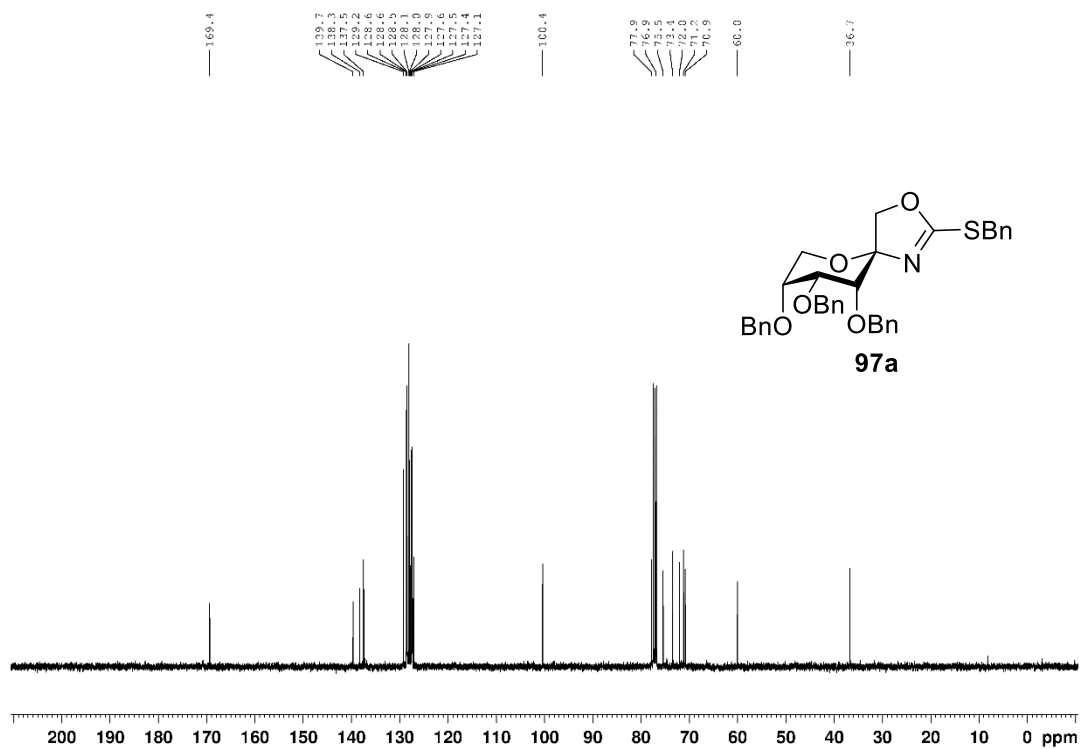
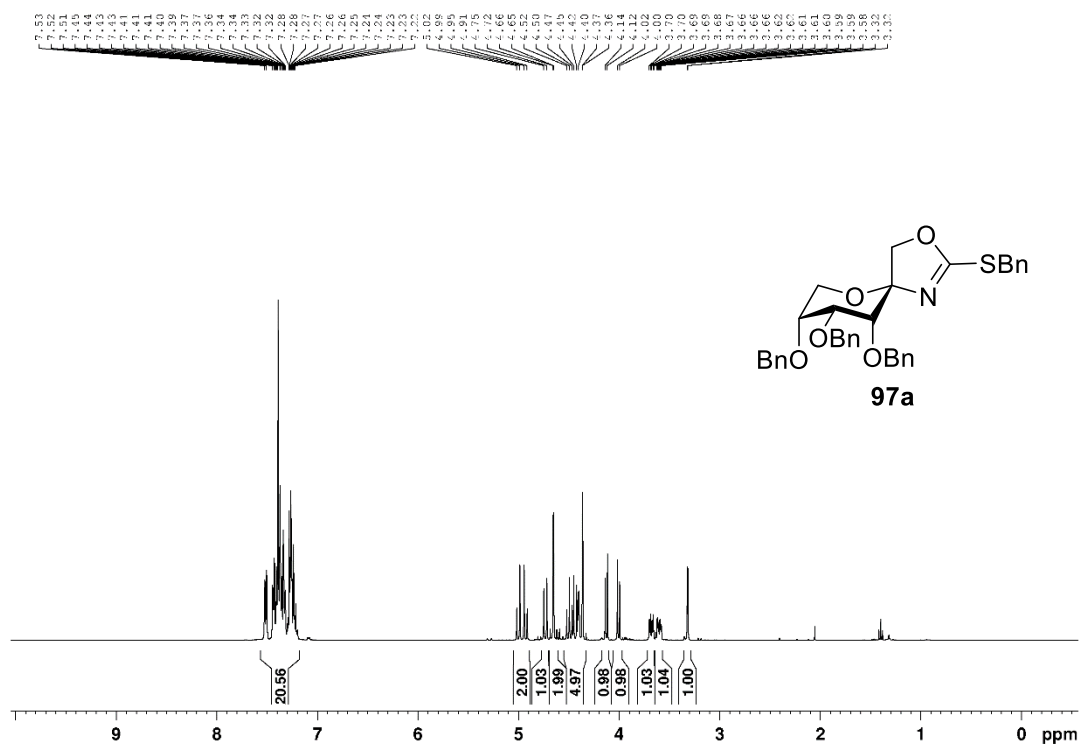


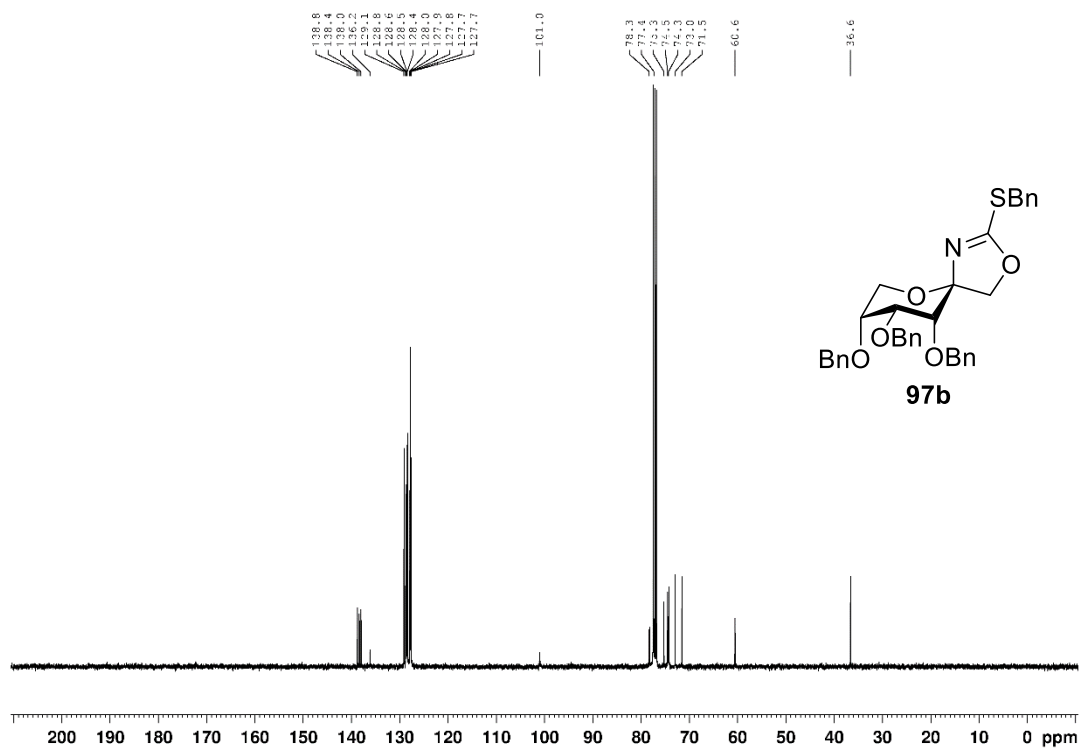
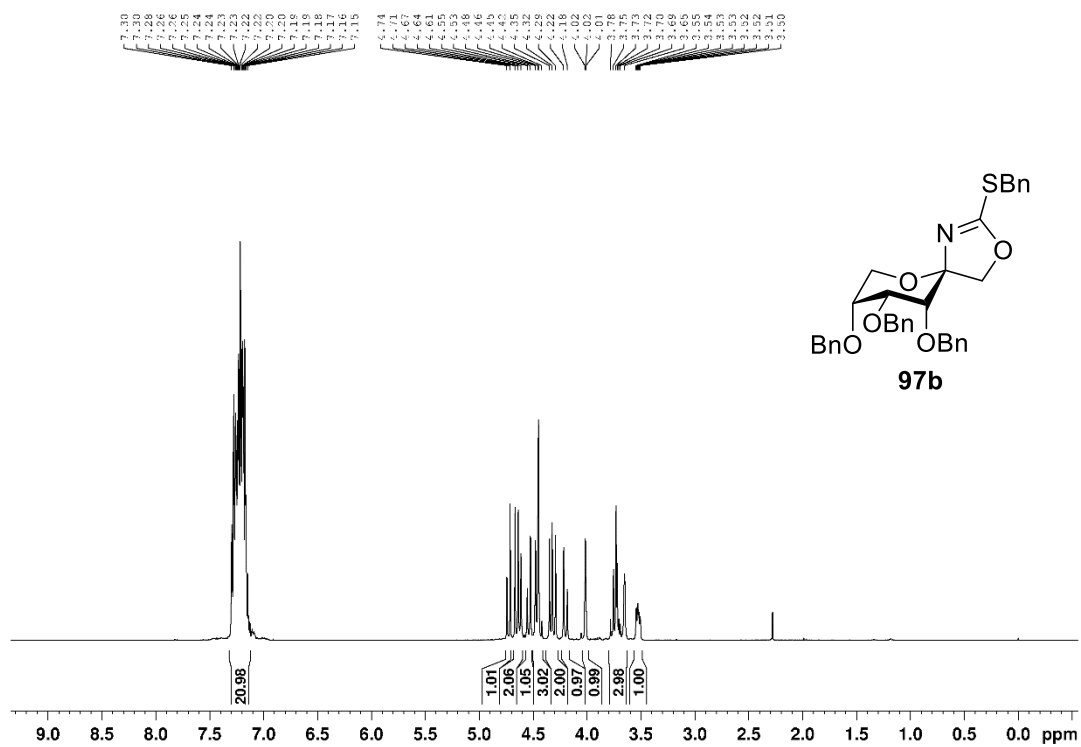


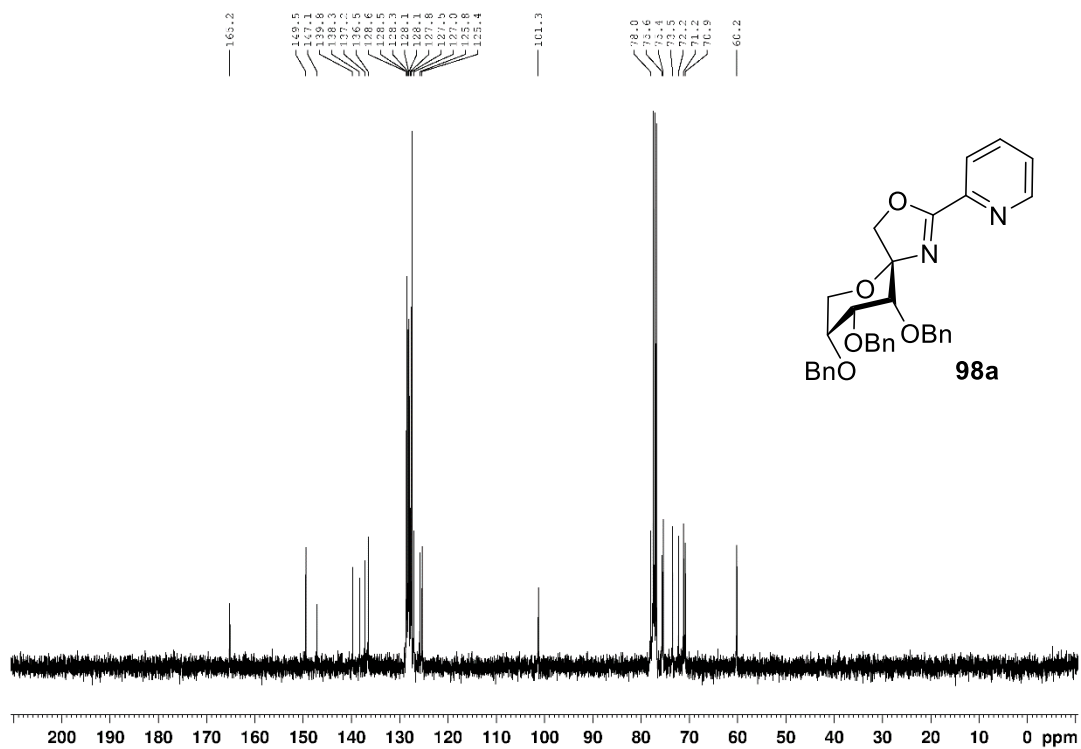
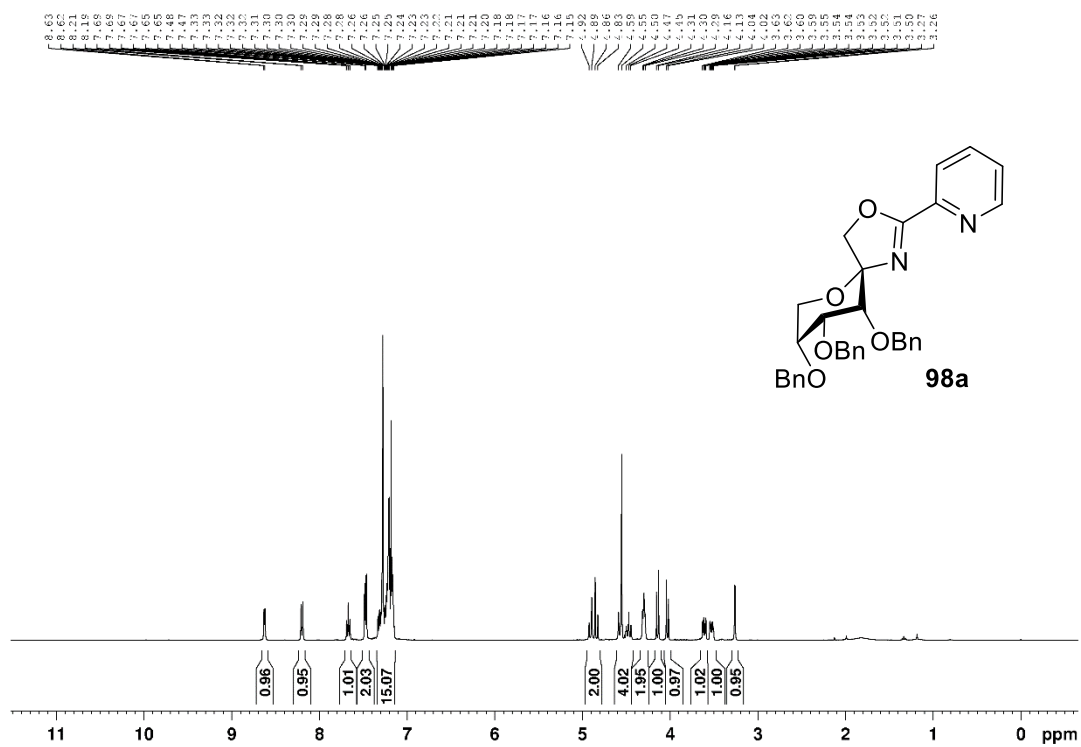


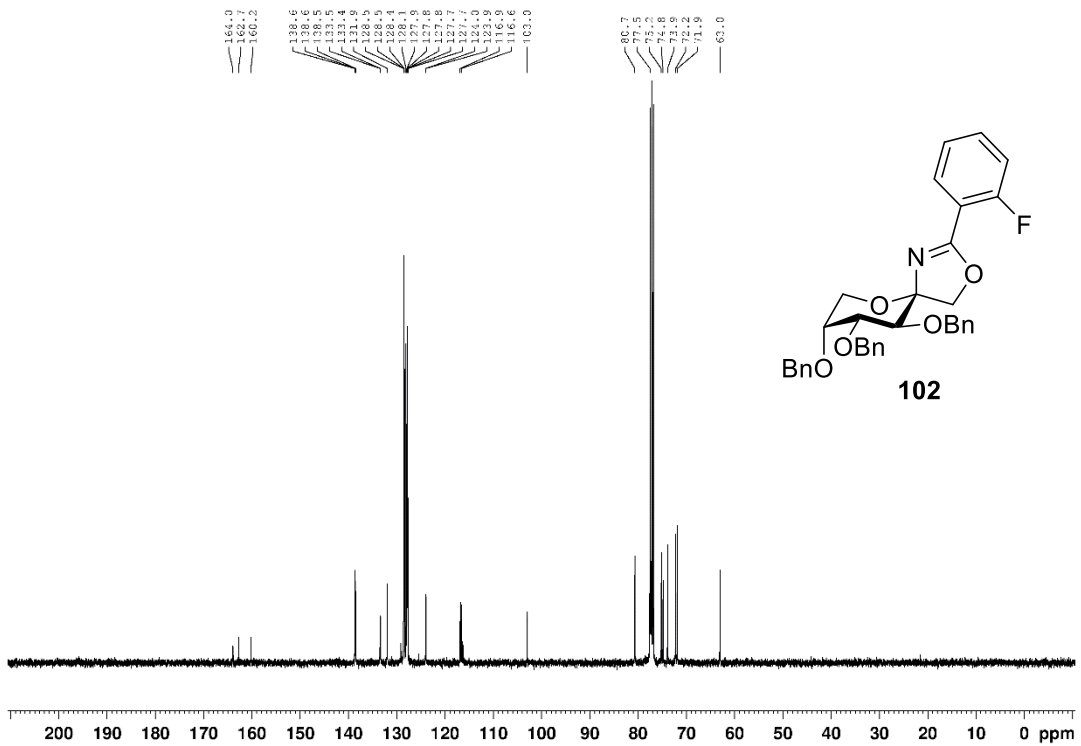
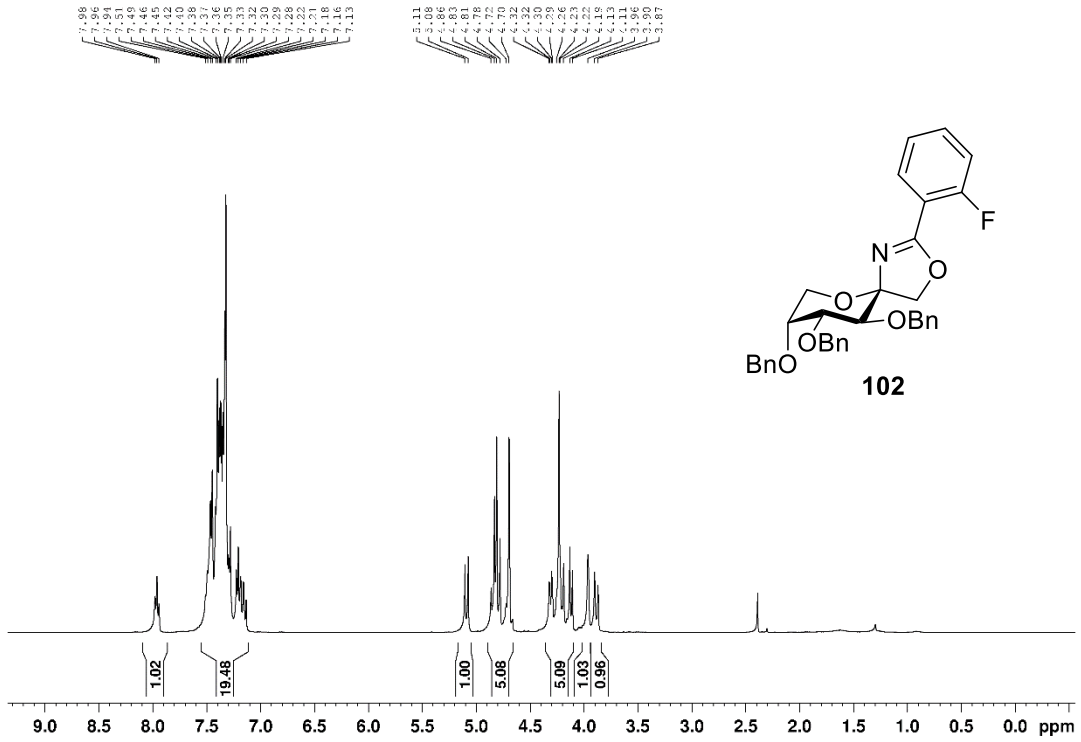


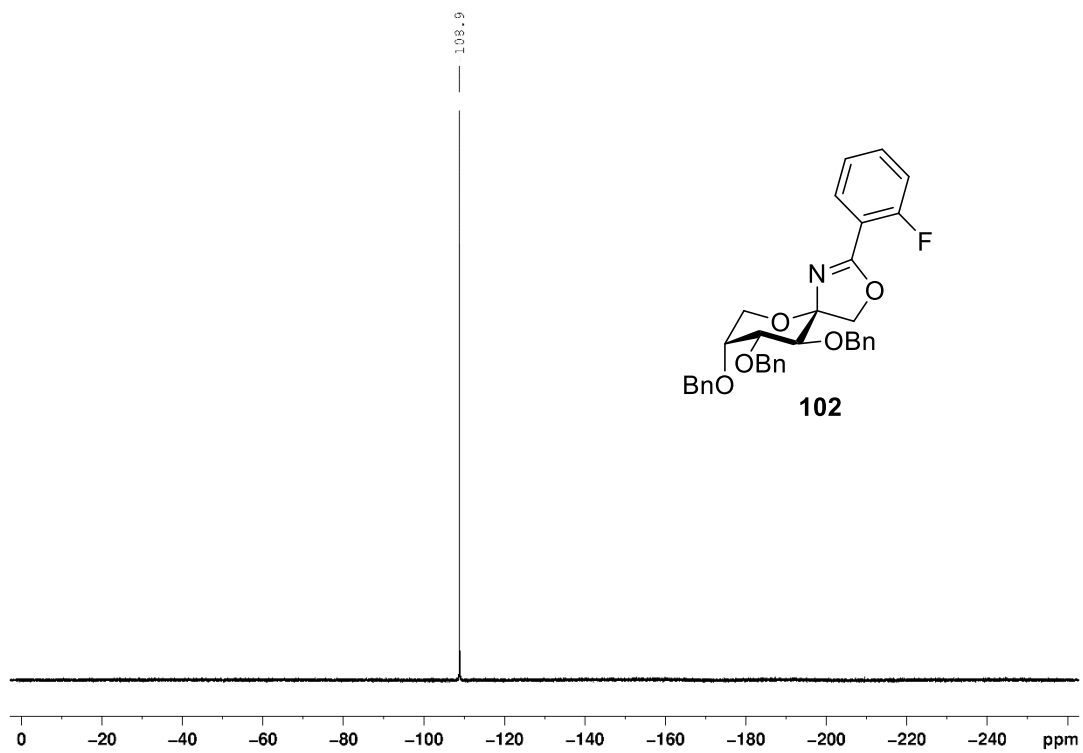


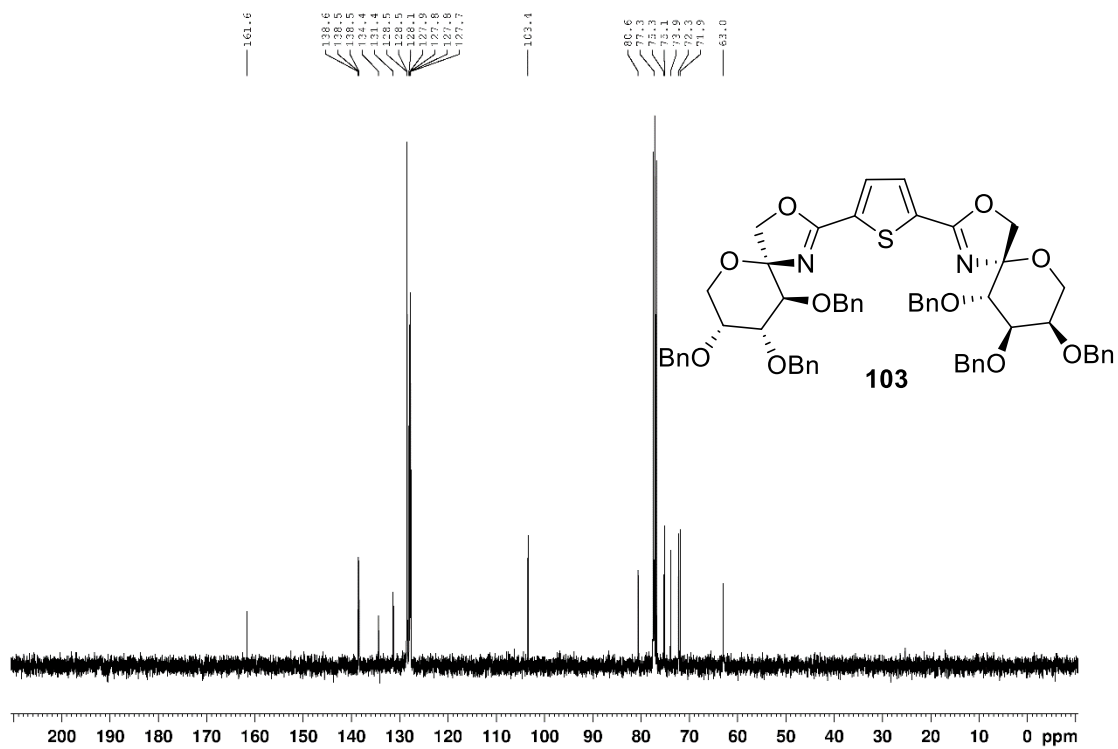
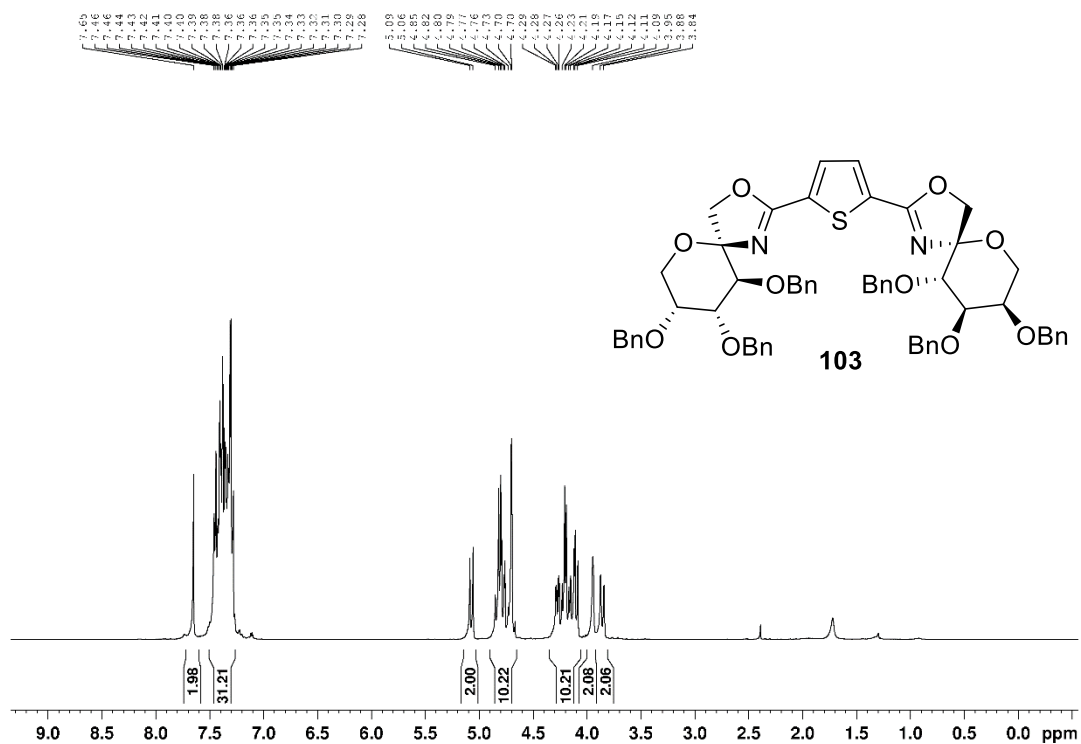


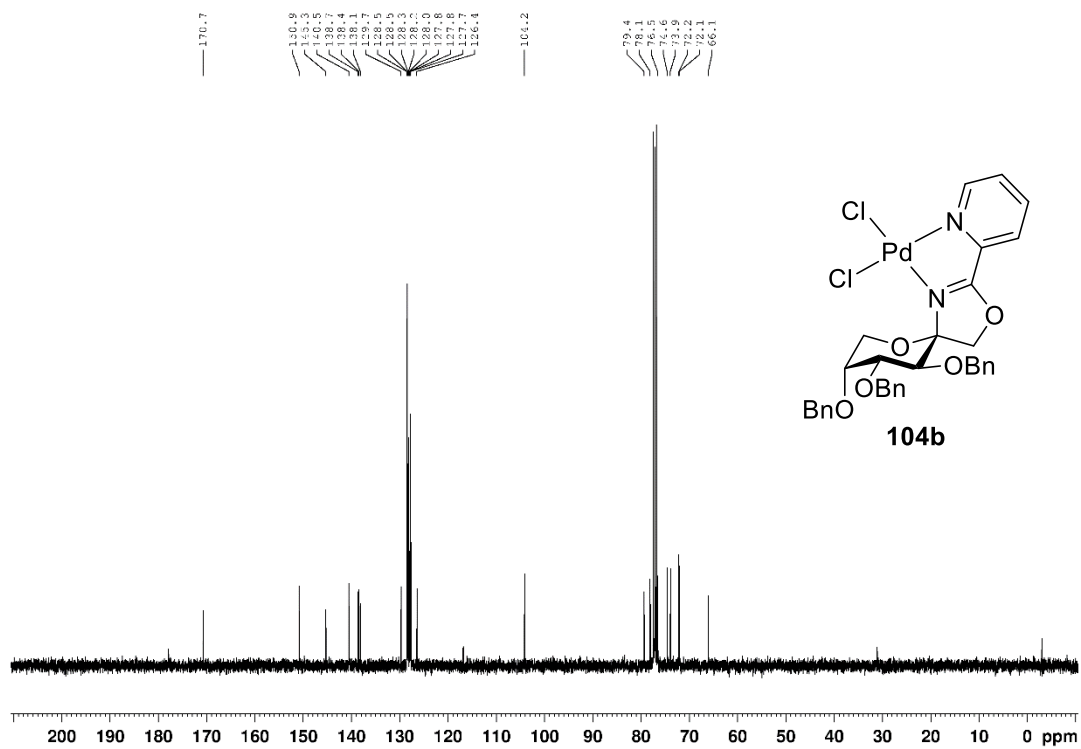
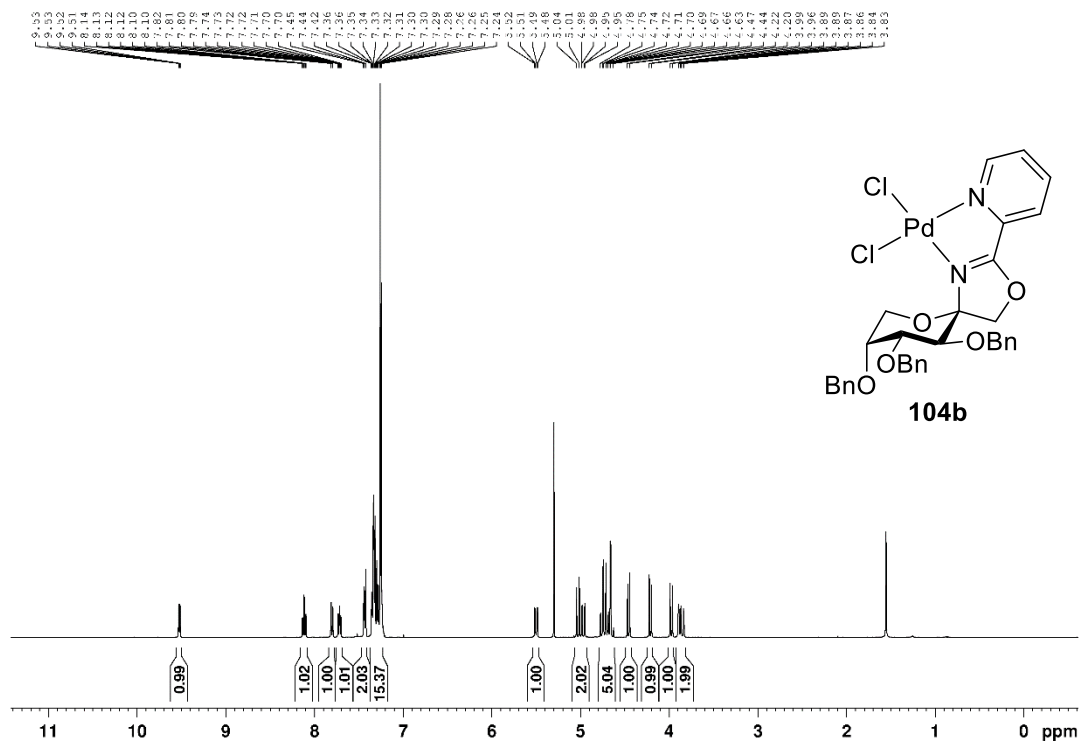












7.5 AKADEMISCHE LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, H. Bettinger, T. Chassé, D. Christen, G. Gauglitz, S. Grond, J. Ihringer, W. Jäger, N. Kuhn, D. Kunz, H.-G. Mack, M. E. Maier, H. A. Mayer, A. Meixner, H.-J. Meyer, U. Nagel, C. Ochsenfeld, H. Pommer, E. Schweda, B. Speiser, U. Weimar, L. Wesemann, K. P. Zeller, T. Ziegler.

7.6 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Jochen Kraft, Dipl. Chem.
Geburtsdatum und –ort: 01.10.1985, Kirchheim unter Teck
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Promotion

seit 05/2012 Promotion am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls
Universität Tübingen

Hochschulbildung

10/2006 – 03/2012 Studium der Chemie, Eberhard-Karls Universität Tübingen

Wehrersatzdienst

09/2005 – 05/2006 Kreisklinikum Kirchheim unter Teck

Schulbildung

09/2002 – 06/2005 Ernährungswissenschaftliches Gymnasium Nürtingen

09/1996 – 07/2002 Realschule Weilheim an der Teck

09/1992 – 07/1996 Grundschule Holzmaden