

**Neue Synthesewege zu den natürlichen,
diglykosidischen 3-Acyltetramsäuren
Ancorinosid B und Ancorinosid C**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

vorgelegt von

Kevin Jan Soliga

aus Bayreuth

Bayreuth 2022

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2018 bis Juni 2021 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am	17.02.2022
Zulassung durch die Promotionskommission	02.03.2022
Wissenschaftliches Kolloquium	30.06.2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Benedikt Westermann

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert	Gutachter
Prof. Dr. Frank Hahn	Gutachter
Prof. Dr. Birgit Weber	Vorsitz
Prof. Dr. Peter Strohrriegl	

“Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig. Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit investiert hat, wieder wegzuwerfen.”

ALBERT EINSTEIN

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Adenylierung
Ac	Acetyl
ACP	Acyl-Carrier-Protein
Äquiv.	Äquivalente
Asp	Asparaginsäure
AT	Acyltransferase
ATP	Adenosintriphosphat
Aux	Auxiliar
BAIB	Bisacetoxiodbenzol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
C	Kondensation
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	Carbonyldiimidazol
Cys	Cystein
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DH	Dehydratase
DIPEA	Diisopropylethylamin
DKC	DIECKMANN-Cyclase

DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonukleinsäure
Et	Ethyl
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
FDA	Food and Drug Administration
ges.	gesättigt
His	Histidin
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
Ile	Isoleucin
IPCF	Isopropenylchloroformiat
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
L	Ligand
LC-HRMS	Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrometry
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
Lys	Lysin
M	Metall
Mbp	5- <i>tert</i> -Butyl-2-methylphenyl

Me	Methyl
MS	Molsieb
MT	Methyltransferase
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NAD(P)H	Nicotinamidadenindinukleotid(phosphat)
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NRP	nicht-ribosomales Peptid
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
<i>o</i>	ortho
PCP	Peptidyl-Carrier-Protein
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PK	Polyketid
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PS	Polystyrol
py	Pyridin
quant.	quantitativ
R	Rest
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
Ser	Serin
t	Zeit
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TE	Thioesterase
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
Tyr	Tyrosin
wt%	Gewichtsprozent

INHALTSVERZEICHNIS

KURZFASSUNG	IX
ABSTRACT	X
1 EINLEITUNG	1
2 KENNTNISSTAND	3
2.1 Strukturelle und chemische Eigenschaften von Tetramsäuren	3
2.2 Biosynthese von Tetramsäuren	4
2.2.1 DIECKMANN-Cyclasen	4
2.2.2 Thioesterasen	5
2.2.3 Ketosynthasen.....	6
2.2.4 Freie Enzyme	7
2.3 Chemische Darstellung von Tetramsäuren	8
2.3.1 Synthese von Tetramsäuren nach JOUIN <i>et al.</i>	8
2.3.2 Synthese von Tetramaten nach SCHOBERT <i>et al.</i>	8
2.3.3 Synthese von 3-Enoyltetrmsäuren nach SCHOBERT <i>et al.</i>	9
2.3.4 Synthese von 3-Acyltetrmsäuren nach LEY <i>et al.</i>	10
2.3.5 Synthese von 3-Acyltetrmsäuren nach LACEY <i>et al.</i>	11
2.3.6 Eintopfsynthesen von 3-Acyltetrmsäuren und 3-Alkoxy-carbonyltetrmsäuren nach IGGLESSI-MARKOPOULOU <i>et al.</i>	12
2.3.7 3-Acylierung von Tetrmsäuren und Tetramaten nach JONES <i>et al.</i>	13
2.3.8 3-Acylierung von Tetrmsäuren nach YOSHII <i>et al.</i>	15
2.3.9 3-Acylierung von Tetrmsäuren nach YODA <i>et al.</i>	15
2.3.10 3-Acylierung von Tetrmsäuren nach MOLONEY <i>et al.</i>	16
2.4 Glykosylierte Tetrmsäuren.....	17
2.4.1 Ancorinoside.....	18
2.4.2 Epicoccamide.....	23
2.4.3 Virgineon	23
2.4.4 Aurantoside.....	24
2.4.5 Rubroside.....	25
2.4.6 Streptolydigin	26
2.4.7 Kibdelomycin und Amycolamicin.....	27
3 AUFGABENSTELLUNG	29
4 EIGENE ERGEBNISSE	31
4.1 Totalsynthese von Ancorinosid B.....	31
4.2 Beiträge zur Totalsynthese von Ancorinosid C	51
5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	57
6 SUMMARY AND OUTLOOK	63
7 EXPERIMENTALTEIL	69
7.1 Allgemeine Methoden	69
7.2 Synthesevorschriften zu Ancorinosid B	71
7.2.1 β -D-Lactoseoctaacetat (147)	71

7.2.2	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl-1- <i>O</i> - <i>para</i> -methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (152).....	72
7.2.3	β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1- <i>O</i> - <i>para</i> -methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (153).....	73
7.2.4	4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1- <i>O</i> - <i>para</i> -methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (154).....	74
7.2.5	4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1- <i>O</i> - <i>para</i> -methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (155).....	75
7.2.6	β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1- <i>O</i> - <i>para</i> -methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (156).....	76
7.2.7	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1- <i>O</i> - <i>para</i> -methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (157).....	76
7.2.8	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)- β -D-glucopyranosid (158).....	77
7.2.9	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)- β -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat (159)	78
7.2.10	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1-((20- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (162).....	79
7.2.11	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-1-((20- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (163).....	81
7.2.12	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (167).....	81
7.2.13	β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (168).....	82
7.2.14	4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (169).....	83
7.2.15	4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (170).....	84
7.2.16	β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (171).....	85
7.2.17	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (172).....	86
7.2.18	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (173).....	87
7.2.19	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -(<i>para</i> -methoxybenzyl)-1-(5- <i>tert</i> -butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (174).....	89
7.2.20	Eicosan-1,20-diol (2).....	90
7.2.21	20-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)eicosan-1-ol (86).....	90
7.2.22	20-((Triisopropylsilyl)oxy)eicosan-1-ol (177).....	91
7.2.23	20-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)eicosan-1-ol (180).....	91
7.2.24	<i>S</i> - <i>tert</i> -Butyl-4-brom-3-oxo-butanthioester (44).....	92
7.2.25	<i>S</i> - <i>tert</i> -Butyl-4-(diethoxyphosphono)-3-oxo-butanthioester (4).....	93
7.2.26	D- <i>N</i> -Boc-Asp(OBn)-OMe (189).....	94
7.2.27	D- <i>N</i> -Me-Asp(OBn)-OMe (94).....	95

7.2.28	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -(<i>para</i> -methoxybenzyl)-1-((20- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (175)	96
7.2.29	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-1-((20- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (176).....	97
7.2.30	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -(<i>para</i> -methoxybenzyl)-1-((20-triisopropylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (178)	98
7.2.31	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-1-((20-triisopropylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (179)	99
7.2.32	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -(<i>para</i> -methoxybenzyl)-1-((20- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (181)	100
7.2.33	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-1-((20- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (182).....	101
7.2.34	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-1-((20- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucuronilpyranosid (183).....	103
7.2.35	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-((20- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (184)	104
7.2.36	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-((20-hydroxyeicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (185).....	105
7.2.37	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-((20-oxoeicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (186)....	106
7.2.38	2',3',4',6'-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-(22-oxo-24-(<i>S</i> - <i>tert</i> -butylthiocarbonyl)-eicosa-20-enyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (187).....	108
7.2.39	4-Benzyl-1-methyl- <i>N</i> -(<i>E</i>)-24-[(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2',3'-di- <i>O</i> -benzoyl-5'-benzoxycarbonyl- β -D-glucopyranosid)-1'-yloxy]-tetraeicos-4-enyl]- <i>N</i> -methyl-D-aspartat (190)	110
7.2.40	1-Methyl- <i>N</i> -24-[(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2',3'-di- <i>O</i> -benzoyl-5'-carboxyl- β -D-glucopyranosid)-1'-yloxy]-tetraeicosanoyl]- <i>N</i> -methyl-D-aspartat (191)	112
7.2.41	Ancorinosid B (6)	113
7.2.42	Ancorinosid B tris(diethylammonium)-Salz (192).....	114
7.3	Synthesevorschriften zu Ancorinosid C	115
7.3.1	Decan-1,10-diol (197)	115
7.3.2	10-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)decan-1-ol (198).....	116
7.3.3	10-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)decansäure (199)	117
7.3.4	1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-10-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)decan-1-on (201)	118
7.3.5	(4 <i>R</i>)-Benzyl-3-(10-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)decanoyl)oxazolidin-2-on (203).....	118
7.3.6	(4 <i>R</i>)-Benzyl-3-((2 <i>R</i>)-methyl-10-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)decanoyl)-oxazolidin-2-on (204)	119

7.3.7	(2 <i>R</i>)-Methyl-10-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)decan-1-ol (205)	120
7.3.8	(2 <i>R</i>)-Methyl-10-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)decanal (206)	121
7.3.9	10-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)decan-1-ol (207)	122
7.3.10	1-Brom-10-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)decan (208).....	122
7.3.11	1-Diethoxyphosphono-10-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)decan (195) ...	123
8	PUBLIKATIONSLISTE	124
9	LITERATURVERZEICHNIS	125
10	ANHANG	132
11	DANKSAGUNG	190
12	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	191

KURZFASSUNG

Diese Arbeit behandelt einen totalsynthetischen Zugang zu Ancorinosid B und einen Beitrag zur Totalsynthese von (*S*)-Ancorinosid C. Diese Naturstoffe sind aus einem Disaccharid aufgebaut, das über eine Fettsäurekette mit einer 3-Acyltetramsäure verbunden ist. Die Diglykosid-Einheit der Ancorinoside B und C besteht aus Galactose und einer β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Glucuronsäure. Die Seitenkette für Ancorinosid B ist linear gesättigt, während Ancorinosid C zusätzlich eine Methylverzweigung unbekannter Konfiguration besitzt.

Die Synthesestrategie lehnt sich an die Totalsynthese von Ancorinosid A an. Während jedoch hierbei zwei Monosaccharide verwendet wurden, sollte die Synthese der Ancorinoside B und C über das natürlich vorkommende Disaccharid D-Lactose erfolgen. An das Disaccharid sollte zuerst die Seitenkette glykosyliert und danach der Phosphonat- und Aminosäure-Baustein gekuppelt werden. Der finale Ringschluss zur Tetramsäure würde schließlich den jeweiligen Naturstoff liefern.

Beginnend mit der Synthese von Ancorinosid B wurde D-Lactose in 16% über 8 Stufen in den für die nachfolgende Kupplung geeigneten Zucker-Baustein umgesetzt. Die Seitenkette wurde ausgehend von Eicosan-1,20-disäure in 34% Ausbeute über 2 Stufen hergestellt. Die Glykosylierung dieser beiden Verbindungen verlief zu 57%. Der Phosphonat-Baustein wurde im Rahmen einer HWE-Olefinierung in 70% gekuppelt. Kupplung des Aminosäure-Bausteins lieferte ein β -Ketoamid in 85% Ausbeute. Finale DIECKMANN-Cyclisierung resultierte im Naturstoff Ancorinosid B, das in der längsten linearen Reaktionssequenz ausgehend von D-Lactose in 2.4% Ausbeute über 17 Stufen erhalten werden konnte. Ancorinosid B inhibiert die Sekretion der Matrix-Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9 und das Wachstum von *Staphylococcus aureus*-Biofilmen.

Der Unterschied in der Synthese von Ancorinosid C liegt in der Verwendung einer methylverzweigten Seitenkette. Dazu wurde Decan-1,10-disäure in 19% über 8 Stufen zum ersten Seitenkettensegment umgesetzt, das die stereoselektiv eingeführte Methylverzweigung besitzt. Das zweite Segment wurde aus dem gleichen Edukt gewonnen und in 28% über 4 Stufen dargestellt. Die Verknüpfung der beiden Segmente via HWE-Olefinierung schlug fehl und bedarf weiterer Untersuchungen. Diese Seitenkette könnte nach erfolgreicher Synthese in die oben genannte Synthesestrategie von Ancorinosid B eingesetzt werden, um (*S*)-Ancorinosid C zu erhalten.

ABSTRACT

In the present work a total synthetic approach of Ancorinoside B and a contribution to the total synthesis of (*S*)-Ancorinoside C were developed. These natural products are built up from a disaccharide linked to a 3-acyltetramic acid via a fatty acid chain. The diglycoside unit of the Ancorinosides B and C consists of galactose and a β -(1 \rightarrow 4)-linked glucuronic acid. The side chain for Ancorinoside B is linearly saturated, whereas Ancorinoside C has an additional methyl group of unknown configuration.

The synthesis strategy is similar to the total synthesis of Ancorinoside A. This pathway was realized with two monosaccharides, while the synthesis of Ancorinosides B and C should be carried out via the naturally occurring disaccharide D-lactose. First the side chain should be glycosylated to the disaccharide, then the phosphonate and amino acid building blocks should be coupled. The final ring closure to the tetramic acid would provide the natural products.

Starting with the synthesis of Ancorinoside B, D-lactose was converted in 16% over 8 steps into the sugar building block suitable for subsequent coupling. The side chain was prepared starting from eicosan-1,20-dicarboxylic acid in 34% yield over 2 steps. Glycosylation of these two compounds proceeded in 57%. The phosphonate building block was coupled in 70% via HWE olefination. Coupling of the amino acid building block gave a β -ketoamide in 85% yield. Final DIECKMANN cyclization resulted in the natural product Ancorinoside B, which was obtained in the longest linear reaction sequence starting from D-lactose in 2.4% yield over 17 steps. Ancorinoside B also inhibits the secretion of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and the growth of *Staphylococcus aureus* biofilms.

The difference in the synthesis of Ancorinoside C is only in the use of a methyl-branched side chain. For this purpose, decane-1,10-dicarboxylic acid was converted in 19% over 8 steps to the first side chain segment, which contains the stereoselectively introduced methyl group. The second segment was obtained from the same educt and was synthesized in 28% over 4 steps. Linkage of the two side chain building blocks via HWE olefination failed and requires further investigation. After successful synthesis, this side chain could be used in the mentioned synthesis strategy of Ancorinoside B to afford (*S*)-Ancorinoside C.

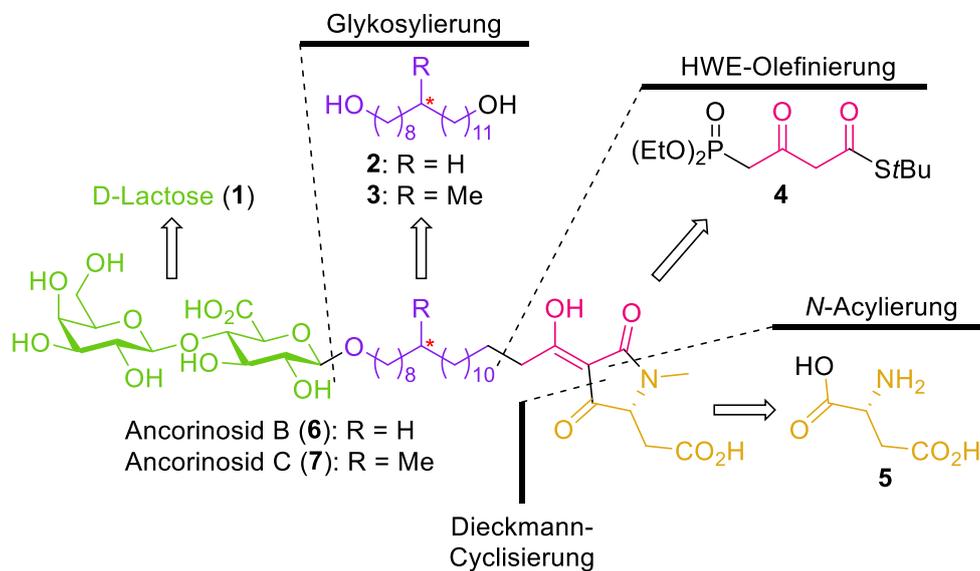
1 EINLEITUNG

Naturstoffe sind einzigartige und strukturell vielfältige, chemische Verbindungen, die in natürlich vorkommenden, lebenden Organismen gebildet werden und häufig pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Sie werden durch Extraktion von Heilpflanzen, Tieren, Mikroben oder Fermentationsbrühen von Mikroorganismen isoliert¹ und besitzen durch meist mehrere Chiralitätszentren, heterocyclische Substituenten oder polycyclische Strukturen eine hohe Komplexität.² Sie dienen als wichtige Leitstrukturen zur Entwicklung von Medikamenten, die zur Behandlung von Krebs, Infektionen, Schmerzen oder anderen Leiden eingesetzt werden können. Arzneimittel natürlicher Herkunft, zu denen Naturstoffe, halbsynthetische Naturstoffderivate und naturstoffverwandte, synthetische Mimetika zählen, nehmen rund 46% der von der FDA zugelassenen Therapeutika ein – im Bereich der antitumoralen Wirkstoffe sogar 58%.³ Durch das zusätzliche Problem der Resistenzentwicklung von Krebs⁴ und vieler pathogener Erreger⁵ wird die Relevanz und das Potential des Naturstoff-Pools deutlich.

Naturstoffe lassen sich in Primär- und Sekundärmetabolite einteilen. Primärmetabolite wie Aminosäuren, Nukleotide, Vitamine, Kohlenhydrate oder Fettsäuren erfüllen essentielle Aufgaben zur Unterstützung des Wachstums und Reproduktion von Mikroben.⁶ Sekundärmetabolite lassen sich weiter in Alkaloide, Phenylpropanoide, Polyketide und Terpenoide klassifizieren. Sie können über biologische Effekte mit anderen Organismen oder der Umwelt interagieren, bspw. als Abwehrstoffe, Hormone oder Signalmoleküle und tragen darüber hinaus maßgeblich zur Entwicklung von Pharmazeutika bei.⁷

Ein oft vorkommendes Strukturmotiv in terrestrischen und marinen Sekundärmetaboliten ist der heterocyclische Kern von Tetransäuren, ein Pyrrolidin-2,4-dion-Gerüst.⁸ Natürliche Tetransäuren können strukturell sehr divers sein und decken ein facettenreiches Wirkspektrum ab.⁹ Eine Unterklasse dieser Stoffgruppe bilden glykosylierte Tetransäuren, wie etwa die Familie der Ancorinoside.¹⁰⁻¹² Es existieren vier verschiedene Vertreter A-D, von denen das Ancorinosid A¹³ und der Methylester von Ancorinosid D¹⁴ bereits totalsynthetisch zugänglich gemacht wurden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der verbliebenen Ancorinoside B (**6**, Schema 1) und C (**7**), wobei für Ancorinosid C die absolute Konfiguration der in der Seitenkette befindlichen Methylgruppe noch unbekannt ist. Die Tetransäuren sollen ausgehend von vier Bausteinen in Anlehnung an die bereits vorhandenen Totalsynthesen hergestellt werden. Während diese jeweils mit der Verknüpfung zweier Monosaccharide beginnen, soll hier ein neuer Syntheseweg direkt über das Disaccharid D-Lactose (**1**) etabliert werden. Zuerst soll eine Seitenkette **2** oder **3** an den Zucker-Baustein glykosyliert und

anschließend das Phosphonat **4** im Rahmen einer HWE-Olefinierung addiert werden. *N*-Acylierung von *D*-Asparaginsäure (**5**) und DIECKMANN-Cyclisierung zur Tetransäure sollen die Naturstoffe liefern.



Schema 1. Die Tetransäuren Ancorinosid B (6) und C (7) sollen aus *D*-Lactose (1), einer Seitenkette 2 oder 3, dem Phosphonat 4 und *D*-Asparaginsäure (5) synthetisiert werden.

2 KENNTNISSTAND

2.1 Strukturelle und chemische Eigenschaften von Tetramsäuren

Natürliche Tetramsäuren **8** (Abbildung 1) kommen in marinen und terrestrischen Spezies wie Pilzen, Bakterien oder Schwämmen vor⁸ und weisen ein breites, bioaktives Spektrum auf, das von cyto- oder mycotoxischer Aktivität, über antibiotische, antivirale oder fungizide Eigenschaften, bis hin zur Inhibierung von Tumoren reicht. Sie besitzen einen Pyrrolidin-2,4-dion-Kern und bieten ein vielfältiges Reaktionsverhalten, indem sie bspw. an C-3 Reaktionen mit Elektrophilen oder Metallorganyle eingehen, an C-4 von Nucleophilen angegriffen oder an O-4 acyliert / alkyliert werden können. In der Natur treten überwiegend Tetramsäuren mit einem 3-Acylsubstituenten auf, seltener mit einer 4-O-Alkylveretherung.⁹

3-Acyltetramsäuren reagieren sauer mit einem pK_S -Wert von 3.0-3.5.¹⁵ Sie können neun Tautomere ausbilden, von denen in Lösung vier nachweisbar sind. Die internen Tautomerenpaare **9a/9b** und **9c/9d** können jeweils durch Protonentransfer entlang der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung schnell isomerisieren, während die Umwandlung der externen Paare von **9a/9b** in **9c/9d** aufgrund der erforderlichen Rotation der 3-Acyl-Bindung nur langsam erfolgt.^{8,9} STEYN und NOLTE *et al.* bestätigten das *exo*-Enol **9d** als die dominierende Hauptspezies in Lösung und im Kristall.^{16,17}

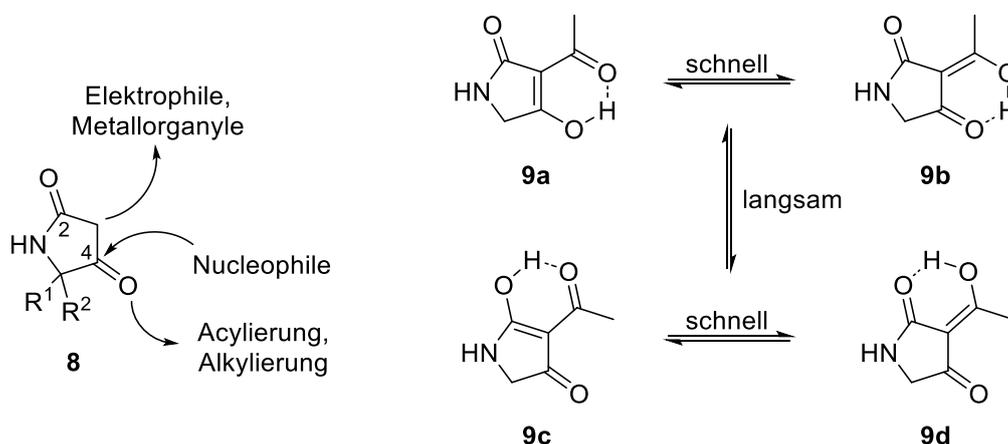


Abbildung 1. Das Reaktionsverhalten einer Tetramsäure **8** und die vier Haupttautomere einer 3-Acyltetramsäure **9a-d**.

3-Acyltetramsäuren bilden zudem stabile Chelat-Komplexe **10** (Abbildung 2) und können aufgrund der hohen Metallaffinität biologisch relevante Metalle aufnehmen und akkumulieren. Die Chelatisierung spielt eine entscheidende Rolle für die Bioaktivität, Stabilität und den Transport natürlicher Tetramsäuren in biologischem Gewebe.¹⁸

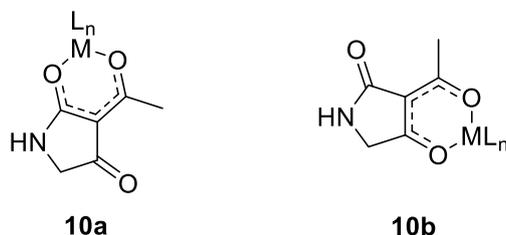


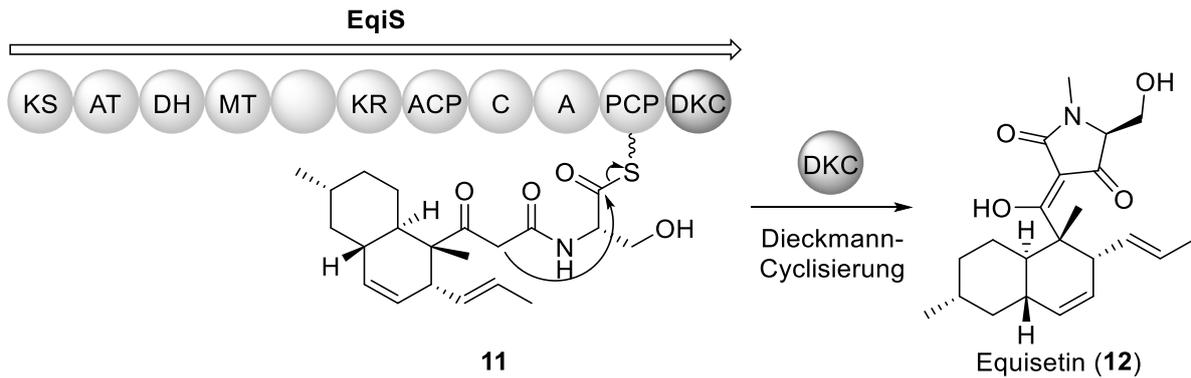
Abbildung 2. Ein Metall kann von einer 3-Acyltetramsäure zwischen dem 3-Acyl- und 2-Carbonyl-Sauerstoff (→ **10a**) oder 3-Acyl und 4-Carbonyl-Sauerstoff (→ **10b**) chelatisiert werden.

2.2 Biosynthese von Tetramsäuren

Tetramsäuren werden aus Polyketid- und α -Aminosäure-Vorstufen durch Polyketidsynthasen sowie nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen aufgebaut.⁸ Der finale Ringschluss zur Tetramsäure erfolgt in solchen PKS/NRPS-Hybridproteinen über DIECKMANN-Cyclasen, Thioesterasen, Ketosynthasen oder über freistehende Enzyme, was im Folgenden näher beschrieben wird.¹⁹

2.2.1 DIECKMANN-Cyclasen

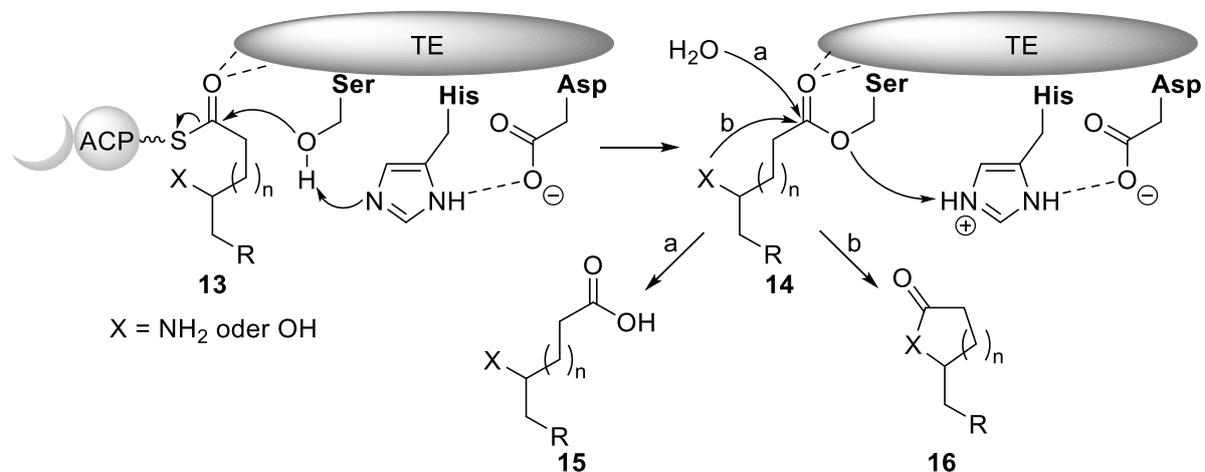
DIECKMANN-Cyclasen sind C-terminale Module in PKS/NRPS-Hybrid-Proteinen von Pilzen und waren die ersten Ringschluss-Enzyme, die charakterisiert wurden. Sie besitzen ein NAD(P)H-Bindungsmotiv und eine katalytische Ser-Tyr-Lys-Triade. Beides sind normalerweise reduktive Domänen, die in der Biosynthese von Tetramsäuren jedoch als DKCs fungieren. Sie nutzen die Acidität der zweifach aktivierten Methylen-Einheit und induzieren einen nucleophilen Angriff auf die PCP-gebundene Carbonylgruppe. Dies führt zur Bildung des Tetramsäure-Kerns und schließlich zur Abspaltung des Produkts.¹⁹ Die Biosynthese von Equisetin (**12**, Schema 2) ist ein prominentes Beispiel dafür: Zunächst wird der Polyketidteil durch PKS synthetisiert und Serin durch NRPS angehängt. Das daraus resultierende, enzymgebundene Thioester-Intermediat **11** unterliegt anschließend einer DIECKMANN-Cyclisierung der EqiS-DKC und wird als Tetramsäure vom Protein abgespalten.²⁰



Schema 2. Die DIECKMANN-Cyclisierung in der Biosynthese von Equisetin (**12**).

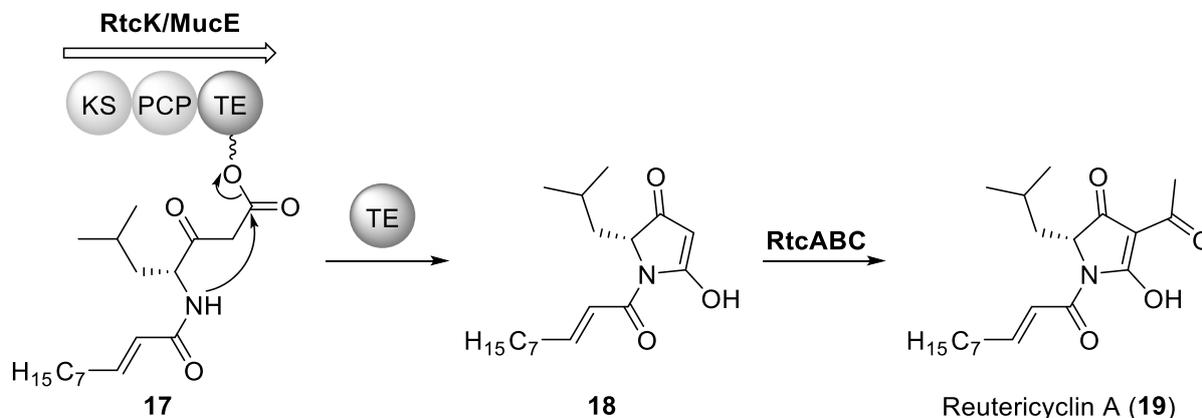
2.2.2 Thioesterasen

Thioesterase-Domänen sind ebenfalls am C-Terminus lokalisiert und gehören zur α/β -Hydrolase-Superfamilie, zu der auch Lipasen, Proteasen oder Esterasen gehören. Sie besitzen eine katalytische Ser-His-Asp-Triade, die via Hydrolyse oder Makrocyclisierung das Endprodukt vom ACP/PCP abspaltet (Schema 3). Hierbei wird die PK/NRP-Kette von der letzten ACP/PCP-Domäne auf die Hydroxyl-Gruppe des aktiven Ser-Rests der TE übertragen. Der His-Rest wird durch Asp stabilisiert und nimmt das Proton des katalytischen Ser-Rests auf. Der nucleophile Sauerstoff des Serins greift den Carbonyl-Kohlenstoff des Thioesters **13** an und es entsteht der Serin-gebundene Ester **14**. Dieser kann durch ein externes Nucleophil, typischerweise Wasser, angegriffen werden und liefert das hydrolysierte Produkt **15**. Ein Angriff durch ein internes Nucleophil, bspw. eine Hydroxy- oder Aminogruppe, ist ebenso möglich und führt zu einem Makrocyclus **16**.²¹



Schema 3. Die katalytische Ser-His-Asp-Triade greift den Thioester **13** an und führt entweder zum Hydrolyse-Produkt **15** oder zum Makrocyclus **16**.

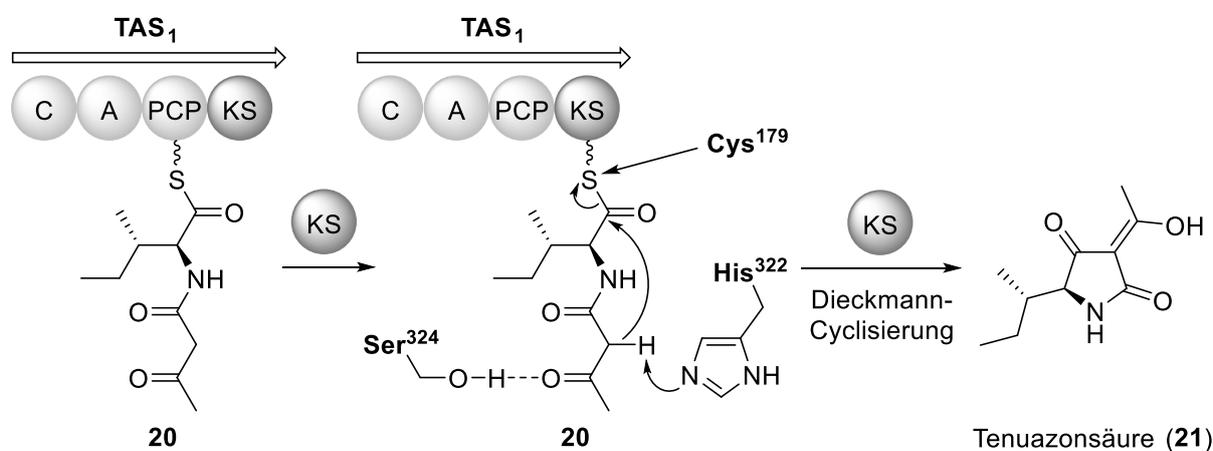
In der Biosynthese von Reutericyclin A (**19**, Schema 4) kann ein solcher, nucleophiler Angriff eines internen Amids beobachtet werden, der zum Ringschluss und damit zur Tetransäure **18** führt. Eine finale 3-Acylierung durch RtcABC liefert den Naturstoff **19**.^{19,22}



Schema 4. In der Biosynthese von Reutericyclin A (**19**) induziert eine TE den Tetransäure-Ringschluss.

2.2.3 Ketosynthasen

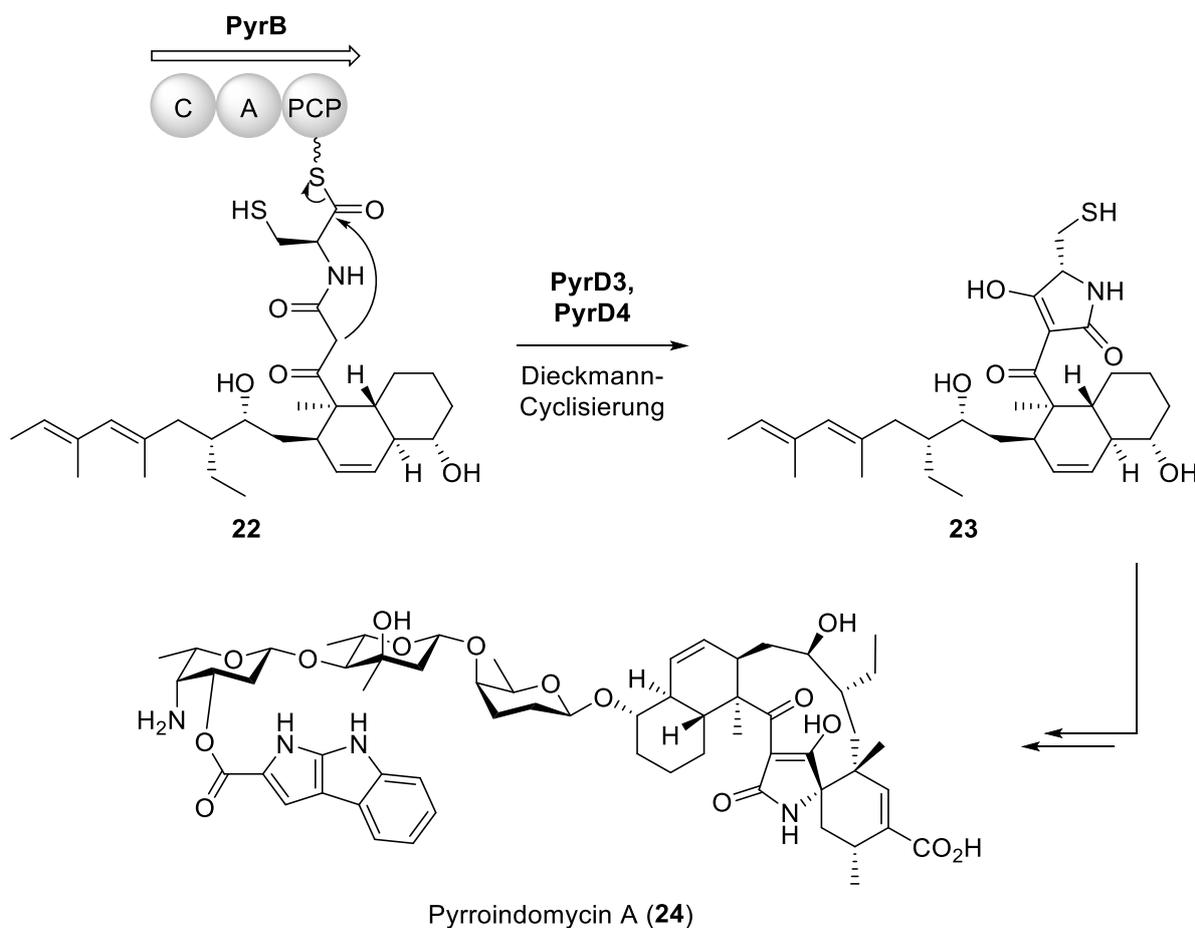
Die dritte Kategorie repräsentieren Ketosynthasen. In der Biosynthese von Tenuazonsäure (**21**, Schema 5) ist die KS essentiell, um die DIECKMANN-Cyclisierung einzuleiten. Zunächst wird *N*-Acetoacetyl-L-Ile **20** von der PCP-Domäne auf Cys¹⁷⁹ übertragen und durch eine Thioester-Bindung kovalent an der KS gebunden. Das Substrat wird innerhalb der KS durch eine Wasserstoffbrückenbindung zu Ser³²⁴ richtig positioniert, was die Deprotonierung an der Methylenheit des β-Ketoamids durch His³²² erleichtert. Nucleophiler Angriff am Carbonyl-Kohlenstoff des Thioesters resultiert im Ringschluss und liefert schließlich **21**.^{19,23}



Schema 5. Tenuazonsäure (**21**) wird via DIECKMANN-Cyclisierung mittels einer KS-Domäne synthetisiert.

2.2.4 Freie Enzyme

Neben den in PKS/NRPS-Hybridproteinen befindlichen DIECKMANN-Cyclasen, Thioesterasen und Ketosynthasen, existieren auch freie Enzyme, die den Tetramsäure-Ringschluss katalysieren können. In der Biosynthese von Pyrroindomycin A (**24**, Schema 6) wird das Polyketid-Grundgerüst via Typ I PKS aufgebaut, das zu einem *trans*-Dekalin-System cyclisiert und auf die PCP-Domäne der NRPS PyrB übertragen wird. Die DIECKMANN-Cyclisierung wird ausgehend vom PCP-gebundenen Cysteinyl-Thioester **22** zur Tetramsäure **23** durch zwei freie Enzyme induziert: Sowohl das Pyruvat / die 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase PyrD3, als auch die α/β -Hydrolase PyrD4 sind jeweils am Cyclisierungsschritt sowie am Abspaltungsprozess beteiligt. PyrD4 enthält eine Ser-Asp-His-Triade und ist in ihrer Funktionsweise den Triaden der voran beschriebenen Domänen ähnlich. Zwar können PyrD3 und PyrD4 unabhängig voneinander eine DIECKMANN-Cyclisierung einleiten, jedoch führt eine Deletion von einem der beiden Enzyme zu einer signifikanten Titer-Reduktion und damit zu einer verringerten Produktion von Pyrroindomycinen.^{19,24,25}

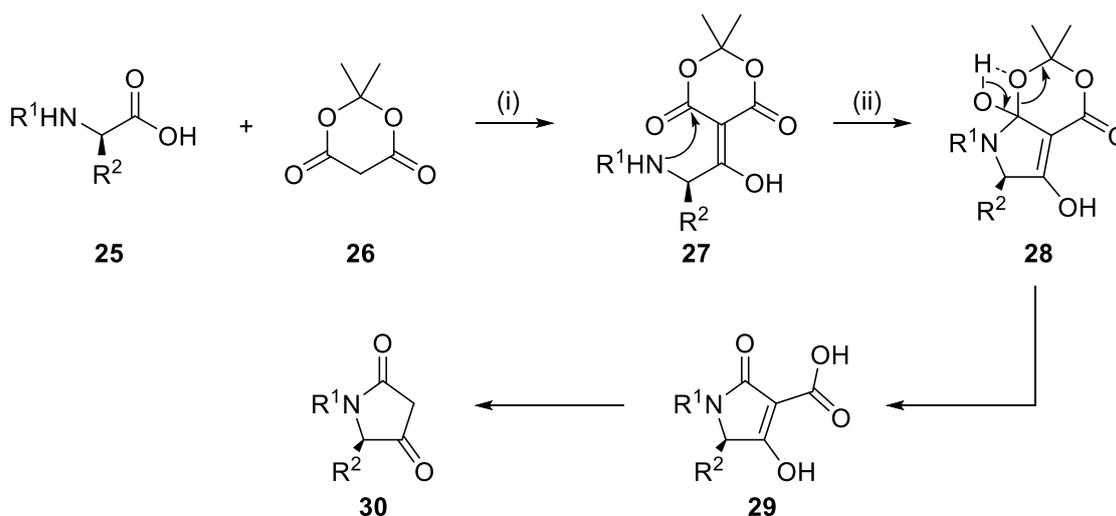


Schema 6. Die beiden freien Enzyme PyrD3 und PyrD4 sind bei der Biosynthese von Pyrroindomycin A (**24**) am Tetramsäure-Ringschluss beteiligt.

2.3 Chemische Darstellung von Tetramsäuren

2.3.1 Synthese von Tetramsäuren nach JOUIN *et al.*

Eine Methode um Tetramsäuren herzustellen wurde von JOUIN *et al.* entwickelt. Eine *N*-substituierte, α -chirale Aminosäure **25** (Schema 7) wird mit DMAP und Meldrumsäure (**26**) vorgelegt. Nach Zugabe von IPCF wird **25** zu einem intermediären Anhydrid aktiviert, das anschließend von Meldrumsäure angegriffen wird und zum Meldrumsäure-Addukt **27** führt. Die Nutzung von IPCF hat den Vorteil, dass es im Gegensatz zu anderen Anhydriden oder Acylchlorid das Stereozentrum nicht racemisiert und gegenüber DCC oder klassischen Chloroformiaten höhere Ausbeuten liefert. Anschließend wird **27** erhitzt, wodurch die Cyclisierung induziert wird. Es wird ein Ringschluss über einen nucleophilen Angriff der Aminogruppe an einem der beiden Carbonylkohlenstoffe vermutet. Der instabile Halbacetal-Monoester **28** zerfällt unter Hitzeeinwirkung in Aceton und die 3-Carboxyltetramsäure **29**. Diese β -Ketosäure decarboxyliert sofort danach zur Tetramsäure **30**.²⁶

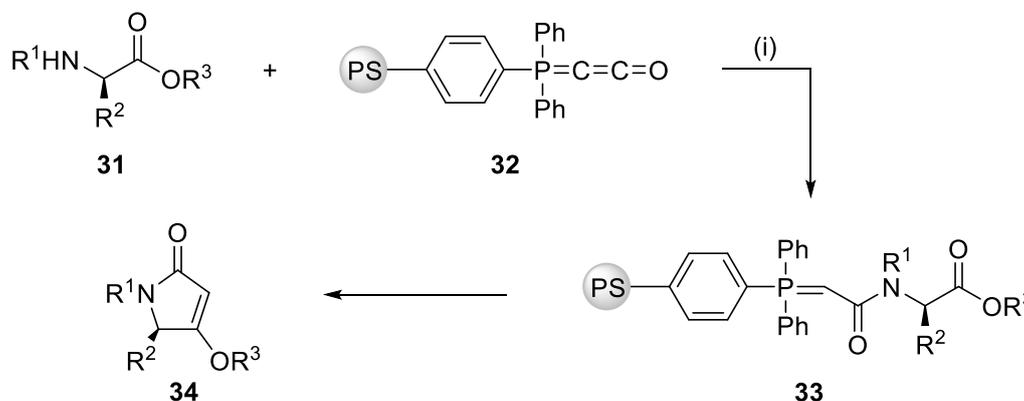


Schema 7. Synthese einer Tetramsäure **30** ausgehend von einer α -Aminosäure **25** und Meldrumsäure (**26**).
 Reagenzien und Bedingungen: (i) DMAP, CH_2Cl_2 , dann IPCF, $-5\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) EtOAc, Δ .

2.3.2 Synthese von Tetramaten nach SCHOBERT *et al.*

SCHOBERT *et al.* haben die Synthese von Tetramaten via immobilisiertem Ketenylidetriphenylphosphoran etabliert. Hierzu wird ein *N*-substituierter α -Aminoester **31** (Schema 8) mit dem an einem Polystyrol-Harz-gebundenem Ph_3PCCO (**32**) unter thermischen oder Mikrowellen-Bedingungen erhitzt. **31** addiert am Carbonylkohlenstoff und führt zum Amid **33**, welches durch weitere Energiezufuhr über eine intramolekulare WITTIG-Reaktion im Tetra-

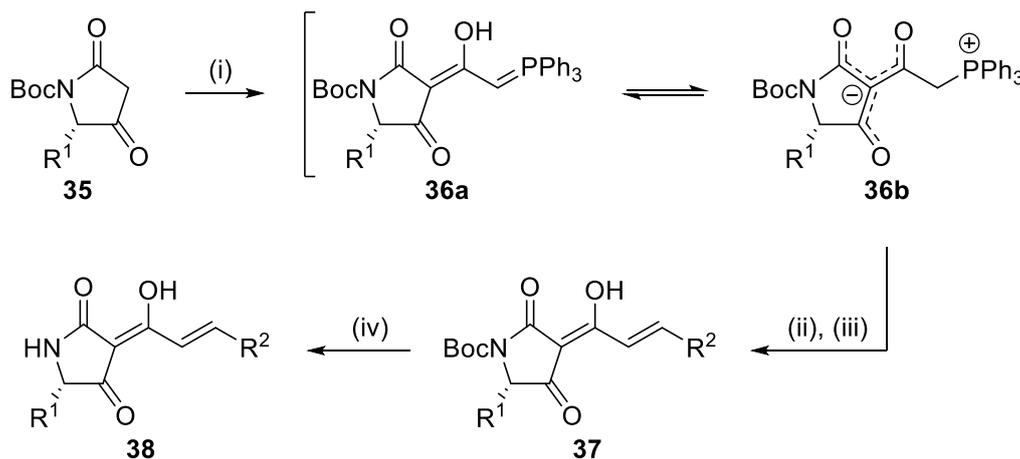
mat **34** resultiert. Immobilisiertes wie auch freies Ph_3PCCO zeigen das gleiche, mannigfaltige Reaktionsverhalten unter fast identischen Reaktionsbedingungen. Die polymergebundene Form unterdrückt jedoch baseninduzierte Racemisierung an C-5 und erleichtert zudem die Abtrennung des nun am Harz gebundenen Phosphinoxids.²⁷



Schema 8. Ein Tetramat **34** kann über immobilisiertes Ketenyldetriphenylphosphoran (**32**) ausgehend von einem α -Aminoester **31** hergestellt werden.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) THF, Δ .

2.3.3 Synthese von 3-Enoyltetramsäuren nach SCHOBERT *et al.*

Das im vorangehenden Kapitel erwähnte Ph_3PCCO lässt sich nicht nur für die Synthese von Tetramaten verwenden. SCHOBERT *et al.* zeigen, dass eine Reaktion einer *N*-Boc-geschützten Tetramsäure **35** (Schema 9) mit Ketenyldetriphenylphosphoran regioselektiv zum Tetramsäure-Acylylen **36a** bzw. Acylylid **36b** führt. Dieses eignet sich als Ausgangsverbindung für WITTIG-Alkenylierungen. Nach Deprotonierung mit $\text{KO}t\text{Bu}$ wird ein Aldehyd R^2CHO zugegeben, um das (*E*)-Olefin **37** zu erhalten. Finale Boc-Entschützung mit TFA liefert die 3-Enoyltetramsäure **38**. Diese Methode gelingt nicht nur mit *N*-Boc-geschützten Tetramsäuren, auch *N*-Alkyl- und selbst *N*-unsubstituierte Derivate sind möglich. Die Reaktionsbedingungen sind mild genug, sodass die Konfiguration an C-5 erhalten bleibt. Nicht zuletzt ist auch eine katalytische Hydrogenolyse nach der WITTIG-Reaktion möglich, die die generierte Doppelbindung reduziert, jedoch nicht auf die formale C=C-Bindung an C-3 wirkt. Dieses Charakteristikum macht damit auch 3-Acyltetramsäuren mit Alkylresten zugänglich.²⁸

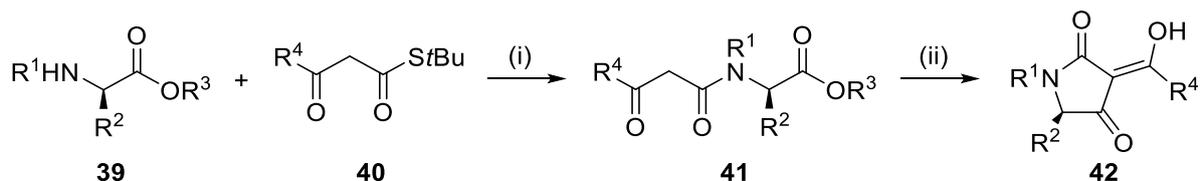


Schema 9. Eine *N*-Boc-geschützte Tetramsäure **35** kann über das Acylylen/Acylylid **36a/b** zur 3-Enoyltetramsäure **38** umgesetzt werden.

Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO , THF, Δ ; (ii) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, Δ ; (iii) R^2CHO , THF, Δ ; (iv) TFA, CH_2Cl_2 .

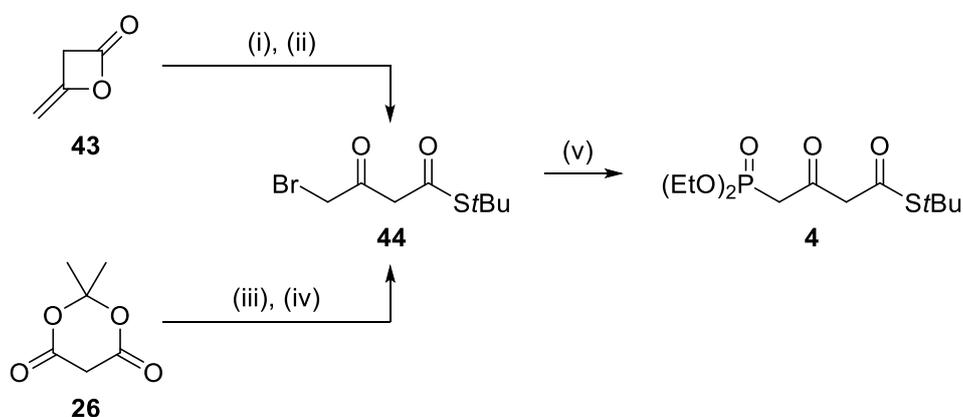
2.3.4 Synthese von 3-Acyltetramsäuren nach LEY *et al.*

3-Acyltetramsäuren werden am häufigsten über eine β -Ketoamid-Variante mit nachfolgender DIECKMANN-Cyclisierung hergestellt. LEY *et al.* entwickelten eine Methode, in der ein *N*-substituierter α -Aminoester **39** (Schema 10) und ein β -Ketothioester **40** in Anwesenheit thiophiler Salze, wie Silbertrifluoracetat, zum β -Ketoamid **41** aminolysiert werden kann. Diese Methode ist mild, tolerant gegenüber einer Vielzahl an funktionellen Gruppen und geht mit guten Ausbeuten einher. Sie verläuft ohne Racemisierung optisch reiner Verbindungen wie chiraler Aminosäuren und funktioniert darüber hinaus auch mit elektronenarmen Aminen wie 2-Aminopyridin, Pyrrolidinon oder *o*-Nitroanillin. Abschließend wird **41** mit einer Base versetzt, um den Ringschluss im Rahmen einer DIECKMANN-Cyclisierung zur 3-Acyltetramsäure **42** einzuleiten. Starke Basen wie NaOMe oder *t*BuOK finden häufig Anwendung, bergen jedoch die Gefahr, bei längerer Reaktionszeit und höherer Temperatur das Stereozentrum an C-5 zu racemisieren. Eine milde und zugleich effektive Alternative bietet TBAF, das weniger basisch ist und den Ringschluss bei RT und kurzen Reaktionszeiten erlaubt. Im Allgemeinen läuft die DIECKMANN-Cyclisierung an β -Ketoamiden erfolgreicher ab, wenn diese *N*-substituiert sind und einen oder besser zwei Reste an C-5 tragen.²⁹



Schema 10. Ein α -Aminoester **39** wird zum β -Ketoamid **41** umgesetzt, das unter basischen Bedingungen zur 3-Acetyltetramsäure **42** cyclisiert.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) F_3CCO_2Ag , THF, RT; (ii) TBAF, RT.

Zudem wurde von LEY *et al.* das HWE-Reagenz *tert*-Butyl-4-diethylphosphono-3-oxobutanthioester (**4**, Schema 11) etabliert, das ausgehend vom Bromthioester **44** via nucleophiler Substitution mit Natriumdiethylphosphit erhalten werden kann. **44** kann wiederum auf zwei Wegen synthetisiert werden: Entweder wird Diketen (**43**) bromiert und mit *tert*-Butylthiol umgesetzt oder Meldrumsäure (**26**) wird mit Bromacetyl bromid acyliert und decarboxyliert nach Zugabe von *tert*-Butylthiol zu **44**.³⁰ Das Phosponat **4** eignet sich für eine Reihe von HWE-Olefinierungen mit aliphatischen, aromatischen oder mehrfach ungesättigten Aldehyden und kann im Anschluss mit Aminen zu den entsprechenden β -Ketoamiden gekuppelt werden.²⁹

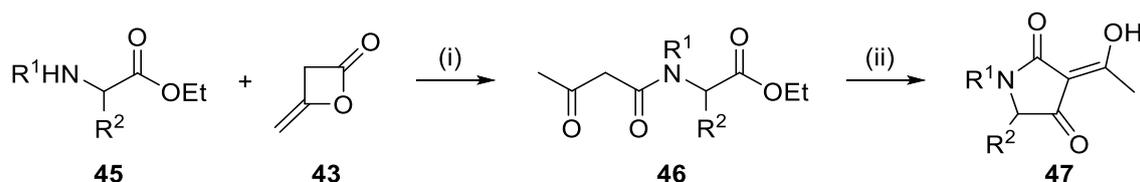


Schema 11. Das Phosponat **4** wird ausgehend vom Bromthioester **44** erhalten, das wiederum über Diketen (**43**) oder Meldrumsäure (**26**) hergestellt werden kann.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) Br_2 , CCl_4 ; (ii) *t*BuSH, CH_2Cl_2 ; (iii) $BrCOCH_2Br$, py; (iv) *t*BuSH, PhH; (v) $NaPO(OEt)_2$, THF.

2.3.5 Synthese von 3-Acetyltetramsäuren nach LACEY *et al.*

Ein Protokoll nach LACEY *et al.* beschreibt die Reaktion eines Aminosäureethylesters **45** (Schema 12) und Diketen (**43**). Nucleophiler Angriff der Aminofunktion am Carbonylkohlen-

stoff von **43** öffnet das Lacton und führt zum β -Ketoamid **46**. Nach Zugabe von NaOMe wird eine 3-Acyltetramsäure **47** erhalten. Diese Methodik wurde lediglich mit einem racemischen R^2 -Substituenten (Methyl) getestet und erlaubt darüber hinaus nur die Synthese von Tetramsäuren, die an ihrer Acylfunktion eine Methylgruppe tragen. Dieser geringen Substratvariabilität liegt neben der strukturellen Beschaffenheit vermutlich die hohe Reaktivität des Diketens zugrunde.³¹

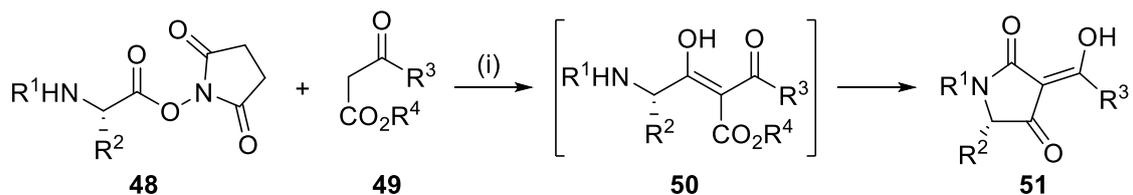


Schema 12. Eine 3-Acyltetramsäure **47** wird ausgehend von einem Aminosäureethylester **45** und Diketen (**43**) hergestellt.

Reagenzien und Bedingungen: (i) EtOH, $<5\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) NaOMe, MeOH, PhH, Δ .

2.3.6 Eintopfsynthesen von 3-Acyltetramsäuren und 3-Alkoxy-carbonyltetramsäuren nach IGGLESSI-MARKOPOULOU *et al.*

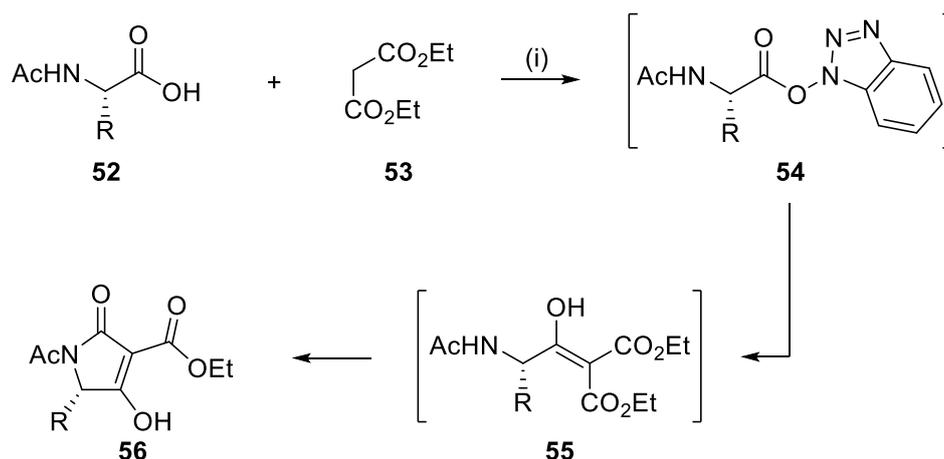
IGGLESSI-MARKOPOULOU *et al.* stellten Eintopfsynthesen zur Herstellung von 3-Acyltetramsäuren und 3-Alkoxy-carbonyltetramsäuren vor. Für die erste Eintopfsynthese wird der N' -Hydroxysuccinimidester einer N -Boc- oder N -Cbz-geschützten α -Aminosäure **48** (Schema 13) mit einer aktiven Methylen-Spezies **49** versetzt. NaH abstrahiert ein Proton der Methylen-einheit und greift nun den Succinimidester an. Die intermediäre Acylverbindung **50** reagiert weiter und cyclisiert *in situ* zur Tetramsäure **51**. Je nach R^3 von **49** wird entweder eine 3-Acyltetramsäure ($R^3 = \text{Alkyl}$) oder eine 3-Alkoxy-carbonyltetramsäure ($R^3 = O\text{-Alkyl}$) erhalten. N' -Hydroxysuccinimidester sind synthetisch leicht zugänglich und bergen den Vorteil, dass das entstehende Nebenprodukt wasserlöslich und damit durch wässrige Aufarbeitung einfach abgetrennt werden kann.³²



Schema 13. Eintopfsynthese eines Hydroxysuccinimidesters **48** und einer Methylen-Spezies **49**, die in Gegenwart von NaH zur Tetramsäure **51** reagieren.

Reagenzien und Bedingungen: (i) NaH, PhH, RT.

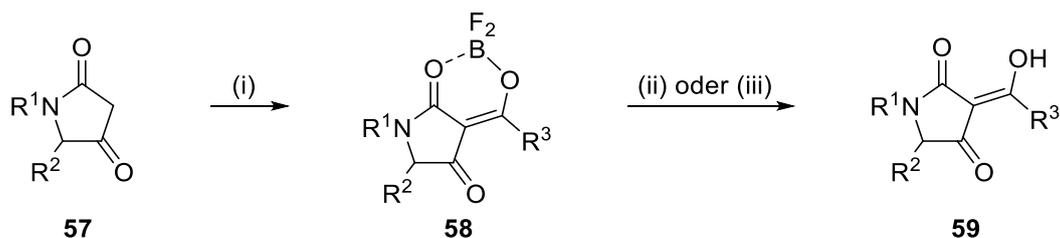
Die zweite Eintopfsynthese beinhaltet die Reaktion zwischen einer *N*-acylierten α -Aminosäure **52** (Schema 14), Diethylmalonat (**53**), HOBT und DCC in Gegenwart von NaH. Analog zum *N'*-Hydroxysuccinimidester der ersten Eintopfsynthese, dienen hier HOBT und DCC der Aktivierung der Aminosäure. Diese aus der Peptidchemie bekannten Kupplungsreagenzien liefern den intermediären *N'*-Hydroxybenzotriazolester **54**, der vom Diethylmalonat-Anion angegriffen wird und zunächst im Acyl-Zwischenprodukt **55** resultiert. Dieses cyclisiert schließlich durch Angriff der Aminofunktion zur 3-Ethoxycarbonyltetramsäure **56**.³³



Schema 14. Eine α -Aminosäure **52** reagiert mit Diethylmalonat (**53**) zur 3-Ethoxycarbonyltetramsäure **56**.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) HOBT, DCC, NaH, THF.

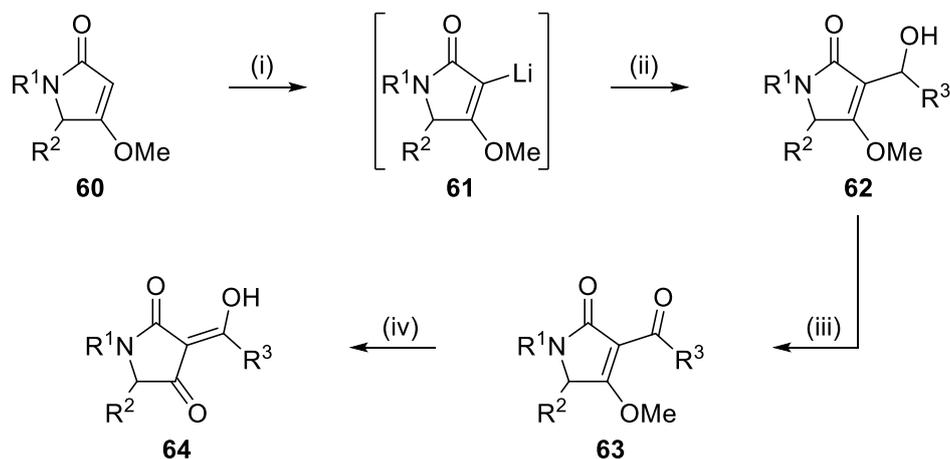
2.3.7 3-Acylierung von Tetramsäuren und Tetramaten nach JONES *et al.*

JONES *et al.* entwickelten zwei 3-Acylierungs-Verfahren. In der ersten Variante wird ausgehend von einer Tetramsäure **57** (Schema 15) und einem Acylchlorid R³COCl in BF₃·Et₂O der isolierbare Bordifluorid-Komplex **58** hergestellt. Nach regulärer, basischer Aufarbeitung kann der Komplex wieder aufgelöst werden und die 3-Acyltetramsäure **59** wird erhalten. Allerdings wurde festgestellt, dass diese Art von Aufarbeitung in einigen Fällen mit niedrigen Ausbeuten einhergeht. Alternativ wurde eine nicht-basische Aufarbeitung durchgeführt, indem **58** als stabiler Komplex durch Zugabe von Wasser und Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel isoliert und über Säulenchromatographie gereinigt wurde. Wird diese Verbindung in Methanol unter Rückfluss erhitzt, zersetzt sich auch hier der Komplex und resultiert ebenfalls in der 3-Acyltetramsäure **59** mit guten Ausbeuten.³⁴



Schema 15. Eine Tetramsäure **57** wird zur 3-Acetyltetramsäure **59** funktionalisiert.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, R^3COCl , $75\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) 5% NaOH_{aq} , dann konz. HCl ; (iii) MeOH , Δ .

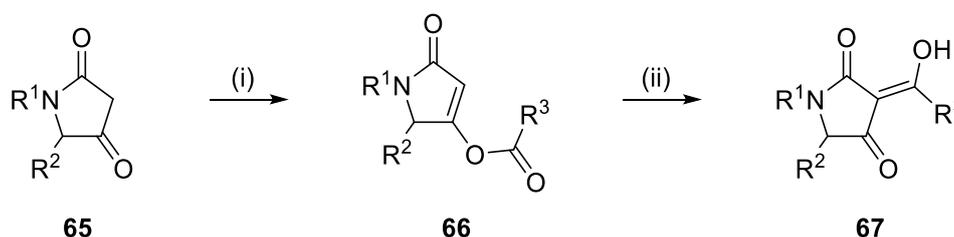
Die zweite Variante geht von einem Tetramat **60** (Schema 16) aus, das mit $n\text{-BuLi}$ zu **61** lithiiert wird. Zugabe eines Aldehyds R^3CHO liefert das instabile Hydroxy-Addukt **62**, das im Anschluss mittels Braunstein zum Keton **63** oxidiert wird. Zuletzt wird dieses Tetramat durch wässrige Natronlauge in die 3-Acetyltetramsäure **64** überführt.³⁵ Für die Bildung einer Vinyl-Lithium-Spezies **61** mit $n\text{-BuLi}$ sind Substituenten an $N\text{-1}$ und $C\text{-5}$ notwendig. Letzteres benötigt entweder einen sterisch anspruchsvollen oder besser zwei Substituenten, da andernfalls Dienolate bzw. Pyrrol-Derivate entstehen. Erst durch vollständige Substitution werden diese kinetisch sowie thermodynamisch begünstigten Produkte vermieden und $C\text{-3}$ wird für die Wasserstoff-Abstraktion und Lithiierung zugänglich.³⁶



Schema 16. Das Tetramat **60** wird über ein Vinyl-Lithium-Intermediat **61** zur Tetramsäure **64** 3-acyliert.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) $n\text{-BuLi}$, THF , $-80\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) R^3CHO , $-80\text{ }^\circ\text{C}$; (iii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT ; (iv) 1 M NaOH_{aq} , RT .

2.3.8 3-Acylierung von Tetramsäuren nach YOSHII *et al.*

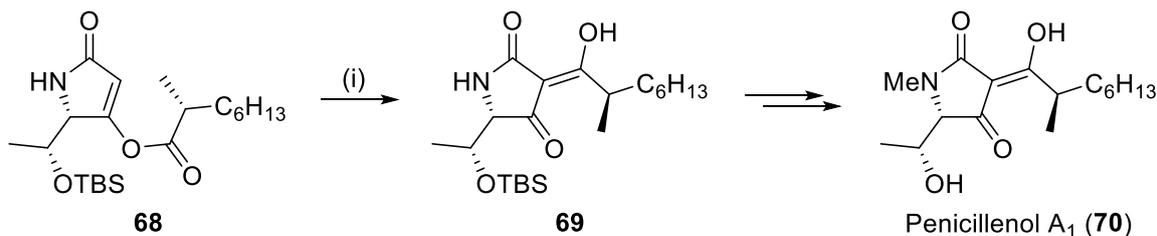
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren wurde von YOSHII *et al.* beschrieben. Die baseninduzierte Acylierung einer Tetramsäure **65** (Schema 17) mit einer Carbonsäure, DCC und DMAP resultiert im kinetisch bevorzugten 4-*O*-Acyltetramat **66**. Durch Zugabe von NEt_3 wird eine Umlagerung induziert, die zur gewünschten 3-Acyltetramsäure **67** führt. Diese Technik erlaubt die Verwendung sowohl *N*-substituierter als auch *N*-unsubstituierter Tetramsäuren und toleriert Carbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkylresten, benzylicischen Substituenten oder konjugierten Doppelbindungen.³⁷



Schema 17. 3-Acylierung einer Tetramsäure **65** über eine Umlagerung des 4-*O*-Acyltetramats **66**.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT; (ii) NEt_3 , RT.

2.3.9 3-Acylierung von Tetramsäuren nach YODA *et al.*

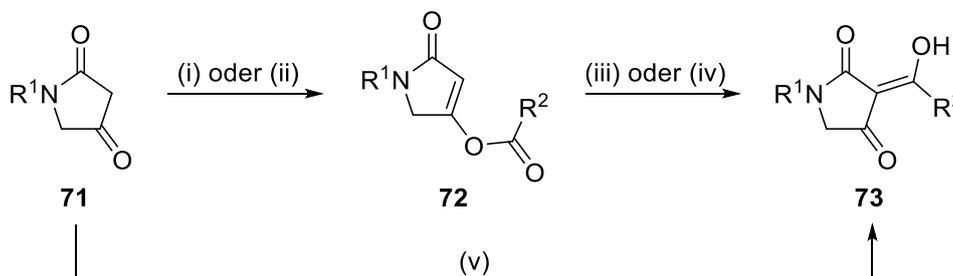
YOSHII's Methode wurde von YODA *et al.* in der Totalsynthese von Penicillenol A₁ (**70**, Schema 18) verwendet und zugleich verbessert. Zunächst wurde das 4-*O*-Acyltetramat **68** synthetisiert und in Analogie zu YOSHII's Protokoll mit NEt_3 versetzt, was das *C*-3-Umlagerungsprodukt **69** jedoch nur in Spuren lieferte. YODA mutmaßte eine zu große sterische Hinderung der α -Methylgruppe der Carbonsäure und testete die Zugabe von CaCl_2 und DMAP. Es stellte sich heraus, dass CaCl_2 die Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute maßgeblich erhöht, DMAP für die Umlagerung notwendig ist und gleichzeitig NEt_3 ersetzen kann.³⁸ Auch die Verwendung von NaI erweist sich als geeignetes Additiv, um solche Umlagerungen zu katalysieren. Es wird angenommen, dass die *in situ* generierten Ionenpaare nach dem C-O-Bindungsbruch durch Chelatisierung des Metallkations zwischen den beiden Carbonylsauerstoffen stabilisiert werden und damit die Rekombination bzw. Umlagerung erleichtert wird. Nicht zuletzt wird durch den Einsatz solcher Metallsalze auch die Gefahr einer Epimerisierung an *C*-5 verringert, die bei längeren Reaktionszeiten im basischen Milieu auftreten kann.³⁹



Schema 18. Penicillenol A₁ (**70**) wurde über eine 4-*O*-Acyl-Zwischenstufe **68** synthetisiert.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) DMAP, CaCl₂, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 75%.

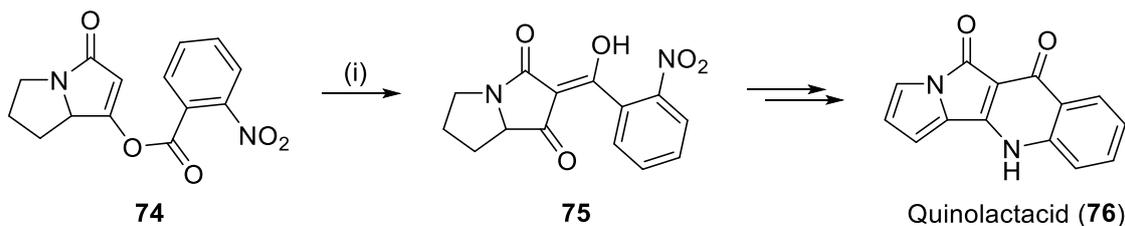
2.3.10 3-Acylierung von Tetramsäuren nach MOLONEY *et al.*

MOLONEY *et al.* beschäftigten sich ebenfalls mit der 3-Acylierung von *C*-5-unsubstituierten Tetramsäuren **71** (Schema 19). Ähnlich wie YOSHII *et al.* wurden Carbonsäuren oder Carbonsäurechloride, DCC und DMAP verwendet. MOLONEY *et al.* beobachteten eine 4-*O*-Acylierung zu **72** bei Reaktionen mit Carbonsäurechloriden oder mit Carbonsäuren bei Verwendung katalytischer Mengen von DMAP, während eine direkte 3-Acylierung zu **73** mit Carbonsäuren und stöchiometrischen Einwaagen von DMAP eintrat.⁴⁰



Schema 19. Eine *C*-5-unsubstituierte Tetramsäure **71** kann zur 3-Acyltetramsäure **73** entweder über ein 4-*O*-Acyltetramat **72** oder auf direktem Wege umgesetzt werden.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) R²CO₂H, DCC, DMAP (0.10 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT; (ii) R²COCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT; (iii) Acetoncyanhydrin, NEt₃, MeCN, RT; (v) DMAP (1.30 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT; (iv) R²CO₂H, DCC, DMAP (1.30 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT.

Um ausgehend von **72** die angestrebte 3-Acyltetramsäure **73** zu erhalten, wurde eine Variante der Umlagerung untersucht, die einige Jahre zuvor in der Totalsynthese von Quinolactacid (**76**, Schema 20) nach USUI *et al.* erstmals auftauchte: Ein Prolin-abgeleitetes Tetramat **74** wird hierbei mit Acetoncyanhydrin und NEt₃ zur Tetramsäure **75** umgelagert.⁴¹



Schema 20. In der Totalsynthese von Quinolactacid (**76**) wird das Tetramat **74** zur 3-Acetyltetramsäure **75** umgelagert.

Reagenzien und Bedingungen: (i) Acetoncyanhydrin, NEt_3 , MeCN, RT, 2 h, quant.

Beide Acylierungsmöglichkeiten sowie die Umlagerung sind stark vom Carbonsäure-Rest R^2 abhängig und weniger vom Stickstoff-Substituenten R^1 . Eine DMAP-katalysierte 4-O-Acylierung funktioniert mit einer aromatischen oder α -olefinischen Carbonsäuren besser (40-75%), als mit linearen (15-25%) oder cyclischen Alkylresten (25-55%). Wird dagegen ein Säurechlorid verwendet, so können mit aromatischen, α -olefinischen, linear/verzweigt gesättigten oder sterisch anspruchsvollen Adamantyl-Resten hohe Ausbeuten (70-95%) erzielt werden. Die nun erhaltenen 4-O-Acetyltetramate können in Gegenwart von Acetoncyanhydrin und NEt_3 umgelagert werden, was für aromatische und linear/cyclisch gesättigte Carbonsäure-Reste gut funktioniert (60-80%). Reste mit hohen sterischen Einflüssen wie Adamantyl- oder α -Olefin-Substituenten führen jedoch zu Zersetzung. Wird die Umlagerung mit DMAP induziert, wird eine Ausbeute für ein Decanoyl-Derivat von 91% erreicht, während ein Phenyl-Rest in Zersetzung resultiert. Schließlich bleibt die Möglichkeit einer direkten 3-Acylierung mit stöchiometrischen Mengen von DMAP; sie erreicht mit linearen Alkylcarbonsäuren Ausbeuten von 76-94%. β -verzweigte Alkylketten, β -Olefine oder terminale Olefine liefern ebenfalls gute Ausbeuten (57-77%), während α -verzweigte Alkylketten, α -olefinische oder aromatische Reste keine Reaktion zeigen.⁴⁰

2.4 Glykosylierte Tetramsäuren

Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Tetramsäure-Klassen, angefangen von Oligoenoyl- oder Decalinoyl-Derivaten, über makrocyclische Strukturen bis hin zu peptidischen Tetramsäuren.⁸ Eine Unterklasse wird dabei von den glykosylierten Tetramsäuren repräsentiert, die sich weiter in zwei Kategorien einteilen lassen: Sie tragen entweder am 3-Acyl-Rest eine terminale Zucker-Einheit oder sie sind im Tetramsäurekern *N*-glykosyliert.

2.4.1 Ancorinoside

OHTA *et al.* isolierten Ancorinosid A (**77**, Abbildung 3) aus dem Meeresschwamm *Ancorina sp.* im Jahre 1997 als freie Tetransäure und vier Jahre später auch als Mg-Salz. Beide Formen sind in der Lage, die Blastulation von Seesternen zu inhibieren.^{10,11} 2001 wurden von der Arbeitsgruppe FUSETANI *et al.* drei weitere Ancorinoside B-D (**6**, **7**, **78**) aus *Penares sollasi* isoliert, die Matrix-Metalloproteinasen des Membrantyps 1 inhibieren können.¹² Die Verbindungen dieser Stoffklasse tragen ein Diglykosid, das über eine Seitenkette mit der Tetramsäure verknüpft ist. Die Diglykosid-Einheit besteht entweder aus Glucose, die β -(1 \rightarrow 4) verknüpft ist mit Galacturonsäure (**77** und **78**) oder aus Galactose, die β -(1 \rightarrow 4) verknüpft ist mit Glucuronsäure (**6** und **7**). Die C₂₂- oder C₂₄-lange Seitenkette kann gesättigt linear, gesättigt verzweigt oder olefinisch sein. Der Tetramsäurekern ist für alle Ancorinoside gleich aufgebaut und besitzt neben einem N-Methyl-Substituenten eine Säurefunktion an C-5.

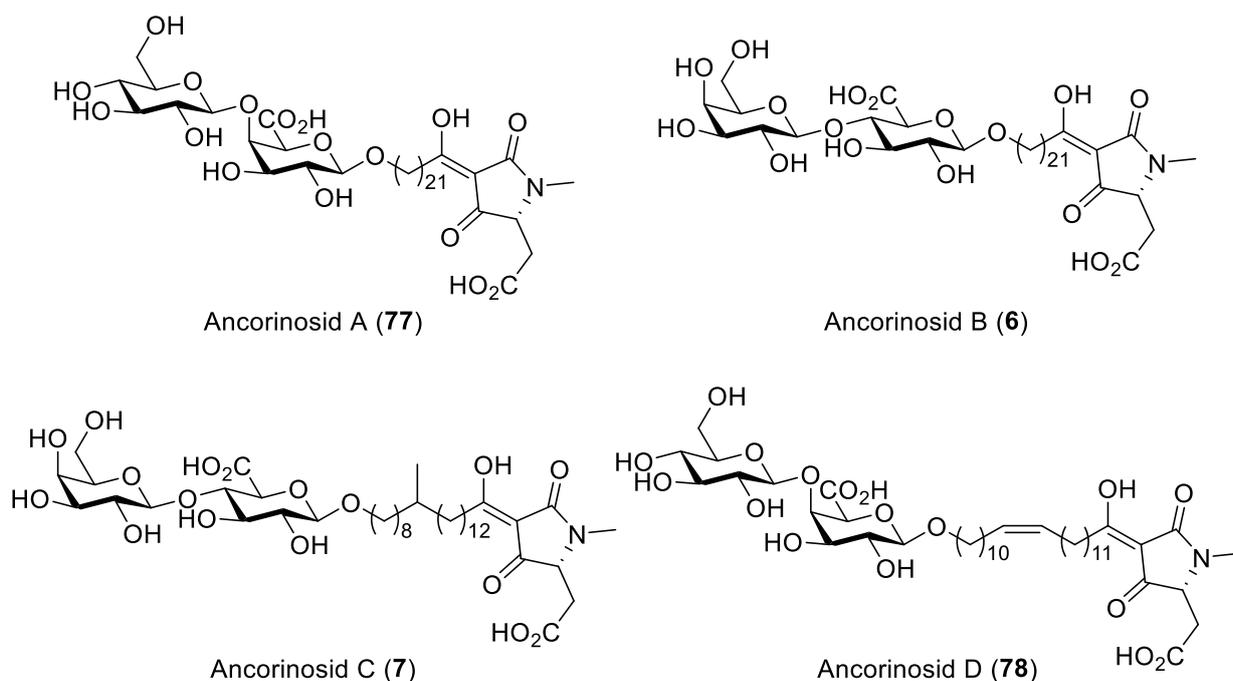
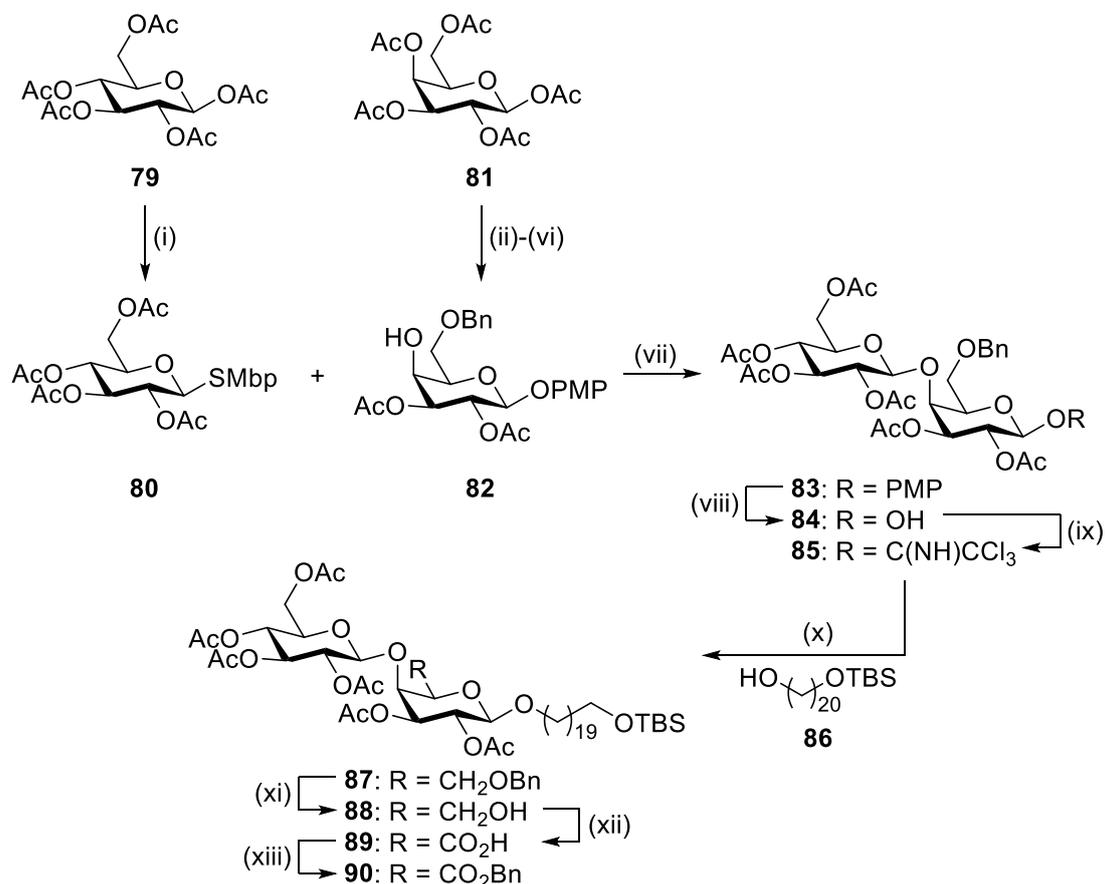


Abbildung 3. Die Ancorinoside A-D (**77**, **6**, **7**, **78**) sind diglykosidische Tetramsäuren.

2017 gelang SCHOBERT *et al.* die Totalsynthese von Ancorinosid A ausgehend von zwei Monosacchariden: Peracetylierte β -D-Glucose **79** (Schema 21) wird zum Thioglykosid-Donor **80** aktiviert und β -D-Galactose-Hexaacetat (**81**) wird über fünf Stufen zum Akzeptor **82** umgesetzt. Eine β -selektive Glykosylierung der beiden Zucker liefert das Disaccharid **83** in 82% Ausbeute. Die anomere Position wird mit CAN entschützt (\rightarrow **84**), zum Trichloracetimi-

dat aktiviert (\rightarrow **85**) und unter den Bedingungen einer SCHMIDT-Glykosylierung mit der mono-TBS-geschützten Seitenkette **86** verknüpft (\rightarrow **87**). Die Benzyl-Gruppe an C-6 wird unter Pd/C-Katalyse abhydriert, der verbleibende Alkohol **88** mit BAIB und TEMPO zur Säure **89** oxidiert und diese schließlich benzylverestert (\rightarrow **90**).¹³

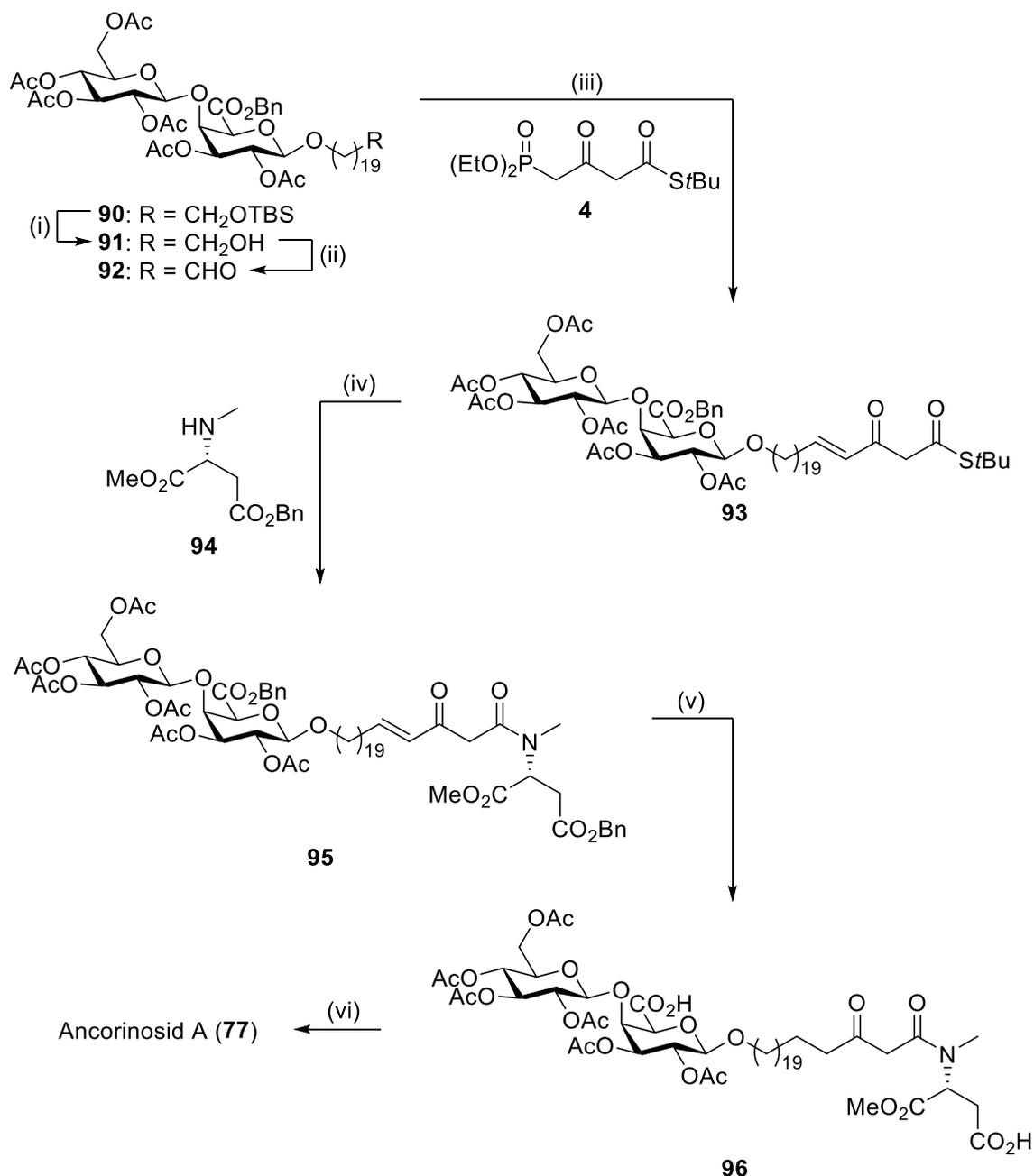


Schema 21. Die Totalsynthese von Ancorinosid A wurde über einen Weg ausgehend von zwei Monosacchariden etabliert.

Reagenzien und Bedingungen: (i) MbpSH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0 °C \rightarrow RT, 16 h, 92%; (ii) PMPOH, NEt₃, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0 °C \rightarrow RT, 16 h, 98%; (iii) NaOMe, MeOH, RT, 15 min, 96%; (iv) PhCH(OMe)₂, *p*TsOH, MeCN, RT, 1 h, 91%; (v) py, Ac₂O, RT, 16 h, 91%; (vi) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, 0 °C \rightarrow RT, 3 h, 77%; (vii) NIS, TfOH, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -78 °C \rightarrow 0 °C, 3 h, 82%; (viii) CAN, AcMe/H₂O (3:1), RT, 30 min, 73%; (ix) K₂CO₃, Cl₃CCN, 0 °C \rightarrow RT, 16 h, 77%; (x) **86**, MS 4 Å, TMSOTf, CH₂Cl₂, -40 °C \rightarrow RT, 16 h, 73%; (xi) Pd/C, H₂, EtOAc, RT, 3.5 h, 99%; (xii) BAIB, TEMPO, CH₂Cl₂/H₂O, RT, 2 h, 97%; (xiii) K₂CO₃, BnBr, DMF, 0 °C \rightarrow RT, 3 h, 93%.

Die TBS-Schutzgruppe des Benzylesters **90** wird im Säuren entfernt (\rightarrow **91**, Schema 22) und der resultierende Alkohol zum Aldehyd **92** oxidiert. Nachfolgend wird LEY's Phosphonat **4** im Rahmen einer HWE-Olefinierung zu **93** gekuppelt. Der D-Asparaginsäure abgeleitete Aminosäure-Baustein **94** wird unter Silber(I)-Katalyse addiert und liefert das β -Ketoamid **95**, das

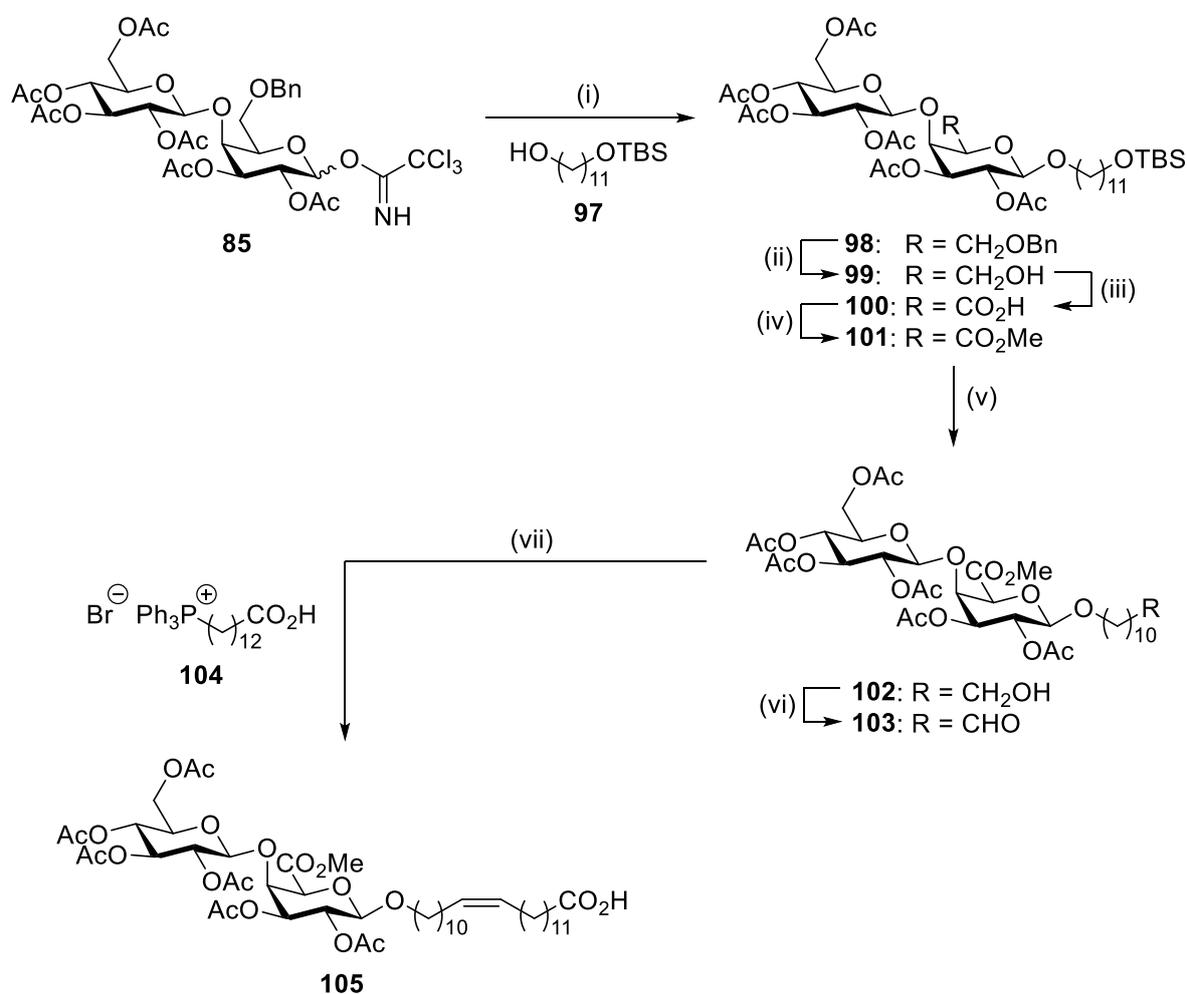
anschließend mit H_2 hydriert wird (\rightarrow **96**). Hierbei werden beide Benzylester zu den entsprechenden Säuren entschützt und gleichzeitig die in der Seitenkette befindliche Doppelbindung zum Alkan reduziert. Durch Zugabe von NaOMe wird global Acetyl-entschützt und der Tetramsäurering über eine DIECKMANN-Cyclisierung geschlossen. Ancorinosid A (**77**) wurde in der längsten linearen Reaktionssequenz über 18 Stufen in 1.6% Ausbeute synthetisiert.¹³



Schema 22. Kupplung des Phosphonats **4** und des Aminosäure-Bausteins **94** liefern das β -Ketoamid **95**, das nach Hydrierung zu Ancorinosid A (**77**) cyclisiert wird.

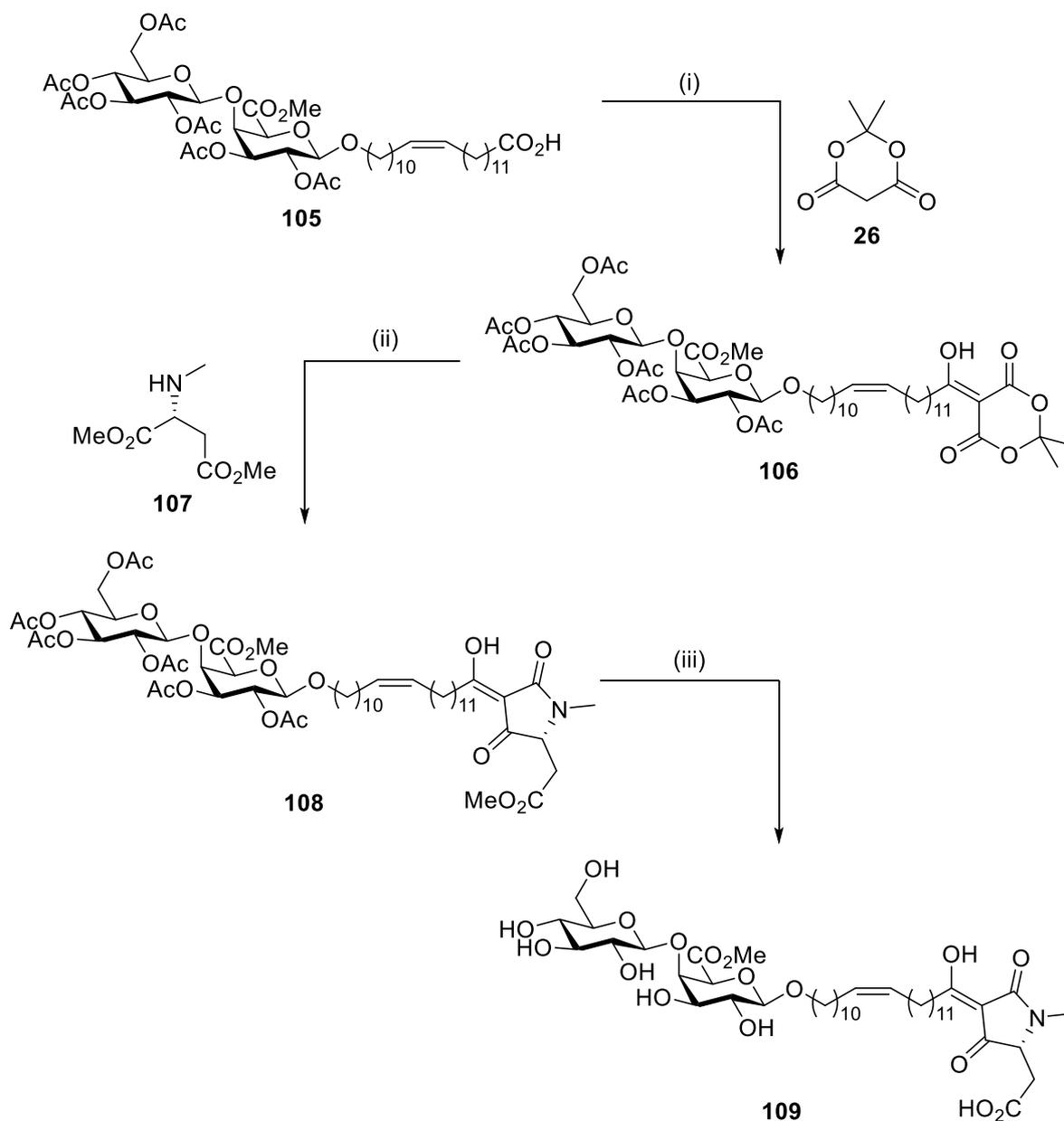
Reagenzien und Bedingungen: (i) AcOH/THF/H₂O (3:1:1), RT, 2.5 h, 92%; (ii) DMP, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 79%; (iii) **4**, NaH, THF, 0 °C, 1 h, dann **92**, THF, RT, 16 h, 45%; (iv) **94**, NEt₃, AgO₂CCF₃, THF, 0 °C, 3 h, 63%; (v) Pd/C, H₂, EtOAc, RT, 8 h, 84%; (vi) NaOMe, MeOH, RT, 1 h, 48%.

Im Jahr 2019 wurde in der gleichen Arbeitsgruppe von SCHOBERT *et al.* der Methylester von Ancorinosid D totalsynthetisch hergestellt. Der einzige Unterschied zwischen Ancorinosid A und D liegt in der Seitenkette, die bei ersterem gesättigt ist und bei letzterem eine Doppelbindung trägt. Daher kann vom Disaccharid-Trichloracetimidat **85** (Schema 23) ausgegangen werden, dessen Darstellung bereits in der Totalsynthese von Ancorinosid A beschrieben wurde. Die Seitenkette **97** wird an den Zucker-Baustein glykosyliert (\rightarrow **98**) und der Benzylether zum freien Alkohol **99** entschützt. Oxidation zur Säure **100** und dessen Veresterung liefern den Methylester **101**. Die terminale Silyl-Schutzgruppe der Seitenkette wird entfernt und der resultierende Alkohol **102** zum Aldehyd **103** oxidiert. Dieser kann mit dem unstabilierten Phosphoniumsalz **104** in einer WITTIG-Reaktion selektiv zum (Z)-Diastereomer **105** olefiniert werden.¹⁴



Schema 23. Das aktivierte Disaccharid **85** wird mit den beiden Seitenketten **97** und **104** gekuppelt.
Reagenzien und Bedingungen: (i) **97**, TMSOTf, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -40 °C \rightarrow 0 °C, 2.5 h, 72%;
 (ii) 5% Pd/C, H₂ (1 bar), EtOAc, RT, 2.5 h, quant.; (iii) BAIB, TEMPO, CH₂Cl₂/H₂O, RT, 1 h, 86%;
 (iv) K₂CO₃, MeI, DMF, 0 °C \rightarrow RT, 2.5 h, 96%; (v) AcOH/THF/H₂O, RT, 2 h, quant.;
 (vi) DMP, CH₂Cl₂, RT, 1 h, quant.; (vii) **104**, NaHMDS, THF, -78 °C \rightarrow RT, 2 h, 58%.

Addition von Meldrumsäure (**26**, Schema 24) liefert das Addukt **106**, das im Anschluss mit dem Aminosäure-Baustein **107** umgesetzt wird. Das System bleibt wider Erwarten nicht beim entsprechenden β -Ketoamid stehen, sondern kondensiert sogleich zur 3-Acyltetramsäure **108**. Abschließend Zugabe von NaOH führt zur globalen Acetyl-Entschützung und Verseifung des Methylesters am Tetramsäurekern (\rightarrow **109**). Die Esterfunktion am Zucker-Baustein bleibt dagegen erhalten und konnte auch nicht durch andere Basen, Enzyme oder längere Reaktionszeiten entfernt werden. Die Totalsynthese beträgt 18 Stufen in der längsten linearen Reaktionssequenz und beläuft sich auf eine Ausbeute von 4.3%.¹⁴

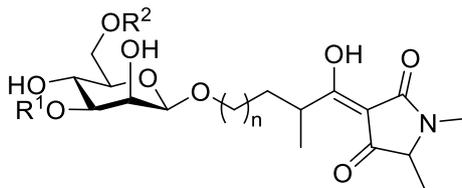


Schema 24. Der Ancorinosid C-Methylester **109** wurde über JOUIN's Meldrumsäure-Methode dargestellt. *Reagenzien und Bedingungen:* (i) **26**, EDC, DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, 68%; (ii) **107**, PhMe, Δ , 4 h, 68%; (iii) NaOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, RT, 30 min, 97%.

2.4.2 Epicoccamide

Epicoccamid A (**110**, Abbildung 4) wurde erstmals 2003 von KÖNIG *et al.* aus *Epicoccum purpurascens* isoliert, einem Pilz aus der Nordsee-Qualle *Aurelia aurita*.⁴² Im Jahre 2007 wurden von HERTWECK *et al.* drei weitere Epicoccamide B-D (**111-113**) gefunden, die aus dem Pilz *Epicoccum sp.* stammen. Das Epicoccamid D induziert Morphogenese und Pigmentbildung auf Oberflächenkulturen des Pilzes *Phoma destructiva*. Darüber hinaus zeigt es cytotoxische Aktivität und antiproliferative Effekte.⁴³

Strukturell bestehen Epicoccamide ähnlich wie Ancorinoside aus drei Bausteinen. Die teils acetylierte Mannose als Monosaccharid ist über eine gesättigt verzweigte Seitenkette mit einer *N*-methylierten Tetramsäure verbunden. Die absolute Konfiguration der beiden Stereozentren wurde für die Epicoccamide A und D aufgeklärt. In der Totalsynthese von Epicoccamid D nach SCHOBERT *et al.* wurde eine (5*S*,7*S*)-Konfiguration festgestellt,⁴⁴ die später in den Totalsynthesen der Epicoccamide A und D nach YAJIMA *et al.* verifiziert wurde.⁴⁵



Epicoccamid A (**110**): $n = 13$; $R^1 = R^2 = H$
 Epicoccamid B (**111**): $n = 13$; $R^1 = Ac$; $R^2 = H$
 Epicoccamid C (**112**): $n = 13$; $R^1 = H$; $R^2 = Ac$
 Epicoccamid D (**113**): $n = 15$; $R^1 = R^2 = H$

Abbildung 4. Die Epicoccamide A-D (**110-113**) bestehen aus einem Zucker-Baustein, einer Fettsäurekette und einem Tetramsäurekern.

2.4.3 Virgineon

Virgineon (**114**, Abbildung 5) wurde von SINGH *et al.* aus dem Saprotrophen *Lachnum Virgineum* isoliert. Es besitzt eine breite, fungizide Aktivität gegen verschiedene *Candida*-Stämme oder *Aspergillus fumigatus*. Die Verbindung besteht aus einer β -Mannose, einer oxygenierten C_{22} -Kette und einer Tyrosin-abgeleiteten 3-Acyltetramsäure. Die Zucker-Einheit ist hierbei wirkessentiell, da das Aglykon keine fungizide Wirkung zeigen konnte.⁴⁶ YAJIMA *et al.* publizierten 2013 die Totalsynthese des Aglykons und konnte dabei die Konfiguration der Stereozentren *C*-2 und *C*-26 bestimmen. Da *C*-7 nur einen geringen Einfluss auf den Drehwert hat, bedarf die Aufklärung dieses Stereozentrum noch weiterer Experimente.⁴⁷

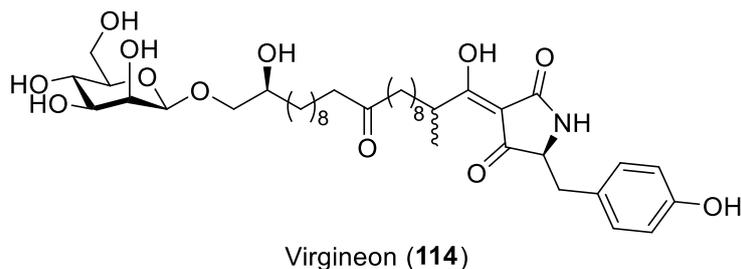


Abbildung 5. Das Virgineon (**114**) ist eine 3-Acyltetramsäure mit einem terminalen Monosaccharid.

2.4.4 Aurantoside

Die ersten Aurantoside A und B (**115**, **116**, Abbildung 6) wurden von FUSETANI *et al.* 1991 aus dem Meeresschwamm *Theonella sp.* isoliert.⁴⁸ Aurantosid C (**117**) wurde acht Jahre später isoliert,⁴⁹ besitzt eine hohe cytotoxische Aktivität gegen Triple-negativen Brustkrebs und ist 35 Mal potenter als Cisplatin.⁵⁰ Im gleichen Jahr folgten die Aurantoside D-F (**118-120**), die neben einer cytotoxischen Wirkung gegen das murine Leukämievirus auch fungizide Eigenschaften aufweisen.⁵¹ In den darauffolgenden Jahren konnten weitere Aurantoside G-J (**121-125**) aufgeklärt werden.^{52,53} Die Cytotoxizität dieser Verbindungsklasse wächst mit der Länge der Polyenkette: So sind die Aurantoside G-I (C₁₈) nicht cytotoxisch, während D und E (C₂₂) eine moderate und F (C₂₄) eine starke cytotoxische Wirkung zeigt.⁵³ Das zuletzt isolierte Aurantosid K (C₁₈) folgt diesem Trend und zeigt damit keine Cytotoxizität, aber dafür eine breite fungizide Aktivität.⁵⁴ Bislang wurde lediglich Aurantosid G von SCHOBERT *et al.* totalsynthetisch hergestellt.⁵⁵

Alle Vertreter dieser Verbindungsklasse bestehen aus einer chlorierten Polyenkette an C-3 des L-Asparagin-abgeleiteten Tetramsäurekerns. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen, glykosylierten Tetramsäuren, die ein terminales Mono- oder Dissaccharid am 3-Acylsubstituenten besitzen, sind Aurantoside N-glykosyliert. Sie tragen am Stickstoff verschiedene Substitutionsmuster, die aus D-Xylose, D-Arabinose, D-Arabinofuranose, 5-Deoxyarabinose und als Mono-, Di- oder Trisaccharid auftreten.

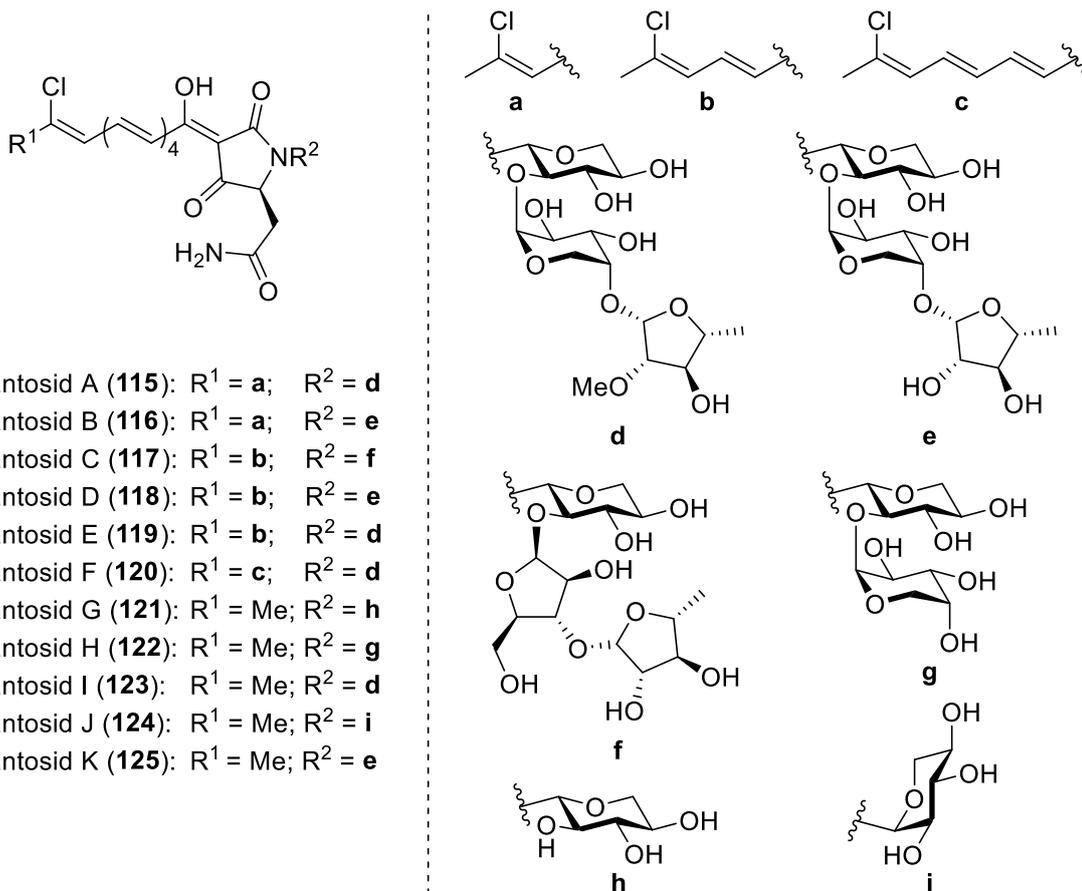
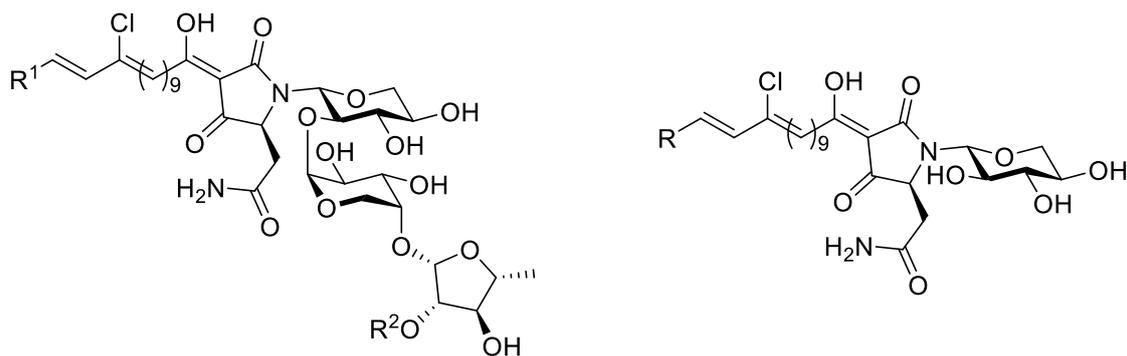


Abbildung 6. Die Aurantioside A-K (**115-125**) tragen verschieden lange, chlorierte Polyenkette **a-c** und unterschiedliche Saccharid-Substituenten **d-i**.

2.4.5 Rubroside

Zu dieser Gruppe der glykosylierten Tetransäuren sind bislang acht Verbindungen bekannt, die 1998 von Fusetani *et al.* aus dem Meeresschwamm *Siliquariaspongia japonica* isoliert wurden. Die Rubroside A-H (**126-133**, Abbildung 7) können intrazelluläre Vakuolen in Ratten-Fibroblasten induzieren. Die Rubroside A, C, D und E wirken cytotoxisch gegen murine Leukämie-Zellen, während die Rubroside A-D und F fungizide Aktivität gegen *Aspergillus fumigatus* zeigen.⁵⁶

Rubroside sind eng verwandt mit den Aurantiosiden. Der Tetransäurering und die Zucker-Substituenten sind gleich, der wesentliche Unterschied ist ein terminaler 4-Chloro-2-methyltetrahydrofuran-Substituent in der Polyenkette. Hervorzuheben ist die *Z*-Doppelbindung der Rubroside B, D und G, da sonst nur *E*-Doppelbindungen in der Seitenkette vorliegen.



Rubrosid A (**126**): $R^1 = \mathbf{a}$; $R^2 = \text{Me}$
 Rubrosid B (**127**): $R^1 = \mathbf{b}$; $R^2 = \text{H}$
 Rubrosid C (**128**): $R^1 = \mathbf{c}$; $R^2 = \text{Me}$
 Rubrosid D (**129**): $R^1 = \mathbf{b}$; $R^2 = \text{Me}$
 Rubrosid E (**130**): $R^1 = \mathbf{d}$; $R^2 = \text{H}$
 Rubrosid F (**131**): $R^1 = \mathbf{d}$; $R^2 = \text{Me}$

Rubrosid G (**132**): $R = \mathbf{b}$
 Rubrosid H (**133**): $R = \mathbf{d}$

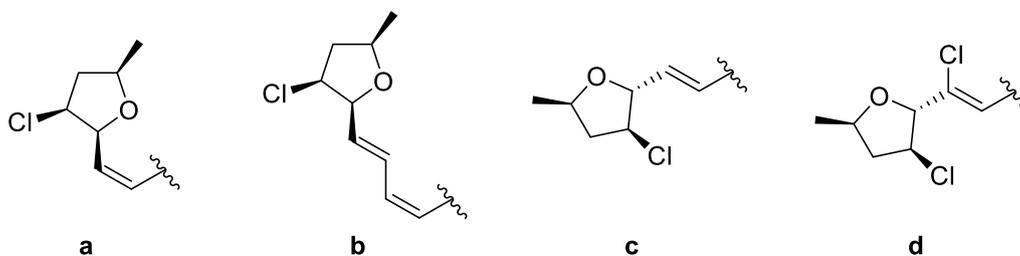


Abbildung 7. Die Rubroside A-H (**126-133**) unterscheiden sich nur in den Resten **a-d** von Aurantosiden.

2.4.6 Streptolydigin

Eine weitere, *N*-glykosylierte Tetramsäure ist Streptolydigin (**134**, Abbildung 8), die von *Streptomyces lydicus* produziert wird und 1956 erstmals isoliert wurde.^{57,58} Streptolydigin wirkt als Inhibitor bakterieller RNA-Polymerase und inhibiert die Initiation, Elongation und Pyrophosphorylierung.⁵⁹⁻⁶¹ Es bindet an eine Stelle, die an das aktive Zentrum der RNA-Polymerase angrenzt und stabilisiert eine Konformation des aktiven Zentrums mit einer geraden Brückenhelix. Diese Stabilisierung führt dazu, dass ein Konformationswechsel zwischen gerader und gebogener Brückenhelix ausbleibt, der für die Funktionsweise der RNA-Polymerase notwendig ist.⁶²

Die Struktur wurde von RINEHART *et al.* aufgeklärt.⁶³⁻⁶⁶ Die Verbindung ist mit *L*-Rhodnose *N*-glykosyliert und trägt einen *N'*-Methylamid-Substituenten an C-5. Die verzweigte 3-Enoylkette besitzt ein terminales, bicyclisches Acetal mit einem Spiro-Epoxid. Ein totalsynthetischer Zugang wurde 2010 von KOZMIN *et al.* vorgestellt.⁶⁷

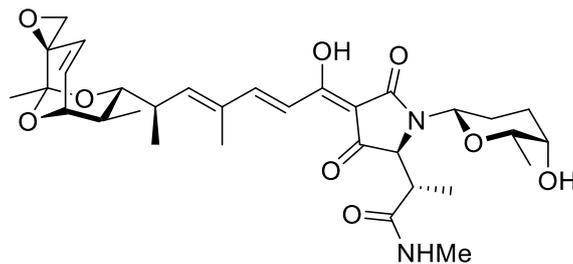
Streptolydigin (**134**)

Abbildung 8. Streptolydigin (**134**) trägt einen *N*-gebundenen Rhodinosyl-Substituenten.

2.4.7 Kibdelomycin und Amycolamicin

SINGH *et al.* klärten 2011 die Struktur von Kibdelomycin (**135**, Abbildung 9) auf, das von *Kibdelosporangium*-Bakterien produziert wird. Es ist ein Breitspektrum-Antibiotikum gegen gram-positive Bakterien und stellt eine neue Klasse bakterieller Typ II Topoisomerasehemmer dar, das bakterielle DNA-Synthese-Enzyme Gyrase und Topoisomerase IV hemmt.⁶⁸ Kibdelomycin zeigt einen U-förmigen Bindungsmodus, wobei der linke Pyrrolamid-Teil tief in die ATP-Bindungsstellen-Tasche eindringt und die Tetramsäure- und Zucker-Teile auf der rechten Seite des Moleküls mit der Oberfläche des Proteins interagieren. Diese beiden Arme sind mit dem starren Decalin-Gerüst miteinander verbunden, das über Van-der-Waals-Kräfte am Protein-Rückgrat haftet. Diese „Dual-Arm“-Bindung des Kibdelomycins ist einzigartig, wodurch Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika ausbleiben und Resistenzen selten auftreten.⁶⁹ Im Jahr 2012 wurden Kibdelomycin A (**136**)⁷⁰ und Amycolamicin (**137**)⁷¹ isoliert, die beide ein ähnliches Wirkprofil wie Kibdelomycin zeigen.

Alle drei Moleküle bestehen aus einer Valin-abgeleiteten Tetramsäure, einem *trans*-Decalin, den beiden Zuckern Amycolose (links) und Amykitanose (rechts) sowie einem 3,4-Dichloro-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureamid. Die Struktur des Kibdelomycins wurde anfangs identisch mit dem des Amycolamicins beschrieben, allerdings stimmte die Verschiebung des 8-*H*-Atoms nicht überein und im ¹³C-Spektrum von Amycolamicin fehlten Signale für die Kohlenstoffatome C-9 bis C-14.⁷¹ Die Totalsynthesen von Amycolamicin und Kibdelomycin zeigten, dass das synthetisierte Molekül als Triethylamin- bzw. Natriumsalz mit dem natürlichen Kibdelomycin (**135**) übereinstimmt, während die angesäuerte Enol-Variante dem Spektrum des natürlich gewonnenen Amycolamicins (**137**) gleicht. Eine Aussage über Kibdelomycin A (**136**) wurde nicht getroffen.⁷²

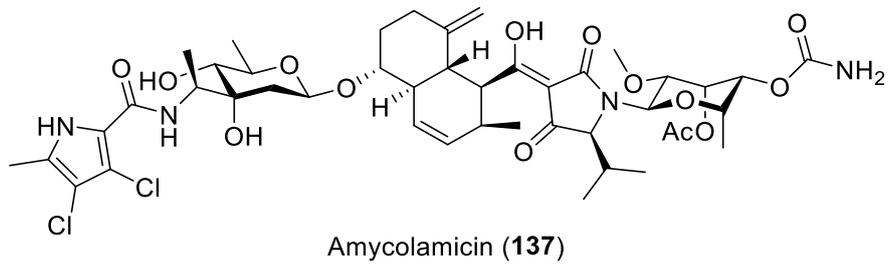
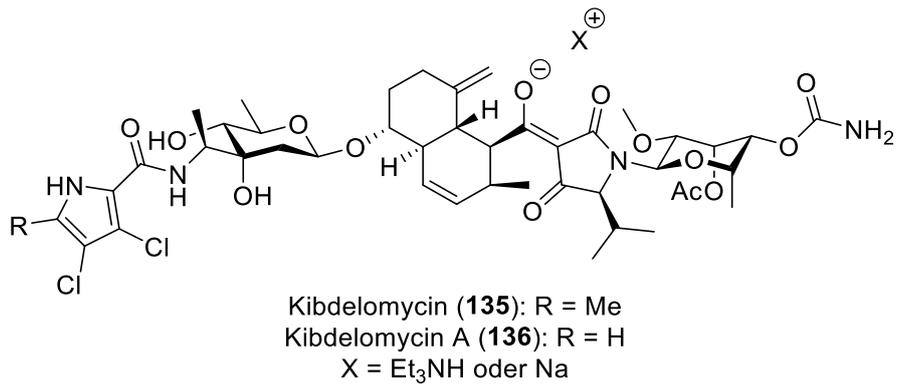
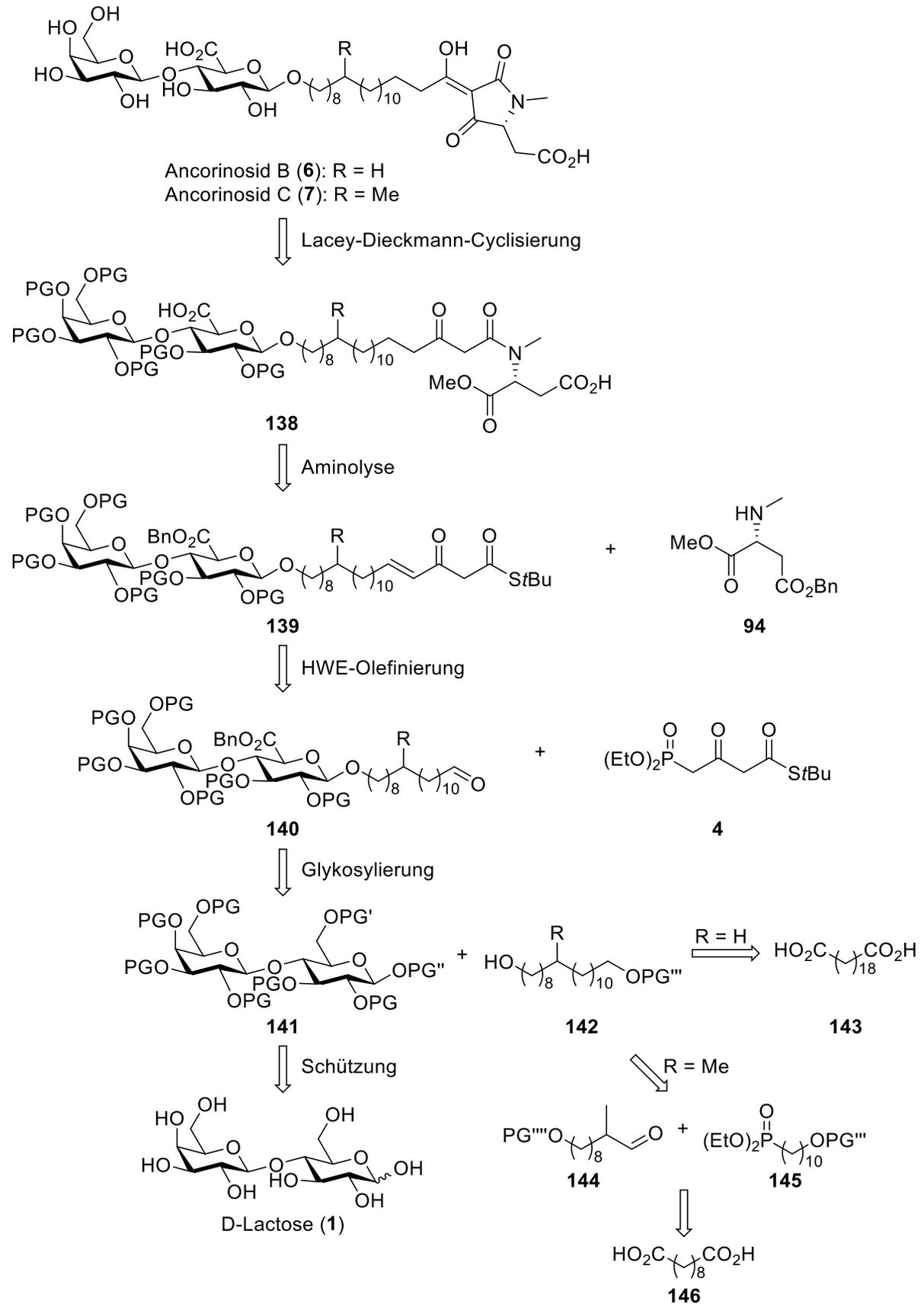


Abbildung 9. Kibdelomycin (**135**) ist ein Salz des Amycolamicins (**137**).

3 AUFGABENSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit sind totalsynthetische Zugänge zu den Ancorinosiden B (**6**, Schema 25) und C (**7**). Es soll eine Syntheseroute in Anlehnung zu der im Kapitel 2.4.1 beschriebenen Totalsynthese von Ancorinosid A¹³ (siehe 2.4.1) etabliert werden. Der Tetramsäurering der Ancorinoside B und C könnte über eine DIECKMANN-Cyclisierung ausgehend vom β -Ketoamid **138** geschlossen werden. Dieses kann durch eine Aminolyse aus dem β -Ketothioester **139** und dem D-Asparaginsäure-abgeleiteten Aminosäure-Baustein **94** hergestellt werden. Der β -Ketothioester **139** soll im Rahmen einer HWE-Olefinierung aus dem Aldehyd **140** und LEY's Phosphonat **4** erhalten werden. Der Aldehyd **140** müsste durch Glykosylierung des global geschützten und anomer aktivierten Disaccharids **141** mit der Seitenkette **142** zugänglich sein. Das genannte, funktionalisierte Disaccharid kann ausgehend von D-Lactose (**1**) gewonnen werden. Hierin liegt auch der Unterschied zum Syntheseweg von Ancorinosid A: Die Totalsynthese geht von zwei Monosacchariden aus, die nach Schützung und Aktivierung zum nicht natürlich vorkommenden Glucose- β -(1 \rightarrow 4)-Galactose-Dissaccharid glykosyliert werden müssen. Das Verknüpfungsmuster des Zuckers für die Ancorinoside B und C hingegen besteht aus einer Galactose- β -(1 \rightarrow 4)-Glucose-Einheit und entspricht damit der natürlichen D-Lactose.

Die Seitenkette für das Ancorinosid B (**6**) soll aus einem Eicosandisäure-Precursor **143** kommen. Der Spacer für das Ancorinosid C (**7**) dagegen besitzt eine mittig platzierte Methylgruppe, die stereoselektiv eingeführt werden muss. Diese Seitenkette könnte über eine HWE-Olefinierung aus dem Aldehyd **144** und dem Phosphonat **145** hergestellt werden. Der Aldehyd trägt den Methylsubstituenten, der über eine Auxiliar-vermittelte α -Methylierung eingebracht werden soll. Die Nutzung von EVANS-Auxiliaren hat den Vorteil, dass beide Enantiomere durch Verwendung eines Auxiliar-Paars zugänglich gemacht werden können. Dies ist notwendig, da die Konfiguration für das natürliche Ancorinosid C noch unbekannt ist. Beide Seitenketten-Segmente können aus Decan-1,10-disäure (**146**) generiert werden.

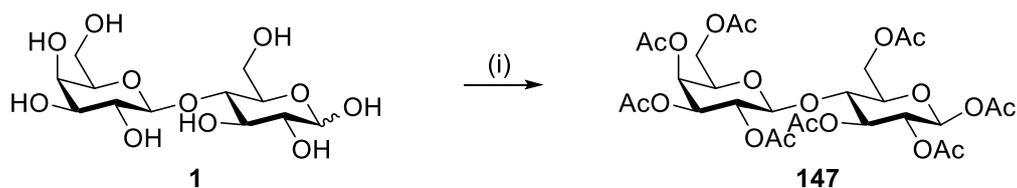

 Schema 25. Retrosynthese der Ancorinoside B (**6**) und C (**7**).

4 EIGENE ERGEBNISSE

4.1 Totalsynthese von Ancorinosid B

Die Totalsynthese begann mit der Darstellung des Disaccharids. Im fertigen Ancorinosid B besteht dieses aus Galactose und einer β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Glucuronsäure. Es soll von D-Lactose ausgegangen werden, die bereits alle korrekt konfigurierten Stereozentren enthält. Die Säurefunktion im Glucose-Segment kann durch Oxidation des primären Alkohols erhalten werden. Die Oxidation wird erst nach Kupplung der Seitenkette erfolgen, da elektronenziehenden Gruppen wie Säuren oder Ester eine niedrigere Reaktivität aufweisen und Glykosylierungen erschweren.⁷³ Es soll eine Schutzgruppenstrategie entwickelt werden, die sowohl den zu oxidierenden primären Alkohol, als auch die zu glykosylierende anomere Position orthogonal schützt.

Um das anomere Zentrum separat zu schützen, wurde D-Lactose (**1**, Schema 26) zunächst analog zur Lit.⁷⁴ mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat peracetyliert. Der Ansatz wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, nach Abkühlen in einen Überschuss Wasser gegeben und für 24 h gerührt. Das unerwünschte α -Anomer kann sich dadurch teilweise im Wasser lösen, was nach Aufarbeitung zu einem α/β -Verhältnis von 1:10 führte. Das Gemisch konnte aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ mehrmals umkristallisiert werden, um das Verhältnis sukzessive auf die β -Seite zu verschieben. Die peracetylierte Lactose **147** konnte somit in einer Ausbeute von 59% in einem Anomerenverhältnis von 1:50 erhalten werden.

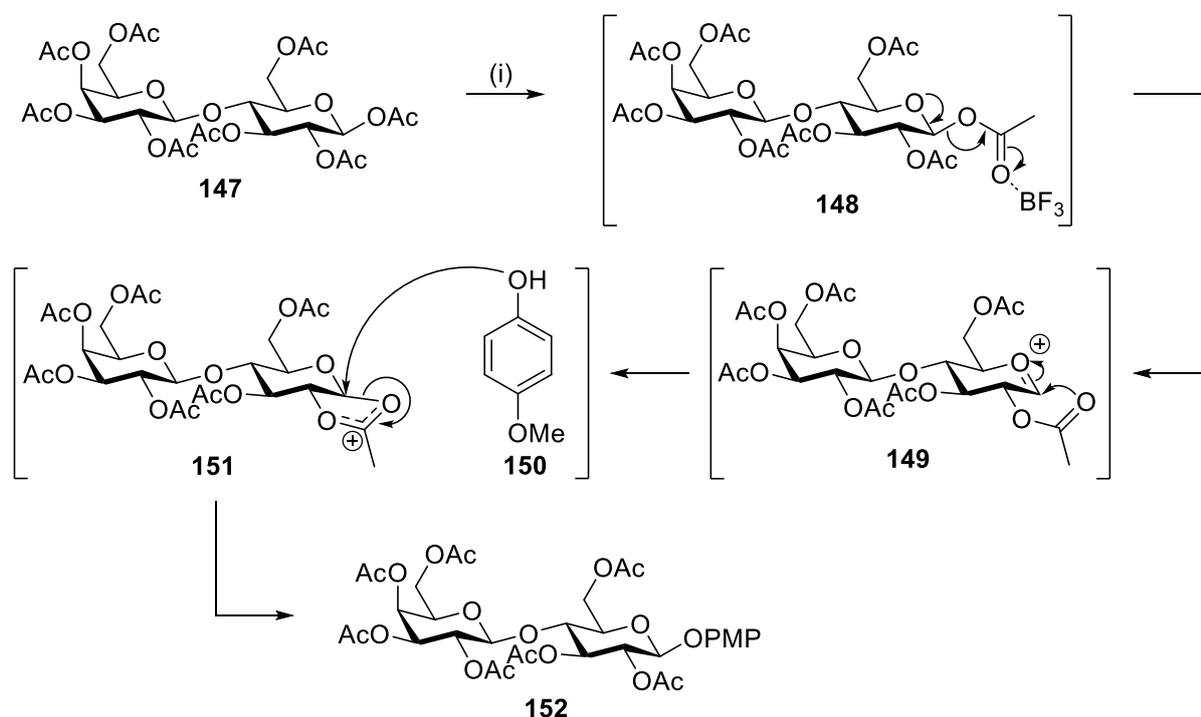


Schema 26. D-Lactose (**1**) wurde peracetyliert.

Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac_2O , NaOAc , Δ , 1 h, 59% (α/β 1:50).

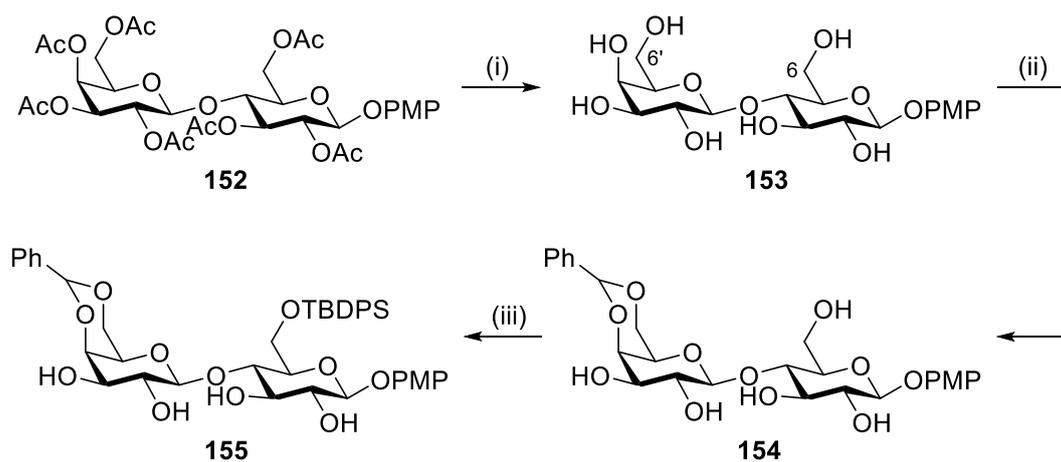
In Anlehnung an die Totalsynthese von Ancorinosid A¹³ wurde die anomere Acetylgruppe am β -D-Lactoseoctaacetat (**147**, Schema 27) durch eine PMP-Schutzgruppe substituiert. Hierbei koordiniert $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ am Sauerstoff dieser Acetylgruppe, die durch Bildung eines Oxocarbeniumions **149** austritt. Durch den Nachbargruppeneffekt der Acetylgruppe an C-2 greift der Sauerstoff an der anomeren Position an und führt zum stabilisierten Brückenkation **151**.⁷⁵

Dieses wird schließlich von *para*-Methoxyphenol (**150**) angegriffen und lieferte das Glykosid **152** β -selektiv in 93% Ausbeute.



Schema 27. β -D-Lactoseoctaacetat (**147**) wurde an der anomeren Position PMP-geschützt.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) **150**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$, 21 h, 93%.

Anschließend wurde das Disaccharid **152** unter ZEMPLÉN-Bedingungen⁷⁶ mit Natriummethanolat in Methanol zu 91% global deacetyliert (\rightarrow **153**, Schema 28). Nun könnte der primäre C-6-Alkohol orthogonal geschützt werden. Die Schützung dieses Alkohols steht allerdings in Konkurrenz zum primären Alkohol im Galactose-Teil. Da letzterer einen benachbarten, freien Alkohol besitzt, kann durch die Einführung einer 1,3-Diol-Schutzgruppe der Alkohol an C-6 diskriminiert werden. Somit wurde an **153** eine Benzyliden-Schutzgruppe installiert, die den Zucker **154** in 73% Ausbeute lieferte. Der verbleibende primäre Alkohol im Glucose-Segment ist zwar sterisch weniger anspruchsvoll, als die freien sekundären Alkohole und würde aus sterischen Gründen schneller reagieren. Die sekundären Alkohole weisen jedoch durch induktive Effekte eine höhere Nucleophilie auf und konkurrieren somit bei Schütungsreaktionen. Beim Versuch Schutzgruppen wie Benzyl, PMB oder TBS einzuführen, wurde stets eine unkontrollierte Mehrfachschützung beobachtet. Die Wahl einer sterisch anspruchsvollen TBDPS-Gruppe erwies sich als die beste Option, konnte durch TBDPSCI in Pyridin angebracht werden und lieferte den Silylether **155** in 74% Ausbeute.

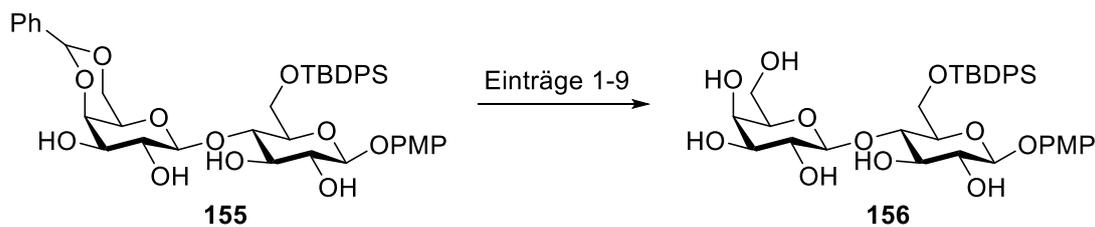


Schema 28. Der PMP-geschützte Zucker **152** wurde nach globaler Deacetylierung Benzyliden- und TBDPS-geschützt.

Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOMe, MeOH, RT, 1 h, 93%; (ii) PhCH(OMe)₂, *p*TsOH, DMF, 60 °C, 3 h, 73%; (iii) TBDPSCl, py, RT, 4 h, 74%.

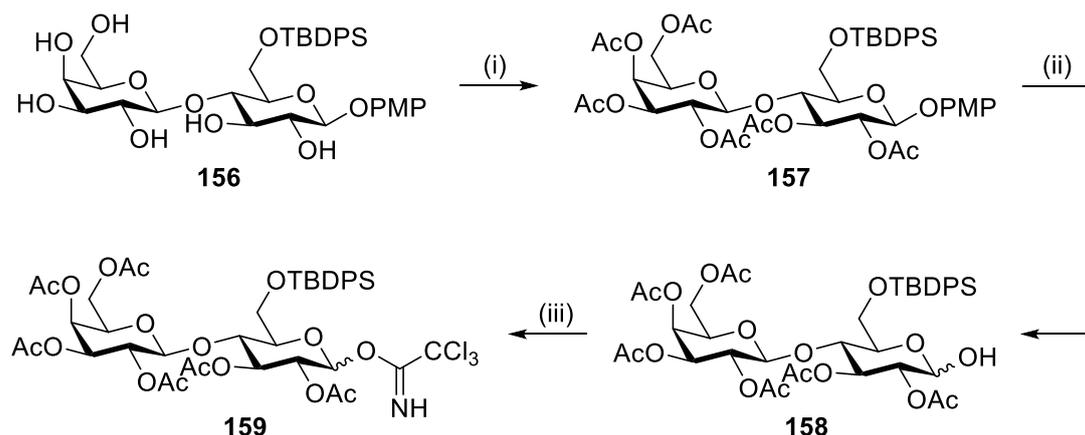
Da der finale Ringschluss mit NaOMe durchgeführt werden soll, sollen alle Alkohole, die nicht weiter funktionalisiert werden, mit einer basenlabilen Schutzgruppe wie Acetyl versehen werden. Aus diesem Grund wurde die Benzyliden-Gruppe wieder entfernt, um die freiwerdenden Hydroxygruppen mit den verbleibenden Alkoholen identisch schützen zu können. Für die Benzyliden-Entschützung wurden verschiedene Methoden ausprobiert (Tabelle 1). Die Umsetzung von **155** mit reiner Essigsäure⁷⁷ (Eintrag 1) oder Palladiumhydroxid und Cyclohexen⁷⁸ (Eintrag 2) zeigten keine Reaktionen. Die Entschützung mittels Wasserstoff auf Pd/C und Essigsäure⁷⁹ (Eintrag 3) lieferte das Disaccharid **156** in 48% ohne Nebenprodukte, aber selbst nach 24 h fand keine komplette Umsetzung des Edukts statt. Mit Bortrichlorid⁸⁰ (Eintrag 4) wurden 59% Ausbeute erreicht, aber ebenso eine hohe Anzahl an Nebenprodukten. Mit anderen Lewissäuren wie SnCl₂ (Eintrag 5, 34%), AlCl₃ (Eintrag 6, 45%) oder Er(OTf)₃ (Eintrag 7, keine Reaktion) wurden geringere/keine Ausbeuten erhalten. Mit Iod in MeOH⁸¹ (Eintrag 8) konnte eine Ausbeute von 66% erreicht werden. Das beste Resultat wurde mit Eisentrichlorid-Hexahydrat⁸² (Eintrag 9) erzielt, das die Schutzgruppe in 2 h bei RT entfernen konnte und das Disaccharid **156** in 77% lieferte.

Tabelle 1. Die Benzyliden-Gruppe kann mit unterschiedlichen Reagenzien entschützt werden.



Eintrag	Reagenzien und Bedingungen	Ausbeute [%]
1	AcOH, RT, 73 h	-
2	Pd(OH) ₂ , Cyclohexen, EtOH, Δ, 47 h	-
3	H ₂ , Pd/C, AcOH, RT, 24 h	48
4	BCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → RT, 26 h	59
5	SnCl ₂ ·2 H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , RT, 48 h	34
6	AlCl ₃ , THF, RT, 24 h	45
7	Er(OTf) ₃ , MeCN, Δ, 24 h	-
8	I ₂ , MeOH, Δ, 24 h	66
9	FeCl ₃ ·6 H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , RT, 2 h	74

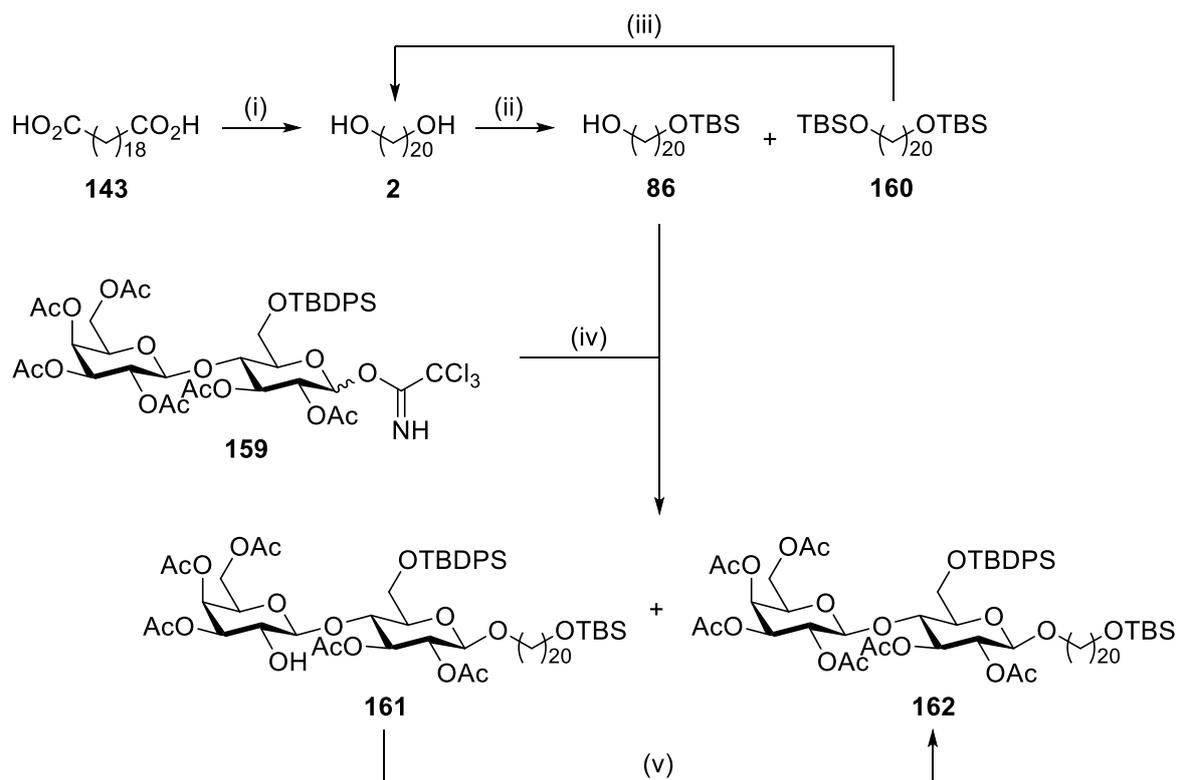
Nachfolgend wurde der Zucker **156** (Schema 29) global acetyliert (→ **157**, 95%). Das vollständig geschützte Disaccharid wurde daraufhin mit CAN in einem Gemisch aus Acetonitril, Toluol und Wasser zum Halbacetal **158** entschützt (91%).⁸³ Anschließend wurde der Zucker zum Trichloracetimidat **159** aktiviert, das für die nachfolgende Glykosylierung benötigt wird. Mit K₂CO₃ wurde nach 16 h eine Ausbeute von 59% erreicht, während die Reaktion mit DBU in nur 3 h zum vollständigen Umsatz und einer Ausbeute von 72% führte.



Schema 29. Der Zucker **156** wurde ins Trichloracetimidat **159** überführt.

Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac₂O, py DMAP, RT, 4 h, 95%; (ii) CAN, MeCN/PhMe/H₂O 6:5:3, 0 °C, 30 min, 91% (α/β 1:2.2); (iii) Cl₃CCN, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 16 h, 59% (α/β 4.9:1) oder Cl₃CCN, DBU, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3 h, 72% (α/β 8.3:1).

Das Trichloracetimidat kann nun mit der Seitenkette gekuppelt werden. Diese wurde ausgehend von Eicosan-1,20-disäure (**143**, Schema 30) präpariert, die zum Diol **2** reduziert und mono-TBS-geschützt wurde (→ **86**, 39%).¹³ Die Schützungsreaktion resultierte in einer statistischen Verteilung von mono- **86** und digeschütztem Produkt **160**, sowie nicht reagiertem Edukt **2**. Das Gemisch konnte säulenchromatographisch getrennt und die di-TBS-Verbindung in einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und THF⁸⁴ zum Edukt in 95% Ausbeute wieder entschützt werden. Kupplung des Trichloracetimidats **159** mit dem Spacer **86** mit TMSOTf lieferte die C-2'-Acetyl-entschützte Verbindung **161** in 15% Ausbeute sowie das gewünschte Produkt **162** zu 32% jeweils β -selektiv. Zudem konnten 32% Edukt reisoliert werden. Die Reacetylierung von **161** führte zu **162** in 88% Ausbeute.

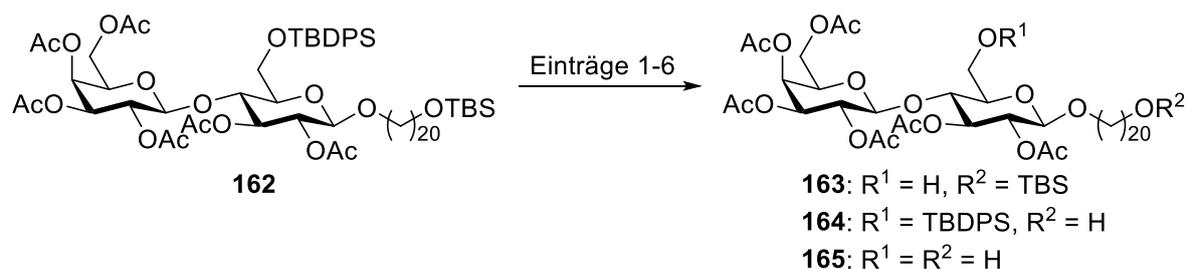


Schema 30. Die Seitenkette **86** wurde ausgehend von Eicosan-1,20-disäure (**143**) hergestellt und mit dem Trichloracetimidat **159** gekuppelt.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH_4 , THF, Δ , 22 h, 78%; (ii) TBSCl, Imidazol, THF, Δ , 21 h, 39%; (iii) AcOH/H₂O/THF 3:1:1, RT, 19 h, 95%; (iv) TMSOTf, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -40 °C → RT, 20 h, 15% (**161**), 32% (**162**); (v) Ac₂O, py, DMAP, RT, 4 h, 88%.

Für den weiteren Syntheseverlauf soll zunächst die TBDPS-Gruppe in Gegenwart von TBS abgenommen werden. Sterisch anspruchsvolle Silyl-Schutzgruppen werden in der Regel schneller abgespalten als kleine Gruppen. Um nun die wesentlich größere, primäre TBDPS-Gruppe zu entfernen, ohne die primäre TBS-Gruppe zu entschützen, wurden verschiedene Methoden ausprobiert (Tabelle 2). Nach Lit.⁸⁵ führt eine Reaktion mit TBAF sowohl ohne Additiv, als auch gepuffert mit Essigsäure an einem linearen C₈-Diol stets zur TBDPS-Entschützung und Beibehaltung der TBS-Gruppe. Am Zucker **162** wurde unter diesen Bedingungen das gewünschte Disaccharid **163** nur zu 15% (Eintrag 1) bzw. 8% (Eintrag 2) erhalten. Dünnschichtchromatographisch konnte zunächst eine Entschützung der TBDPS-Gruppe beobachtet werden, kurze Zeit später trat eine anschließende TBS-Entschützung zu **165** ein. Das lediglich TBS-entschützte Nebenprodukt **164** wurde nicht isoliert. Darüber hinaus führte die Reaktion mit TBAF in großen Teilen zu Acetyl-Migration. Nach einer anderen Quelle⁸⁶ sollte die TBDPS-Entschützung mit NaOH in einem Wasser/Ethanol-Gemisch wesentlich schneller erfolgen, als die TBS-Entschützung. Am Zucker **162** hielten die

Acetyl-Gruppen den Entschützungs-Bedingungen (Eintrag 3) nicht stand und wurden nach nur wenigen Minuten abgespalten. Eine weitere Lit.⁸⁷ beschreibt eine Mischung aus NaH in HMPA. Aufgrund des stark krebserregenden Potentials wurde HMPA durch Lösungsmittel wie DMI (Eintrag 4), DMSO (Eintrag 5) und DMF (Eintrag 6) ersetzt, was allerdings in keinem Fall zur Reaktion führte.

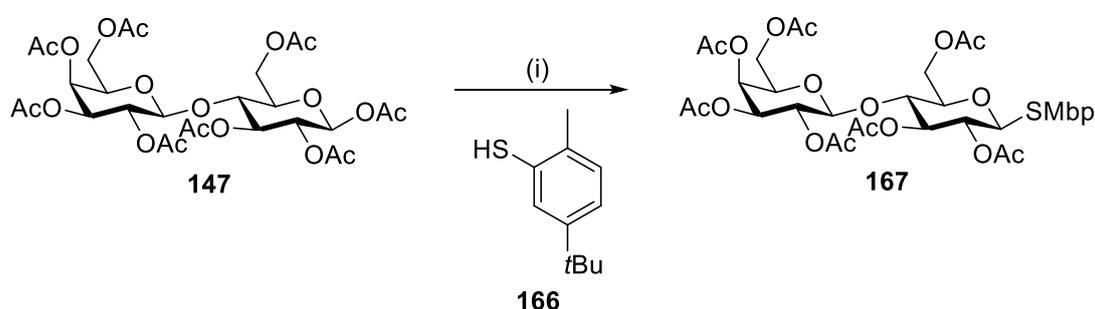
Tabelle 2. Entschützung einer primären TBDPS-Schutzgruppe in Gegenwart einer primären TBS-Gruppe.



Eintrag	Reagenzien und Bedingungen	Resultat
1	TBAF, THF, RT, 21 h	163 : 15%
2	TBAF, AcOH, DMF, RT, 24 h	163 : 8%
3	NaOH (1 M in H ₂ O), EtOH, RT, 1 h	Deacetylierung
4	NaH, DMI, 0 °C → RT, 21 h	keine Reaktion
5	NaH, DMSO, 0 °C → RT, 21 h	keine Reaktion
6	NaH, DMF, 0 °C → RT, 22 h	keine Reaktion

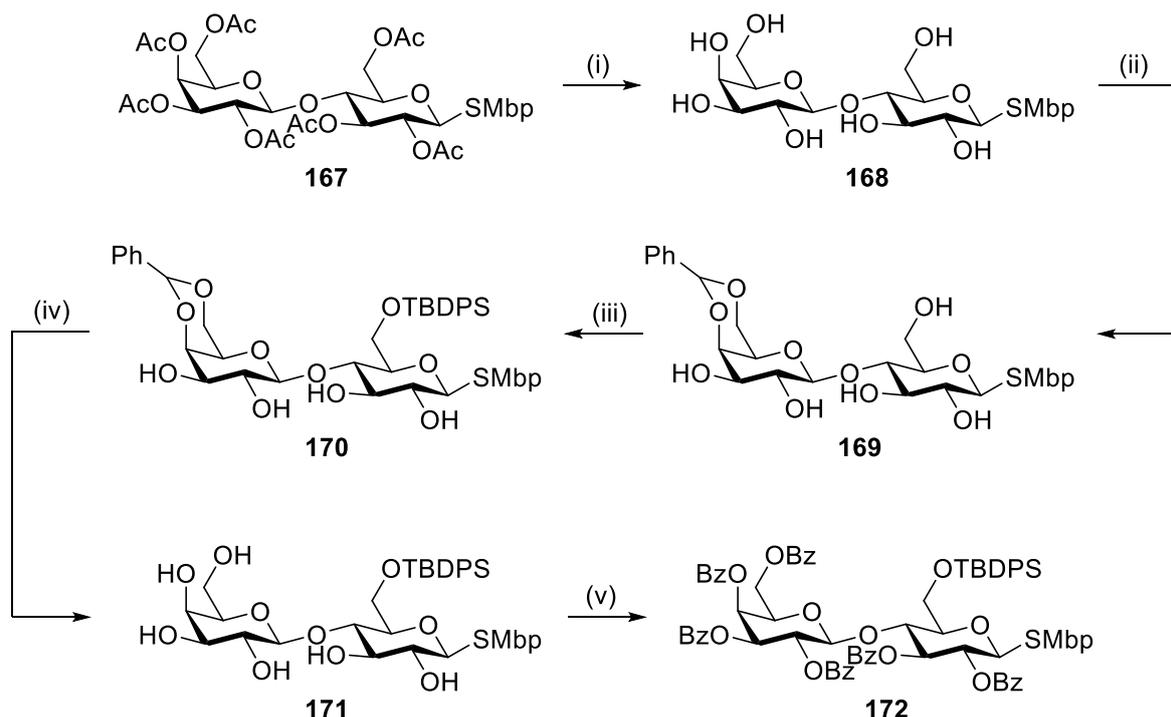
Zusammenfassend benötigt der bisher vorgestellte Weg über eine anomer-eingeführte PMP-Schutzgruppe einen Entschützungs-schritt und eine erneute Aktivierung, um die Seitenkette kuppeln zu können. Diese Verknüpfung resultierte in geringen Ausbeuten des Produkts und einem unvollständigen Umsatz des Edukts. Zusätzlich hielt eine Acetyl-Gruppe den Kuppelungs-Bedingungen nicht stand und erforderte eine zusätzliche Reacetylierungsstufe. Die darauffolgende Entschützung der TBDPS-Gruppe in Gegenwart einer TBS-Gruppe gelang lediglich in sehr geringen Ausbeuten. Aus diesen Gründen wurde dieser Synthesepfad nicht weiter verfolgt und ein Weg mit anderen Schutzgruppen wurde angestrebt.

Anstelle der PMP-Schutzgruppe sollte nun eine alkylierte Thiophenol-Gruppe eingeführt werden. Diese birgt den Vorteil, dass sie nicht erst abgenommen und die anomere Position erneut aktiviert werden muss, sondern direkt zur späteren Glykosylierung verwendet werden kann. Die anomere Acetylgruppe des β -D-Lactoseoctaacetats (**147**, Schema 31) wurde daher durch eine 5-*tert*-Butyl-2-methylthiophenol-Schutzgruppe (**166**) substituiert und lieferte β -selektiv das Thioglykosid **167** in 85% Ausbeute. Die alkylierte Thiophenol-Variante **166** ist außerdem weniger toxisch gegenüber regulärem Thiophenol, ist schwerer flüchtig und besitzt keinen unangenehmen Geruch.



Schema 31. β -D-Lactoseoctaacetat (**147**) wurde an der anomeren Position SMbp-geschützt.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) **166**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , RT, 20 h, 85%.

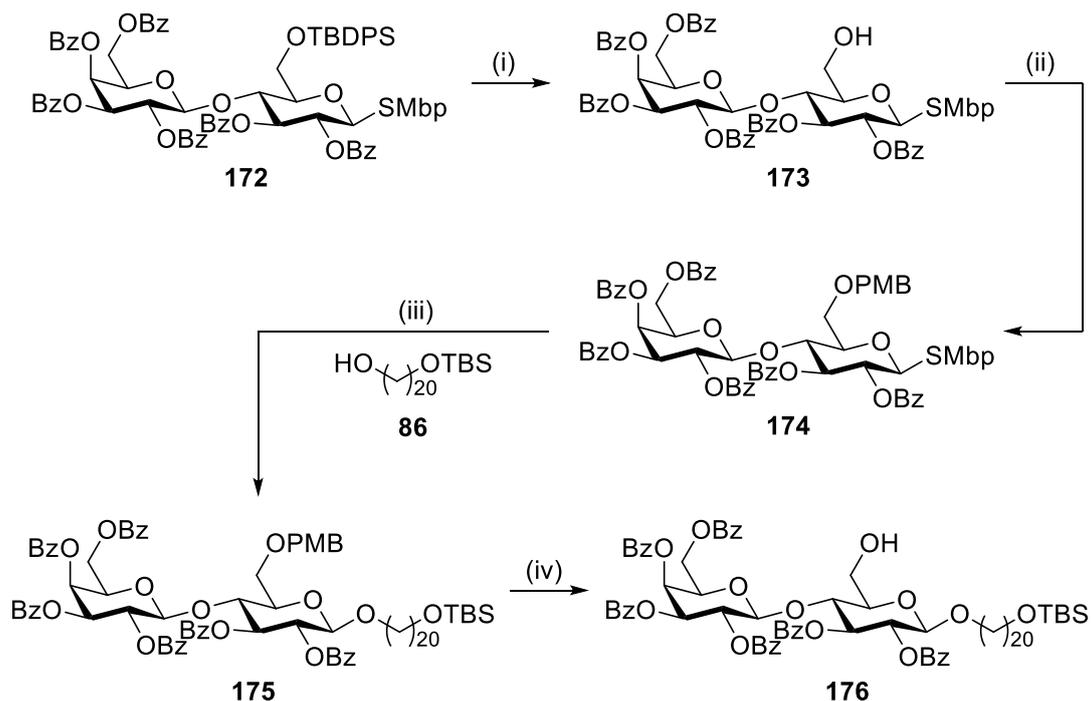
Die bereits etablierten Reaktionen der beschriebenen PMP-Route wurden nun analog mit dem Zucker **167** (Schema 32) durchgeführt. Globale Deacetylierung (\rightarrow **168**, 99%), Benzyliden-Schätzung (\rightarrow **169**, 73%), TBDPS-Schätzung (\rightarrow **170**, 63%) und Benzyliden-Entschätzung (\rightarrow **171**, 77%) verliefen mit ähnlich guten Ausbeuten. Letztlich wurden global Benzoyl-Gruppen eingeführt (\rightarrow **172**, 99%), die resistenter sind und weniger zur Migration neigen als Acetyl-Gruppen, aber nach wie vor basisch abgenommen werden können.



Schema 32. Das Thioglykosid **167** wurde nach der gleichen Schutzgruppenstrategie des PMP-Wegs umgesetzt und schließlich global benzoyliert.

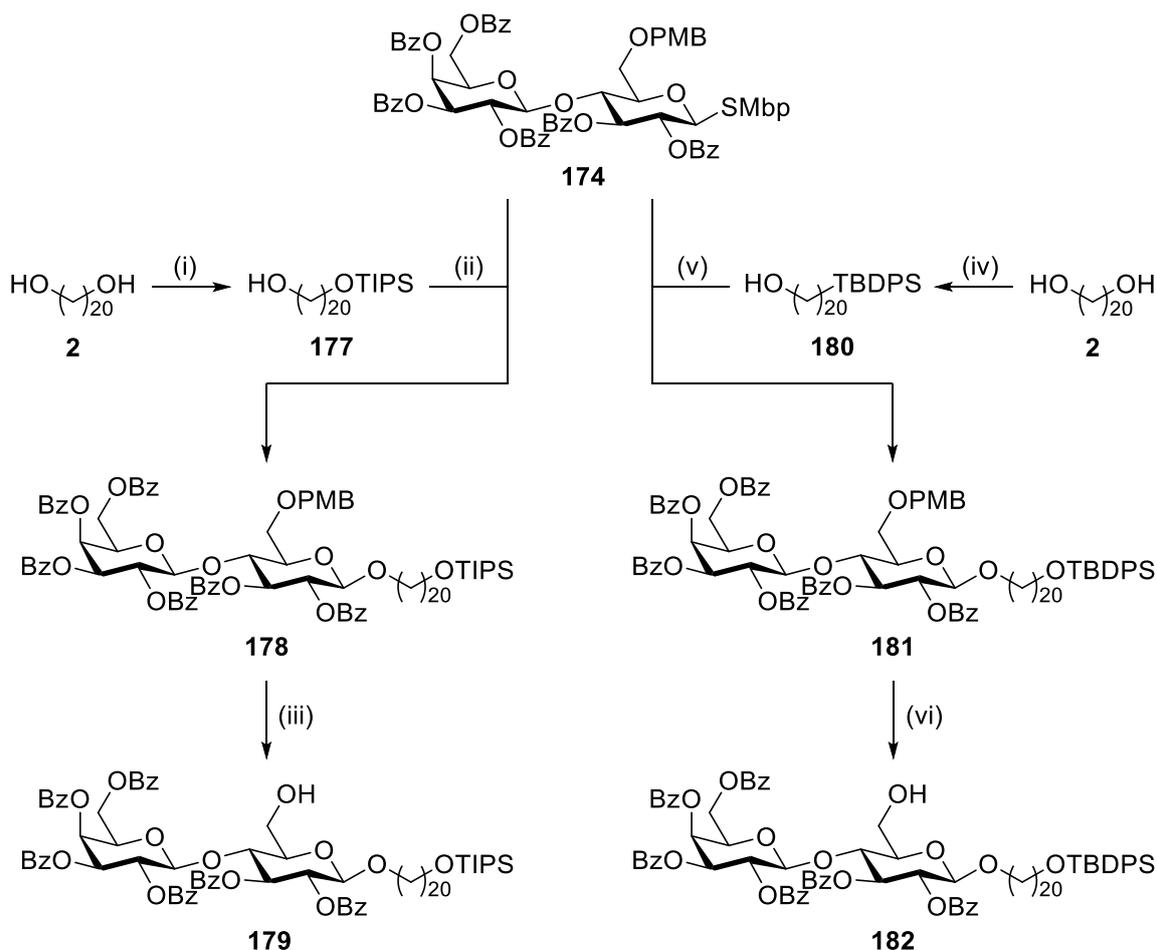
Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, 99%; (ii) PhCH(OMe)₂, pTsOH, DMF, 60 °C, 3 h, 73%; (iii) TBDPSCl, py, RT, 21 h, 63%; (iv) FeCl₃·6 H₂O, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 77%; (v) BzCl, py, RT, 18 h, 99%.

Mit dem vollgeschütztem Zucker **172** könnte nun die Kupplung mit der Seitenkette erfolgen. Aufgrund der in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Problematik der Entschützung einer TBDPS-Gruppe in Gegenwart einer TBS-Gruppe wurde die TBDPS-Gruppe des Zuckers **172** bereits auf dieser Stufe mit TBAF entfernt (\rightarrow **173**, 89%, Schema 33) und mit PMB-Trichloracetimidat unter La(OTf)₃-Katalyse nach Lit.⁸⁸ zu 65% PMB-geschützt (\rightarrow **174**). Die Glykosylierung mit der Seitenkette **86** wurde in Anlehnung an die Vorarbeiten von LOSCHER⁸⁹ durch die beiden Lewissäuren TMSOTf und BF₃·Et₂O katalysiert, die *in situ* eine stark Lewisäure BF₂OTf·Et₂O-Spezies bilden und selektiv zum β -glykosylierten Produkt führen.⁹⁰ Somit konnte **175** β -selektiv in 48% Ausbeute dargestellt werden. Anschließend erfolgte die PMB-Entschützung. Mit DDQ oder Wasserstoff auf Pd/C wurde jeweils zuerst die TBS-Schutzgruppe entfernt und erst später die gewünschte PMB-Gruppe. Eine Kombination aus SnCl₂, Anisol und TMSCl^{89,91} führte selektiv zur Abnahme der PMB-Schutzgruppe in Gegenwart von TBS und resultierte im Disaccharid **176** in 35% Ausbeute.



Schema 33. Der Zucker **172** wurde nach einem Umschüttungsschritt mit der Seitenkette **86** gekuppelt. *Reagenzien und Bedingungen:* (i) TBAF, THF, RT, 63 h, 89%; (ii) PMBOC(NH)CCl₃, La(OTf)₃, PhMe, RT, 2 h, 65%; (iii) **86**, TMSOTf, BF₃·Et₂O, NIS, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -45 °C, 3.5 h, 48%; (iv) SnCl₂, PhOMe, TMSCl, CH₂Cl₂, RT, 1.5 h, 35%.

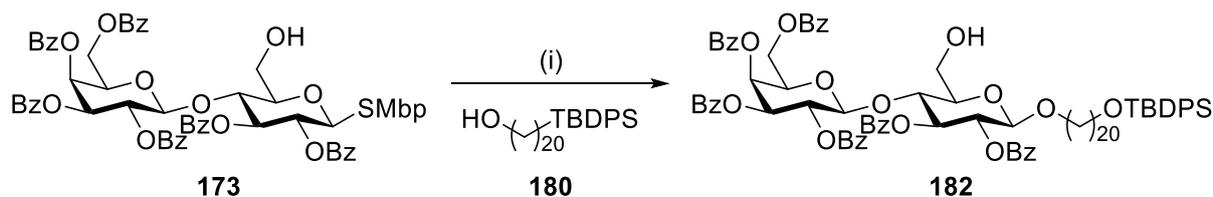
Aufgrund der mittelmäßigen Ausbeuten bei der Kupplung und der darauffolgenden PMB-Entschützung wurden zunächst andere Silyl-Seitenketten synthetisiert und gekuppelt. Zum einen wurde am Diol **2** eine TIPS-Schutzgruppe installiert (\rightarrow **177**, 34%, Schema 34), die sodann mit dem Zucker **174** unter den bekannten Bedingungen gekuppelt wurde (\rightarrow **178**, 57%). TIPS ist stabil gegenüber hydrogenolytischer Behandlung, wodurch mit H₂ auf Pd/C der Alkohol **179** in 78% generiert werden konnte. Zum anderen wurde analog dazu die TBDPS-Seitenkette **180** in 44% Ausbeute präpariert und mit **174** gekuppelt (\rightarrow **181**, 65%). Abschließende PMB-Entschützung lieferte **182** in 86% Ausbeute. Die Ausbeuten steigen also mit der Sterik des Silyl-Substituenten und sind für die TBDPS-Variante am höchsten.



Schema 34. Der vollständig geschützte Zucker **174** wurde jeweils mit den Seitenketten **177** und **180** gekuppelt und anschließend PMB-entschützt.

Reagenzien und Bedingungen: (i) TIPSCl, py, 80 °C, 42 h, 34%; (ii) **177**, TMSOTf, BF₃·Et₂O, NIS, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -55 °C, 1.5 h, 57%; (iii) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 7 h, 78%; (iv) TBDPSCl, py, 80 °C, 50 h, 44%; (v) **180**, TMSOTf, BF₃·Et₂O, NIS, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -55 °C, 1.5 h, 65%; (vi) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 7 h, 86%.

Bevor der eigentliche Syntheseweg weiter verfolgt wurde, wurde überprüft, ob die PMB-Schutzgruppe am C-6-Alkohol für die Glykosylierung notwendig ist. Daher wurde der C-6 entschützte Zucker **173** (Schema 35) direkt mit der TBDPS-geschützten Seitenkette **180** glykosyliert. Dies gelang zu 57% und resultierte im Disaccharid **182**. Der Weg der PMB-Schutzung, Glykosylierung und PMB-Entschützung dagegen erreichte eine Gesamtausbeute von 36% über 3 Stufen. Mit dieser Reaktion konnte also der unelegante Umschützungsschritt, zwei zusätzliche Stufen und Ausbeuteverluste vermieden werden.



Schema 35. Der Zucker **173** besitzt einen freien Alkohol an C-6 und lieferte nach Glykosylierung mit der Seitenkette **180** das Disaccharid **182**.

Reagenzien und Bedingungen: (i) **180**, TMSOTf, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, NIS, MS 4 Å, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 57%.

Da anfangs nur eine geringe Ausbeute der TBDPS-geschützten Seitenkette **180** erhalten wurde, wurde an dieser Stelle ein Screening zweier Parameter durchgeführt. Es sollte der Einfluss der eingesetzten Äquivalente und die Dauer der Reaktion auf die Produktverteilung überprüft werden. Hierzu wurde ein *Response surface model* verwendet, das über eine TAYLOR-Entwicklung berechnet wird.⁹² Die Grenzen der zu untersuchenden Domäne von TBDPSCI wurden von 1.20 bis 1.80 Äquivalente festgelegt, die Dauer der Reaktion von 24 bis 72 h (Tabelle 3). Die Temperatur betrug stets $80\text{ }^\circ\text{C}$ und wurde nicht verändert.

Tabelle 3. Die Anzahl der TBDPSCI-Äquivalente und die Dauer der Reaktion sollten gescreent werden.

Parameter	Domäne				
	-1.414	-1	0	1	1.414
x_1 : TBDPSCI [Äquiv.]	1.20	1.29	1.50	1.71	1.80
x_2 : t [h]	24	31	48	65	72

Für das Screening erfolgte eine bestimmte Permutation der Parameterwerte, um später über eine TAYLOR-Entwicklung die untersuchte Fläche grafisch darzustellen und das Optimum der Reaktion zu ermitteln. Dafür wurden Reaktionen mit unterschiedlichem x_1 - und x_2 -Werten durchgeführt und die prozentuale Verteilung des di- und mono-geschützten Produkts sowie des Edukts erfasst (Tabelle 4).

Tabelle 4. Die durchgeführten Reaktionen und ihre Produktverteilungen.

Eintrag	x_1	x_2	di-TBDPS-Produkt [%]	mono-TBDPS-Produkt [%]	Edukt [%]	Maßstab [mg]
1	-1	-1	38.5	35.8	11.0	100
2	1	-1	64.4	20.5	6.0	100
3	-1	1	36.2	37.5	8.0	100
4	1	1	60.0	21.0	6.0	100
5	-1.414	0	28.2	42.1	18.0	100
6	1.414	0	68.3	15.9	7.0	100
7	0	-1.414	54.8	27.3	5.0	100
8	0	1.414	53.6	26.2	8.0	100
9	0	0	40.1	34.1	9.0	100

Diese Ausbeuten sind für die genannte Reihenentwicklung notwendig und werden als Flächen in Abbildung 10 visualisiert. Links ist das mono-TBDPS-Produkt mit seinem Maximum zu erkennen, rechts die Fläche für das di-TBDPS-Produkt mit entsprechendem Minimum.

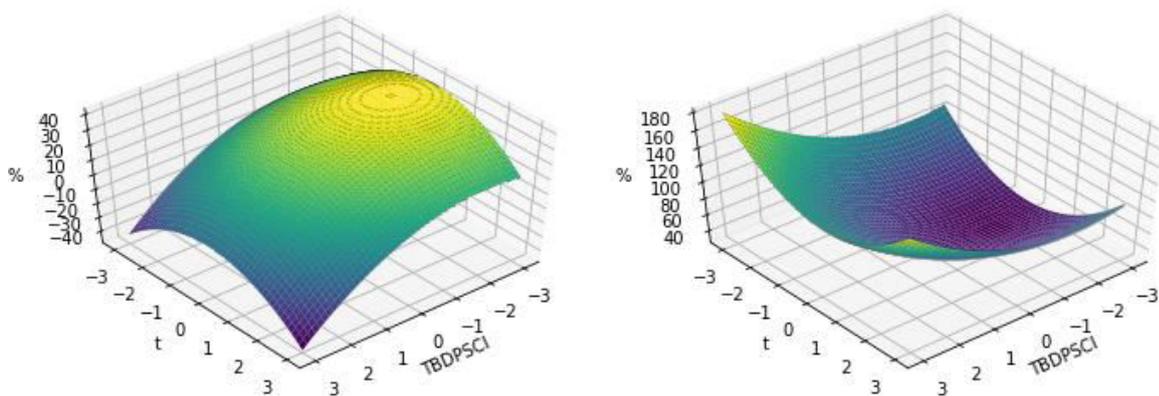


Abbildung 10. Die Flächen der Taylor-Entwicklungen für das mono-TBDPS-Produkt (links) und das di-TBDPS-Produkt (rechts).

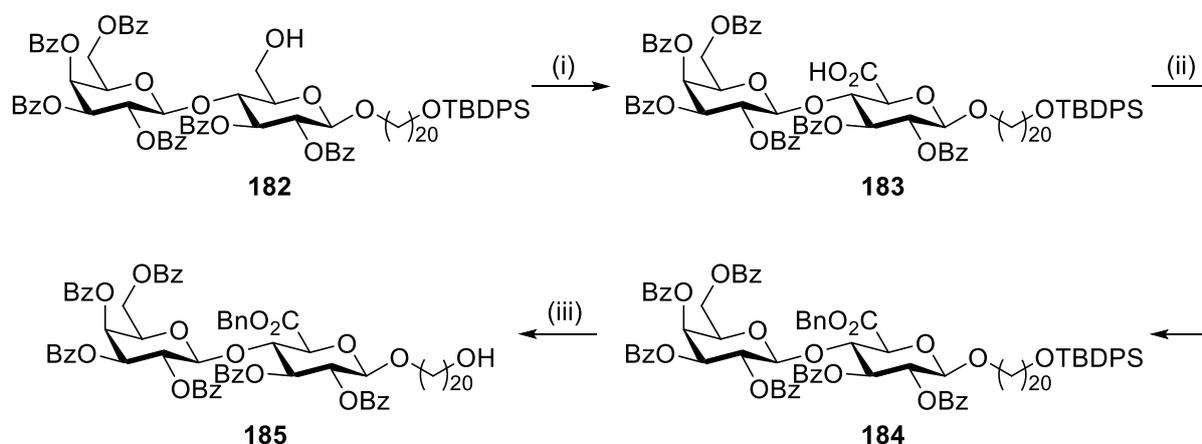
Das Maximum der Fläche für das mono-TBDPS-Produkt kann nun berechnet werden und ergibt einen x_1 - bzw. x_2 -Wert, der auf das reale System übertragen wurde. Mit diesen optimierten Parametern sollte die maximale Ausbeute der extrapolierten Domäne erreicht werden.

Somit wurden drei Reaktionen in unterschiedlichen Ansatzgrößen mit der optimierten Äquivalentmenge (1.11 Äquiv.) und Dauer (49.5 h) durchgeführt (Tabelle 5). Für das mono-TBDPS-Produkt wurde beim 100 mg-Ansatz eine Ausbeute von 43.2% erreicht. Die Ausbeute sank beim 1.20 g-Ansatz auf 40.2%, stieg aber für den großen 12.2 g-Ansatz auf die beste Ausbeute von 43.6%. Die beiden kleineren Ansätzen wiesen eine ähnliche Verteilung des di-geschützten Produktes (30.2-30.8%) und des Eduktes (12.0-15.2%) auf. Im großen Maßstab wurde hingegen eine wesentlich kleinere Menge des di-geschützten Produktes (13.6%) und eine größere Menge des Eduktes (31.4%) isoliert.

Tabelle 5. Die Reaktionen wurden mit optimierten Parametern in unterschiedlich großen Maßstäben wiederholt.

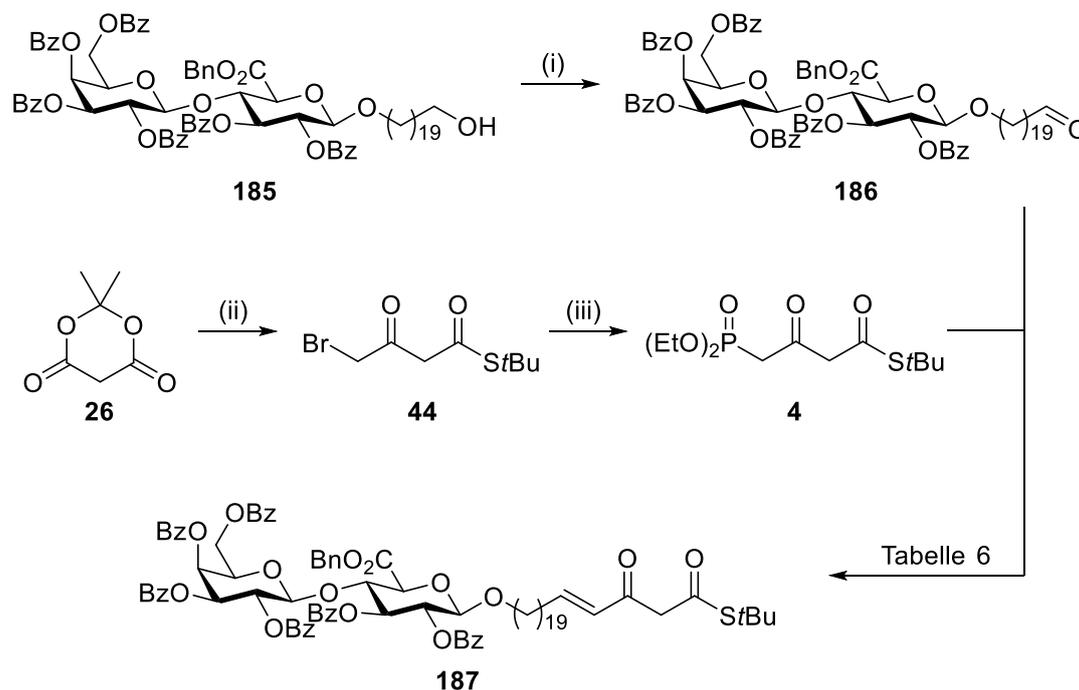
Eintrag	x_1	x_2	di-TBDPS-Produkt [%]	mono-TBDPS-Produkt [%]	Edukt [%]	Maßstab [g]
1	-1.839	0.087	30.2	43.2	12.0	0.10
2	-1.839	0.087	30.8	40.2	15.2	1.20
3	-1.839	0.087	13.6	43.6	31.4	12.2

Die folgenden Syntheseschritte wurden in Anlehnung an die Totalsynthese von Ancorinosid A durchgeführt.¹³ Der Alkohol **182** (Schema 36) wurde mit BAIB und TEMPO zur Säure **183** in 96% Ausbeute oxidiert, mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat zu **184** verestert (94%) und die TBDPS-Gruppe schließlich mit TBAF entfernt (\rightarrow **185**, 78%).



Schema 36. Das gekoppelte Disaccharid **182** wurde in den Alkohol **185** überführt.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) BAIB, TEMPO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1), RT, 2 h, 96%; (ii) K_2CO_3 , BnBr, DMF, RT, 2 h, 94%; (iii) TBAF, THF, RT, 19 h, 78%.

Der primäre Alkohol des Zuckers **185** (Schema 37) konnte mittels DMP zum Aldehyd **186** oxidiert werden (89%). In einer zweiten Reaktionssequenz wurde LEY's Phosphonat hergestellt.³⁰ Meldrumsäure (**26**) wurde mit Bromacetylbromid in Pyridin acyliert und das entstandene Meldrumsäure-Addukt mit *tert*-Butylthiol umgesetzt. Nach Decarboxylierung wurde der Bromthioester **44** generiert, der zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert wurde. Durch das entstandene, stabilisierte Enolat-Anion kann **44** nun nucleophil von Natriumdiethylphosphit angegriffen werden, was im Phosphonat **4** in 60% Ausbeute resultierte. Für die anschließende HWE-Olefinierung wurden unterschiedliche Basen ausprobiert, die in Tabelle 6 aufgeführt werden. Das Phosphonat **4** wurde mit der entsprechenden Base in THF vorgelegt und für 30-60 min bei RT gerührt. Nach Deprotonierung, die am Farbumschlag zu erkennen ist, wurde das Gemisch wieder abgekühlt und der in THF gelöste Aldehyd **186** wurde jeweils langsam zugegeben. Mit NaH (Eintrag 1) konnte der β -Ketothioester **187** in 32% Ausbeute erhalten werden. Deprotonierung mit *n*-BuLi (Eintrag 2) führte zu einer noch schlechteren Ausbeute von 22%. Die Basen NaHMDS (59%, Eintrag 3) und LiHMDS (70%, Eintrag 4) zeigten die besten Ergebnisse.



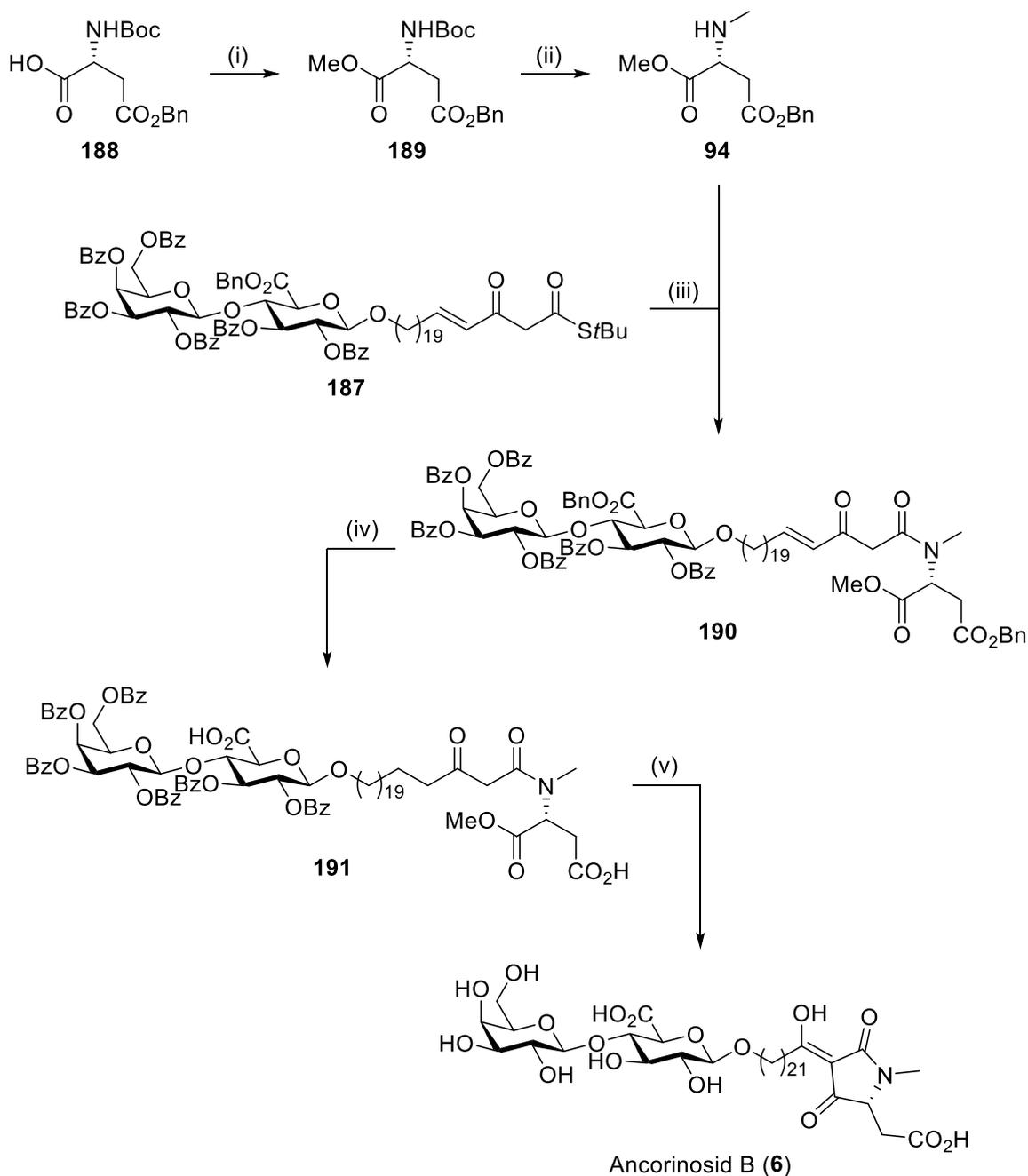
Schema 37. Oxidation von **185** zum Aldehyd **186** und nachfolgende HWE-Olefinierung mit dem Phosphonat **4** führen zum β -Ketothioester **187**.

Reagenzien und Bedingungen: (i) DMP, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 89%; (ii) 1. BrCOCH₂Br, py, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h; 2. *t*BuSH, PhMe, Δ , 1 h, 62% über 2 Stufen; (iii) NaH, THF, -30 °C, 30 min, dann Na, HPO(OEt)₂, RT, 18 h, 60%.

Tabelle 6. In der HWE-Olefinierung wurden unterschiedliche Basen verwendet.

Eintrag	Base	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	NaH	4 , THF, 0 °C → RT, 1 h, dann 186 , THF, 0 °C → RT, 21 h	32
2	<i>n</i> -BuLi	4 , THF, -78 °C → RT, 30 min, dann 186 , THF, -78 °C, 2 h	22
3	NaHMDS	4 , THF, 0 °C → RT, 30 min, dann 186 , THF, 0 °C → RT, 20 h	59
4	LiHMDS	4 , THF, 0 °C → RT, 30 min, dann 186 , THF, 0 °C → RT, 16 h	70

Der Aminosäure-Baustein wurde aus dem kommerziell erhältlichen *N*-Boc-D-Asparaginsäure-4-benzylester (**188**, Schema 38) nach Lit.¹³ hergestellt. Zuerst wurde die noch freie Säurefunktion am C-Terminus mit Methyljodid im Basischen zu 95% methylverestert (→ **189**). Es folgte die *N*-Methylierung mit NaH und MeI, sowie die direkt nachfolgende *N*-Boc-Entschützung zum fertigen Baustein **94**. Die methylierte, *N*-Boc-geschützte Zwischenstufe wurde nicht isoliert, da sie einerseits zu einer nicht trennfähigen Mischung aus Rotameren führte¹³ und anfällig ist für eine Cyclisierung zu einem *N*-Methyl-*N*-Carboxyanhydrid.⁹³ Anschließend wurde der β -Kethioester **187** mit dem Aminosäure-Baustein **94** in Gegenwart von Silber(I)-Trifluoressigsäure und Triethylamin²⁹ zum β -Ketoamid **190** in 85% Ausbeute aminolysiert. Danach wurden mit Wasserstoff auf Pd/C einerseits die beiden Benzylester zu den freien Säuren entschützt und andererseits die Doppelbindung reduziert (→ **191**, 93%). Final wurde **191** mit NaOMe in MeOH versetzt, was zur globalen Debenzoylierung und zum Tetramsäure-Ringschluss im Rahmen einer DIECKMANN-Cyclisierung in 77% Ausbeute führte. Ancorinosid B (**6**) konnte somit in der längsten linearen Reaktionssequenz ausgehend von D-Lactose in 2.4% über 17 Stufen oder ausgehend vom ebenfalls kommerziell erhältlichen β -D-Lactoseoctaacetat in 4.0% über 16 Stufen synthetisiert werden.

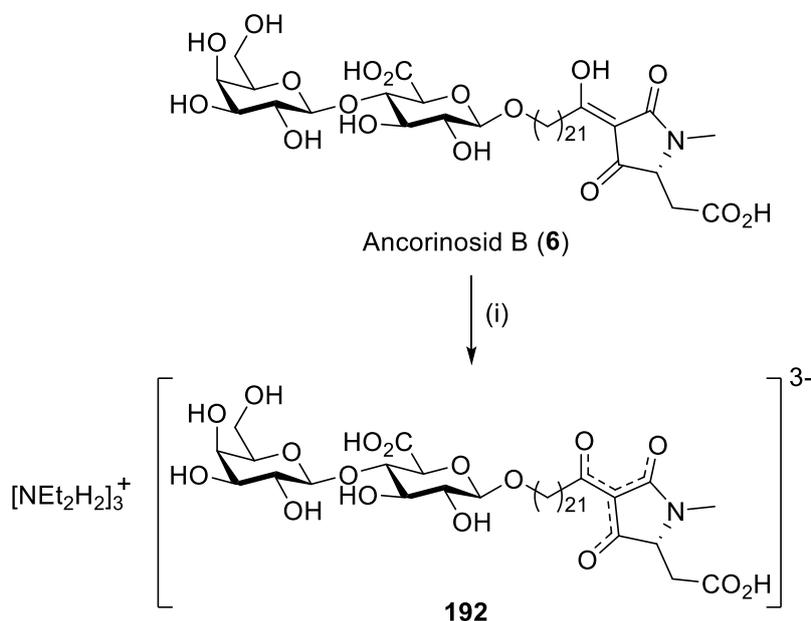


Schema 38. Ancorinosid B (**6**) konnte ausgehend vom β -Ketothioester **187** und dem Aminosäure-Baustein **94** dargestellt werden.

Reagenzien und Bedingungen: (i) K_2CO_3 , MeI, DMF, RT, 1 h, 95%; (ii) 1. NaH, MeI, DMF, $0^\circ C \rightarrow RT$, 3 h; 2. TFA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$, 3 h, 57% über 2 Stufen; (iii) **94**, AgO_2CCF_3 , NEt_3 , THF, $0^\circ C$, 3 h, 85%; (iv) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT, 18 h, 93%; (v) NaOMe, MeOH, $50^\circ C$, 30 min, 77%.

Ancorinosid B wurde von Fusetani *et al.* als Diethylammonium-Salz isoliert, da die Aufreinigung über HPLC mit einem Diethylammoniumacetat-Puffer durchgeführt wurde.¹² Um die NMR-Signale des natürlichen Ancorinosid B mit dem synthetisch hergestellten zu verglei-

chen, wurde Ancorinosid B (**6**, Schema 39) mit einem Überschuss Diethylamin in Methanol für eine Stunde gerührt und konnte als Diethylammoniumsalz **192** in 99% erhalten werden.



Schema 39. Ancorinosid B (**6**) wurde in das Diethylammoniumsalz **192** überführt.
 Reagenzien und Bedingungen: (i) HNEt₂, MeOH, RT, 1 h, 99%.

Im direkten Vergleich (Tabelle 7) stimmen sowohl die ¹³C-Signale, als auch die ¹H-Signale überein. Kleinere Abweichungen zu höheren ppm-Zahlen können durch unterschiedlich konzentrierte Probenmessungen hervorgerufen werden.

Tabelle 7. Vergleich der NMR-Signale zwischen dem natürlich isolierten und dem synthetisch hergestellten Ancorinosid B-Diethylammoniumsalz **192**.

Position	δ_C [ppm] von 192		δ_H [ppm] (Mult., J [Hz]) von 192	
	Natürlich (150 MHz, CD ₃ OD)	Synthetisch (125 MHz, CD ₃ OD)	Natürlich (600 MHz, CD ₃ OD)	Synthetisch (500 MHz, CD ₃ OD)
2	175.7	176.1	-	-
3	102.3	102.4	-	-
4	195.7	196.7	-	-
5	63.6	64.7	3.88 (dd, 8.1, 4.2)	3.90-3.95 (m)
6	39.1	41.7	2.78 (dd, 16.2, 4.2),	2.76-2.80 (m),

			2.37 (dd, 16.2, 8.1)	2.13 (dd, 15.3, 9.2)
7	177.1	179.9	-	-
8	197.0	197.8	-	-
9	40.5	41.1	2.78 (m), 2.73 (m)	2.80-2.84 (m), 2.70-2.76 (m)
10	27.3	27.6	1.55 (quin, 7.3)	1.51-1.58 (m)
11	30.8	31.0	1.32 (m)	1.24-1.43 (m)
12-26	30.8	31.0	1.27 (m)	1.24-1.43 (m)
27	27.2	27.3	1.36 (m)	1.24-1.43 (m)
28	30.8	30.9	1.60 (quin, 7.3)	1.58-1.66 (m)
29	71.0	71.2	3.88 (m), 3.51 (m)	3.82-3.89 (m), 3.52-3.54 (m)
NMe	27.4	27.8	2.88 (s)	2.91 (s)
1'	104.2	104.3	4.29 (d, 7.7)	4.30 (d, 7.9)
2'	74.6	74.7	3.28 (t, 8.1)	3.27-3.29 (m)
3'	76.7	76.8	3.50 (t, 8.9)	3.49-3.52 (m)
4'	83.5	83.6	3.59 (t, 9.2)	3.59-3.62 (m)
5'	77.2	77.3	3.72 (d, 9.6)	3.69-3.73 (m)
6'	176.2	176.5	-	-
1''	105.5	105.6	4.35 (d, 7.7)	4.35 (d, 7.3)
2''	72.7	72.8	3.53 (dd, 10.0, 7.7)	3.54-3.56 (m)
3''	75.0	75.1	3.47 (dd, 10.0, 3.8)	3.48 (dd, 9.9, 3.5)
4''	70.3	70.4	3.78 (d, 3.8)	3.77-3.79 (m)
5''	77.2	77.4	3.56 (m)	3.56-3.59 (m)
6''	62.5	62.6	3.76 (dd, 11.5, 7.3), 3.68 (d, 11.5, 4.6)	3.73-3.77 (m), 3.66-3.69 (m)
3 HN(CH ₂ CH ₃) ₂	- ^a	43.6	- ^a	3.02 (q, 7.0)
3 HN(CH ₂ CH ₃) ₂	- ^a	11.9	- ^a	1.24-1.43 (m)

^a Die Literatur¹² gibt die Verschiebung der Diethylammonium-Gruppen nicht an.

Eine LC-HRMS-Analyse (Abbildung 11) des reinen Ancorinosid B (**6**) weist im negativen ESI-Modus eine Masse von 846.44967 u auf, die mit der theoretisch gefundenen Masse von 846.44818 u übereinstimmt.

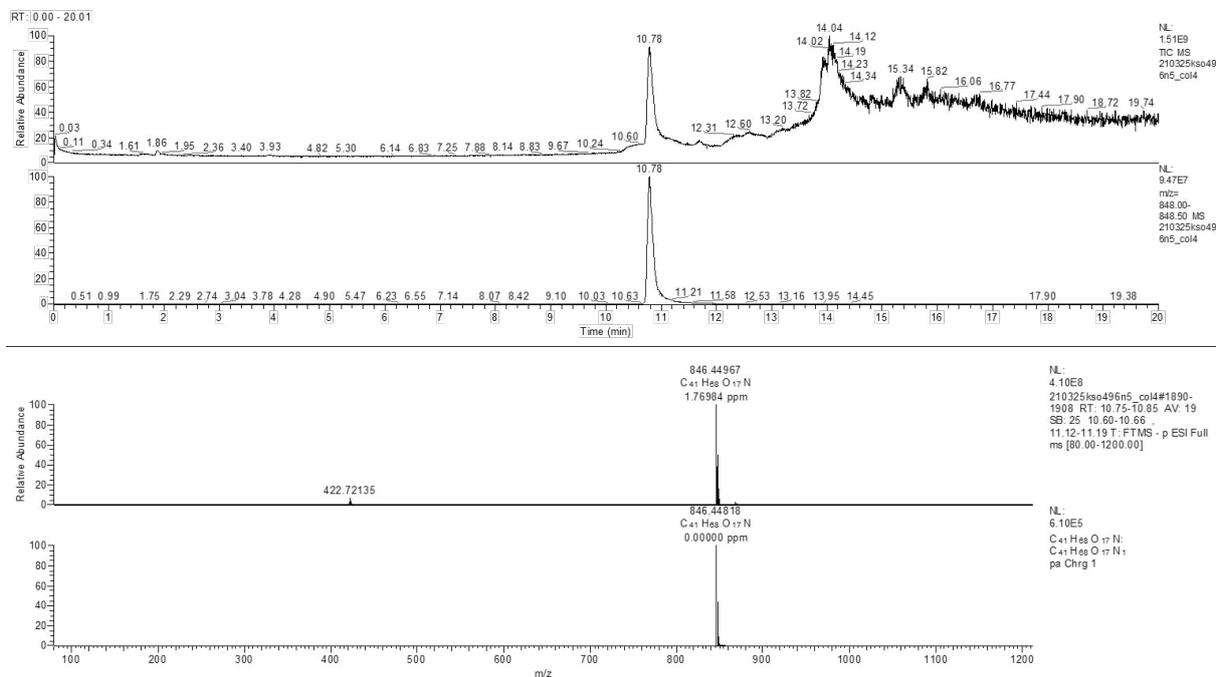


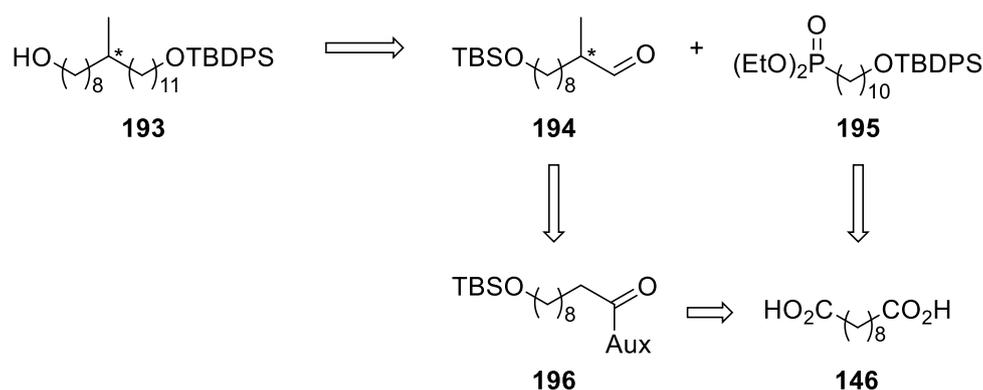
Abbildung 11. LC-HRMS von Ancorinosid B (**6**).

Der gemessene Drehwert des synthetisch hergestellten Ancorinosid B (**6**) beträgt $[\alpha]_D^{25} = +3.2$ ($c = 0.1$, MeOH), der dem Literaturwert $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ ($c = 0.1$, MeOH) des natürlich isolierten¹² gut entspricht.

Abschließend wurde Ancorinosid B (**6**) auf seine Bioaktivität überprüft. Zum einen inhibiert es die Matrix-Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9, die für die Krebsmetastasierung relevant sind. Zum anderen wird das Wachstum von *Staphylococcus aureus*-Biofilmen zu 87% inhibiert, wenn es in einer Konzentration von 0.5 $\mu\text{g/mL}$ aufgetragen wird und führt zur Auflösung dieser Biofilme bei einer Konzentration von 2 $\mu\text{g/mL}$.⁹⁴

4.2 Beiträge zur Totalsynthese von Ancorinosid C

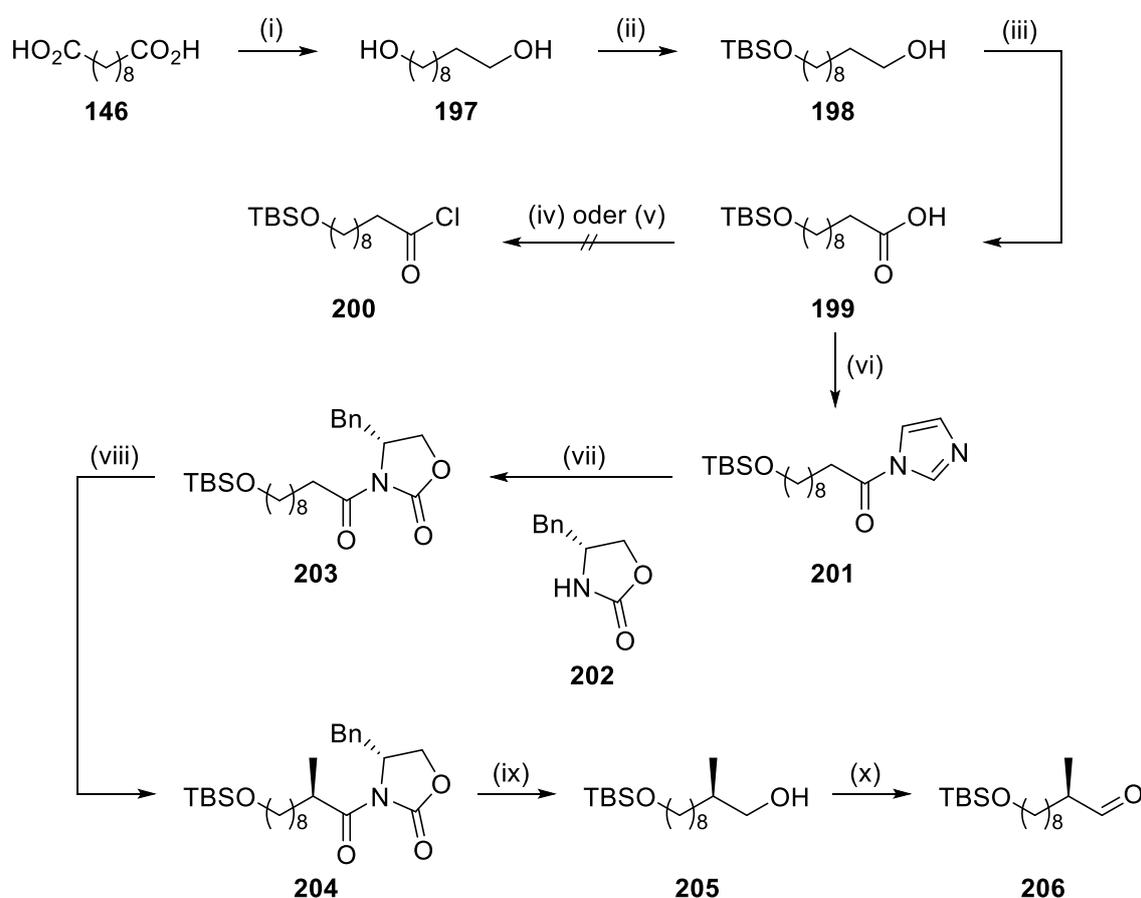
Da sich die beiden Ancorinoside B und C lediglich in einer Methylgruppenverzweigung in der Seitenkette unterscheiden, wurde ein ähnlicher Syntheseweg verfolgt – der Unterschied liegt einzig in der eingesetzten Seitenkette. Diese soll neben der stereoselektiv eingeführten Methylgruppe eine TBDPS-Schutzgruppe tragen, die sich bereits in der Totalsynthese von Ancorinosid B bewiesen hat. Die Seitenkette **193** (Schema 40) könnte aus dem Aldehyd **194** und dem Phosphonat **195** stammen, die im Rahmen einer HWE-Olefinierung verknüpft werden sollen. Der Aldehyd kann aus der TBS-geschützten Verbindung **196** generiert werden, die ein Auxiliar trägt und damit die Stereoinformation übertragen kann. Da die finale Konfiguration der Methylgruppe im Ancorinosid C noch unbekannt ist, sollen EVANS-Auxiliare verwendet werden, die einen Zugang zu beiden Enantiomeren erlauben. Sowohl **196**, als auch das Phosphonat **195** können letztlich aus Decan-1,10-disäure (**146**) erhalten werden.



Schema 40. Die Seitenkette **193** soll aus den beiden Bausteinen **194** und **195** zusammengesetzt werden, die beide aus Decan-1,10-disäure (**146**) gewonnen werden können.

Beginnend mit dem Aldehyd-Baustein wurde Decan-1,10-disäure (**146**, Schema 41) zunächst in Analogie zur Eicosandisäure¹³ mittels LiAlH_4 in THF zum Diol **197** reduziert (68%) und mono-TBS-geschützt (\rightarrow **198**, 50%). Die verbleibende Hydroxygruppe wurde mit BAIB und TEMPO zur Säure **199** in 98% Ausbeute oxidiert. Eine Aktivierung der Säure mit Oxalylchlorid zum Säurechlorid **200** schlug fehl, da freiwerdendes HCl die TBS-Gruppe entschützte. Auch mit zugesetztem Triethylamin konnte der Chlorwasserstoff nicht ausreichend abgefangen werden. Alternativ dazu wurde **199** mit Carbonyldiimidazol aktiviert, das zuerst zu einem instabilen, gemischten Imidazolanhydrid reagiert und nach Decarboxylierung zum Acylimidazol **201** in 95% Ausbeute führte. Deprotonierung des (*R*)-konfigurierten EVANS-Auxiliars **202** mit *n*-BuLi und Zugabe des Acylimidazols **201** lieferten das Oxazolidinon **203**

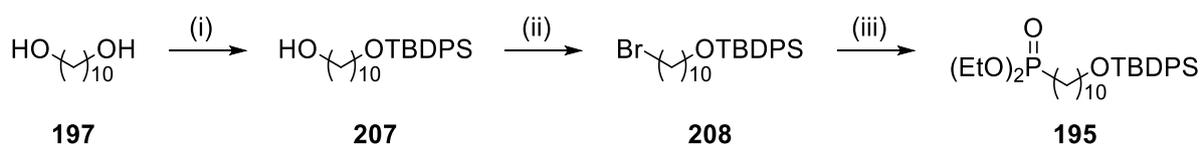
zu 80%. Nun wurde **203** mittels NaHMDS ins Enolat überführt und Methyljodid wurde zugegeben. Durch die Chelatisierung des Metalls zwischen den beiden Carbonylsauerstoffen bleibt das Auxiliar so orientiert, dass die Benzylgruppe nach hinten zeigt. Durch diesen sterischen Einfluss kann lediglich ein Vorderseitenangriff des Enolats auf das Methyljodid erfolgen.⁹⁵ Das diastereoselektiv α -methylierte Oxazolidinon **204** konnte somit in 81% Ausbeute generiert werden. Die reduktive Abspaltung des Auxiliars mit LiBH₄ in einem THF/EtOH-Gemisch⁹⁶ führte zum Alkohol **205** (98%), der abschließend mittels DMP zum Aldehyd **206** in 92% Ausbeute oxidiert werden konnte.



Schema 41. Der Aldehyd **206** wurde ausgehend von der Disäure **146** hergestellt.

Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH₄, THF, 0 °C → Δ , 22 h, 68%; (ii) TBSCl, THF, Δ , 22 h, 50%; (iii) BAIB, TEMPO, CH₂Cl₂/H₂O, RT, 3 h, 98%; (iv) (COCl)₂, CH₂Cl₂/DMF, RT, 3 h; (v) (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂/DMF, RT, 3 h; (vi) CDI, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 95%; (vii) **202**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, dann **201**, THF, -78 °C, 1.5 h, 80%; (viii) NaHMDS, THF, -78 °C, 1 h, dann MeI, -78 °C, 3 h, 81%; (ix) LiBH₄, THF/EtOH, 0 °C → RT, 4 h, 98%; (x) DMP, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 92%.

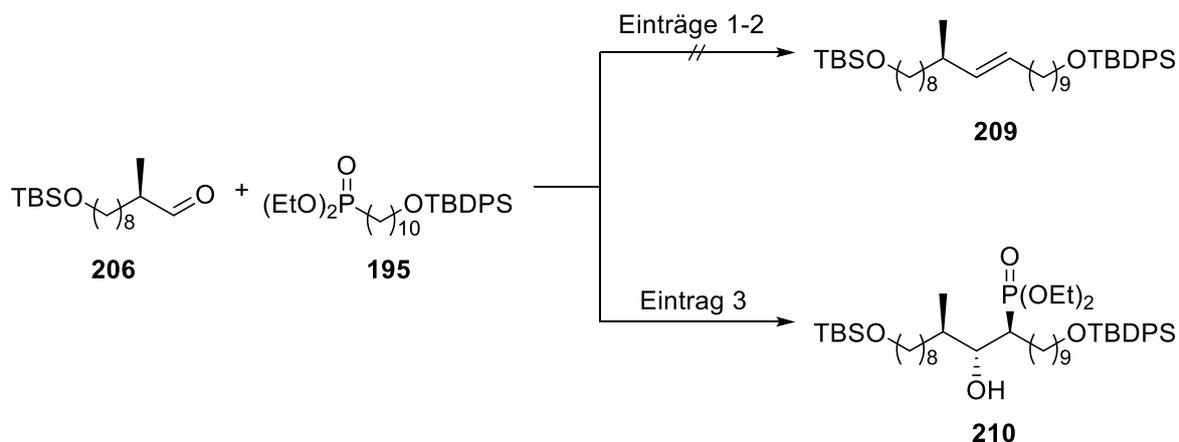
Für den Phosphonat-Baustein wurde der Diol **197** (Schema 42) mit TBDPSCI und DIPEA zum Diol **207** mono-TBDPS-geschützt (47%). Für die anschließende Bromierung wurde nach Lit.⁹⁷ Triphenylphosphin und Imidazol in CH₂Cl₂ vorgelegt, elementares Brom zugetropft und der Alkohol **207** zugegeben. Diese Appel-ähnliche Reaktion führte zum Bromid **208** in 95% Ausbeute. Schließlich wurde **208** in Triethylphosphit für 43 h bei 130 °C erhitzt und lieferte den fertigen Phosphonat-Baustein **195** in 92%.



Schema 42. Das Phosphonat **195** wurde aus dem Diol **197** erhalten.
Reagenzien und Bedingungen: (i) TBDPSCI, DIPEA, DMF, RT, 24 h, 47%; (ii) PPh₃, Br₂, Imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h, 95%; (iii) P(OEt)₃, 130 °C, 43 h, 92%.

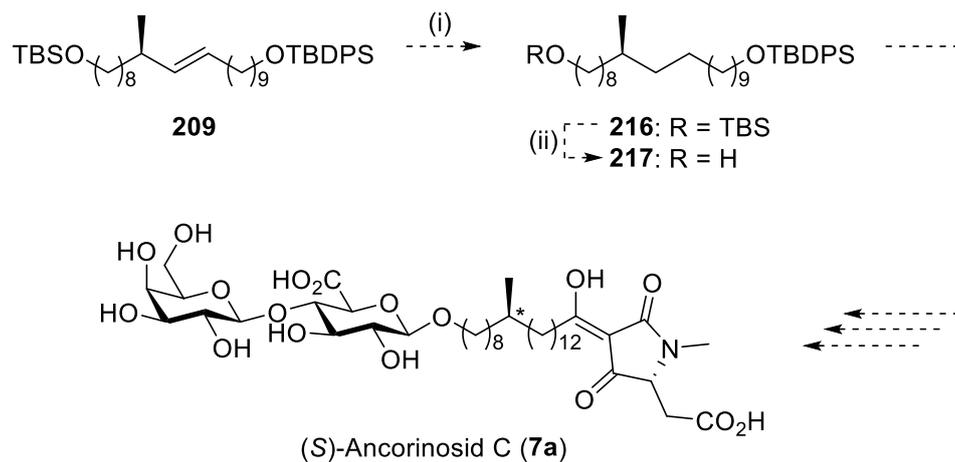
Für die nachfolgende Kupplung der beiden Seitenkettenfragmente wurde das unstabilierte Phosphonat **195** in THF in der Kälte vorgelegt, Base wurde zugegeben und das Gemisch für 15-30 min bei RT gerührt, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten. Anschließend wurde das Gemisch wieder abgekühlt und der in THF gelöste Aldehyd **206** wurde zugetropft. Es wurden verschiedene Basen ausprobiert (Tabelle 8): Bei Deprotonierung mit NaHMDS (Eintrag 1) konnte kaum Umsatz des Aldehyds beobachtet werden. Natriumhydrid (Eintrag 2) führte zu einer nicht definierten Reaktion mit vielen Neben- oder Zersetzungsprodukten. Mit *n*-BuLi (Eintrag 3) wurde eine Hauptverbindung **210** isoliert, die im ¹H-NMR-Spektrum korrekte Integrale für beide Silyl-Schutzgruppen, die Methylenwasserstoffe, die Methylgruppe und die Ethylgruppen des Phosphonats enthielt, aber keine typisch tieffeldverschobenen Doppelbindungssignale aufwies.

Tabelle 8. Versuchte HWE-Olefinierung mit verschiedenen Basen.



Eintrag	Base	Bedingungen	Resultat
1	NaHMDS	195 , THF, -78 °C → RT, 15 min, dann 206 , THF, -78 °C → RT, 19 h	Edukt
2	NaH	195 , THF, 0 °C → RT, 30 min, dann 206 , THF, -78 °C → RT, 21 h	Zersetzung
3	<i>n</i> -BuLi	195 , THF, -78 °C → RT, 20 min, dann 206 , THF, -78 °C → RT, 20 h	keine Olefin- bildung

Die Bildung der Verbindung **210** kann durch Betrachtung des Mechanismus erklärt werden. Das deprotonierte Phosphonat **195a** (Schema 43) greift den Aldehyd **206** im begünstigten Fall von der Si-Seite an, wodurch sich die Alkoxyreste des Phosphorsäureesters und der Rest R¹ voneinander wegorientieren. Dies führt zur deprotonierten Spezies **210a**, die aufgrund der 1,2-*syn*-Abstoßung der Reste R¹ und R² nur langsam zum Oxaphosphetan **211** weiterreagiert und nach Zerfall theoretisch im (*Z*)-Olefin **212** resultieren würde. Im benachteiligten Fall dagegen befinden sich der Aldehyd-Rest R¹ und die Phosphorsäureester-Reste auf der gleichen Seite. Dies führt über einen Re-Seiten-Angriff zu **213**, das nun aufgrund der fehlenden Abstoßung wiederum schnell zum Oxaphosphetan **214** cyclisiert und irreversibel zum (*E*)-Olefin **215** zerfällt. Der 2. Fall ist zwar für den Angriff benachteiligt, jedoch gelangt in der Regel nur dieser Fall überhaupt zum Oxaphosphetan und damit zum Alken. Durch das vorgelagerte Gleichgewicht kann **213** schnell nachgeliefert werden, während sich im 1. Fall nur langsam das Oxaphosphetan bilden kann.⁹⁸



Schema 44. Das Olefin **206** könnte nach Reduktion und Entschützung zur fertigen Seitenkette **217** schließlich zum (S)-Ancorinosid C (**7a**) führen.

Mögliche Reagenzien und Bedingungen: (i) H_2 , Pd/C, EtOAc; (ii) TBAF, THF.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In der vorliegenden Arbeit wurde ein totalsynthetischer Zugang zu Ancorinosid B (**6**, Abbildung 12) und ein Beitrag zur Totalsynthese von (*S*)-Ancorinosid C (**7a**) erarbeitet.

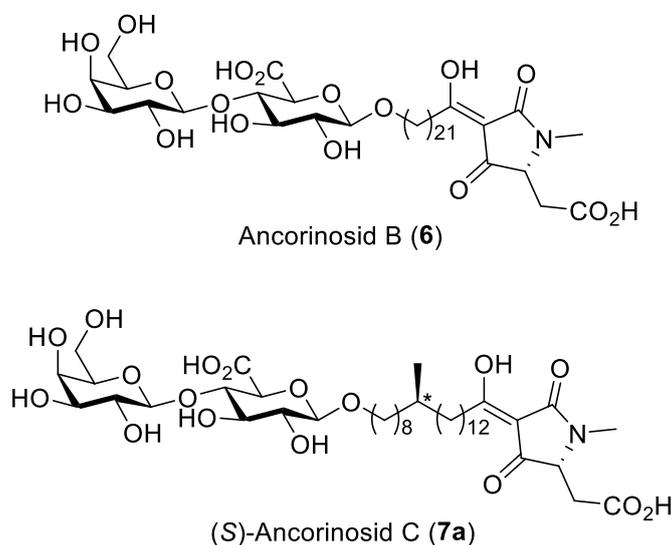
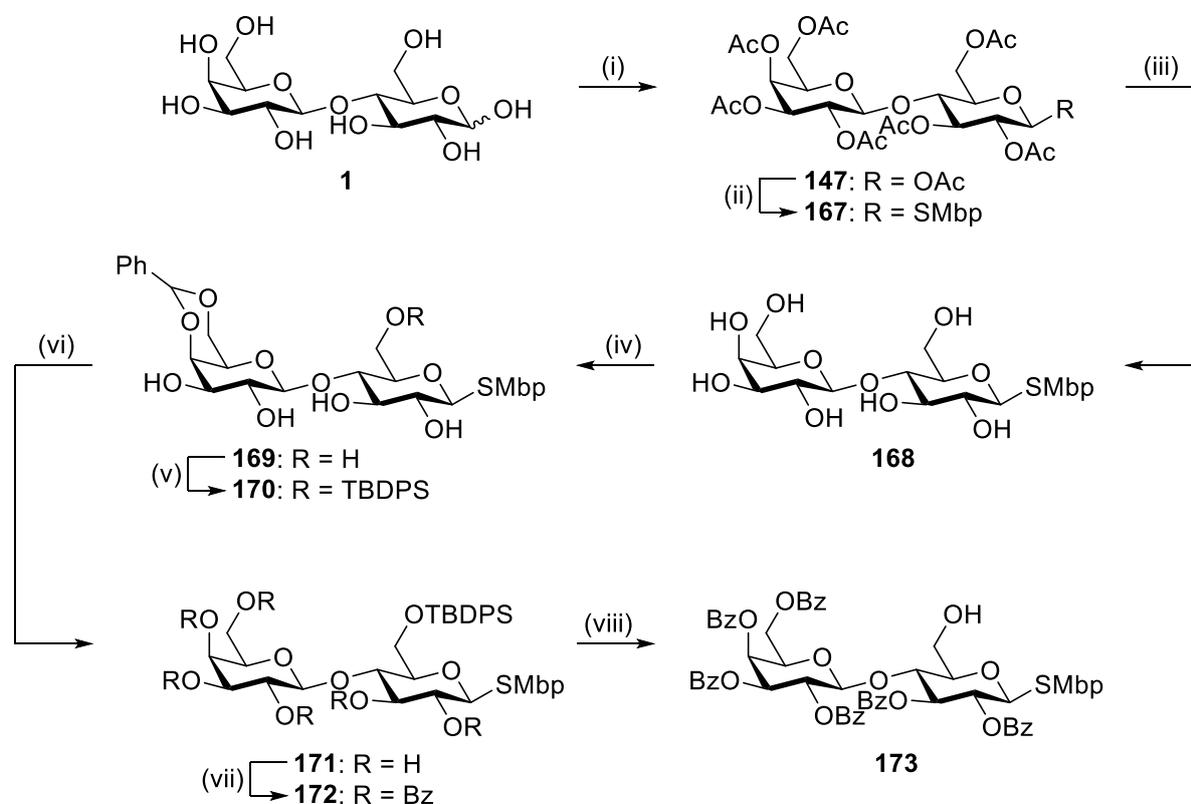


Abbildung 12. Die Strukturen von Ancorinosid B (**6**) und (*S*)-Ancorinosid C (**7a**).

Ancorinosid A wurde von OHTA *et al.*^{10,11} und die Ancorinoside B-D von FUSETANI *et al.*¹² isoliert. Diese marinen Naturstoffe sind aus einem Disaccharid aufgebaut, das über eine Fettsäurekette mit einer 3-Acetyltetramsäure verbunden ist. Die Diglykosid-Einheit der Ancorinoside B (**6**) und C (**7**) besteht aus Galactose und einer β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Glucuronsäure. Die Seitenkette ist für **6** linear gesättigt, während **7** zusätzlich eine Methylverzweigung unbekannter Konfiguration besitzt. Beide Ancorinoside können Matrix-Metalloproteinasen des Membrantyps 1 inhibieren, die für Tumorprogression, Wundheilung oder Angiogenese zuständig sind.¹² Ancorinosid B inhibiert zudem die Sekretion der Matrix-Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9 und das Wachstum von *Staphylococcus aureus*-Biofilmen.⁹⁴

Die Synthesestrategie lehnt sich an die Totalsynthese von Ancorinosid A an, das aus vier Bausteinen dargestellt wurde.¹³ Während jedoch hierbei zwei Monosaccharide verwendet wurden, sollte die Synthese der Ancorinoside B und C über das Disaccharid D-Lactose (**1**, Schema 45) erfolgen. Dazu wurde **1** peracetyliert (\rightarrow **147**, 59%, α/β 1:50), anomer S-Mbp-geschützt (\rightarrow **167**, 85%) und global deacetyliert (\rightarrow **168**, 99%). Um den primären Alkohol der Glucose-Einheit zu diskriminieren, wurde zuerst Benzyliden- (\rightarrow **169**, 73%) und anschließend TBDPS-geschützt (\rightarrow **170**, 63%). Benzyliden-Entschützung (\rightarrow **171**, 77%), globale Benzoy-

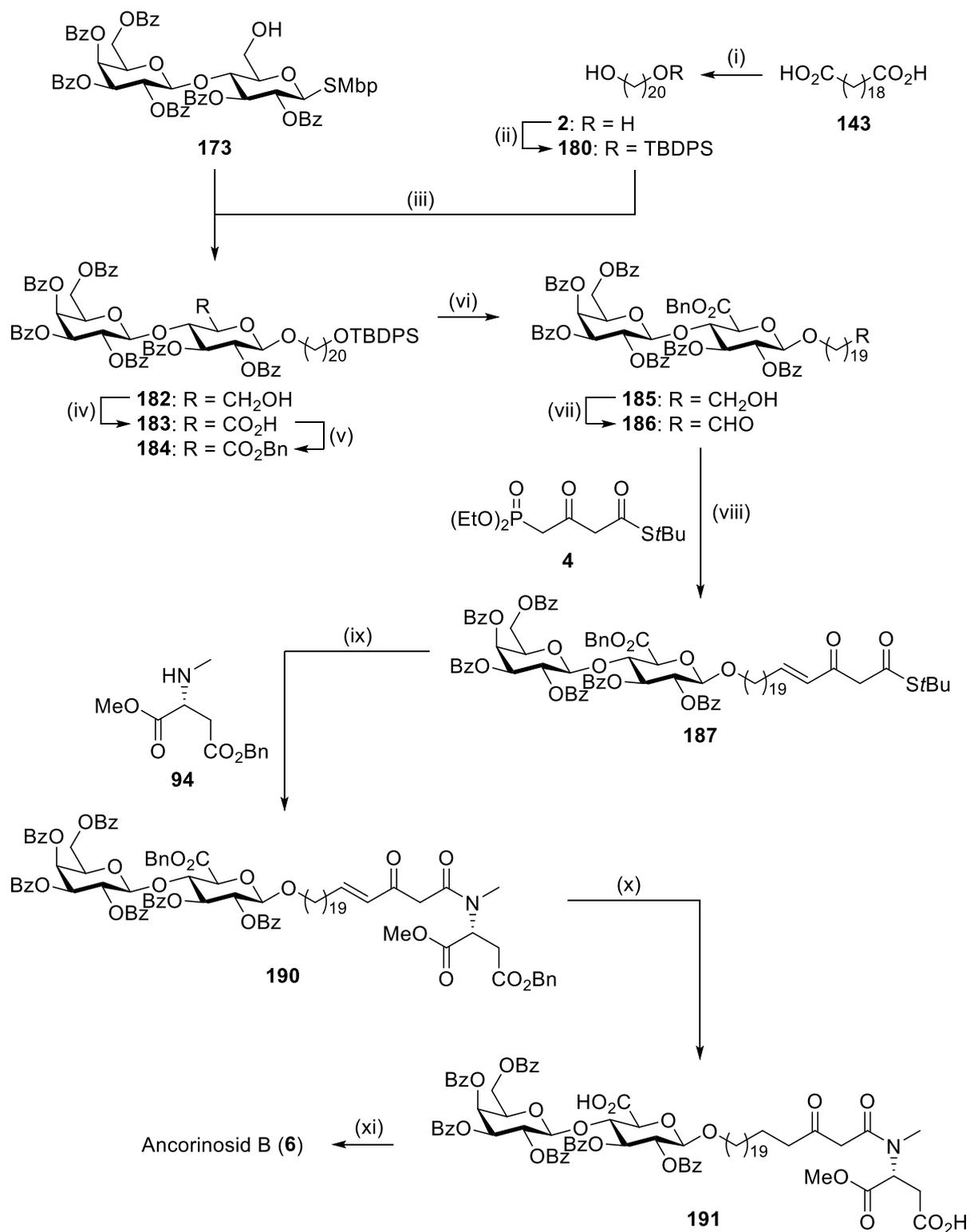
lierung (\rightarrow **172**, 99%) und TBDPS-Entschützung lieferten den für die nachfolgende Kupplung geeigneten Zucker-Baustein **173** in 89% Ausbeute.



Schema 45. Synthese des Zucker-Bausteins **173** ausgehend von D-Lactose (**1**).

Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac₂O, NaOAc, Δ, 1 h, 59% (α/β 1:50); (ii) MbpSH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, RT, 20 h, 85%; (iii) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, 99%; (iv) PhCH(OMe)₂, *p*TsOH, DMF, 60 °C, 3 h, 73%; (v) TBDPSCl, py, RT, 21 h, 63%; (vi) FeCl₃·6 H₂O, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 77%; (vii) BzCl, py, RT, 18 h, 99%; (viii) TBAF, THF, RT, 63 h, 89%;

Für den Seitenketten-Baustein wurde Disäure **143** (Schema 46) zum Diol **2** reduziert (78%), dieser mono-TBDPS-geschützt (\rightarrow **180**, 44%) und mit **173** β -selektiv zum Disaccharid **182** glykosyliert. Der freie Alkohol wurde zur Säure oxidiert (\rightarrow **183**, 96%) und diese benzylverestert (\rightarrow **184**, 94%). Die TBDPS-Schutzgruppe der Seitenkette wurde entfernt (\rightarrow **185**, 78%) und der resultierende Alkohol zum Aldehyd oxidiert (\rightarrow **186**, 89%). HWE-Olefinierung mit dem literaturbekanntem³⁰ Phosphonat **4** lieferte den β -Ketothioester **187** in 70% Ausbeute. Kupplung des Aminosäure-Bausteins **94** führte zu **190** (85%), das nach Hydrogenolyse im β -Ketoamid **191** resultierte. Durch finale Umsetzung mit NaOMe wurde global entschützt und der Tetramsäurering geschlossen. Ancorinosid B (**6**) konnte ausgehend von D-Lactose in 2.4% über 17 Stufen synthetisiert werden.

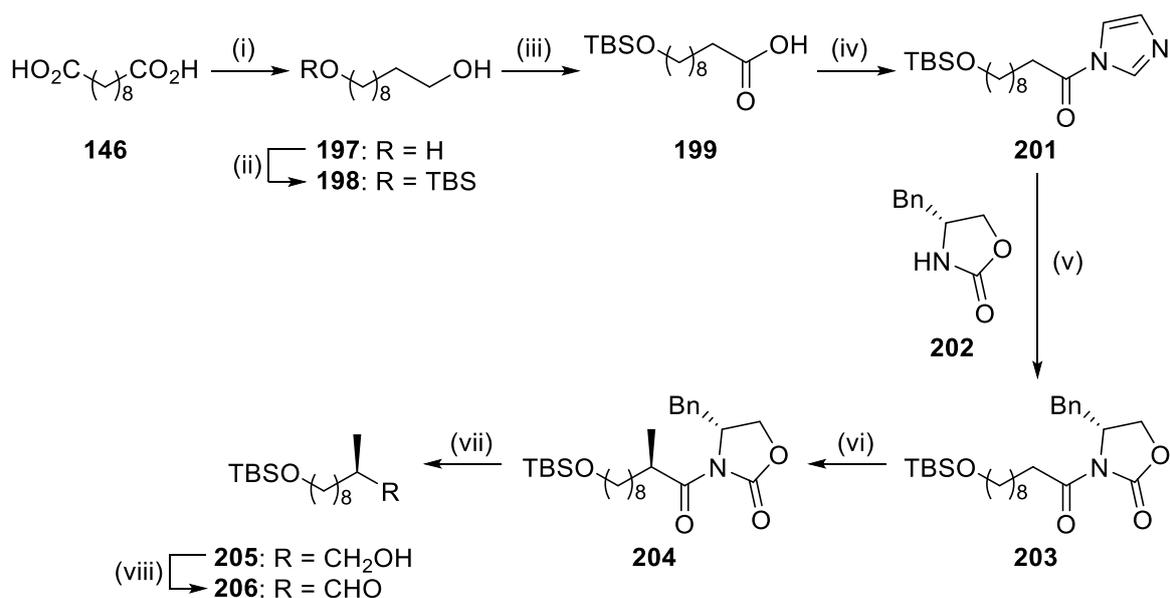


Schema 46.

Die Kupplung der vier Bausteine **173**, **180**, **4** und **94** lieferte Ancorinosid B (**6**).

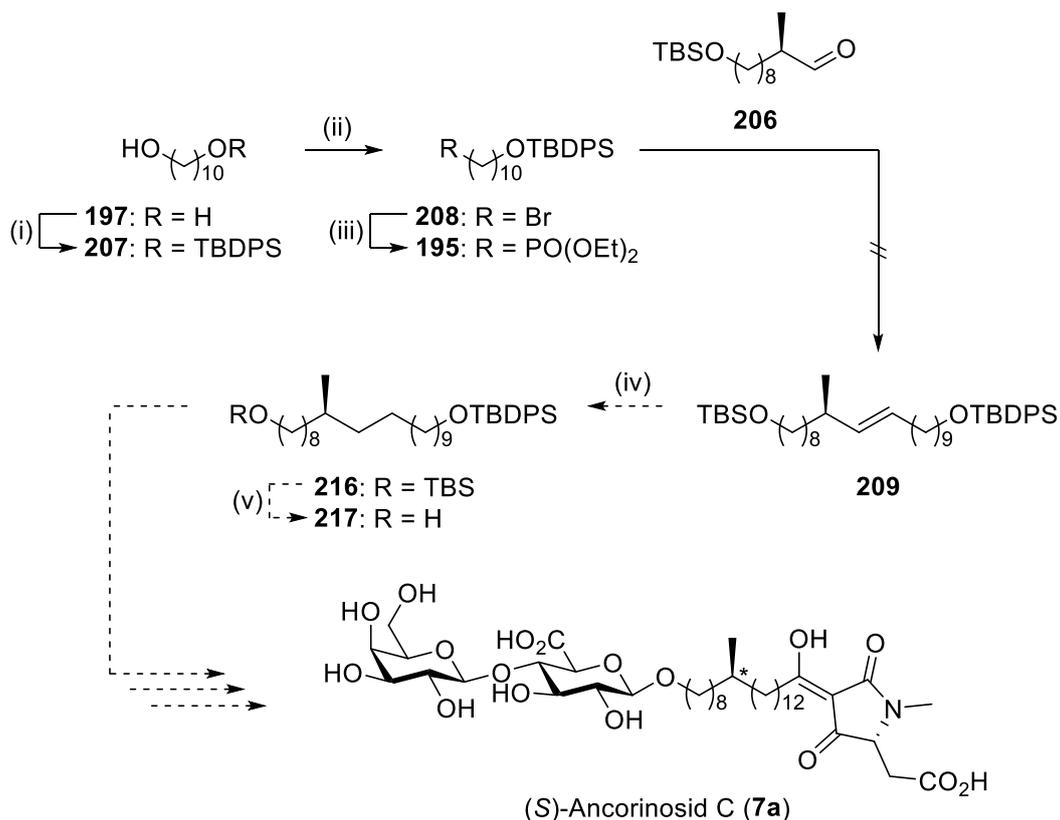
Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH_4 , THF, Δ , 22 h, 78%; (ii) TBDPSCl, py, 80 °C, 50 h, 44%; (iii) TMSOTf, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, NIS, MS 4 Å, CH_2Cl_2 , $-40\text{ °C} \rightarrow -20\text{ °C}$, 1.5 h, 57%; (iv) BAIB, TEMPO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1), RT, 2 h, 96%; (v) K_2CO_3 , BnBr, DMF, RT, 2 h, 94%; (vi) TBAF, THF, RT, 19 h, 78%; (vii) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 89%; (viii) **4**, LiHMDS, THF, 0 °C \rightarrow RT, 30 min, dann **186**, THF, 0 °C \rightarrow RT, 16 h, 70%; (ix) **94**, AgO_2CCF_3 , NEt_3 , THF, 0 °C, 3 h, 85%; (x) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT, 18 h, 93%; (xi) NaOMe, MeOH, 50 °C, 30 min, 77%.

Für die Synthese von Ancorinosid C wird eine methylverzweigte Seitenkette benötigt. Dazu wurde Decan-1,10-disäure (**146**, Schema 47) zum Diol **197** reduziert (68%), dieser mono-TBS-geschützt (\rightarrow **198**, 50%) und der freie Alkohol zur Säure **199** oxidiert (98%). Aktivierung zum Acylimidazol **201** (95%), Addition des EVANS-Auxiliars **202** (\rightarrow **203**, 80%) und stereoselektive α -Methylierung von **203** lieferten das Oxazolidinon **204** (81%). Das Auxiliär wurde abgespalten (\rightarrow **205**, 98%) und der resultierende Alkohol zum Aldehyd **206** oxidiert (92%).



Schema 47. Die Synthese des Aldehyds **206** erfolgte ausgehend von Decan-1,10-disäure (**146**).
Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$, 22 h, 68%; (ii) TBSCl, THF, Δ , 22 h, 50%; (iii) BAIB, TEMPO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, RT, 3 h, 98%; (iv) CDI, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 95%; (v) **202**, *n*-BuLi, THF, -78°C , 1 h, dann **201**, THF, -78°C , 1.5 h, 80%; (vi) NaHMDS, THF, -78°C , 1 h, dann MeI, -78°C , 3 h, 81%; (vii) LiBH_4 , THF/EtOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 98%; (viii) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 30 min, 92%.

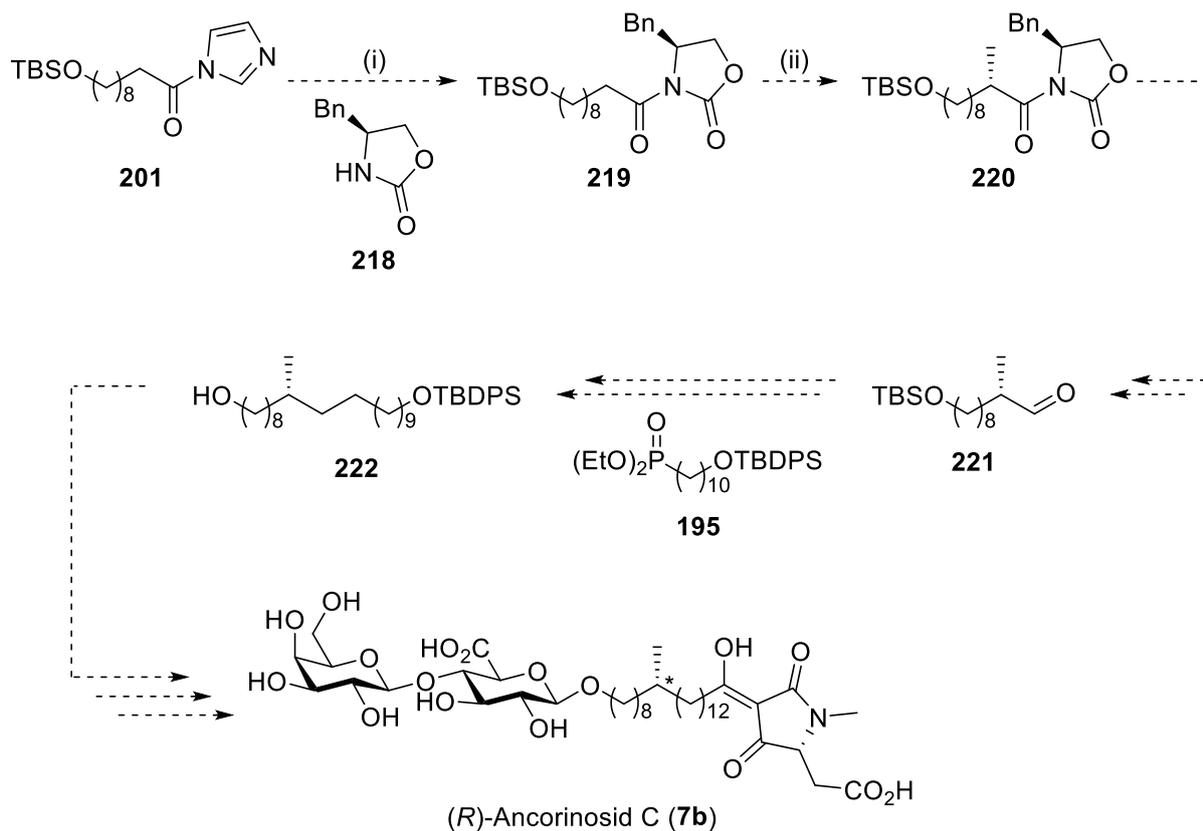
In einer zweiten Reaktionssequenz wurde der Diol **197** (Schema 48) mono-TBDPS-geschützt (\rightarrow **207**, 47%), bromiert (\rightarrow **208**, 95%) und ins Diethylphosphonat **195** überführt (92%). Die nachfolgende HWE-Olefinierung zur Kupplung der beiden Seitenkettensegmente zum Olefin **209** schlug fehl und müsste durch veränderte Reaktionsbedingungen näher untersucht werden. Mit Wasserstoff auf Pd/C könnte anschließend die Doppelbindung reduziert (\rightarrow **216**) und mit TBAF die TBS-Gruppe entfernt werden (\rightarrow **217**). Die fertige Seitenkette **217** könnte sodann mit dem Zucker-Baustein, dem Phosphonat und dem Aminosäure-Baustein analog zur Route von Ancorinosid B zum (*S*)-konfigurierten Ancorinosid C (**7a**) verknüpft werden.



Schema 48. Die Kupplung des Phosphonats **195** mit dem Aldehyd **206** schlug fehl. Die fertige Seitenkette **217** könnte analog zur Route von Ancorinosid B in den Syntheseweg eingesetzt werden und zum (S)-Ancorinosid C (**7a**) führen.

(Mögliche) Reagenzien und Bedingungen: (i) TBDPSCl, DIPEA, DMF, RT, 24 h, 47%; (ii) PPh₃, Br₂, Imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h, 95%; (iii) P(OEt)₃, 130 °C, 43 h, 92%; (iv) H₂, Pd/C, EtOAc; (v) TBAF, THF.

Die Synthese des (*R*)-konfigurierten Ancorinosid C (**7b**, Schema 49) unterscheidet sich lediglich in der Verwendung des enantiomeren EVANS-Auxiliars. Das Acylimidazol **201** könnte mit dem Auxiliar **218** umgesetzt werden und würde im Oxazolidinon **219** resultieren, das nach Deprotonierung und Zugabe von Methyljodid stereoselektiv zum α -methylierten Oxazolidinon **220** führen könnte. Dieses könnte in Analogie zu den bereits beschriebenen Reaktionen zum Aldehyd **221** weiter funktionalisiert und zur fertigen Seitenkette **222** gekuppelt werden. Ab dieser Stufe könnten wiederum die bereits etablierten Reaktionen der Synthese von Ancorinosid B verwendet werden, um letztlich (*R*)-Ancorinosid C (**7b**) darzustellen.



Schema 49. Durch das EVANS-Auxiliar **218** könnte die Seitenkette **222** zugänglich gemacht werden, um (*R*)-Ancorinosid C (**7b**) darzustellen.

Mögliche Reagenzien und Bedingungen: (i) **218**, *n*-BuLi, THF, dann **201**, THF; (ii) NaHMDS, THF, dann MeI.

6 SUMMARY AND OUTLOOK

In the present work a total synthetic approach of Ancorinoside B (**6**, figure 13) and a contribution to the total synthesis of (*S*)-Ancorinoside C (**7a**) were developed.

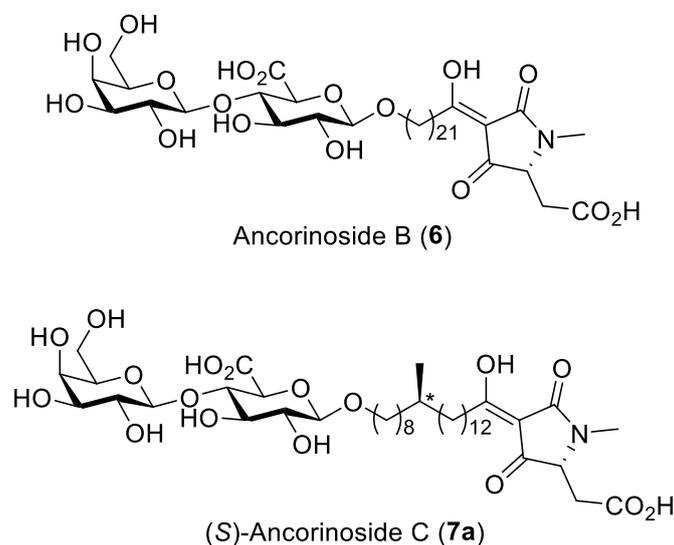
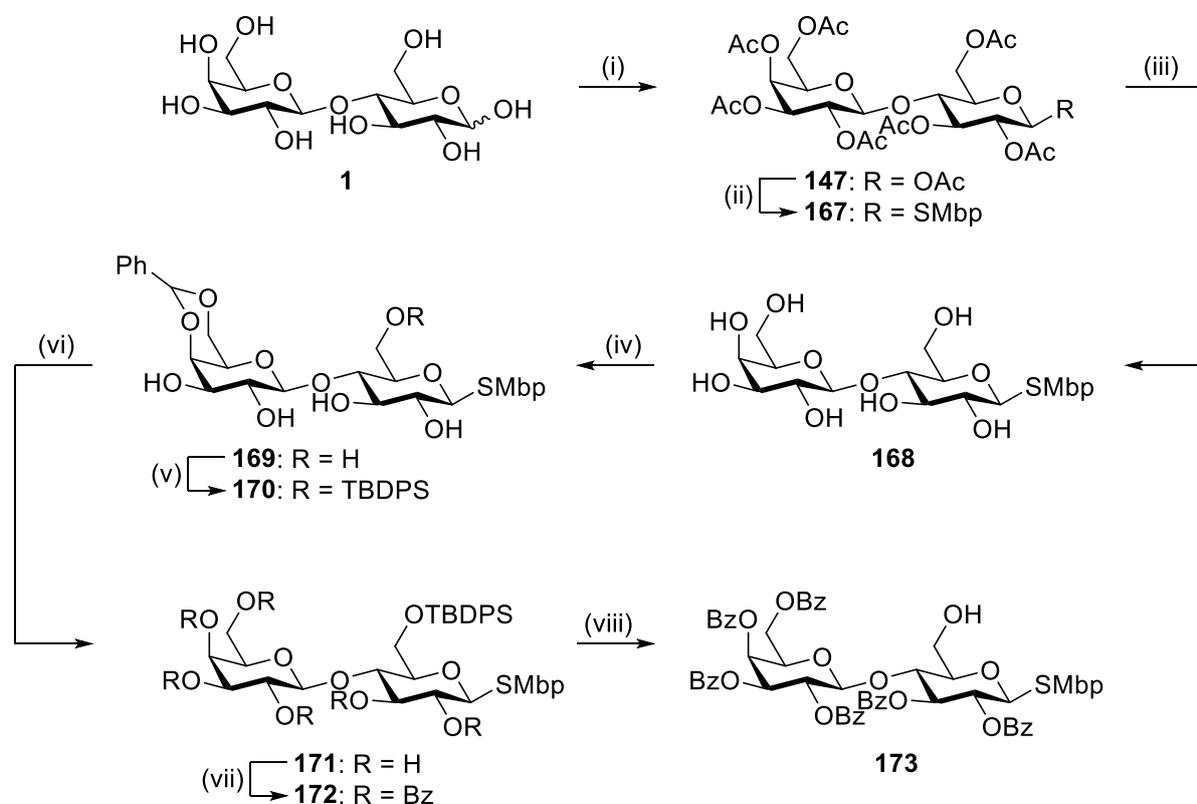


Figure 13. The structures of Ancorinoside B (**6**) and (*S*)-Ancorinoside C (**7a**).

Ancorinoside A was isolated by OHTA *et al.*^{10,11} and the Ancorinosides B-D by FUSETANI *et al.*¹² These marine natural products are composed of a disaccharide, that is linked to a 3-acyltetramic acid via a fatty acid chain. The diglycoside unit of Ancorinosides B (**6**) and C (**7**) contains a galactose and a β -(1 \rightarrow 4)-linked glucuronic acid. The side chain of **6** is linearly saturated, whereas **7** has an additional methyl group of unknown configuration. Both of the Ancorinosides are able to inhibit matrix-metalloproteinases of the membrane type 1, which are responsible for tumor progression, wound healing or angiogenesis.¹² Ancorinoside B also inhibits the secretion of matrix-metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and the growth of *Staphylococcus aureus* biofilms.⁹⁴

The synthetic strategy is inspired by the total synthesis of Ancorinoside A, which was synthesized via four building blocks.¹³ This pathway was realized with two monosaccharides, while the synthesis of Ancorinoside B and C should be carried out via the disaccharide D-lactose (**1**, scheme 50). **1** was peracetylated (\rightarrow **147**, 59%, α/β 1:50) and protected on the anomeric center with SMbp (\rightarrow **167**, 85%) followed by a global deacetylation (\rightarrow **168**, 99%). To discriminate the primary alcohol of the glucose moiety, **168** was first benzylidene-protected (\rightarrow **169**, 73%) and then TBDPS-protected (\rightarrow **170**, 63%). Benzylidene-deprotection

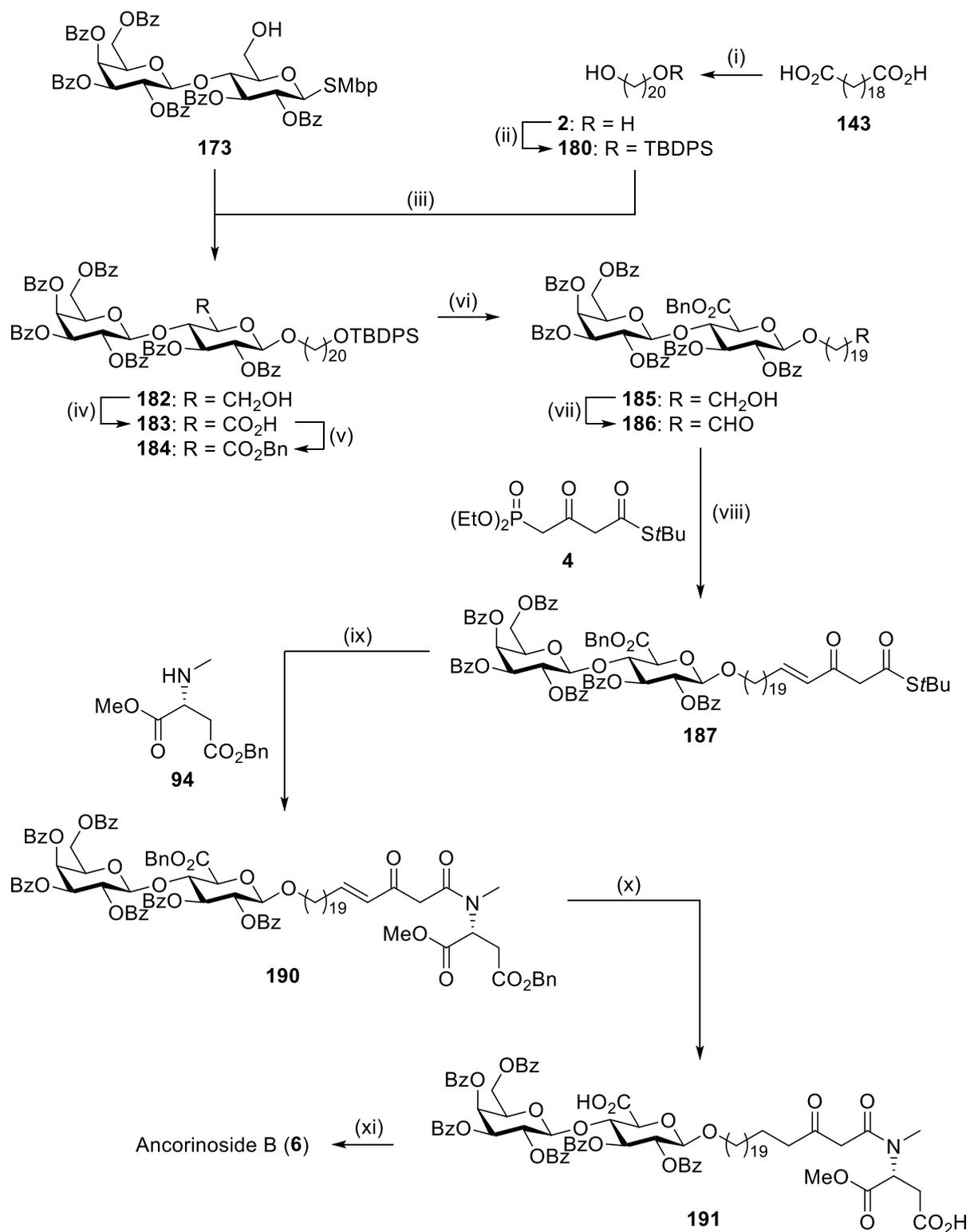
(\rightarrow **171**, 77%), global benzylation (\rightarrow **172**, 99%) and TBDPS-deprotection provided the sugar building block **173** in 89% yield, which is suitable for the subsequent coupling.



Scheme 50. Synthesis of the sugar building block **173** starting from D-lactose (**1**).

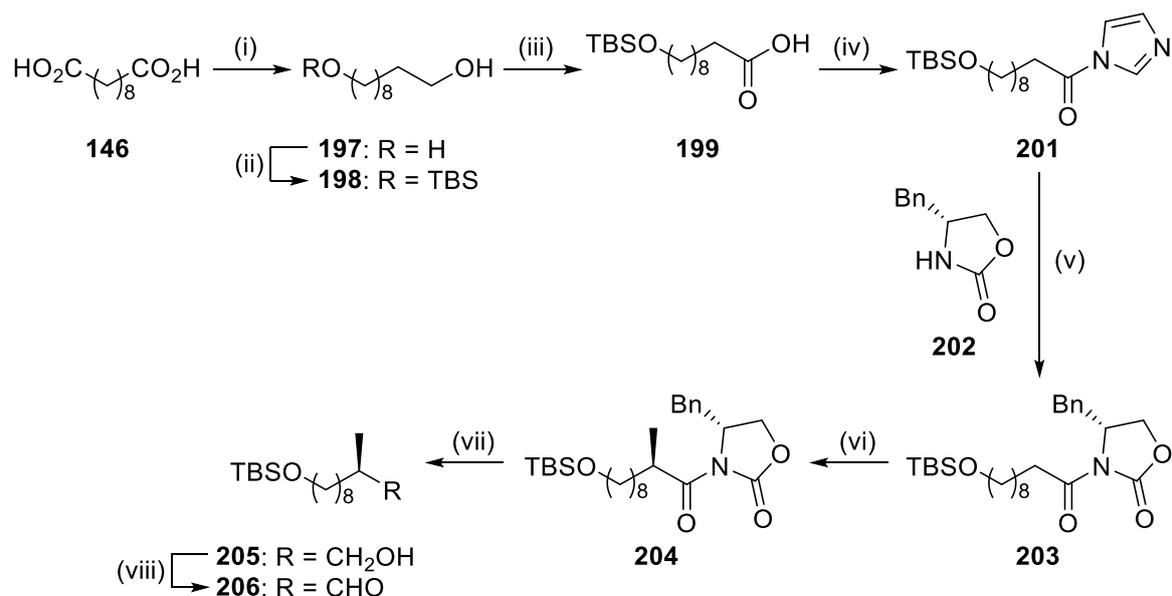
Reagents and conditions: (i) Ac₂O, NaOAc, Δ, 1 h, 59% (α/β 1:50); (ii) MbpSH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, RT, 20 h, 85%; (iii) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, 99%; (iv) PhCH(OMe)₂, *p*TsOH, DMF, 60 °C, 3 h, 73%; (v) TBDPSCl, py, RT, 21 h, 63%; (vi) FeCl₃·6 H₂O, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 77%; (vii) BzCl, py, RT, 18 h, 99%; (viii) TBAF, THF, RT, 63 h, 89%;

The dicarboxylic acid **143** (scheme 51) was reduced to diol **2** (78%), which was mono-TBDPS-protected (\rightarrow **180**, 44%) and glycosylated with **173** β -selectively to afford disaccharide **182**. Oxidation of the unprotected alcohol to acid **183** (96%) and its esterification gave the benzyl ester **184** in 94% yield. The TBDPS-protecting group of the side chain was cleaved (\rightarrow **185**, 78%) and the alcohol was oxidized to aldehyde **186** (89%). HWE-olefination with the literature known³⁰ phosphonate **4** provided the β -ketothioester **187** in 70% yield. Coupling of the amino acid building block **94** gave **190** (85%), which resulted in β -ketoamide **191** after hydrogenolysis. Final reaction with NaOMe lead to global deprotection and cyclization of the tetramic acid core. Ancorinoside B (**6**) was synthesized in 2.4% over 17 steps starting from D-lactose.



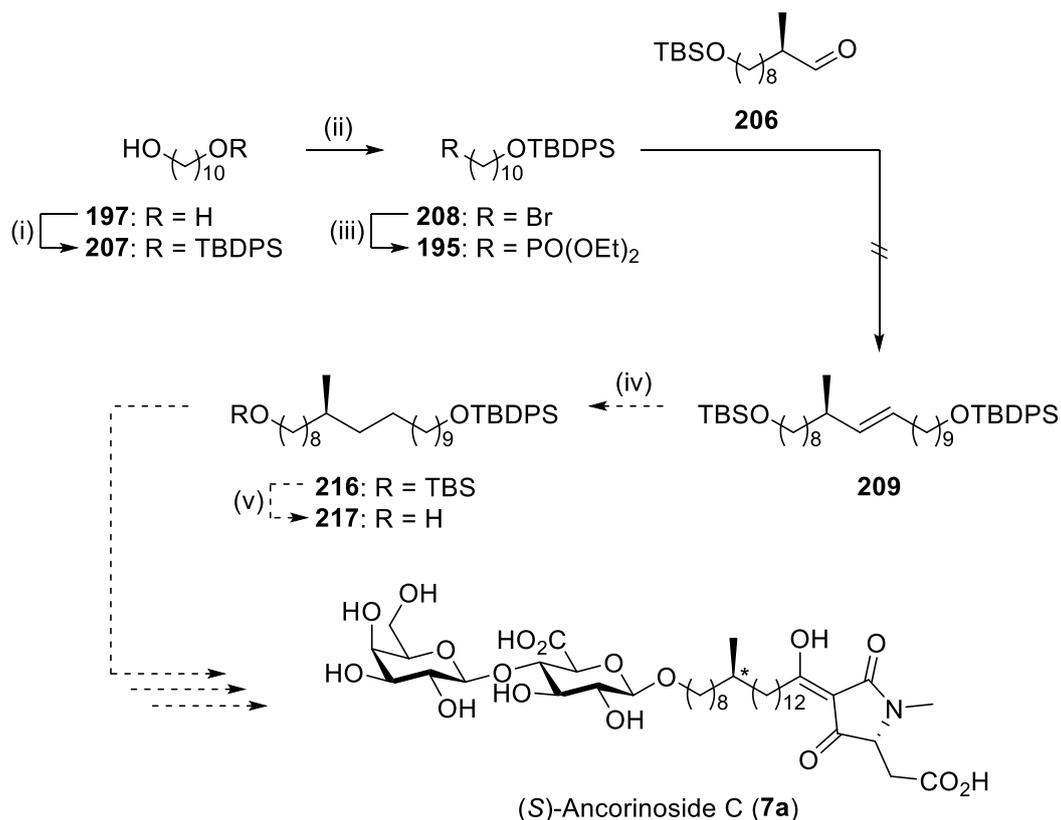
Scheme 51. The coupling of the four building blocks **173**, **180**, **4** and **94** gave the Ancorinoside B (**6**). *Reagents and conditions:* (i) LiAlH_4 , THF, Δ , 22 h, 78%; (ii) TBDPSCl, py, 80 °C, 50 h, 44%; (iii) TMSOTf, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, NIS, MS 4 Å, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 57%; (iv) BAIB, TEMPO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1), RT, 2 h, 96%; (v) K_2CO_3 , BnBr, DMF, RT, 2 h, 94%; (vi) TBAF, THF, RT, 19 h, 78%; (vii) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 89%; (viii) **4**, LiHMDS, THF, 0 °C \rightarrow RT, 30 min, then **186**, THF, 0 °C \rightarrow RT, 16 h, 70%; (ix) **94**, $\text{Ag}_2\text{O}/\text{CCF}_3$, NEt_3 , THF, 0 °C, 3 h, 85%; (x) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT, 18 h, 93%; (xi) NaOMe, MeOH, 50 °C, 30 min, 77%.

The synthesis of the methyl branched side chain of Ancorinoside C started from decane-1,10-dioic acid (**146**, scheme 52), which was reduced to diol **197** (68%). One alcohol was TBS-protected (\rightarrow **198**, 50%), while the other one was oxidized to acid **199** (98%). Activation to acyl imidazole **201** (95%), addition of the EVANS auxiliary **202** (\rightarrow **203**, 80%) and stereoselective α -methylation of **203** provided oxazolidinone **204** in 81% yield. The auxiliary was removed (\rightarrow **205**, 98%) and the resulting alcohol was oxidized to aldehyde **206** (92%).



Scheme 52. Synthesis of the aldehyde **206** starting from decane-1,10-dioic acid (**146**).
Reagents and conditions: (i) LiAlH₄, THF, 0 °C \rightarrow Δ , 22 h, 68%; (ii) TBSCl, THF, Δ , 22 h, 50%; (iii) BAIB, TEMPO, CH₂Cl₂/H₂O, RT, 3 h, 98%; (iv) CDI, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 95%; (v) **202**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, then **201**, THF, -78 °C, 1.5 h, 80%; (vi) NaHMDS, THF, -78 °C, 1 h, then MeI, -78 °C, 3 h, 81%; (vii) LiBH₄, THF/EtOH, 0 °C \rightarrow RT, 4 h, 98%; (viii) DMP, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 92%.

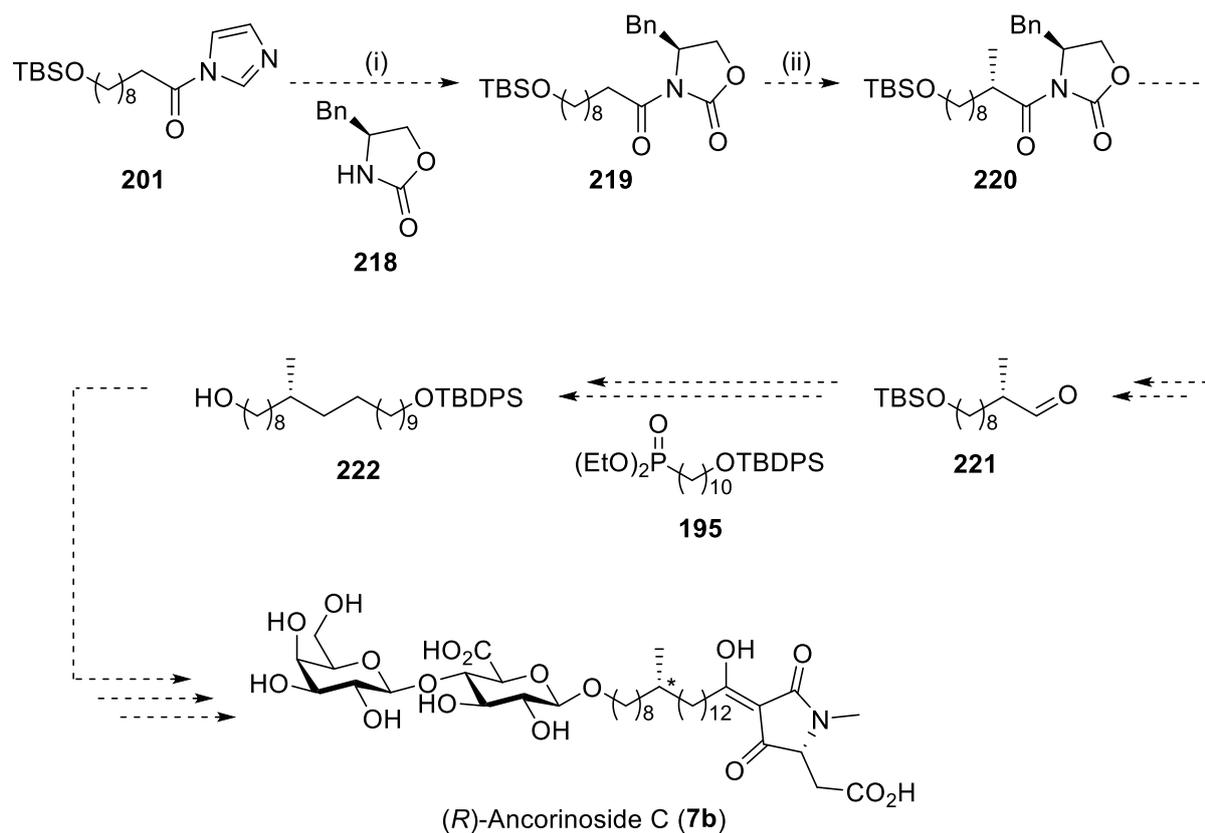
In a second reaction sequence, diol **197** (scheme 53) was mono-TBDPS-protected (\rightarrow **207**, 47%), brominated (\rightarrow **208**, 95%) and transferred to the diethyl phosphonate **195** (92%). Subsequent HWE-olefination to couple the two side chain segments to the olefin **209** failed and needs further investigation of reaction conditions. After the olefination step the double bond could be reduced with hydrogen on Pd/C (\rightarrow **216**) and the TBS-group deprotected with TBAF (\rightarrow **217**). The final side chain **217**, the phosphonate and the amino acid building block could then be linked to the sugar moiety analogous to the route of Ancorinoside B to afford the (*S*)-configured Ancorinoside C (**7a**).



Scheme 53. The HWE-olefination of the phosphonate **195** and the aldehyde **206** failed. The final side chain **217** could be inserted into the synthetic pathway analogous to the route of Ancorinoside B and could lead to (*S*)-Ancorinoside C (**7a**).

(Possible) reagents and conditions: (i) TBDPSCl, DIPEA, DMF, RT, 24 h, 47%; (ii) PPh_3 , Br_2 , imidazole, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 95%; (iii) $\text{P}(\text{OEt})_3$, $130\text{ }^\circ\text{C}$, 43 h, 92%; (iv) H_2 , Pd/C, EtOAc; (v) TBAF, THF.

The synthesis of the (*R*)-configured Ancorinoside C (**7b**, scheme 54) differs only from the use of the enantiomeric EVANS auxiliary. The acyl imidazole **201** could react with the auxiliary **218** to provide oxazolidinone **219**. Deprotonation and addition of methyl iodide could lead to the α -methylated oxazolidinone **220**. In analogy to the reactions already described, **220** could be further functionalized to the aldehyde **221** and coupled to the completed side chain **222**. From this step, the established pathway of Ancorinoside B could be used again to synthesize (*R*)-Ancorinoside C (**7b**).



Scheme 54. The side chain **222** could be accessed via the EVANS auxiliary **218** to synthesize the *(R)*-Ancorinoside C (**7b**).

Possible reagents and conditions: (i) **218**, *n*-BuLi, THF, then **201**, THF; (ii) NaHMDS, THF, then MeI.

7 EXPERIMENTALTEIL

7.1 Allgemeine Methoden

Vorbereitung der Versuche

Luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Für diese Reaktionen wurden absolutierte Lösungsmittel verwendet, die unter Argon und über Molsieb gelagert und wie folgt gereinigt bzw. getrocknet wurden: CH_2Cl_2 wurde über CaH_2 destilliert, THF wurde über Na/K-Legierung destilliert, Toluol wurde über Natrium destilliert und MeOH bzw. DMF wurden über Molsieb (3 Å) getrocknet. Zur Extraktion oder Säulenchromatographie wurden technische Lösungsmittel verwendet, die zuvor destilliert wurden. Verwendete Chemikalien wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographische Kontrolle erfolgte mit DC-Folien der Firma *Macherey-Nagel* (Alugram SIL G/UV254, 0.20 mm Schichtdicke, Kieselgel 60). Fluoreszierende Substanzen wurden mittels UV-Licht (254 nm) detektiert, nicht fluoreszierende Substanzen wurden mittels Hanessian-Reagenz (konz. H_2SO_4 (15 mL), $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (2.50 g), 7.50 g $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ (7.50 g), H_2O (235 mL)) angefärbt.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigung wurde mit MN Kieselgel 60 (40-63 μm) der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Die Laufmittelzusammensetzung ist in Volumenprozent angegeben.

Kernspinresonanzspektroskopie

NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur am Spektrometer Avance III HD 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Chemische Verschiebungen der δ -Skala sind in ppm, die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Das Resonanzsignal des verwendeten Lösungsmittels dient als interner Standard, verwendet wurden CDCl_3 (^1H : 7.26 ppm, ^{13}C : 77.16 ppm), CD_3OD (^1H : 3.31 ppm, ^{13}C : 49.00 ppm) und $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (^1H : 2.50 ppm, ^{13}C : 39.52 ppm).⁹⁹ ^1H -NMR-

Spektren wurden bei 500 MHz und ^{13}C -NMR-Spektren bei 125 MHz gemessen. Die Signalformen werden mit folgenden Abkürzungen beschrieben: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sx = Sextett, m = Multiplett.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer Spectrum 100 der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Wellenzahl ν ist in cm^{-1} angegeben.

Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mittels UPLC/Orbitrap MS System der Firma *Thermo Fisher Scientific* im ESI-Modus gemessen.

Drehwerte

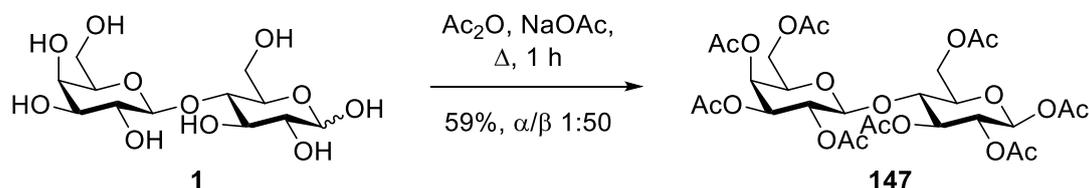
Drehwerte wurden an einem Polarimeter Model 241 der Firma *Perkin Elmer* gemessen. Ein Drehwert gibt das arithmetische Mittel von 15 Einzelmessungen derselben Probe an.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem Melting Point M-565 der Firma *Büchi* gemessen.

7.2 Synthesevorschriften zu Ancorinosid B

7.2.1 β -D-Lactoseoctaacetat (**147**)



D-Lactose (**1**, 20.5 g, 60.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Ac_2O (60 mL) vorgelegt, mit NaOAc (4.92 g, 60.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 70 °C wurde diese in 70 °C warmes Wasser (900 mL) zugegeben und für 24 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst und mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Fünfmalige Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:10, 0.83 mL/g) lieferte das β -D-Lactoseoctaacetat (**147**, 24.0 g, 35.4 mmol, 59%) in einem Epimerenverhältnis von 1:50 in Form farbloser Kristalle.

R_f 0.26 (Hexan/EtOAc 50:50).

Smp. 95 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -3.6 ($c = 0.8$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 5.65$ (d, $J = 8.2$, 1 H), 5.32 (d, $J = 3.4$, 1 H), 5.22 (t, $J = 9.2$, 1 H), 5.09 (dd, $J = 7.9, 10.4$, 1 H), 5.02 (dd, $J = 8.2, 9.2$, 1 H), 4.92 (dd, $J = 3.4, 10.4$, 1 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.02-4.15 (m, 3 H), 3.79-3.88 (m, 2 H), 3.74 (ddd, $J = 1.9, 4.8, 9.8$, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H) ppm.

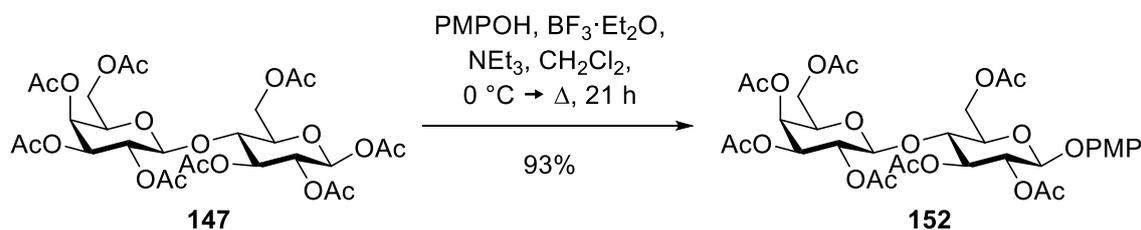
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 170.30, 170.25, 170.1, 170.0, 169.6, 169.5, 169.0, 168.8, 100.9, 91.4, 75.6, 73.4, 72.5, 70.9, 70.6, 70.4, 68.9, 66.5, 61.7, 60.8, 20.78, 20.75, 20.69, 20.58, 20.54, 20.45$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2943, 1743, 1435, 1367, 1211, 1172, 1133, 1062, 1044, 954, 897, 838, 736, 703, 645, 606$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_{19}\text{Na}]^+$ 701.18995, gefunden 701.18978.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹⁰⁰

7.2.2 2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl-1-*O*-*para*-methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (**152**)



β -D-Lactoseoctaacetat (**147**, 20.6 g, 30.4 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (60 mL) bei 0 °C vorgelegt, mit PMPOH (4.52 g, 36.4 mmol, 1.20 Äquiv.), NEt_3 (2.10 mL, 15.2 mmol, 0.50 Äquiv.) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.77 mL, 45.5 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und für 21 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von NaOH (50 mL, 1 M in H_2O) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/ EtOAc 50:50) lieferte den PMP-geschützten Zucker **152** (21.1 g, 28.4 mmol, 93%) in Form farbloser Kristalle.

R_f 0.39 (Hexan/ EtOAc 50:50).

Smp. 93 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -8.9 (c = 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 6.89-6.93 (m, 2 H), 6.77-6.82 (m, 2 H), 5.33-5.36 (d, J = 3.4, 1 H), 5.25 (t, J = 9.2, 1 H), 5.08-5.16 (m, 2 H), 4.95 (dd, J = 3.5, 10.5, 1 H), 4.91 (d, J = 7.9, 1 H), 4.46-4.52 (m, 2 H), 4.10-4.16 (m, 2 H), 4.07 (dd, J = 7.3, 11.0, 1 H), 3.84-3.91 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H) ppm.

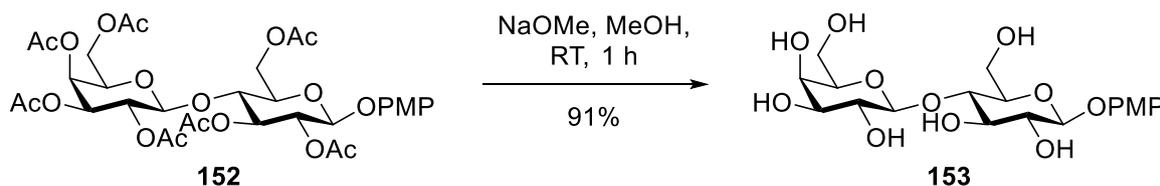
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 170.31, 170.27, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 169.0, 155.7, 150.8, 118.6, 114.5, 101.1, 99.9, 76.2, 72.8, 72.7, 71.5, 70.9, 70.7, 69.0, 66.5, 61.9, 60.8, 55.6, 20.8, 20.7, 20.60, 20.58, 20.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2971, 1741, 1508, 1435, 1367, 1210, 1129, 1040, 954, 901, 831, 757, 626, 603 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_{19}\text{Na}]^+$ 765.22125, gefunden 765.21967.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹⁰¹

7.2.3 β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1-O-*para*-methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (**153**)



Das Disaccharid **152** (6.38 g, 8.59 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in MeOH (17 mL) vorgelegt, mit NaOMe (1.17 mL, 4.30 mmol, 0.50 Äquiv., 25 wt% in MeOH) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit MeOH gewaschen (20 mL) und *in vacuo* getrocknet. Das Filtrat wurde mit DOWEX 50WX8-100 neutralisiert, der Ionentauscher abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der entschützte Zucker **153** (3.50 g, 7.81 mmol, 91%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

R_f 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10).

Smp. 264 °C.

[α]_D²⁵ -8.9 (c = 0.5, H₂O).

¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): δ = 7.08-7.12 (m, 2 H), 6.94-6.99 (m, 2 H), 5.02 (d, *J* = 7.9, 1 H), 4.46 (d, *J* = 7.9, 1 H), 3.96 (d, *J* = 11.6, 1 H), 3.91 (d, *J* = 3.4, 1 H), 3.68-3.85 (m, 10 H), 3.65 (dd, *J* = 3.4, 10.1, 1 H), 3.51-3.60 (m, 2 H) ppm.

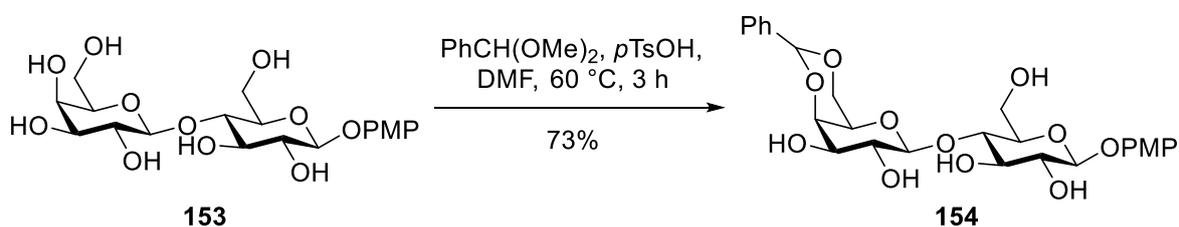
¹³C-NMR (D₂O, 125 MHz): δ = 154.7, 150.8, 118.1, 115.0, 102.9, 101.0, 78.0, 75.3, 74.9, 74.2, 72.6, 72.5, 70.9, 68.5, 61.0, 59.8, 55.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3456, 3338, 2910, 2162, 1740, 1512, 1442, 1397, 1369, 1314, 1293, 1262, 1227, 1173, 1148, 1090, 1075, 1048, 1016, 992, 944, 890, 877, 824, 790, 749, 711, 664, 624, 611, 596, 580 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₁₉H₂₈O₁₂Na]⁺ 471.14730, gefunden 471.14720.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹⁰²

7.2.4 4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1-*O*-*para*-methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (**154**)



Das Disaccharid **153** (1.00 g, 2.23 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in DMF (5 mL) vorgelegt, mit Benzaldehyddimethylacetal (435 μL , 2.90 mmol, 1.30 Äquiv.) und *p*TsOH (38.4 mg, 223 μmol , 0.10 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde NEt_3 (100 μL) zugegeben und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 94:6) lieferte **154** (875 mg, 1.63 mmol, 73%) als farblosen Schaum.

R_f 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10).

Smp. 217 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -18.2 ($c = 0.5$, MeCN).

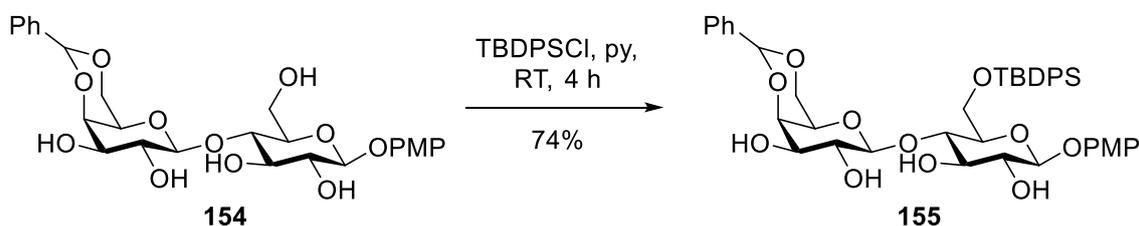
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.47\text{-}7.51$ (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 3 H), 6.98-7.02 (m, 2 H), 6.80-6.84 (m, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 4.81 (d, $J = 7.6$, 1 H), 4.53 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.30 (dd, $J = 1.2, 12.8$, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.20 (d, $J = 3.4$, 1 H), 4.07 (dd, $J = 1.5, 12.8$, 1 H), 3.99-4.05 (m, 1 H), 3.80-3.92 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 3.65-3.76 (m, 3 H), 3.58 (s, 1 H), 3.50 (dt, $J = 3.1, 9.5$, 1 H), 2.93 (t, $J = 7.0$, 1 H), 2.85 (d, $J = 9.2$, 1 H), 2.82 (d, $J = 1.8$, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz): $\delta = 156.8, 153.2, 139.7, 130.1, 129.2, 127.7, 119.4, 115.7, 105.0, 103.4, 102.4, 79.9, 77.5, 76.7, 76.3, 74.8, 73.6, 71.9, 70.3, 68.4, 61.7, 56.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3379, 2877, 2053, 1739, 1632, 1506, 1454, 1400, 1366, 1217, 1165, 1074, 1025, 995, 923, 901, 821, 753, 699, 650, 618, 591, 575, 559\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{Na}]^+$ 559.17860, gefunden 559.17823.

7.2.5 4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-O-*para*-methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (**155**)



Das Disaccharid **154** (2.81 g, 5.24 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (13 mL) vorgelegt, mit TBDPSCl (2.73 mL, 10.5 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×20 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) lieferte den Zucker **155** (3.00 g, 3.87 mmol, 74%) als farblosen Schaum.

R_f 0.42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 93:7).

Smp. 109 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -52.7 ($c = 0.4$, CHCl_3).

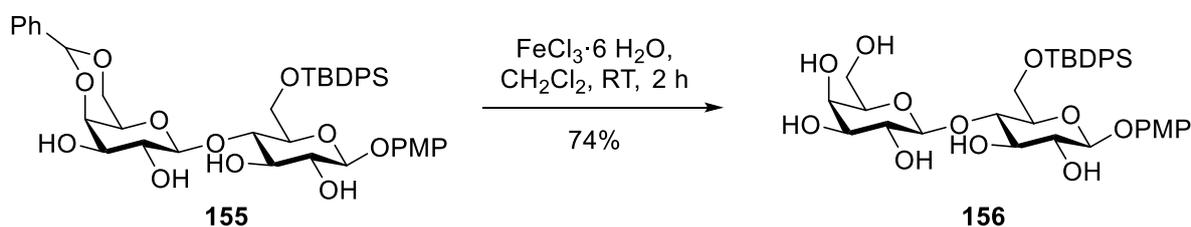
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.69\text{--}7.74$ (m, 4 H), 7.47-7.51 (m, 2 H), 7.33-7.44 (m, 7 H), 7.24-7.28 (m, 3 H), 7.01-7.06 (m, 2 H), 6.77-6.81 (m, 2 H), 5.53 (s, 1 H), 4.80 (d, $J = 7.3$, 1 H), 4.46 (d, $J = 7.6$, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 4.28 (dd, $J = 1.2$, 12.8, 1 H), 4.20 (d, $J = 3.7$, 1 H), 3.99-4.08 (m, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.70-3.77 (m, 4 H), 3.61 (dd, $J = 3.7$, 9.2, 1 H), 3.54-3.59 (m, 1 H), 3.51 (s, 1 H), 2.66 (d, $J = 1.8$, 1 H), 2.47-2.51 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 155.4$, 151.2, 137.2, 135.8, 135.6, 133.4, 132.7, 129.7, 129.4, 128.3, 127.7, 127.6, 126.3, 118.7, 114.5, 103.5, 101.7, 101.4, 80.2, 75.3, 74.8, 74.5, 73.6, 72.8, 71.4, 68.8, 67.0, 62.6, 55.6, 26.8, 19.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3449$, 2858, 1735, 1590, 1507, 1460, 1428, 1394, 1364, 1217, 1162, 1088, 998, 920, 902, 822, 740, 699, 610, 567, 558 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{O}_{12}\text{SiNa}]^+$ 797.29637, gefunden 797.29656.

7.2.6 β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-O-*para*-methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (**156**)



Das Disaccharid **155** (535 mg, 690 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (7 mL) vorgelegt, mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (373 mg, 1.38 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) und ges. NaHCO_3 (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) lieferte den Zucker **156** (353 mg, 514 μ mol, 74%) als farblosen Schaum.

R_f 0.27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10).

Smp. 100 °C.

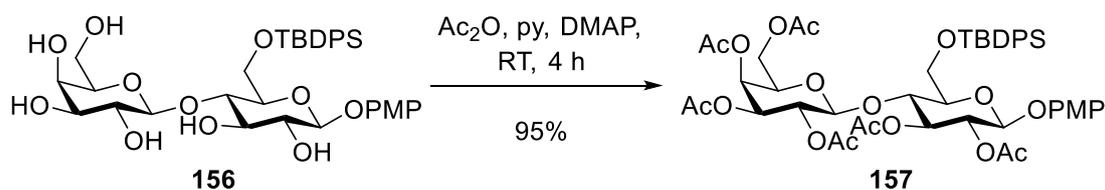
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -23.4 ($c = 0.5$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.57\text{--}7.67$ (m, 4 H), $7.20\text{--}7.29$ (m, 4 H), $7.10\text{--}7.18$ (m, 2 H), $6.87\text{--}6.95$ (m, 2 H), $6.56\text{--}6.65$ (m, 2 H), $4.68\text{--}4.79$ (m, 2 H), $4.44\text{--}4.56$ (m, 2 H), $3.68\text{--}4.04$ (m, 10 H), 3.63 (s, 3 H), $3.41\text{--}3.55$ (m, 3 H), 0.94 (s, 9 H) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3373, 2931, 2858, 2064, 1590, 1507, 1463, 1428, 1390, 1217, 1153, 1111, 1032, 918, 891, 824, 788, 743, 701, 677 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_{12}\text{SiNa}]^+$ 709.26507, gefunden 709.26511.

7.2.7 2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-O-acetyl-6-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-O-*para*-methoxyphenyl- β -D-glucopyranosid (**157**)



Das Disaccharid **156** (165 mg, 240 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (1 mL) vorgelegt, mit Ac_2O (227 μL , 2.40 mmol, 10.0 Äquiv.) und DMAP (2.93 mg, 24.0 μmol , 0.10 Äquiv.) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×10 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 70:30) lieferte den Zucker **157** (213 mg, 227 μmol , 95%) als farblosen Schaum.

R_f 0.26 (*n*-Hexan/EtOAc 65:35).

Smp. 91 °C.

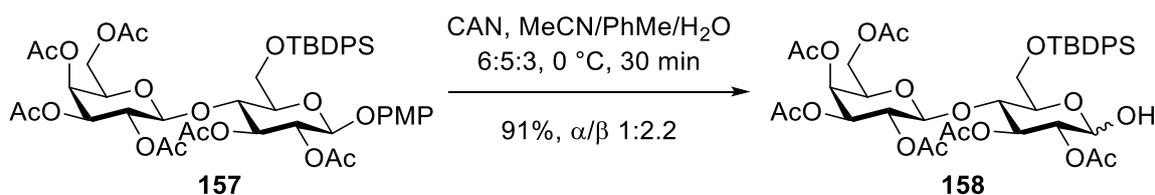
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -24.9 ($c = 0.3$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.69\text{-}7.75$ (m, 4 H), 7.33-7.49 (m, 4 H), 7.21 (t, $J = 7.6$, 2 H), 6.92-6.97 (m, 2 H), 6.78-6.82 (m, 2 H), 5.32 (d, $J = 3.4$, 1 H), 5.18-5.28 (m, 2 H), 5.07 (dd, $J = 8.2, 10.4$, 1 H), 4.90-4.96 (m, 2 H), 4.84 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.22 (t, $J = 9.5$, 1 H), 4.09-4.15 (m, 2 H), 3.91-4.00 (m, 2 H), 3.74-3.81 (m, 4 H), 3.44 (d, $J = 9.5$, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.08 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 170.24, 170.19, 170.0, 169.8, 169.5, 151.1, 136.0, 135.4, 133.3, 131.8, 130.1, 129.9, 128.0, 127.8, 118.9, 114.5, 102.2, 100.4, 75.2, 74.8, 74.0, 73.1, 72.6, 71.7, 71.2, 70.7, 69.3, 66.9, 61.1, 55.7, 26.8, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 19.4$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{O}_{18}\text{SiNa}]^+$ 961.32846, gefunden 961.32944.

7.2.8 2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)- β -D-glucopyranosid (**158**)



Das Disaccharid **157** (3.89 g, 4.14 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in einem Gemisch aus MeCN (18 mL), Toluol (15 mL) und Wasser (9 mL) bei 0 °C vorgelegt, mit CAN (4.54 g,

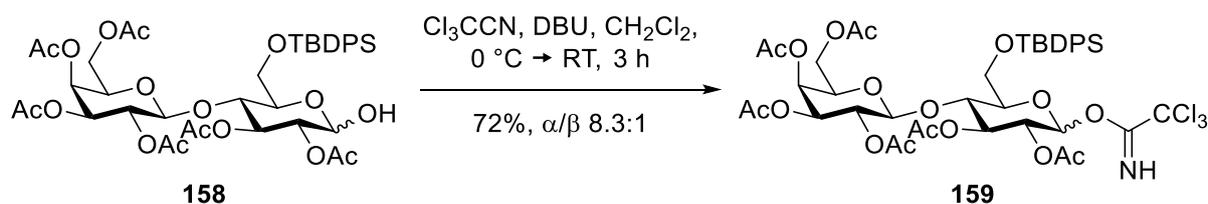
8.28 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (40 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (40 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit EtOAc (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 60:40) lieferte das Halbacetal **158** (3.12 g, 3.75 mmol, 91%) als farblosen Schaum.

R_f 0.24 (*n*-Hexan/EtOAc 60:40).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.66-7.73 (m, 4 H), 7.37-7.47 (m, 6 H), 6.26 (d, *J* = 3.7, 1 H), 5.32 (d, *J* = 3.7, 1 H), 5.20 (t, *J* = 9.8, 1 H), 5.06 (dd, *J* = 7.9, 10.1, 1 H), 4.86 (dd, *J* = 3.7, 10.4, 1 H), 4.72 (d, *J* = 7.9, 1 H), 4.05-4.20 (m, 4 H), 3.86-3.93 (m, 2 H), 3.76-3.82 (m, 1 H), 3.72 (t, *J* = 6.7, 1 H), 3.67 (d, *J* = 10.1, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.08 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.6, 170.3, 170.2, 170.0, 169.4, 168.9, 135.9, 135.4, 133.3, 132.0, 130.1, 130.0, 128.0, 127.8, 100.2, 91.6, 73.3, 73.14, 73.10, 71.1, 70.5, 70.4, 69.2, 66.8, 61.0, 60.8, 26.8, 21.11, 21.05, 20.7, 20.64, 20.56, 19.4 ppm.

7.2.9 2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-β-D-glucopyranosyl-trichloracetimidat (**159**)



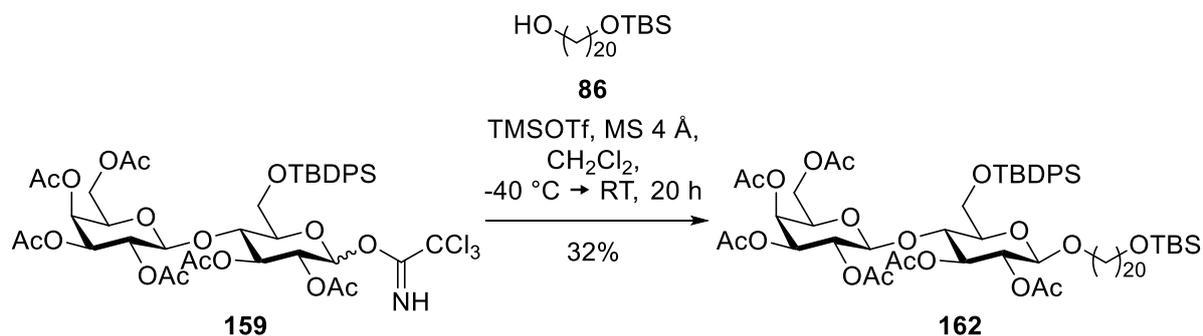
Das Disaccharid **158** (76.0 mg, 91.2 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) bei 0 °C vorgelegt, mit Cl₃CCN (54.9 μL, 547 μmol, 6.00 Äquiv.) und DBU (27.2 μL, 182 μmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 70:30), wodurch das Trichloracetimidat **159** (64.0 mg, 65.5 μmol, 72%) als farbloser Schaum erhalten wurde.

R_f 0.25 (*n*-Hexan/EtOAc 65:35).

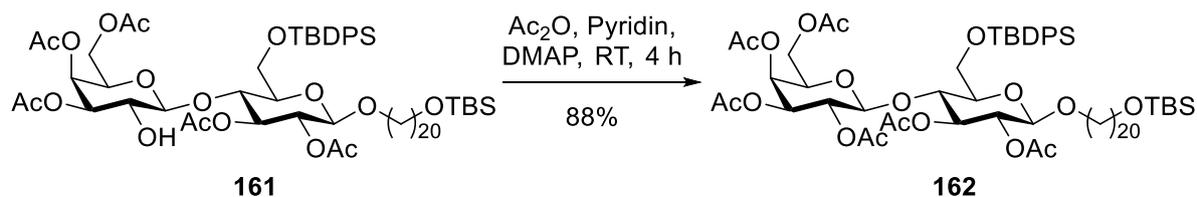
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.60$ (s, 1 H), 7.68-7.74 (m, 4 H), 7.37-7.47 (m, 6 H), 6.61 (d, $J = 3.7$, 1 H), 5.52 (t, $J = 9.8$, 1 H), 5.30 (d, $J = 3.7$, 1 H), 5.01-5.10 (m, 2 H), 4.85 (dd, $J = 3.7, 10.4$, 1 H), 4.76 (d, $J = 8.2$, 1 H), 4.20 (t, $J = 9.8$, 1 H), 4.06-4.16 (m, 2 H), 3.91-3.97 (m, 2 H), 3.86 (d, $J = 9.8$, 1 H), 3.72 (t, $J = 6.7$, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.09 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 170.33, 170.26, 170.2, 170.0, 169.8, 168.8, 161.2, 136.0, 135.4, 133.3, 132.0, 130.1, 130.0, 128.1, 127.9, 100.2, 93.4, 73.8, 73.6, 71.3, 70.7, 70.4, 69.5, 69.3, 66.9, 61.1, 60.8, 26.9, 21.1, 21.0, 20.7, 20.61, 20.59, 20.58, 19.5$ ppm.

7.2.10 2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-((20-*tert*-butyldimethylsilyloxy)icosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (**162**)



Der Donor **159** (860 mg, 880 μmol , 1.00 Äquiv.), Akzeptor **86** (566 mg, 1.32 mmol, 1.50 Äquiv.) und MS 4 Å (2.00 g) wurden in CH_2Cl_2 (18 mL) vorgelegt und für 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und TMSOTf (15.9 μL , 88.0 μmol , 0.10 Äquiv.) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 20 h gerührt, während es sich langsam auf RT erwärmte. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und mit CH_2Cl_2 (30 mL) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die Wasserphase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20) lieferte **162** (341 mg, 284 μmol , 32%) als farblosen Schaum.



Das C-2'-Acetyl-entschützte Nebenprodukt **161** (159 mg, 132 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (1 mL) vorgelegt, mit Ac_2O (37.4 μL , 396 μmol , 3.00 Äquiv.) und DMAP (1.61 mg, 13.2 μmol , 0.10 Äquiv.) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×10 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20) lieferte den reacetylierten Zucker **162** (144 mg, 116 μmol , 88%) als farblosen Schaum.

R_f 0.46 (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

Smp. 82 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -5.4 ($c = 0.3$, CHCl_3).

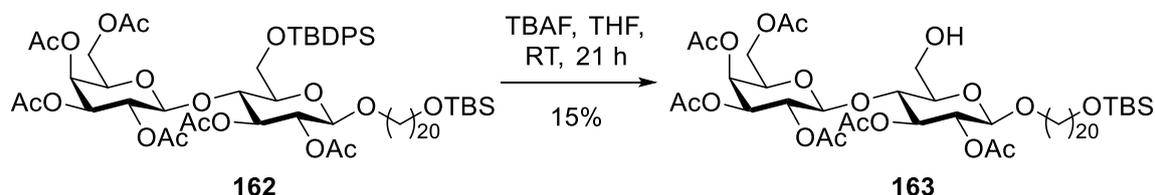
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.71\text{-}7.79$ (m, 4 H), $7.40\text{-}7.47$ (m, 4 H), $7.34\text{-}7.39$ (m, 2 H), 5.31 (d, $J = 4.3$, 1 H), 5.17 (t, $J = 9.8$, 1 H), 5.06 (dd, $J = 8.2$, 10.4, 1 H), 4.96 (dd, $J = 8.2$, 9.8, 1 H), 4.92 (dd, $J = 3.4$, 10.1, 1 H), 4.82 (d, $J = 8.2$, 1 H), 4.43 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.09-4.17 (m, 3 H), 3.91-3.95 (m, 2 H), 3.85 (dt, $J = 6.1$, 9.8, 1 H), 3.76 (t, $J = 6.7$, 1 H), 3.59 (t, $J = 6.7$, 2 H), 3.44 (dt, $J = 6.7$, 9.8, 1 H), 3.33 (d, $J = 9.8$, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.57-1.65 (m, 2 H), 1.50 (quin, $J = 6.7$, 2 H), 1.22-1.37 (m, 32 H), 1.08 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 170.3$, 170.2, 170.0, 169.7, 168.7, 136.0, 135.3, 133.4, 132.0, 130.0, 129.9, 128.0, 127.6, 100.5, 100.2, 75.1, 74.2, 72.6, 71.7, 71.1, 70.6, 69.4, 69.3, 66.9, 63.3, 61.1, 61.0, 32.9, 29.72, 29.67, 29.64, 29.62, 29.5, 29.4, 26.8, 25.98, 25.97, 25.79, 20.9, 20.8, 20.7, 20.64, 20.57, 20.5, 19.4, -5.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$, 2855, 2025, 1751, 1463, 1429, 1367, 1217, 1165, 1140, 1046, 956, 901, 835, 776, 737, 702, 606 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{66}\text{H}_{106}\text{O}_{18}\text{Si}_2\text{Na}]^+$ 1265.68099, gefunden 1265.68366.

7.2.11 2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-acetyl-1-((20-*tert*-butyldimethylsilyloxy)icosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (163**)**

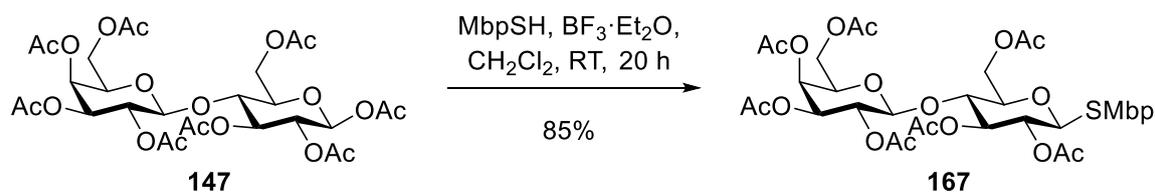


Das Disaccharid **162** (50.0 mg, 40.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in THF (400 μL) vorgelegt, mit TBAF (40.2 μL , 40.2 μmol , 1.00 Äquiv., 1 M in THF) versetzt und für 21 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 70:30) lieferte den Zucker **163** (6.0 mg, 5.97 μmol , 15%) als farblosen Feststoff.

R_f 0.25 (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.32-5.36 (m, 1 H), 5.20 (t, J = 9.5, 1 H), 5.11 (dd, J = 7.9, 10.4, 1 H), 4.98 (dd, J = 3.4, 10.4, 1 H), 4.83-4.92 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 7.9, 1 H), 4.48 (d, J = 7.9, 1 H), 4.03-4.15 (m, 3 H), 3.87-3.95 (m, 2 H), 3.82-3.87 (m, 1 H), 3.71-3.78 (m, 1 H), 3.59 (t, J = 6.7, 2 H), 3.42-3.48 (m, 1 H), 3.39 (dt, J = 2.1, 9.5, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.46-1.57 (m, 4 H), 1.20-1.34 (m, 32 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm.

7.2.12 2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (167**)**



β -D-Lactoseoctaacetat (**147**, 35.4 g, 52.1 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (130 mL) vorgelegt, mit MbpSH (11.5 mL, 62.5 mmol, 1.20 Äquiv.) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.24 mL, 72.9 mmol, 1.40 Äquiv.) versetzt und für 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaOH (1 M in H_2O , 150 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 60:40) lieferte den SMbp-geschützten Zucker **167** (35.2 g, 44.1 mmol, 85%) als farblosen Schaum.

R_f 0.18 (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

Smp. 85 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -5.3 ($c = 0.9$, CHCl_3).

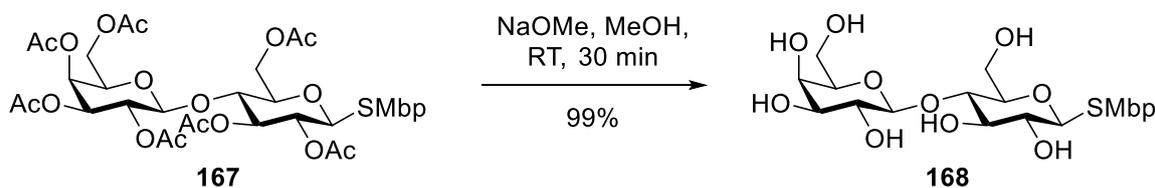
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.50$ (d, $J = 1.5$, 1 H), 7.24 (dd, $J = 1.8, 7.9$, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.2$, 1 H), 5.34 (d, $J = 2.4$, 1 H), 5.21 (t, $J = 9.2$, 1 H), 5.09 (dd, $J = 7.9, 10.3$, 1 H), 4.98 (t, $J = 9.8$, 1 H), 4.94 (dd, $J = 3.4, 10.4$, 1 H), 4.63 (d, $J = 10.1, 1$ H), 4.47 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.44 (d, $J = 11.9$, 1 H), 4.03-4.16 (m, 3 H), 3.86 (t, $J = 6.6$, 1 H), 3.79 (t, $J = 9.5$, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H), 2.02 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 170.3, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 169.0, 149.7, 137.4, 131.4, 130.3, 130.0, 125.6, 101.1, 86.8, 76.5, 76.1, 73.9, 71.0, 70.7, 70.5, 69.0, 66.5, 62.4, 60.8, 34.4, 31.3, 20.85, 20.79, 20.77, 20.63, 20.60, 20.59, 20.5, 20.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2964, 1745, 1432, 1367, 1213, 1171, 1137, 1042, 954, 901, 827, 721$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{17}\text{NaS}]^+$ 821.26609, gefunden 821.26620.

7.2.13 β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (**168**)



Das Disaccharid **167** (46.2 g, 57.7 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in MeOH (400 mL) vorgelegt, mit NaOMe (7.88 mL, 28.9 mmol, 0.50 Äquiv., 25 wt% in MeOH) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit dem Ionentauscher DOWEX 50WX8-100 neutralisiert. Nach dem der Ionentauscher abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt wurde, konnte der Zucker **168** (29.0 g, 57.5 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

R_f 0.09 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10).

Smp. 181 °C.

[α]_D²⁵ -33.2 (c = 0.4, DMSO).

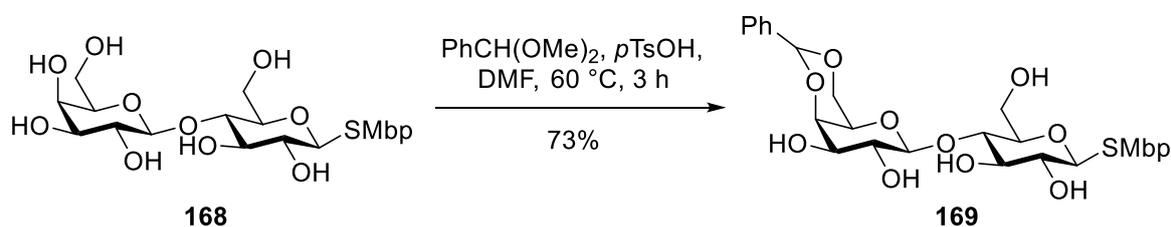
¹H-NMR ((CD₃)₂SO, 500 MHz): δ = 7.47 (bs, 1 H), 7.06-7.15 (m, 2 H), 5.47 (d, *J* = 6.1, 1 H), 5.10 (d, *J* = 4.0, 1 H), 4.79-4.83 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.74 (d, *J* = 10.1, 1 H), 4.61-4.68 (m, 2 H), 4.53 (d, *J* = 4.6, 1 H), 4.22 (d, *J* = 6.7, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.63-3.68 (m, 1 H), 3.59-3.63 (m, 1 H), 3.48-3.56 (m, 2 H), 3.41-3.48 (m, 3 H), 3.37-3.41 (d, *J* = 9.2, 1 H), 3.26-3.32 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.26 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR ((CD₃)₂SO, 125 MHz): δ = 148.9, 133.9, 133.3, 129.4, 125.3, 122.7, 103.8, 85.9, 80.2, 78.7, 76.4, 75.5, 73.2, 72.2, 70.6, 68.1, 60.4, 60.3, 34.3, 31.1, 19.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3355, 2958, 2226, 2163, 1362, 1263, 1019, 873, 820, 783, 703 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₂₃H₃₆O₁₀NaS]⁺ 527.19214, gefunden 527.19208.

7.2.14 4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (**169**)



Das Disaccharid **168** (1.00 g, 1.98 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in DMF (10 mL) vorgelegt, mit Benzaldehyddimethylacetal (594 μL , 3.96 mmol, 2.00 Äquiv.) und *p*TsOH (34.1 mg, 198 μmol , 0.10 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde NEt_3 (100 μL) zugegeben und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3 \rightarrow 94:6) lieferte den Zucker **169** (851 mg, 1.44 mmol, 73%) als farblosen Schaum.

R_f 0.27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5).

Smp. 149 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -55.3 ($c = 1.6, \text{CHCl}_3$).

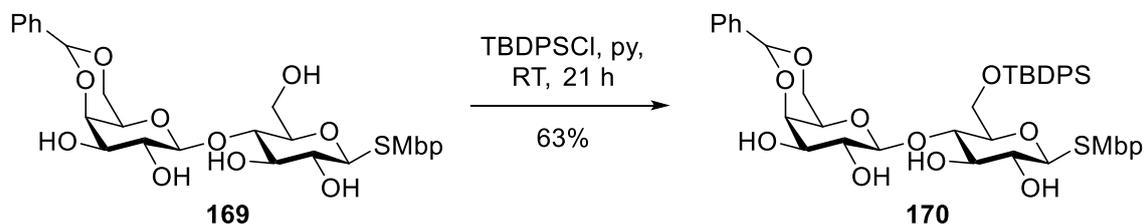
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.57$ (d, $J = 1.5$, 1 H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 3 H), 7.21 (dd, $J = 1.5, 7.6$, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.9$, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.49-4.56 (m, 2 H), 4.45 (d, $J = 8.2$, 1 H), 4.21 (d, $J = 12.5$, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.90-4.01 (m, 2 H), 3.77-3.87 (m, 2 H), 3.70-3.77 (m, 1 H), 3.59-3.67 (m, 2 H), 3.55 (d, $J = 7.9$, 1 H), 3.46 (dt, $J = 2.1, 9.3$, 1 H), 3.43 (s, 1 H), 3.37 (d, $J = 9.2$, 1 H), 3.22-3.29 (m, 1 H), 3.14-3.21 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.28 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 149.6, 137.2, 136.7, 131.7, 130.0, 129.6, 129.3, 128.4, 126.4, 125.0, 103.0, 101.4, 88.1, 78.6, 77.7, 76.5, 75.2, 72.31, 72.28, 69.9, 68.9, 67.0, 62.0, 34.4, 31.3, 20.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3405, 2871, 2345, 1488, 1453, 1363, 1264, 1218, 1165, 1076, 1024, 993, 900, 821, 734, 698\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{NaS}]^+$ 615.22344, gefunden 615.22352.

7.2.15 4',6'-Benzyliden- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (170**)**



Das Disaccharid **169** (10.4 g, 17.5 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (44 mL) vorgelegt, mit TBDPSCl (9.10 mL, 35.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt für 21 h bei RT gerührt. H₂O (100 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (3 \times 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 \times 100 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 45:55) lieferte den Zucker **170** (9.16 g, 11.0 mmol, 63%) als farblosen Schaum.

R_f 0.20 (*n*-Hexan/EtOAc 45:55).

Smp. 113 °C.

[α]_D²⁵ -70.0 (c = 1.2, CHCl₃).

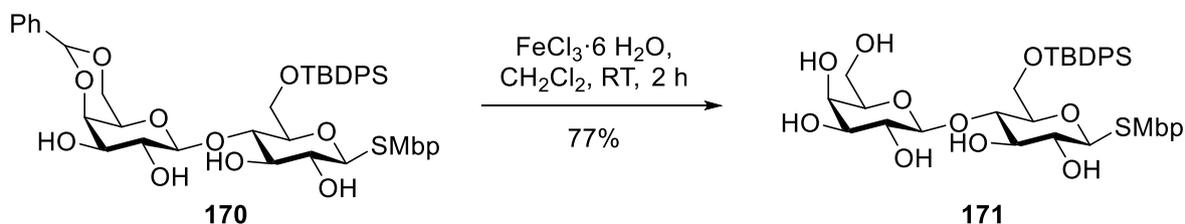
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (dd, *J* = 6.7, 15.8, 4 H), 7.56 (d, *J* = 1.2, 1 H), 7.47-7.53 (m, 2 H), 7.31-7.46 (m, 7 H), 7.26 (t, *J* = 7.5, 2 H), 7.21 (dd, *J* = 1.5, 7.9, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.2, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 4.60 (d, *J* = 9.8, 1 H), 4.57 (d, *J* = 7.6, 1 H), 4.42-4.55 (bs, 1 H), 4.31 (d, *J* = 12.5, 1 H), 4.12-4.20 (m, 2 H), 4.02 (d, *J* = 11.9, 1 H), 3.97 (d, *J* = 11.3, 1 H), 3.93 (t, *J* = 9.3, 1 H), 3.77 (t, *J* = 8.7, 1 H), 3.73 (t, *J* = 8.7, 1 H), 3.54-3.65 (m, 2 H), 3.37-3.47 (m, 2 H), 2.78-3.03 (m, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.08 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 149.4, 137.3, 136.3, 135.9, 135.6, 133.6, 132.6, 132.5, 129.7, 129.64, 129.61, 129.3, 128.9, 128.2, 127.7, 127.6, 126.3, 124.7, 103.1, 101.2, 88.4, 79.0, 78.6, 75.9, 74.9, 72.76, 72.74, 71.3, 68.8, 66.8, 62.5, 34.3, 31.1, 26.8, 20.5, 19.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3426, 2957, 2858, 2171, 1979, 1733, 1590, 1488, 1460, 1428, 1392, 1362, 1263, 1158, 1084, 1026, 997, 901, 859, 821, 772, 739, 699, 669 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[C_{46}H_{58}O_{10}NaSSi]^+$ 853.34122, gefunden 853.33926.

7.2.16 β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (171**)**



Das Disaccharid **170** (20.4 g, 24.5 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (120 mL) vorgelegt, mit $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (13.2 g, 49.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (100 mL) und ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (150 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase wurde mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($CH_2Cl_2/MeOH$ 97:3) lieferte den Zucker **171** (14.0 g, 18.8 mmol, 77%) als farblosen Schaum.

R_f 0.32 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10).

Smp. 127 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -58.7 ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

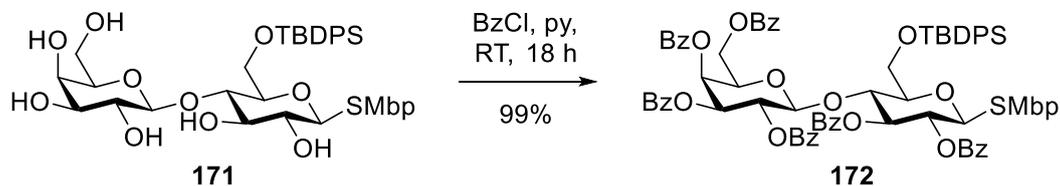
1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): $\delta = 7.67$ - 7.78 (m, 4 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28- 7.37 (m, 3 H), 7.23 (d, $J = 6.7$, 1 H), 7.17 (t, $J = 6.5$, 2 H), 7.02 (d, $J = 7.6$, 1 H), 6.99 (d, $J = 7.3$, 1 H), 5.52 (bs, 1 H), 4.90 (bs, 1 H), 4.59- 4.75 (m, 2 H), 4.27- 4.59 (m, 3 H), 4.00- 4.25 (m, 3 H), 3.86- 4.00 (m, 3 H), 3.71- 3.86 (m, 3 H), 3.57- 3.67 (m, 1 H), 3.49 (s, 2 H), 3.36 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.01 (s, 9 H), 0.94 (s, 9 H) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): $\delta = 149.3$, 135.8, 135.5, 133.5, 133.0, 132.6, 129.6, 129.5, 127.8, 127.6, 124.4, 102.8, 88.3, 78.9, 76.1, 74.8, 73.9, 72.6, 71.0, 69.5, 62.1, 61.9, 34.1, 31.0, 26.8, 20.4, 19.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3383$, 2930, 2860, 2046, 1428, 1362, 1263, 1148, 1112, 1073, 1026, 895, 822, 784, 740, 701, 669 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[C_{39}H_{54}O_{10}NaSSi]^+$ 765.30992, gefunden 765.30832.

**7.2.17 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-6-*O*-
(*tert*-butyldiphenylsilyl)-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid
(**172**)**



Das Dissaccharid **171** (3.97 g, 5.34 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (14 mL) vorgelegt, mit BzCl (7.44 mL, 64.1 mmol, 12.0 Äquiv.) versetzt und für 18 h bei RT gerührt. H₂O (50 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 × 50 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20) lieferte den Zucker **172** (7.28 g, 5.32 mmol, 99%) als farblosen Schaum.

R_f 0.27 (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

Smp. 107 °C.

[α]_D²⁵ +26.3 (c = 1.7, CHCl₃).

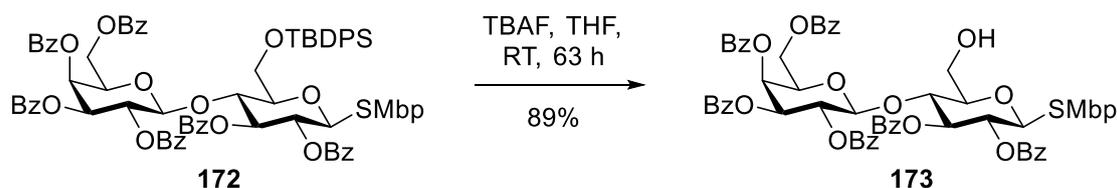
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.12 (d, *J* = 7.3, 2 H), 8.01 (dd, *J* = 7.3, 15.3, 4 H), 7.78-7.88 (m, 6 H), 7.76 (d, *J* = 7.3, 2 H), 7.68 (d, *J* = 7.3, 2 H), 7.58-7.65 (m, 2 H), 7.48-7.57 (m, 6 H), 7.28-7.46 (m, 12 H), 7.23 (t, *J* = 7.8, 2 H), 7.19 (t, *J* = 7.8, 2 H), 7.12 (q, *J* = 7.5, 3 H), 7.05 (d, *J* = 7.9, 1 H), 5.72-5.79 (m, 2 H), 5.67 (dd, *J* = 8.1, 10.2, 1 H), 5.60 (t, *J* = 9.8, 1 H), 5.41 (dd, *J* = 3.2, 10.5, 1 H), 5.21 (d, *J* = 7.9, 1 H), 4.82 (d, *J* = 10.1, 1 H), 4.65 (t, *J* = 9.8, 1 H), 3.98-4.06 (m, 2 H), 3.91 (q, *J* = 11.3, 2 H), 3.62 (dd, *J* = 9.8, 13.4, 1 H), 3.38 (d, *J* = 9.5, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.08 (s, 9 H), 1.04 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.8, 165.6, 165.4, 165.35, 165.3, 164.6, 149.5, 136.8, 136.0, 135.4, 133.6, 133.4, 133.25, 133.2, 133.1, 133.05, 132.9, 131.9, 130.3, 130.2, 130.0, 129.94, 129.89, 129.87, 129.82, 129.77, 129.75, 129.7, 129.55, 129.5, 128.9, 128.8, 128.75, 128.7, 128.5, 128.35, 128.25, 128.2, 128.0, 127.8, 125.1, 100.0, 88.0, 79.0, 74.1, 73.5, 71.8, 71.5, 71.1, 69.9, 68.0, 61.9, 61.3, 34.2, 31.0, 26.9, 20.4, 19.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2337, 1984, 1727, 1602, 1490, 1451, 1428, 1314, 1260, 1177, 1088, 1067, 1026, 938, 904, 822, 801, 744 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{81}\text{H}_{78}\text{O}_{16}\text{NaSSi}]^+$ 1389.46720, gefunden 1389.46721.

7.2.18 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (173**)**



Das Disaccharid **172** (500 mg, 366 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in THF (1.4 mL) vorgelegt, mit TBAF (475 μL , 475 μmol , 1.30 Äquiv., 1 M in THF) versetzt und für 63 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20 \rightarrow 75:25) lieferte den Zucker **173** (367 mg, 325 μmol , 89%) als farblosen Schaum.

R_f 0.60 (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

Smp. 115 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +38.2 ($c = 1.4$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.95\text{--}8.04$ (m, 8 H), 7.90 (d, $J = 7.3$, 2 H), 7.74 (d, $J = 7.0$, 2 H), 7.55–7.65 (m, 2 H), 7.44–7.55 (m, 7 H), 7.32–7.43 (m, 6 H), 7.15–7.25 (m, 5 H), 7.08 (d, $J = 8.2$, 1 H), 5.74–5.81 (m, 2 H), 5.70 (dd, $J = 7.9$, 10.4, 1 H), 5.48–5.55 (m, 2 H), 5.02 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.87 (d, $J = 10.1$, 1 H), 4.31 (t, $J = 9.6$, 1 H), 4.08 (t, $J = 6.9$, 1 H), 3.74–3.85 (m, 3 H), 3.67 (dd, $J = 7.3$, 11.3, 1 H), 3.46–3.52 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.23 (s, 9 H) ppm.

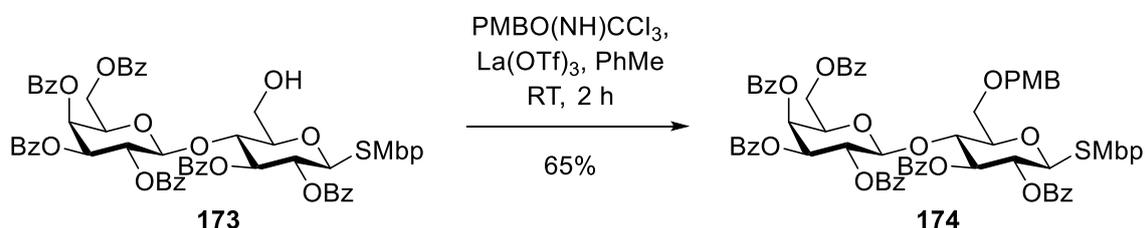
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.6$, 165.40, 165.39, 165.21, 165.19, 164.7, 149.6, 137.1, 133.4, 133.34, 133.29, 133.23, 133.19, 133.1, 131.8, 130.04, 130.02, 129.9, 129.8, 129.70, 129.67, 129.6, 129.4, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.53,

128.51, 128.47, 128.3, 128.19, 128.18, 125.5, 100.9, 87.4, 78.9, 74.7, 74.1, 71.8, 71.1, 70.7, 70.0, 67.6, 60.9, 60.5, 34.3, 31.2, 20.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3515, 2961, 1981, 1726, 1602, 1585, 1491, 1451, 1315, 1260, 1177, 1089, 1068, 1026, 1001, 936, 853, 825, 801, 686 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{65}\text{H}_{60}\text{O}_{16}\text{NaS}]^+$ 1151.34943, gefunden 1151.35059.

7.2.19 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-6-*O*-(*para*-methoxybenzyl)-1-(5-*tert*-butyl-2-methylphenyl)thio- β -D-glucopyranosid (174)



Das Disaccharid **173** (4.12 g, 3.65 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Toluol (73 mL) vorgelegt, mit *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (2.06 g, 7.30 mmol, 2.00 Äquiv.) und $\text{La}(\text{OTf})_3$ (107 mg, 182 μmol , 0.05 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von NaOH -Lsg. (200 mL, 1 M in H_2O) und CH_2Cl_2 (200 mL) wurden die Phasen getrennt und das Lösungsmittel der organischen Phase *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20) lieferte den PMB-geschützten Zucker **174** (2.96 g, 2.37 mmol, 65%) als farblosen Schaum.

R_f 0.25 (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

Smp. 87 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +24.1 ($c = 1.1$, CHCl_3).

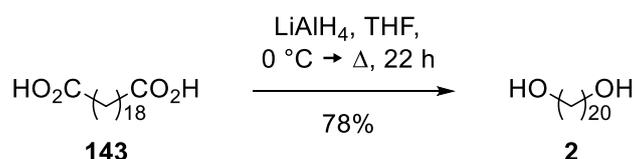
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.01\text{-}8.07$ (m, 2 H), $7.94\text{-}8.01$ (m, 4 H), $7.80\text{-}7.88$ (m, 4 H), $7.69\text{-}7.75$ (m, 2 H), $7.57\text{-}7.64$ (m, 2 H), $7.43\text{-}7.54$ (m, 7 H), $7.34\text{-}7.41$ (m, 5 H), $7.28\text{-}7.33$ (m, 3 H), $7.12\text{-}7.24$ (m, 5 H), $7.03\text{-}7.09$ (m, 1 H), $6.93\text{-}7.00$ (m, 2 H), $5.66\text{-}5.73$ (m, 2 H), 5.59 (dd, $J = 8.2, 10.4$, 1 H), 5.51 (t, $J = 10.1$, 1 H), 5.34 (dd, $J = 3.1, 10.1$, 1 H), 4.80 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.78 (d, $J = 10.1$, 1 H), 4.71 (d, $J = 11.9$, 1 H), $4.29\text{-}4.38$ (m, 2 H), 3.85 (t, $J = 6.7$, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.72-

3.76 (m, 1 H), 3.63-3.70 (m, 2 H), 3.55 (d, $J = 10.7$, 1 H), 3.48 (d, $J = 9.5$, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2959, 1726, 1602, 1584, 1513, 1491, 1451, 1315, 1247, 1176, 1090, 1067, 1026, 1001, 936, 820, 759, 705, 686 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{73}\text{H}_{68}\text{O}_{17}\text{SNa}]^+$ 1271.40694, gefunden 1271.40902.

7.2.20 Eicosan-1,20-diol (**2**)



Eicosan-1,20-disäure (**143**, 3.43 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in THF (80 mL) bei 0 °C vorgelegt, portionsweise mit LiAlH₄ (1.42 g, 37.5 mmol, 3.75 Äquiv.) versetzt und für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Zitronensäure (150 mL, 33 wt% in H₂O) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Diol **2** (2.46 g, 7.80 mmol, 78%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f 0.27 (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

Smp. 98 °C.

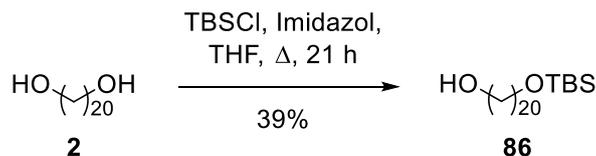
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 3.57$ (t, $J = 6.7$, 4 H), 1.50 (quin, $J = 6.7$, 4 H), 1.15-1.30 (m, 32 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 63.1, 32.8, 29.69, 29.67, 29.64, 29.62, 29.5, 25.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3276, 2917, 2849, 1473, 1463, 1062, 731, 720 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{O}_2]^+$ 315.32576, gefunden 315.32571.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.^{13,103}

7.2.21 20-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)eicosan-1-ol (**86**)

Der Diol **2** (96.0 mg, 305 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in THF (5 mL) vorgelegt, mit TBSCl (57.4 mg, 381 μmol , 1.25 Äquiv.) versetzt und für 21 h unter Rückfluss erhitzt. EtOAc (20 mL) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) wurden zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 85:15) lieferte den mono-TBS-geschützten Diol **86** (51.0 mg, 119 μmol , 39%) als farbloses Öl.

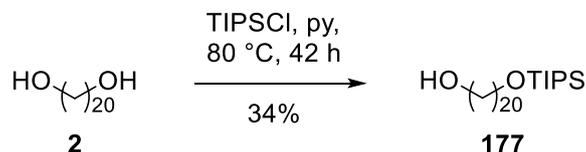
R_f 0.38 (*n*-Hexan/EtOAc 85:15).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.64$ (t, $J = 6.7$, 2 H), 3.59 (t, $J = 6.7$, 2 H), 1.46-1.61 (m, 4 H), 1.20-1.40 (m, 32 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 63.4$, 63.1, 32.9, 32.8, 29.68, 29.66, 29.61, 29.59, 29.45, 29.43, 26.0, 25.8, 25.7, 18.4, -5.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3313$, 2913, 2856, 1464, 1253, 1091, 1055, 1001, 834, 813, 719 cm^{-1} .

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.^{13,104}

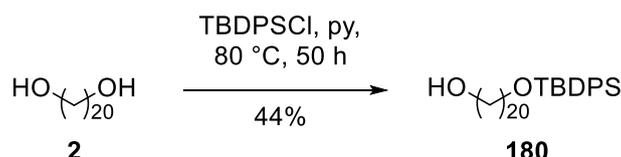
7.2.22 20-((Triisopropylsilyl)oxy)eicosan-1-ol (**177**)

Der Diol **2** (100 mg, 318 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (1.6 mL) vorgelegt, mit TIPSCl (84.3 μL , 397 μmol , 1.25 Äquiv.) versetzt und für 42 h bei 80 $^\circ\text{C}$ gerührt. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×10 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-

Hexan/EtOAc 95:5) lieferte den mono-TIPS-geschützten Diol **177** (51.0 mg, 108 μ mol, 34%) als farbloses Öl und wurde direkt weiter umgesetzt.

R_f 0.24 (*n*-Hexan/EtOAc 90:10).

7.2.23 20-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)eicosan-1-ol (**180**)



Der Diol **2** (12.2 g, 38.8 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (97 mL) vorgelegt, mit TBDPSCI (1.10 mL, 42.7 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und für 50 h bei 80 °C gerührt. H₂O (150 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 × 100 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 90:10) lieferte den mono-TBDPS-geschützten Diol **180** (9.35 g, 16.9 mmol, 44%) als farbloses Öl.

R_f 0.26 (*n*-Hexan/EtOAc 90:10).

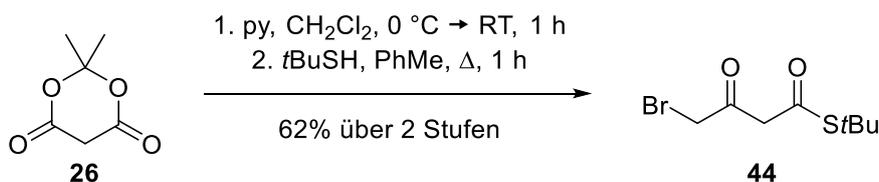
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.66-7.70 (m, 4 H), 7.35-7.44 (m, 6 H), 3.73-3.78 (m, 1 H), 3.62-3.68 (m, 4 H), 1.84-1.88 (m, 1 H), 1.52-1.61 (m, 4 H), 1.22-1.39 (m, 30 H), 1.05 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 135.6, 134.2, 129.4, 127.5, 64.0, 63.1, 32.8, 32.6, 29.69, 29.67, 29.66, 29.61, 29.59, 29.43, 29.38, 26.9, 25.8, 25.7, 25.6, 19.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3370, 2923, 2853, 1590, 1464, 1428, 1389, 1361, 1188, 1107, 1008, 938, 823, 738, 687, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₃₆H₆₁O₂Si]⁺ 553.44353, gefunden 553.44366.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹⁰⁵

7.2.24 *S*-tert-Butyl-4-brom-3-oxo-butanthioester (**44**)

Meldrumsäure (**26**, 4.32 g, 30.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (45 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit Pyridin (4.84 mL, 60.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Bromacetyl bromid (2.87 mL, 33.0 mmol, 1.10 Äquiv.) wurde langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt. Bromwasserstoffsäure (100 mL, 2 M in H_2O) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol (60 mL) gelöst, mit *t*BuSH (9.78 mL, 90.0 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 95:5) lieferte den Thioester **44** (4.71 g, 18.6 mmol, 62% über 2 Stufen) als rotes Öl in einem Keto-Enol-Tautomeren-Verhältnis von 1.4:1.

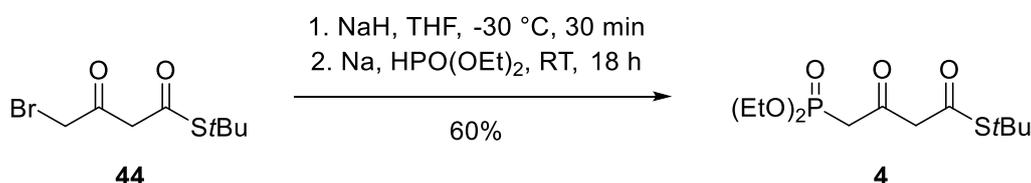
R_f 0.36 (*n*-Hexan/EtOAc 90:10).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (*Ketoform*) = 4.03 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 1.47 (s, 9 H) ppm; δ (*Enolform*) = 12.69 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 1.51 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 194.2, 192.7, 187.9, 149.7, 49.9, 49.6, 49.3, 34.1, 29.9, 29.71, 29.69 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2963, 2924, 1675, 1617, 1476, 1456, 1393, 1364, 1318, 1268, 1220, 1163, 1111, 1082, 1027, 978, 925, 861, 838, 790, 760 cm^{-1} .

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.^{30,106}

7.2.25 *S*-tert-Butyl-4-(diethoxyphosphono)-3-oxo-butanthioester (**4**)

Natrium (533 mg, 23.2 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde in THF (30 mL) vorgelegt, mit Diethylphosphit (2.73 mL, 21.2 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt, für 4 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. In einem zweiten Kolben wurde NaH (849 mg, 21.2 mmol, 1.10 Äquiv.) in THF (38 mL) vorgelegt und auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu diesem Kolben wurde eine Lösung bestehend aus dem Thioester **44** (4.90 g, 19.3 mmol, 1.00 Äquiv.) und THF (32 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die oben beschriebene Phosphonatlösung wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und für 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (100 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (100 mL) und ges. NaCl -Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 40:60) lieferte das Phosphonat **4** (3.60 g, 11.6 mmol, 60%) als braunes Öl.

R_f 0.33 (*n*-Hexan/EtOAc 40:60).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (*Ketoform*) = 4.10-4.19 (m, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.24 (d, $J = 22.6$, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.33 (t, $J = 7.0$, 6 H) ppm; δ (*Enolform*) = 12.95 (s, 1 H), 5.46 (d, $J = 3.4$, 1 H), 4.10-4.19 (m, 4 H), 2.71 (d, $J = 22.3$, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.33 (t, $J = 7.0$, 6 H) ppm.

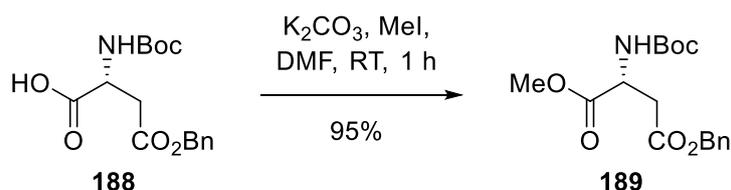
¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 194.2, 194.1, 192.3, 166.2, 102.2, 102.1, 62.8, 62.7, 58.5, 49.2, 43.2, 42.2, 34.2, 33.1, 30.0, 29.6, 16.4, 16.30, 16.25$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966, 2910, 1725, 1674, 1619, 1594, 1478, 1458, 1394, 1365, 1254, 1161, 1017, 964, 866, 850, 797, 688\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{PS}]^+$ 311.10766, gefunden 311.10768.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.^{30,106}

7.2.26 D-N-Boc-Asp(OBn)-OMe (189)



D-N-Boc-Asp(OBn)-OH (**188**, 3.23 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in DMF vorgelegt, mit K_2CO_3 (1.66 g, 12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) und MeI (934 μL , 15.0 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt

und für 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (50 mL) und Na₂S₂O₃-Lsg. (50 mL, 10 wt% in H₂O) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 75:25), um **189** (3.20 g, 9.49 mmol, 95%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

R_f 0.46 (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

Smp. 66 °C.

[α]_D²⁵ -24.0 (c = 1.3, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.31-7.40 (m, 5 H), 5.48 (d, *J* = 8.2, 1 H), 5.13 (dd, *J* = 12.2, 17.7, 2 H), 4.55-4.63 (dt, *J* = 4.6, 8.5, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.05 (dd, *J* = 4.6, 17.1, 1 H), 2.87 (dd, *J* = 4.6, 17.1, 1 H), 1.44 (s, 9 H) ppm.

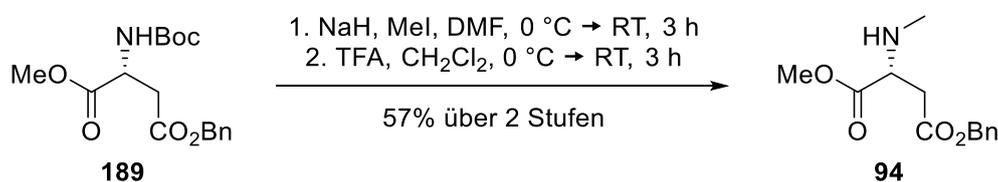
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.5, 170.8, 155.4, 135.4, 128.6, 128.5, 128.3, 80.2, 66.8, 52.7, 50.0, 36.9, 28.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3401, 2977, 1735, 1702, 1506, 1443, 1421, 1386, 1349, 1295, 1217, 1152, 1073, 1032, 979, 957, 918, 873, 849, 805, 781, 745, 697, 637, 602, 572 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₁₇H₂₃O₆NNa]⁺ 360.14176, gefunden 360.14147.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.^{13,107}

7.2.27 D-N-Me-Asp(OBn)-OMe (**94**)



NaH (33.7 mg, 843 μmol, 1.20 Äquiv.) wurde in DMF (2.8 mL) bei 0 °C vorgelegt. Eine Lösung bestehend aus D-N-Boc-Asp(OBn)-OMe (**189**, 237 mg, 702 μmol, 1.00 Äquiv.), MeI (175 μL, 2.81 mmol, 4.00 Äquiv.) und DMF (5.6 mL) wurde langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (20 mL) und ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und

über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 85:15). Die gereinigte Zwischenstufe wurde in CH₂Cl₂ (6 mL) vorgelegt, mit TFA (1.09 mL, 14.1 mmol, 20.0 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (20 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 65:35) lieferte den Aminosäure-Baustein **94** (100 mg, 398 μmol, 57% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

R_f 0.19 (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

[α]_D²⁵ +5.5 (c = 0.85, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.30-7.40 (m, 5 H), 5.14 (dd, *J* = 12.2, 21.4, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.59 (t, *J* = 6.7, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 6.1, 15.9, 1 H), 2.70 (dd, *J* = 7.0, 16.2, 1 H), 2.41 (s, 9 H), 1.72 (s, 1 H) ppm.

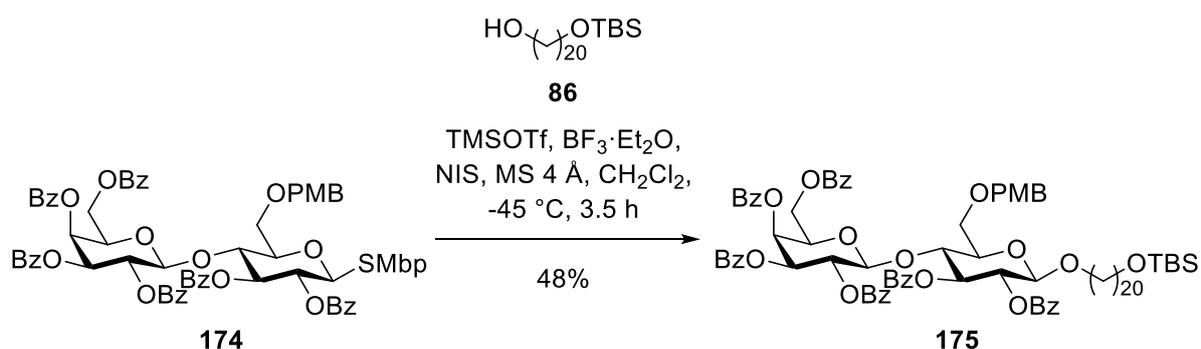
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 173.8, 170.7, 135.6, 128.5, 128.27, 128.26, 66.6, 59.3, 52.0, 37.6, 34.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3336, 2953, 2801, 1733, 1456, 1436, 1384, 1353, 1262, 1169, 1027, 1001, 752, 699 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₁₃H₁₈O₄N]⁺ 252.12303, gefunden 252.12287.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹³

7.2.28 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2,3-di-*O*-benzoyl-6-*O*-(*para*-methoxybenzyl)-1-((20-*tert*-butyldimethylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)-β-D-glucopyranosid (**175**)



Der Donor **174** (777 mg, 622 μmol , 1.00 Äquiv.), Akzeptor **86** (280 mg, 622 μmol , 1.05 Äquiv.) und MS 4 Å (1.60 g) wurden in CH_2Cl_2 (12 mL) vorgelegt und für 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und TMSOTf (22.4 μL , 124 μmol , 0.20 Äquiv.), $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (15.7 μL , 124 μmol , 0.20 Äquiv.) und NIS (421 mg, 1.87 mmol, 3.00 Äquiv.) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde für 3.5 h gerührt und anschließend über Celite filtriert. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt, die Wasserphase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 90:10 \rightarrow 85:15), um **175** (446 mg, 298 μmol , 48%) als farblosen Schaum zu erhalten.

R_f 0.23 (*n*-Hexan/EtOAc 85:15).

Smp. 72 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +6.2 ($c = 0.3$, CHCl_3).

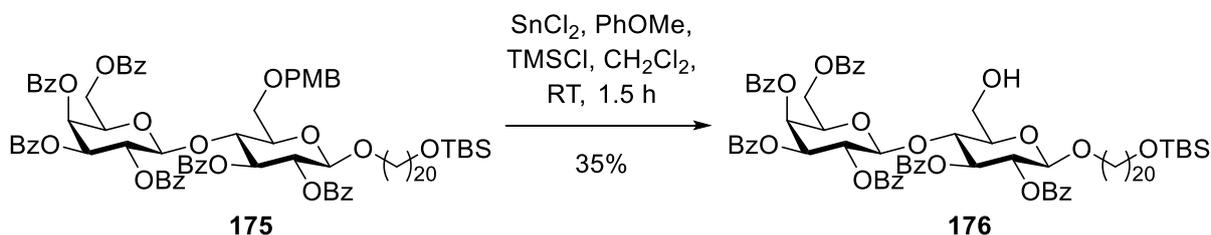
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.04$ (d, $J = 7.3$, 2 H), 7.99 (d, $J = 7.3$, 2 H), 7.95 (d, $J = 7.3$, 2 H), 7.86 (dd, $J = 5.2, 6.7$, 4 H), 7.73 (d, $J = 7.6$, 2 H), 7.61 (q, $J = 7.6$, 2 H), 7.43-7.55 (m, 6 H), 7.28-7.44 (m, 8 H), 7.22 (t, $J = 7.6$, 2 H), 7.14 (t, $J = 7.6$, 2 H), 6.98 (d, $J = 8.5$, 2 H), 5.66-5.73 (m, 2 H), 5.60 (dd, $J = 7.9, 10.1$, 1 H), 5.43 (dd, $J = 7.9, 9.5$, 1 H), 5.34 (dd, $J = 3.1, 10.1$, 1 H), 4.78 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.72 (d, $J = 11.9$, 1 H), 4.58 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.34 (d, $J = 11.9$, 1 H), 4.29 (t, $J = 9.5$, 1 H), 3.80-3.88 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.63-3.75 (m, 3 H), 3.56-3.62 (m, 3 H), 3.50 (d, $J = 9.5$, 1 H), 3.41 (dd, $J = 6.7, 16.2$, 1 H), 1.40-1.54 (m, 4 H), 0.97-1.33 (m, 32 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.7, 165.5, 165.4, 165.2, 165.1, 164.6, 159.5, 133.4, 133.33, 133.28, 133.2, 132.94, 132.93, 130.0, 129.9, 129.72, 129.70, 129.68, 129.63, 129.59, 129.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 114.0, 101.2, 100.3, 74.9, 74.6, 73.2, 73.1, 71.8, 71.7, 71.0, 70.1, 70.0, 67.7, 66.9, 63.3, 61.1, 55.3, 32.9, 29.71, 29.69, 29.67, 29.64, 29.61, 29.55, 29.5, 29.43, 29.35, 29.3, 26.0, 25.8, 18.4, -5.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925, 2854, 1728, 1603, 1585, 1514, 1492, 1451, 1315, 1248, 1176, 1092, 1068, 1027, 1001, 909, 835, 775, 732, 706, 686\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{88}\text{H}_{108}\text{O}_{19}\text{SiK}]^+$ 1535.68857, gefunden 1535.68836.

7.2.29 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-1-((20-*tert*-butyldimethylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (176**)**



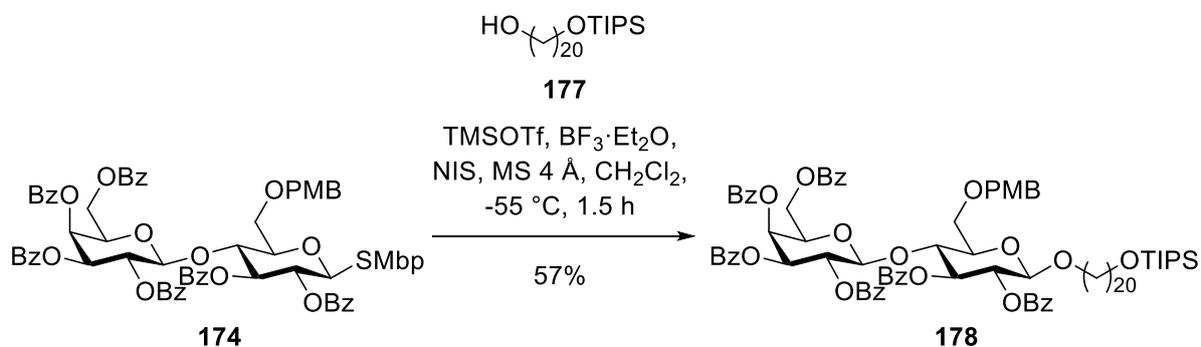
Das Disaccharid **175** (120 mg, 80.1 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (1.6 mL) vorgelegt, mit Anisol (13.1 μ L, 120 μ mol, 1.50 Äquiv.), SnCl_2 (1.52 mg, 8.01 μ mol, 0.10 Äquiv.) und TMSCl (30.5 μ L, 240 μ mol, 3.00 Äquiv.) versetzt und für 1.5 h bei RT gerührt. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 90:10 \rightarrow 80:20) lieferte den Alkohol **176** (39.0 mg, 28.0 μ mol, 35%) als farblosen Schaum.

R_f 0.27 (*n*-Hexan/EtOAc 75:25).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.93-8.01 (m, 8 H), 7.90 (dd, J = 1.2, 8.2, 2 H), 7.74 (dd, J = 1.2, 8.2, 2 H), 7.62 (tt, J = 1.5, 7.5, 1 H), 7.58 (tt, J = 1.5, 7.5, 1 H), 7.50-7.55 (m, 1 H), 7.45-7.50 (m, 5 H), 7.31-7.43 (m, 6 H), 7.22 (dd, J = 7.5, 8.3, 2 H), 7.16 (dd, J = 7.6, 8.2, 2 H), 5.76 (dd, J = 0.9, 3.4, 1 H), 5.74 (t, J = 9.6, 1 H), 5.70 (dd, J = 7.9, 10.4, 1 H), 5.48 (dd, J = 3.4, 10.4, 1 H), 5.39 (dd, J = 7.9, 10.1, 1 H), 4.99 (d, J = 7.9, 1 H), 4.65 (d, J = 7.9, 1 H), 4.25 (t, J = 9.6, 1 H), 4.07 (t, J = 7.3, 1 H), 3.74-3.85 (m, 4 H), 3.64 (dd, J = 7.2, 11.5, 1 H), 3.59 (t, J = 6.7, 2 H), 3.48 (dt, J = 2.3, 9.8, 1 H), 3.42 (dt, J = 6.7, 9.8, 1 H), 1.38-1.54 (m, 4 H), 1.03-1.37 (m, 32 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.6, 165.5, 165.4, 165.2, 165.1, 164.7, 133.4, 133.33, 133.30, 133.26, 133.2, 133.0, 130.2, 130.0, 129.8, 129.71, 129.69, 129.66, 129.6, 129.41, 129.37, 129.0, 128.9, 128.7, 128.53, 128.51, 128.47, 128.3, 128.20, 128.15, 101.2, 100.8, 74.93, 74.9, 72.8, 71.79, 71.75, 71.0, 70.5, 70.0, 67.6, 64.9, 63.3, 62.7, 62.5, 60.9, 60.3, 32.8, 29.7, 29.64, 29.62, 29.61, 29.59, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 26.0, 25.8, 25.7, 18.3, -5.3 ppm.

7.2.30 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-6-*O*-(*para*-methoxybenzyl)-1-((20-triisopropylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (178**)**

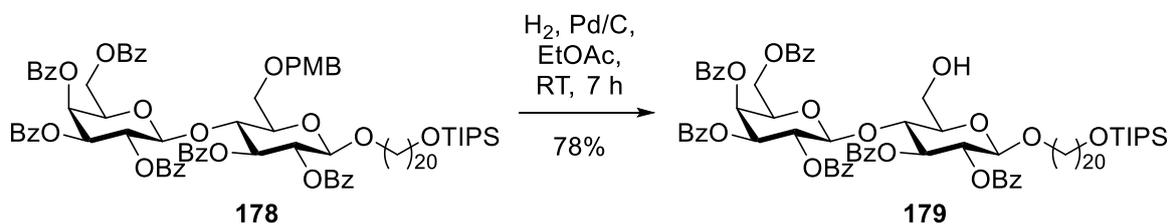


Der Donor **174** (129 mg, 103 μmol , 1.00 Äquiv.), Akzeptor **177** (51.0 mg, 108 μmol , 1.05 Äquiv.) und MS 4 Å (258 mg) wurden in CH_2Cl_2 (2 mL) vorgelegt und für 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -55 °C abgekühlt und TMSOTf (3.73 μL , 20.6 μmol , 0.20 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.61 μL , 20.6 μmol , 0.20 Äquiv.) und NIS (69.5 mg, 309 μmol , 3.00 Äquiv.) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde für 1.5 h gerührt und anschließend über Celite filtriert. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt, die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 90:10 \rightarrow 85:15), um **178** (91.0 mg, 59.1 μmol , 57%) als farblosen Schaum zu erhalten.

R_f 0.26 (*n*-Hexan/EtOAc 85:15).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.07 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 8.03 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 7.98 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 7.89 (ddd, J = 1.2, 4.0, 8.2, 4 H), 7.76 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 7.60-7.66 (m, 2 H), 7.46-7.57 (m, 6 H), 7.32-7.46 (m, 8 H), 7.24 (t, J = 7.8, 2 H), 7.17 (t, J = 7.8, 2 H), 7.01 (d, J = 8.5, 2 H), 5.70-5.76 (m, 2 H), 5.64 (dd, J = 7.9, 10.4, 1 H), 5.47 (dd, J = 7.9, 9.8, 1 H), 5.37 (dd, J = 3.4, 10.4, 1 H), 4.82 (d, J = 7.9, 1 H), 4.76 (d, J = 11.6, 1 H), 4.61 (d, J = 8.2, 1 H), 4.37 (d, J = 11.9, 1 H), 4.32 (t, J = 9.6, 1 H), 3.85-3.91 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.79 (m, 5 H), 3.62 (d, J = 9.8, 1 H), 3.54 (d, J = 9.8, 1 H), 3.45 (dt, J = 6.7, 9.8, 1 H), 1.44-1.62 (m, 4 H), 1.11-1.41 (m, 32 H), 1.06-1.11 (m, 21 H) ppm.

7.2.31 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-1-((20-triisopropylsilyloxy)icosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (179**)**



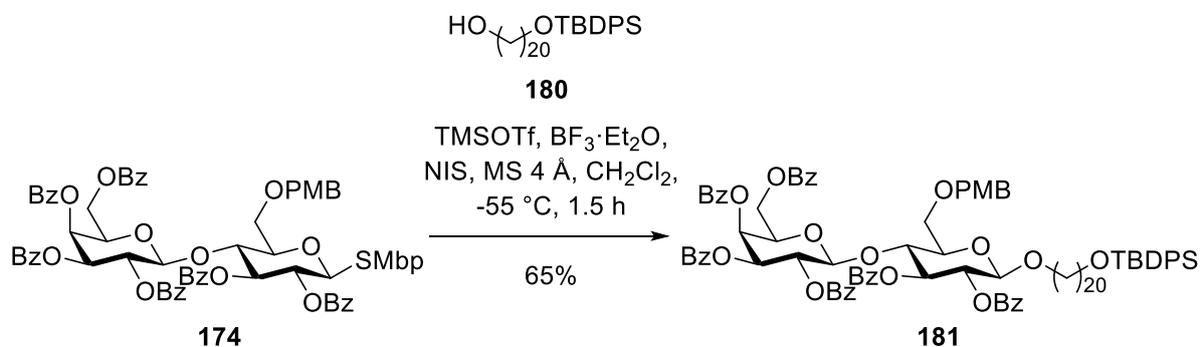
Das Disaccharid **178** (53.0 mg, 34.4 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in EtOAc (2.3 mL) vorgelegt, mit 10% Pd/C (26.5 mg, 50 wt%) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre für 7 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20 \rightarrow 75:25) lieferte den Zucker **179** (38.0 mg, 26.8 μ mol, 78%) als farblosen Schaum.

R_f 0.32 (*n*-Hexan/EtOAc 75:25).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.91-7.95 (m, 5 H), 7.86-7.91 (m, 3 H), 7.83 (d, J = 1.2, 8.5, 2 H), 7.67 (dd, J = 1.2, 8.2, 2 H), 7.55 (tt, J = 1.2, 7.5, 1 H), 7.50 (tt, J = 1.2, 7.5, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 5 H), 7.24-7.36 (m, 6 H), 7.15 (t, J = 7.8, 2 H), 7.08 (t, J = 7.8, 2 H), 5.70 (d, J = 3.7, 1 H), 5.67 (t, J = 9.8, 1 H), 5.63 (dd, J = 8.1, 10.5, 1 H), 5.41 (dd, J = 3.4, 10.4, 1 H), 5.32 (dd, J = 7.9, 10.1, 1 H), 4.92 (d, J = 7.9, 1 H), 4.58 (d, J = 7.9, 1 H), 4.18 (t, J = 9.5, 1 H), 4.00 (t, J = 6.9, 1 H), 3.67-3.78 (m, 4 H), 3.54-3.62 (m, 3 H), 3.40 (dt, J = 2.1, 9.8, 1 H), 3.35 (dt, J = 6.7, 9.8, 1 H), 1.38-1.51 (m, 4 H), 1.05-1.29 (m, 32 H), 0.96-1.00 (m, 21 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.6, 165.5, 165.4, 165.2, 165.1, 164.7, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 130.0, 129.8, 129.74, 129.72, 129.68, 129.6, 129.43, 129.39, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.53, 128.50, 128.3, 128.22, 128.18, 101.3, 100.9, 74.9, 72.8, 71.80, 71.76, 71.1, 70.5, 70.0, 67.6, 63.5, 61.0, 60.3, 33.0, 29.70, 29.67, 29.64, 29.62, 29.61, 29.52, 29.46, 29.42, 29.35, 29.2, 25.8, 25.7, 18.0, 12.0 ppm.

7.2.32 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-6-*O*-(*para*-methoxybenzyl)-1-((20-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)icosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (181**)**

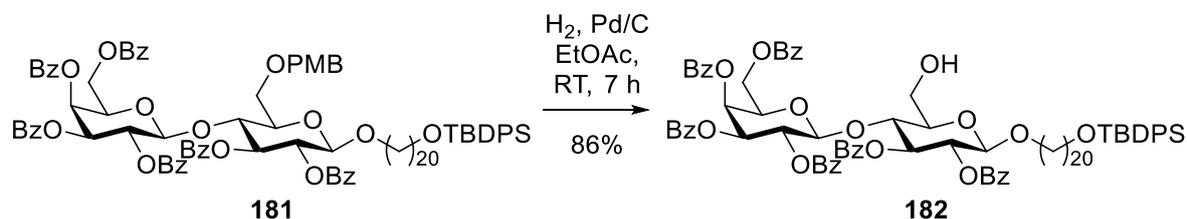


Der Donor **174** (81.7 mg, 65.4 μmol , 1.00 Äquiv.), Akzeptor **180** (38.0 mg, 68.7 μmol , 1.05 Äquiv.) und MS 4 Å (163 mg) wurden in CH_2Cl_2 (1.3 mL) vorgelegt und für 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -55 °C abgekühlt und TMSOTf (2.37 μL , 13.1 μmol , 0.20 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.66 μL , 13.1 μmol , 0.20 Äquiv.) und NIS (44.1 mg, 196 μmol , 3.00 Äquiv.) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde für 1.5 h gerührt und anschließend über Celite filtriert. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt, die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 90:10 \rightarrow 85:15), um **181** (69.0 mg, 42.5 μmol , 65%) als farblosen Schaum zu erhalten.

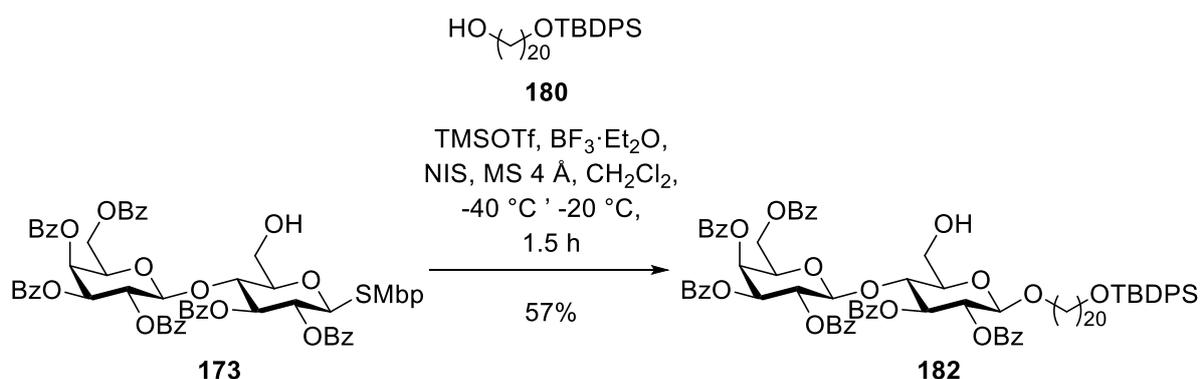
R_f 0.27 (*n*-Hexan/EtOAc 85:15).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.05 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 8.00 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 7.95 (dd, J = 1.2, 8.5, 2 H), 7.84-7.98 (m, 4 H), 7.74 (dd, J = 0.9, 8.2, 2 H), 7.68 (dd, J = 1.5, 7.9, 4 H), 7.61 (q, J = 7.6, 2 H), 7.44-7.55 (m, 6 H), 7.30-7.45 (m, 14 H), 7.22 (t, J = 7.8, 2 H), 7.15 (t, J = 7.8, 2 H), 6.98 (d, J = 8.9, 2 H), 5.67-5.73 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 8.2, 10.4, 1 H), 5.45 (dd, J = 7.9, 9.8, 1 H), 5.35 (dd, J = 3.4, 10.4, 1 H), 4.79 (d, J = 7.9, 1 H), 4.73 (d, J = 11.6, 1 H), 4.59 (d, J = 7.9, 1 H), 4.35 (d, J = 11.9, 1 H), 4.30 (t, J = 9.5, 1 H), 3.82-3.89 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.64-3.77 (m, 5 H), 3.59 (d, J = 10.1, 1 H), 3.51 (d, J = 9.8, 1 H), 3.42 (dt, J = 6.7, 9.8, 1 H), 1.45-1.60 (m, 4 H), 1.09-1.29 (m, 32 H), 1.05 (s, 9 H) ppm.

7.2.33 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-1-((20-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (182**)**



Das Disaccharid **181** (69.0 mg, 42.5 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in EtOAc (2.8 mL) vorgelegt, mit 10% Pd/C (34.5 mg, 50 wt%) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre für 7 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 80:20 \rightarrow 75:25) lieferte den Zucker **182** (55.0 mg, 36.6 μ mol, 86%) als farblosen Schaum.



Der Donor **173** (2.50 g, 2.21 mmol, 1.00 Äquiv.), Akzeptor **180** (1.47 g, 2.66 mmol, 1.20 Äquiv.) und MS 4 Å (5.00 g) wurden in CH_2Cl_2 (44 mL) vorgelegt und für 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und TMSOTf (80.0 μL , 442 μmol , 0.20 Äquiv.), $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (56.0 μL , 442 μmol , 0.20 Äquiv.) und NIS (1.49 g, 6.63 mmol, 3.00 Äquiv.) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde für 1.5 h gerührt, wurde dabei langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend über Celite filtriert. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (80 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt, die Wasserphase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 80:20), um **182** (1.88 g, 1.25 mmol, 57%) als farblosen Schaum zu erhalten.

R_f 0.35 (*n*-Hexan/EtOAc 75:25).

Smp. 79 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25}$ +12.2 ($c = 0.7$, CHCl_3).

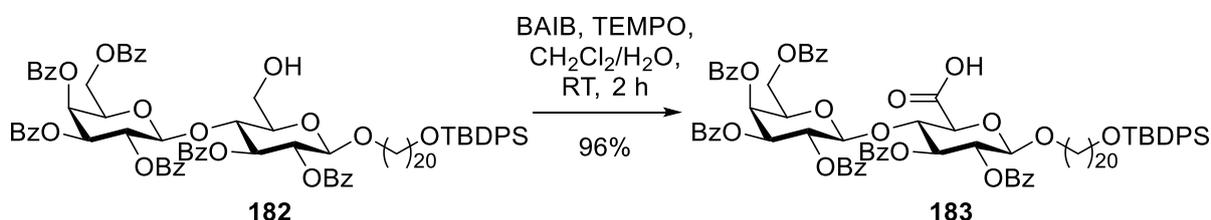
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.93\text{-}8.03$ (m, 8 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 7.72-7.76 (m, 2 H), 7.65-7.70 (m, 4 H), 7.50-7.65 (m, 3 H), 7.46-7.50 (m, 5 H), 7.31-7.45 (m, 12 H), 7.22 (t, $J = 7.8$, 2 H), 7.16 (t, $J = 7.9$, 2 H), 5.76-5.79 (m, 1 H), 5.72-5.76 (m, 1 H), 5.68-5.72 (m, 1 H), 5.48 (dd, $J = 3.4, 10.4$, 1 H), 5.39 (dd, $J = 7.9, 10.1$, 1 H), 4.99 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.65 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.25 (t, $J = 9.6$, 1 H), 4.07 (t, $J = 7.0$, 1 H), 3.74-3.86 (m, 4 H), 3.62-3.68 (m, 3 H), 3.48 (dt, $J = 2.1, 9.8$, 1 H), 3.42 (dt, $J = 6.7, 9.8$, 1 H), 1.92 (dd, $J = 4.6, 9.5$, 1 H), 1.51-1.59 (m, 2 H), 1.39-1.51 (m, 2 H), 1.30-1.39 (m, 2 H), 1.06-1.29 (m, 30 H), 1.05 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.6, 165.5, 165.4, 165.2, 165.1, 164.7, 135.6, 134.2, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 130.0, 129.8, 129.74, 129.72, 129.68, 129.65, 129.44, 129.43, 129.39, 129.01, 128.9, 128.7, 128.6, 128.54, 128.50, 128.3, 128.23, 128.18, 127.5, 101.3, 100.9, 74.94, 74.93, 72.8, 71.79, 71.76, 71.1, 70.5, 70.1, 67.6, 64.0, 61.0, 60.3, 32.6, 29.71, 29.67, 29.65, 29.6, 29.5, 29.43, 29.37, 29.35, 29.2, 26.8, 25.75, 25.73, 19.2$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2927, 2854, 1727, 1602, 1585, 1492, 1451, 1428, 1315, 1261, 1177, 1092, 1068, 1027, 1000, 936, 854, 824, 802, 742, 704, 686$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{90}\text{H}_{104}\text{O}_{18}\text{NaSi}]^+$ 1523.68841, gefunden 1523.68790.

7.2.34 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-1-((20-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)icosyl-1-oxyl)- β -D-glucuronylpyranosid (**183**)

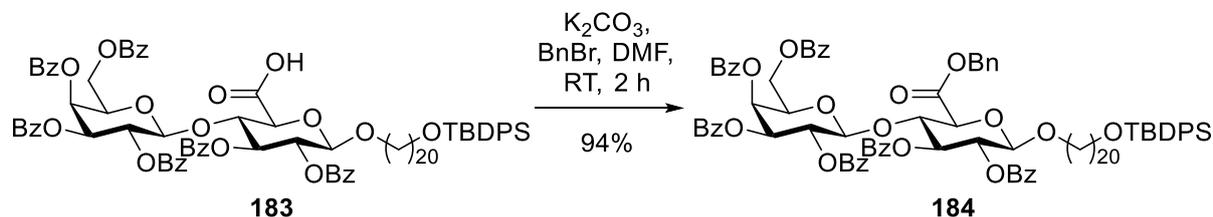


Das Disaccharid **182** (137 mg, 91.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (608 μL) und H_2O (304 μL) vorgelegt, mit BAIB (73.5 mg, 228 μmol , 2.50 Äquiv.) und TEMPO (5.70 mg, 36.5 μmol , 0.40 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Eine $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (10 mL, 10 wt% in H_2O) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4

getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 50:50 → 30:70) lieferte die Säure **183** (132 mg, 87.1 μmol, 96%) als farblosen Schaum.

R_f	0.21 (<i>n</i> -Hexan/EtOAc/HCO ₂ H 30:69.9:0.1).
Smp.	80 °C.
[α]_D²⁵	-1.4 (c = 0.6, CHCl ₃).
¹H-NMR	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ = 8.60-8.63 (m, 1 H), 7.89-8.02 (m, 10 H), 7.70-7.74 (m, 2 H), 7.65-7.69 (m, 4 H), 7.54-7.65 (m, 2 H), 7.43-7.52 (m, 6 H), 7.31-7.43 (m, 11 H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.8, 2 H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.8, 2 H), 5.74-5.80 (m, 2 H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 7.9, 10.4, 1 H), 5.51-5.57 (m, 1 H), 5.45 (dd, <i>J</i> = 7.6, 9.5, 1 H), 5.22 (d, <i>J</i> = 7.6, 1 H), 4.74 (d, <i>J</i> = 7.6, 1 H), 4.49 (t, <i>J</i> = 9.0, 1 H), 4.08-4.16 (m, 2 H), 3.85 (dt, <i>J</i> = 6.3, 9.8, 1 H), 3.67-3.74 (m, 2 H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.6, 2 H), 3.45 (dt, <i>J</i> = 6.9, 9.8, 1 H), 1.51-1.59 (m, 2 H), 1.29-1.51 (m, 6 H), 1.06-1.29 (m, 28 H), 1.04 (s, 9 H) ppm.
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , 125 MHz): δ = 165.7, 165.6, 165.4, 165.3, 165.13, 165.10, 135.6, 134.2, 133.5, 133.3, 133.2, 133.10, 133.07, 133.0, 130.0, 129.74, 129.69, 129.5, 129.44, 129.36, 129.0, 128.7, 128.5, 128.3, 128.21, 128.20, 128.16, 127.5, 124.6, 101.4, 100.5, 76.4, 74.5, 72.4, 71.8, 71.6, 71.1, 70.5, 70.2, 67.9, 64.0, 61.2, 32.6, 29.71, 29.67, 29.66, 29.64, 29.61, 29.5, 29.45, 29.4, 29.3, 26.8, 25.75, 25.7, 19.2 ppm.
IR	(ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2854, 1727, 1602, 1585, 1451, 1428, 1315, 1262, 1177, 1091, 1068, 1026, 1000, 936, 854, 823, 802, 742, 704, 686 cm ⁻¹ .
HRMS	(ESI): <i>m/z</i> berechnet für [C ₉₀ H ₁₀₃ O ₉ Si] ⁺ 1515.68573, gefunden 1515.68235.

7.2.35 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-5-benzoyloxycarbonyl-1-((20-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)eicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (184)



Die Säure **183** (214 mg, 141 μ mol, 1.00 Äquiv.), K_2CO_3 (23.4 mg, 169 μ mol, 1.20 Äquiv.) und BnBr (21.7 μ L, 183 μ mol, 1.30 Äquiv.) wurden in DMF (1.4 mL) vorgelegt und für 2 h bei RT gerührt. Ges. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit EtOAc (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 85:15) lieferte den Benzylester **184** (213 mg, 133 μ mol, 94%) als farblosen Schaum.

R_f 0.31 (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

Smp. 61 °C.

[α]_D²⁵ +2.2 (c = 0.8, $CHCl_3$).

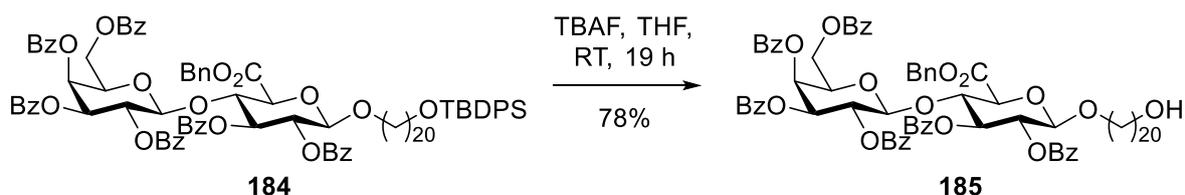
¹H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 8.07 (d, *J* = 8.2, 2 H), 7.95-8.03 (m, 6 H), 7.91 (d, *J* = 7.9, 2 H), 7.74-7.78 (m, 2 H), 7.68-7.72 (m, 4 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.46-7.56 (m, 6 H), 7.30-7.46 (m, 17 H), 7.23 (t, *J* = 7.9, 2 H), 7.14 (t, *J* = 7.6, 2 H), 5.77 (t, *J* = 9.5, 1 H), 5.69 (d, *J* = 3.4, 1 H), 5.55-5.61 (m, 1 H), 5.43-5.49 (m, 1 H), 5.37 (d, *J* = 12.2, 1 H), 5.31 (dd, *J* = 3.4, 10.4, 1 H), 4.69-4.75 (m, 3 H), 4.45 (t, *J* = 9.3, 1 H), 4.13 (dd, *J* = 0.8, 9.7, 1 H), 3.83 (dt, *J* = 6.3, 9.7, 1 H), 3.62-3.76 (m, 5 H), 3.47 (dt, *J* = 6.7, 9.7, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.42-1.54 (m, 2 H), 1.33-1.41 (m, 2 H), 1.09-1.33 (m, 30 H), 1.07 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 166.9, 165.6, 165.4, 165.24, 165.19, 165.0, 164.9, 135.5, 134.9, 134.1, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 133.0, 129.9, 129.8, 129.69, 129.66, 129.63, 129.59, 129.41, 129.40, 129.3, 128.9, 128.83, 128.81, 128.76, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.5, 101.5, 100.3, 76.0, 74.6, 72.3, 71.6, 71.5, 71.0, 70.5, 69.8, 67.6, 67.2, 63.9, 61.1, 32.5, 29.7, 29.64, 29.62, 29.60, 29.57, 29.5, 29.4, 29.3, 29.23, 29.20, 26.8, 25.71, 25.67, 19.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2925, 2854, 1728, 1602, 1585, 1492, 1451, 1428, 1315, 1260, 1177, 1090, 1067, 1026, 937, 854, 822, 801, 742, 704, 686 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{97}\text{H}_{108}\text{O}_{19}\text{NaSi}]^+$ 1627.71463, gefunden 1627.71130.

7.2.36 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-((20-hydroxyeicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (185**)**



Der Benzylester **184** (209 mg, 130 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in THF (1.1 mL) vorgelegt, mit TBAF (156 μL , 156 μmol , 1.20 Äquiv., 1 M in THF) versetzt und für 19 h bei RT gerührt. Ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 90:10 \rightarrow 70:30) lieferte den Alkohol **185** (139 mg, 102 μmol , 78%) als farblosen Schaum.

R_f 0.29 (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

Smp. 66 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ +2.5 ($c = 0.4$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.02\text{-}8.05$ (m, 2 H), $7.92\text{-}8.00$ (m, 6 H), $7.85\text{-}7.90$ (m, 2 H), $7.70\text{-}7.75$ (m, 2 H), $7.58\text{-}7.64$ (m, 2 H), $7.44\text{-}7.54$ (m, 6 H), $7.27\text{-}7.44$ (m, 11 H), 7.22 (t, $J = 7.6$, 2 H), 7.12 (t, $J = 7.6$, 2 H), 5.73 (t, $J = 9.5$, 1 H), 5.65 (d, $J = 3.4$, 1 H), 5.54 (dd, $J = 7.6$, 10.4 , 1 H), 5.42 (dd, $J = 7.6$, 9.8 , 1 H), 5.33 (d, $J = 11.9$, 1 H), 5.27 (dd, $J = 3.4$, 10.4 , 1 H), $4.66\text{-}4.71$ (m, 3 H), 4.41 (t, $J = 9.3$, 1 H), 4.09 (d, $J = 9.8$, 1 H), 3.80 (dt, $J = 6.4$, 9.8 , 1 H), 3.69 (t, $J = 6.7$, 1 H), $3.59\text{-}3.67$ (m, 4 H), 3.43 (dt, $J = 6.7$, 9.8 , 1 H), $1.52\text{-}1.60$ (m, 2 H), $1.40\text{-}1.52$ (m, 2 H), $0.98\text{-}1.39$ (m, 32 H) ppm.

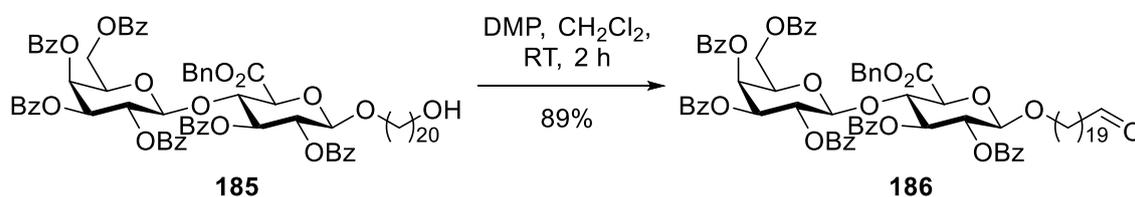
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 166.9$, 165.6 , 165.4 , 165.3 , 165.2 , 165.1 , 164.9 , 134.9 , 133.4 , 133.3 , 133.2 , 133.1 , 133.05 , 133.0 , 129.8 , 129.75 , 129.7 , 129.65 , 129.6 , 129.45 , 129.4 , 129.3 , 128.9 , 128.85 , 128.8 , 128.75 , 128.7 , 128.6 , 128.5 , 128.3 ,

128.2, 128.1, 101.5, 100.3, 76.0, 74.6, 72.3, 71.6, 71.5, 71.0, 70.5, 69.8, 67.6, 67.3, 63.0, 61.1, 32.8, 29.7, 29.64, 29.63, 29.61, 29.60, 29.58, 29.56, 29.5, 29.42, 29.41, 29.3, 29.2, 25.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2854, 2254, 1728, 1602, 1585, 1493, 1452, 1315, 1263, 1177, 1092, 1068, 1027, 1001, 908, 856, 802, 730, 706 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{81}\text{H}_{91}\text{O}_{19}]^+$ 1367.61491, gefunden 1367.61305.

7.2.37 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-((20-oxoeicosyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (186**)**



Der Alkohol **185** (1.00 g, 731 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (14.6 mL) vorgelegt, mit DMP (467 mg, 1.10 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Eine $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (50 mL, 10 wt% in H_2O) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 82:18) lieferte den Aldehyd **186** (890 mg, 652 μmol , 89%) als farblosen Schaum.

R_f 0.29 (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

Smp. 58 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -5.8 (c = 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 9.76 (t, J = 2.0, 1 H), 8.02-8.05 (m, 2 H), 7.92-8.00 (m, 6 H), 7.85-7.90 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.46-7.56 (m, 6 H), 7.27-7.46 (m, 11 H), 7.22 (t, J = 7.6, 2 H), 7.12 (t, J = 7.6, 2 H), 5.73 (t, J = 9.3, 1 H), 5.65 (d, J = 3.7, 1 H), 5.54 (dd, J = 7.9, 10.4, 1 H), 5.42 (dd, J = 7.6, 9.8, 1 H), 5.33 (d, J = 11.9, 1 H), 5.27 (dd, J = 3.4, 10.4, 1 H), 4.66-4.71 (m, 3 H), 4.41 (t, J = 9.3, 1 H), 4.09 (d, J = 9.5, 1 H), 3.80 (dt, J = 6.4, 9.8, 1 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 3.59-3.66 (m, 2 H), 3.43 (dt, J = 6.7, 9.8, 1 H), 2.42

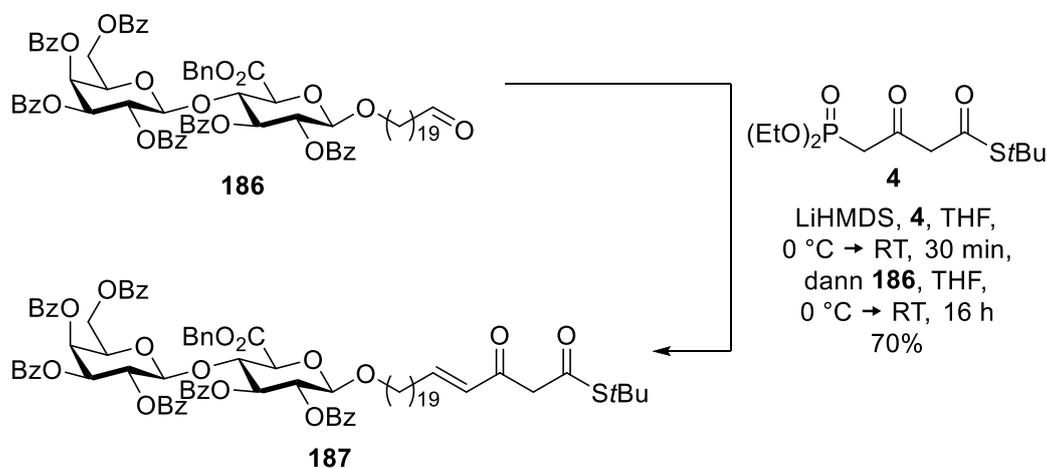
(dt, $J = 1.8, 7.3, 2$ H), 1.62 (q, $J = 7.2, 2$ H), 1.39-1.50 (m, 2 H), 0.98-1.35 (m, 32 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 203.3, 166.9, 165.6, 165.4, 165.3, 165.2, 165.1, 165.0, 134.9, 133.5, 133.4, 133.2, 133.15, 133.0, 130.0, 129.8, 129.75, 129.70, 129.68, 129.6, 129.46, 129.44, 129.3, 128.89, 128.87, 128.85, 128.80, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.24, 128.15, 100.6, 100.3, 76.0, 74.6, 72.3, 71.6, 71.5, 71.0, 70.6, 69.8, 67.6, 67.3, 61.1, 43.9, 33.4, 29.69, 29.67, 29.66, 29.64, 29.58, 29.54, 29.45, 29.42, 29.35, 29.28, 29.25, 29.23, 29.15, 29.1, 25.7, 24.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3064, 2924, 2853, 1726, 1602, 1585, 1493, 1451, 1315, 1261, 1177, 1091, 1067, 1026, 1001, 911, 855, 802, 746, 687$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{81}\text{H}_{88}\text{O}_{19}\text{Na}]^+$ 1387.58120, gefunden 1387.58412.

7.2.38 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzoyl-5-benzoxycarbonyl-1-(22-oxo-24-(*S*-*tert*-butylthiocarbonyl)-eicosa-20-enyl-1-oxy)- β -D-glucopyranosid (**187**)



Das Phosphonat **4** (34.1 mg, 110 μmol , 1.50 Äquiv.) wurde in THF (1.35 mL) bei 0 °C vorgelegt, mit LiHMDS (220 μL , 220 μmol , 3.00 Äquiv., 1 M in THF) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf 0 °C abgekühlt, der in THF (1.35 mL) gelöste Aldehyd **186** (100 mg, 73.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h bei RT gerührt. Ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit Et_2O (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/ EtOAc 85:15) lieferte den β -Kethioester

187 (78.0 mg, 51.3 μmol , 70%) als farblosen Schaum in einem Keto-Enol-Tautomerenverhältnis von 1:1.2.

R_f 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

Smp. 56 °C.

[α]_D²⁵ +1.2 (*c* = 0.6, CHCl₃).

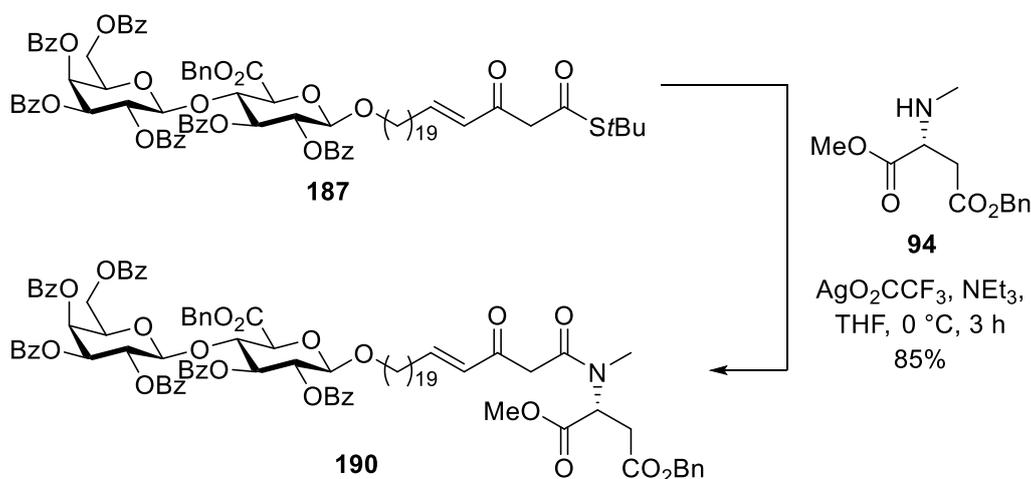
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (*Ketoform*) = 8.01-8.06 (m, 2 H), 7.91-8.00 (m, 6 H), 7.84-7.89 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 2 H), 7.58-7.65 (m, 2 H), 7.45-7.54 (m, 6 H), 7.27-7.43 (m, 11 H), 7.22 (t, *J* = 7.8, 2 H), 7.12 (t, *J* = 7.8, 2 H), 6.91 (dt, *J* = 7.0, 15.9, 1 H), 6.15 (dt, *J* = 1.4, 15.9, 1 H), 5.73 (t, *J* = 9.5, 1 H), 5.65 (d, *J* = 3.7, 1 H), 5.53 (dd, *J* = 7.9, 10.4, 1 H), 5.42 (dd, *J* = 7.5, 9.6, 1 H), 5.33 (d, *J* = 12.2, 1 H), 5.27 (dd, *J* = 3.4, 10.4, 1 H), 4.65-4.70 (m, 3 H), 4.40 (t, *J* = 9.5, 1 H), 4.09 (d, *J* = 9.8, 1 H), 3.80 (dt, *J* = 6.3, 9.8, 1 H), 3.70 (bs, 2 H), 3.68 (d, *J* = 6.7, 1 H), 3.61-3.65 (m, 2 H), 3.43 (dt, *J* = 6.7, 9.8, 1 H), 2.23 (q, *J* = 6.7, 1 H), 2.17 (q, *J* = 6.7, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.40-1.45 (m, 2 H), 1.05-1.35 (m, 32 H) ppm; δ (*Enolform*) = 12.62 (d, *J* = 1.5, 1 H), 8.01-8.06 (m, 2 H), 7.91-8.00 (m, 6 H), 7.84-7.89 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 2 H), 7.58-7.65 (m, 2 H), 7.45-7.54 (m, 6 H), 7.27-7.43 (m, 11 H), 7.22 (t, *J* = 7.8, 2 H), 7.12 (t, *J* = 7.8, 2 H), 6.70 (dt, *J* = 7.0, 15.6, 1 H), 5.73 (t, *J* = 9.5, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 5.65 (d, *J* = 3.7, 1 H), 5.53 (dd, *J* = 7.9, 10.4, 1 H), 5.42 (dd, *J* = 7.5, 9.6, 1 H), 5.33 (d, *J* = 12.2, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.27 (dd, *J* = 3.4, 10.4, 1 H), 4.65-4.70 (m, 3 H), 4.40 (t, *J* = 9.5, 1 H), 4.09 (d, *J* = 9.8, 1 H), 3.80 (dt, *J* = 6.3, 9.8, 1 H), 3.68 (d, *J* = 6.7, 1 H), 3.61-3.65 (m, 2 H), 3.43 (dt, *J* = 6.7, 9.8, 1 H), 2.23 (q, *J* = 6.7, 1 H), 2.17 (q, *J* = 6.7, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40-1.45 (m, 2 H), 1.05-1.35 (m, 32 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 196.4, 192.7, 191.8, 166.9, 166.7, 165.6, 165.4, 165.3, 165.2, 165.1, 165.0, 150.8, 142.8, 134.9, 133.5, 133.4, 133.2, 133.11, 133.07, 130.1, 130.0, 129.8, 129.72, 129.69, 129.66, 129.6, 129.5, 129.44, 129.42, 129.3, 128.87, 128.86, 128.83, 128.77, 128.7, 128.6, 128.5, 128.31, 128.29, 128.2, 128.1, 124.0, 101.5, 100.3, 100.2, 76.0, 74.6, 72.3, 71.6, 71.5, 71.0, 70.6, 69.8, 67.6, 67.3, 61.1, 56.1, 48.9, 48.2, 32.7, 32.6, 30.1, 29.69, 29.67, 29.65, 29.62, 29.59, 29.53, 29.51, 29.49, 29.43, 29.40, 29.36, 29.26, 29.23, 29.15, 29.1, 28.4, 27.9, 25.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3446, 2925, 2854, 2357, 1729, 1655, 1602, 1585, 1452, 1365, 1316, 1261, 1177, 1091, 1069, 1026, 907, 858, 801, 729, 706 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{89}\text{H}_{100}\text{O}_{20}\text{NaS}]^+$ 1543.64209, gefunden 1543.63997.

7.2.39 4-Benzyl-1-methyl-*N*-(*E*)-24-(((2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2',3'-di-*O*-benzoyl-5'-benzoxycarbonyl- β -D-glucopyranosid)-1'-yloxy)-tetraeicos-4-enoyl]-*N*-methyl-D-aspartat (190**)**



Der β -Ketothioester **187** (500 mg, 329 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in THF (16 mL) vorgelegt, mit dem Aminosäure-Baustein **94** (99.0 mg, 394 μmol , 1.20 Äquiv.), NEt_3 (91.6 μL , 657 μmol , 2.00 Äquiv.) und AgO_2CCF_3 (87.0 mg, 394 μmol , 1.20 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei 0°C gerührt. Ges. NH_4Cl -Lsg. (30 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit Et_2O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/ EtOAc 70:30) lieferte das β -Ketoamid **190** (468 mg, 278 μmol , 85%) als farblosen Schaum in einem Keto-Enol-Tautomererhältnis von 1:3.

R_f 0.26 (*n*-Hexan/ EtOAc 70:30).

Smp. 63°C .

$[\alpha]_D^{25}$ +14.4 ($c = 0.7$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (*Ketoform*) = 8.02-8.06 (m, 2 H), 7.92-8.00 (m, 6 H), 7.85-7.90 (m, 2 H), 7.71-7.75 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.44-7.54 (m, 6 H), 7.27-7.43 (m, 16 H), 7.22 (t, $J = 7.8$, 2 H), 7.12 (t, $J = 7.9$, 2 H), 6.91-6.99 (m, 1 H), 6.12-6.18 (m, 1 H), 5.73 (t, $J = 9.5$, 1 H), 5.65 (d, $J = 3.4$, 1 H), 5.54 (dd,

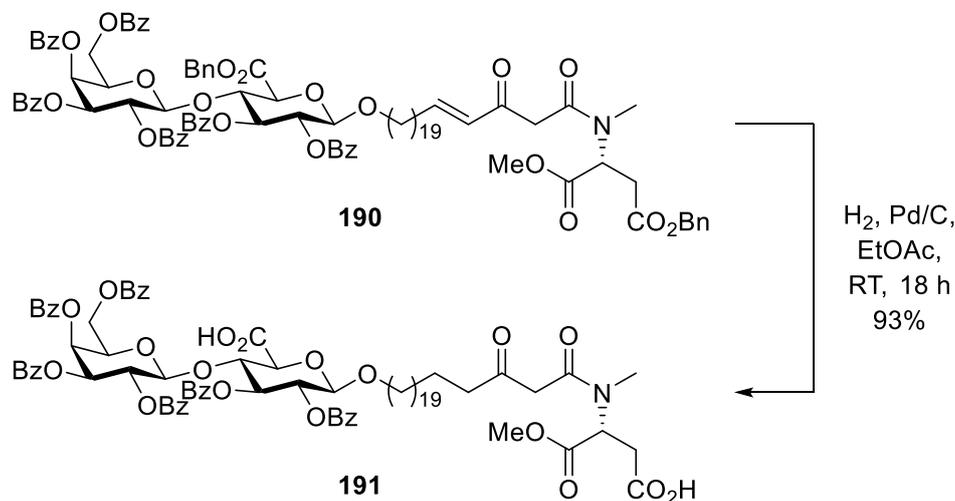
$J = 7.8, 10.2, 1 \text{ H}$), 5.42 (dd, $J = 7.5, 9.6, 1 \text{ H}$), 5.33 (d, $J = 12.2, 1 \text{ H}$), 5.27 (dd, $J = 3.4, 10.4, 1 \text{ H}$), 5.12-5.15 (m, 2 H), 4.90 (dd, $J = 6.3, 7.8, 1 \text{ H}$), 4.66-4.71 (m, 3 H), 4.41 (t, $J = 9.3, 1 \text{ H}$), 4.09 (d, $J = 9.8, 1 \text{ H}$), 3.80 (dt, $J = 6.4, 9.8, 1 \text{ H}$), 3.68-3.71 (m, 4 H), 3.60-3.65 (m, 4 H), 3.43 (dt, $J = 6.7, 9.8, 1 \text{ H}$), 3.20 (dt, $J = 5.6, 16.5, 1 \text{ H}$), 3.02 (s, 3 H), 2.89 (ddd, $J = 1.5, 8.5, 16.5, 1 \text{ H}$), 2.14-2.25 (m, 2 H), 1.58-1.63 (m, 2 H), 1.40-1.49 (m, 4 H), 1.05-1.35 (m, 30 H) ppm; δ (*Enolform*) = 14.00 (d, $J = 0.9, 1 \text{ H}$), 8.02-8.06 (m, 2 H), 7.92-8.00 (m, 6 H), 7.85-7.90 (m, 2 H), 7.71-7.75 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.44-7.54 (m, 6 H), 7.27-7.43 (m, 16 H), 7.22 (t, $J = 7.8, 2 \text{ H}$), 7.12 (t, $J = 7.9, 2 \text{ H}$), 6.65 (dt, $J = 7.4, 15.3, 1 \text{ H}$), 5.79 (dd, $J = 1.1, 15.4, 1 \text{ H}$), 5.73 (t, $J = 9.5, 1 \text{ H}$), 5.65 (d, $J = 3.4, 1 \text{ H}$), 5.54 (dd, $J = 7.8, 10.2, 1 \text{ H}$), 5.42 (dd, $J = 7.5, 9.6, 1 \text{ H}$), 5.33 (d, $J = 12.2, 1 \text{ H}$), 5.27 (dd, $J = 3.4, 10.4, 1 \text{ H}$), 5.12-5.15 (m, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 4.98-5.04 (m, 1 H), 4.66-4.71 (m, 3 H), 4.41 (t, $J = 9.3, 1 \text{ H}$), 4.09 (d, $J = 9.8, 1 \text{ H}$), 3.80 (dt, $J = 6.4, 9.8, 1 \text{ H}$), 3.68-3.71 (m, 4 H), 3.60-3.65 (m, 2 H), 3.43 (dt, $J = 6.7, 9.8, 1 \text{ H}$), 3.20 (dt, $J = 5.6, 16.5, 1 \text{ H}$), 2.99 (s, 3 H), 2.89 (ddd, $J = 1.5, 8.5, 16.5, 1 \text{ H}$), 2.14-2.25 (m, 2 H), 1.58-1.63 (m, 2 H), 1.40-1.49 (m, 4 H), 1.05-1.35 (m, 30 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 192.9, 172.5, 170.7, 170.5, 170.1, 168.7, 167.5, 166.9, 165.6, 165.4, 165.3, 165.2, 165.1, 164.9, 150.5, 140.6, 134.9, 133.5, 133.4, 133.19, 133.18, 133.11, 133.06, 130.0, 129.8, 129.73, 129.70, 129.67, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.89, 128.86, 128.84, 128.77, 128.7, 128.62, 128.55, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 125.1, 101.5, 100.3, 87.7, 76.0, 74.6, 72.3, 71.6, 71.5, 71.0, 70.6, 69.8, 67.6, 67.3, 66.7, 61.1, 56.9, 56.1, 52.6, 52.5, 47.4, 36.0, 34.8, 34.6, 34.2, 32.61, 32.57, 29.71, 29.68, 29.66, 29.64, 29.57, 29.54, 29.46, 29.45, 29.38, 29.27, 29.24, 29.22, 29.21, 28.6, 28.0, 25.7, 23.8 \text{ ppm}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925, 2854, 1730, 1656, 1601, 1492, 1452, 1374, 1315, 1264, 1177, 1093, 1069, 1027, 910, 852, 803, 708 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{98}\text{H}_{108}\text{O}_{24}\text{N}]^+$ 1682.72558, gefunden 1682.72416.

7.2.40 1-Methyl-*N*-24-[(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2',3'-di-*O*-benzoyl-5'-carboxyl- β -D-glucopyranosid)-1'-yloxy)-tetraeicosanoyl]-*N*-methyl-D-aspartat (191**)**



Das β -Ketoamid **190** (240 mg, 143 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in EtOAc (7 mL) vorgelegt, mit 10% Pd/C (120 mg, 50 wt%) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre für 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, um **191** (200 mg, 133 μ mol, 93%) als farblosen Schaum in einem Keto-Enol-Tautomerenverhältnis von 1:4 zu erhalten.

R_f 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH/H₂CO₂H 94.9:5:0.1).

Smp. 105 °C.

[\alpha]_D²⁵ +12.3 (c = 0.6, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (*Ketoform*) = 7.93-8.02 (m, 8 H), 7.91 (d, *J* = 7.6, 2 H), 7.71 (d, *J* = 7.6, 2 H), 7.53-7.65 (m, 2 H), 7.43-7.51 (m, 5 H), 7.28-7.43 (m, 7 H), 7.18 (t, *J* = 7.8, 2 H), 7.13 (t, *J* = 7.8, 2 H), 5.73-5.81 (m, 2 H), 5.57-5.69 (m, 2 H), 5.41-5.49 (m, 1 H), 5.19 (d, *J* = 7.3, 1 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 4.74 (d, *J* = 7.3, 1 H), 4.47 (t, *J* = 9.2, 1 H), 4.20 (t, *J* = 6.3, 1 H), 4.11 (d, *J* = 9.5, 1 H), 3.84 (dt, *J* = 6.4, 9.5, 1 H), 3.78-3.83 (m, 2 H), 3.71-3.78 (m, 3 H), 3.63-3.71 (m, 2 H), 3.45 (dt, *J* = 6.7, 9.5, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 6.1, 7.1, 1 H), 2.91 (dd, *J* = 7.9, 17.1, 1 H), 2.80-2.87 (s, 3 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 1.51-1.61 (m, 2 H), 1.39-1.51 (m, 2 H), 1.05-1.35 (m, 34 H) ppm; δ (*Enolform*) = 7.93-8.02 (m, 8 H), 7.91 (d, *J* = 7.6, 2 H), 7.71 (d, *J* = 7.6, 2 H), 7.53-7.65 (m, 2 H), 7.43-7.51 (m, 5 H), 7.28-7.43 (m, 7 H), 7.18 (t, *J* = 7.8, 2 H), 7.13 (t, *J* = 7.8, 2 H), 5.73-5.81 (m, 2 H), 5.57-5.69 (m, 2 H), 5.41-5.49 (m, 1 H), 5.19 (d, *J* = 7.3,

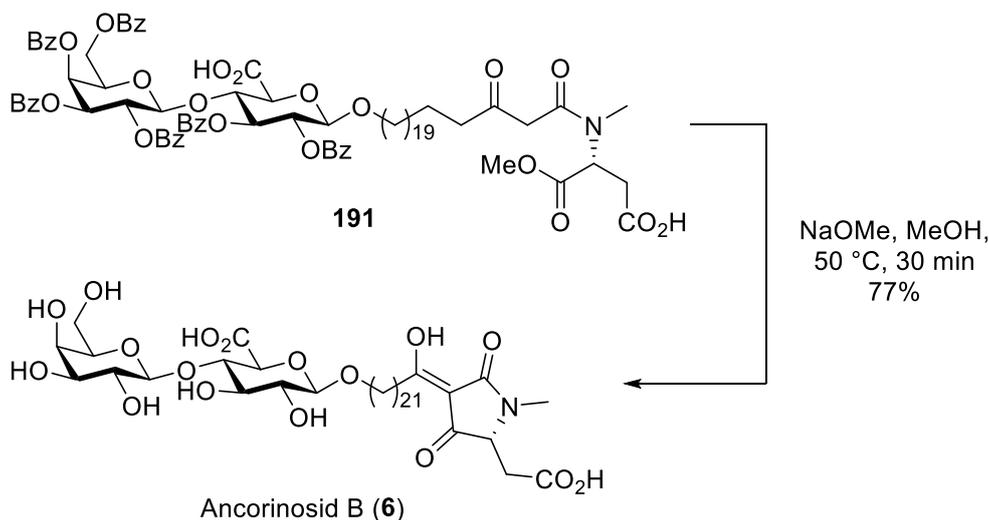
1 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 4.74 (d, $J = 7.3$, 1 H), 4.47 (t, $J = 9.2$, 1 H), 4.20 (t, $J = 6.3$, 1 H), 4.11 (d, $J = 9.5$, 1 H), 3.84 (dt, $J = 6.4, 9.5$, 1 H), 3.71-3.78 (m, 3 H), 3.63-3.71 (m, 2 H), 3.60 (s, 1 H), 3.45 (dt, $J = 6.7, 9.5$, 1 H), 3.23 (dd, $J = 6.1, 7.1$, 1 H), 3.00-3.08 (m, 3 H), 2.91 (dd, $J = 7.9, 17.1$, 1 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 1.51-1.61 (m, 2 H), 1.39-1.51 (m, 2 H), 1.05-1.35 (m, 34 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 204.9, 204.2, 179.6, 174.9, 172.3, 170.9, 170.6, 169.8, 169.6, 168.1, 165.7, 165.6, 165.4, 165.3, 165.2, 165.1, 133.4, 133.23, 133.20, 133.12, 133.10, 129.9, 129.7, 129.64, 129.62, 129.5, 129.4, 129.23, 129.20, 128.9, 128.6, 128.5, 128.26, 128.25, 128.2, 128.1, 101.4, 100.3, 76.1, 74.0, 72.3, 71.7, 71.4, 71.0, 70.5, 70.3, 67.9, 61.2, 60.5, 57.3, 56.7, 53.0, 52.7, 49.1, 48.9, 43.2, 43.0, 35.9, 33.8, 29.61, 29.58, 29.54, 29.48, 29.43, 29.38, 29.35, 29.32, 29.28, 29.2, 28.97, 28.95, 25.6, 23.4, 21.0, 14.1$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925, 2853, 1726, 1602, 1585, 1492, 1451, 1315, 1263, 1177, 1092, 1068, 1026, 1000, 936, 854, 803, 706, 686$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{34}\text{H}_{98}\text{O}_{24}\text{N}]^+$ 1504.64733, gefunden 1504.64868.

7.2.41 Ancorinosid B (6)



Das β -Ketoamid **191** (129 mg, 85.7 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in MeOH vorgelegt, mit NaOMe versetzt (117 μL , 429 μmol , 5.00 Äquiv., 25 wt% in MeOH) und für 30 min bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit DOWEX 50WX8-100 neutralisiert und abfiltriert. Die Lösung wurde mit Heptan (25 mL) gewaschen und das Lösungsmittel

in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert und lieferte Ancorinosid B (**6**, 56.0 mg, 66.0 μmol , 77%) als beigen Feststoff.

Smp. 101 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +3.2 ($c = 0.1$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): $\delta = 4.37$ (d, $J = 7.3$, 1 H), 4.35 (d, $J = 7.6$, 1 H), 4.04-4.08 (m, 1 H), 3.97 (d, $J = 9.8$, 1 H), 3.85 (dt, $J = 6.7, 9.5$, 1 H), 3.75-3.81 (m, 3 H), 3.69 (dd, $J = 4.6, 11.3$, 1 H), 3.54-3.59 (m, 3 H), 3.52 (d, $J = 7.3$, 1 H), 3.47 (dd, $J = 3.1, 9.8$, 1 H), 3.26-3.29 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.91 (dd, $J = 4.7, 17.0$, 1 H), 2.78-2.87 (m, 3 H), 1.64-1.70 (m, 2 H), 1.57-1.64 (m, 2 H), 1.24-1.44 (m, 34 H) ppm.

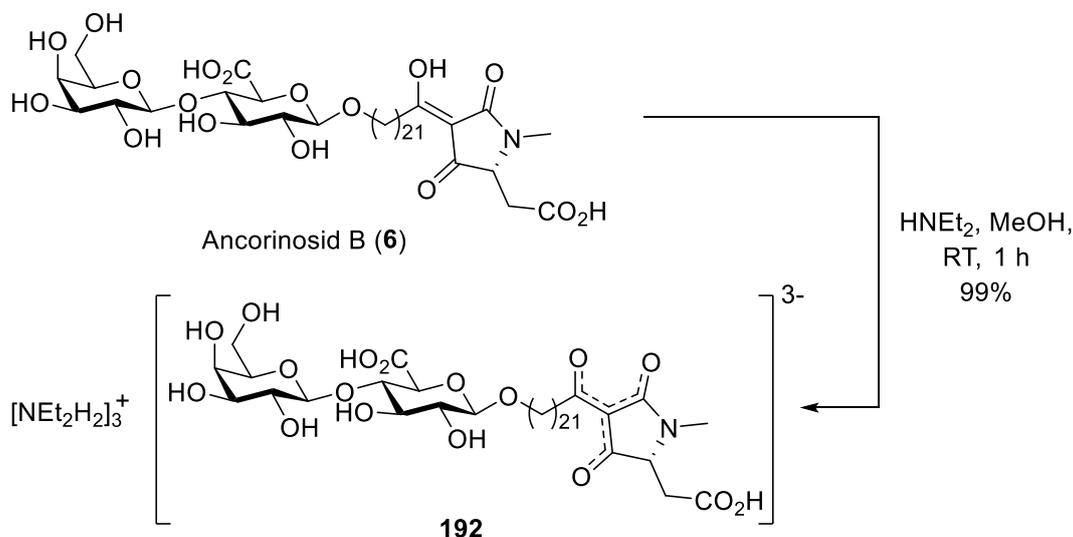
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz): $\delta = 178.2, 173.2, 172.1, 104.9, 104.7, 81.4, 77.3, 76.2, 75.2, 74.8, 74.5, 72.6, 71.4, 70.4, 68.3, 62.6, 34.6, 33.4, 30.91, 30.89, 30.85, 30.8, 30.72, 30.68, 30.5, 30.4, 27.4, 27.21, 27.19, 27.0$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3349, 2920, 2851, 2204, 2033, 1725, 1628, 1495, 1470, 1425, 1249, 1162, 1072, 1033, 951, 914, 770, 718, 635$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{41}\text{H}_{68}\text{O}_{17}\text{N}]^-$ 846.44818, gefunden 846.44922.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹²

7.2.42 Ancorinosid B tris(diethylammonium)-Salz (**192**)



Ancorinosid B (**6**, 15.0 mg, 17.7 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in MeOH (885 μL) vorgelegt, mit HNEt₂ (11.0 μL , 106 μmol , 6.00 Äquiv.) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und desamins *in vacuo* wurde das Ammoniumsalz **192** (18.7 mg, 17.5 μmol , 99%) als brauner Feststoff isoliert.

Smp. 57 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +5.0 (c = 0.1, CHCl₃).

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ = 4.35 (d, *J* = 7.3, 1 H), 4.30 (d, *J* = 7.9, 1 H), 3.90-3.95 (m, 1 H), 3.82-3.89 (m, 1 H), 3.77-3.79 (m, 1 H), 3.73-3.77 (m, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.66-3.69 (m, 1 H), 3.59-3.62 (m, 1 H), 3.56-3.59 (m, 1 H), 3.54-3.56 (m, 1 H), 3.52-3.54 (m, 1 H), 3.49-3.52 (m, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 3.5, 9.9, 1 H), 3.27-3.29 (m, 1 H), 3.02 (q, *J* = 7.0, 12 H), 2.91 (s, 3 H), 2.80-2.84 (m, 1 H), 2.76-2.80 (m, 1 H), 2.70-2.76 (m, 1 H), 2.13 (dd, *J* = 9.2, 15.3, 1 H), 1.58-1.66 (m, 2 H), 1.51-1.58 (m, 2 H), 1.24-1.43 (m, 54 H) ppm.

¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ = 197.8, 196.7, 179.9, 176.5, 176.1, 105.6, 104.3, 102.4, 83.6, 77.4, 77.3, 76.8, 75.1, 74.7, 72.8, 71.2, 70.4, 64.7, 62.6, 43.6, 41.7, 41.1, 31.2, 31.0, 30.95, 30.90, 30.8, 30.7, 30.6, 27.8, 27.6, 27.3, 27.2, 11.9 ppm.

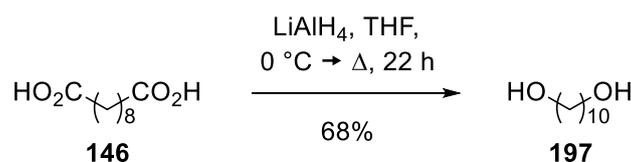
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3375, 2920, 2851, 2510, 2323, 2049, 1591, 1456, 1394, 1258, 1160, 1053, 784, 672 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₅₃H₁₀₃O₁₇N₄]⁻ 1067.73127, gefunden 1067.73446.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹²

7.3 Synthesevorschriften zu Ancorinosid C

7.3.1 Decan-1,10-diol (**197**)



Decan-1,10-disäure (**146**, 6.07 g, 30.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in THF (250 mL) bei 0 °C vorgelegt, portionsweise mit LiAlH₄ (4.27 g, 113 mmol, 3.75 Äquiv.) versetzt für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Zitronensäure (500 mL, 33 wt% in H₂O) wurden die

Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (150 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Diol **197** (3.55 g, 20.4 mmol, 68%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f 0.28 (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

Smp. 73 °C.

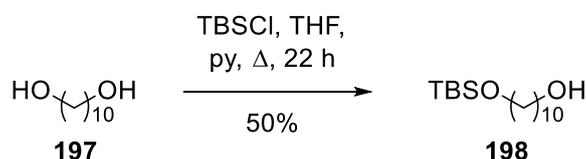
¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.64$ (t, $J = 6.7$, 4 H), 1.57 (quin, $J = 6.7$, 4 H), 1.27-1.40 (m, 12 H), 1.19-1.27 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 63.1, 32.8, 29.5, 29.4, 25.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3398, 3329, 2921, 2896, 2850, 1481, 1462, 1361, 1332, 1283, 1269, 1058, 1049, 971, 805, 729, 612$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2]^+$ 175.16926, gefunden 175.16896.

7.3.2 10-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)decan-1-ol (**198**)



Der Diol **197** (2.00 g, 11.5 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (29 mL) vorgelegt, mit TBSCl (1.90 g, 12.6 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von H_2O (100 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×100 mL) versetzt und das Lösungsmittel wieder *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 85:15) lieferte den mono-TBS-geschützten Diol **198** (1.66 g, 5.75 mmol, 50%) als farbloses Öl.

R_f 0.17 (*n*-Hexan/EtOAc 90:10).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.61$ -3.67 (m, 2 H), 3.59 (t, $J = 6.7$, 2 H), 1.53-1.60 (m, 2 H), 1.46-1.53 (m, 2 H), 1.25-1.39 (m, 12 H), 1.19-1.23 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

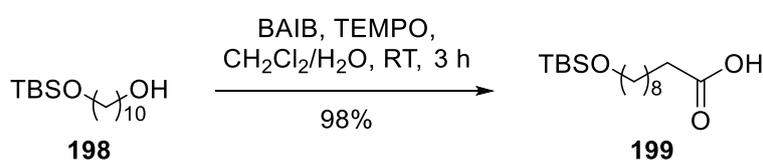
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 63.3, 63.1, 32.9, 32.8, 29.5, 29.4, 26.0, 25.8, 25.7, 18.4, -5.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3346, 2927, 2851, 1463, 1388, 1361, 1254, 1097, 1057, 1006, 939, 833, 813, 773, 720, 661, 617$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}]^+$ 289.25573, gefunden 289.25512.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹⁰⁸

7.3.3 10-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)decansäure (**199**)



Der Diol **198** (2.37 g, 8.21 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (28 mL) und H_2O (14 mL) vorgelegt, mit BAIB (6.09 g, 18.9 mmol, 2.30 Äquiv.) und TEMPO (514 mg, 3.29 mmol, 0.40 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (50 mL, 10 wt% in H_2O) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 85:15 \rightarrow 75:25) lieferte die Säure **199** (2.43 g, 8.03 mmol, 98%) als farbloses Öl.

R_f 0.46 (*n*-Hexan/EtOAc 60:40).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.59$ (t, $J = 6.7$, 2 H), 2.34 (t, $J = 7.6$, 2 H), 1.63 (quin, $J = 7.3$, 2 H), 1.46-1.54 (m, 2 H), 1.23-1.38 (m, 10 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

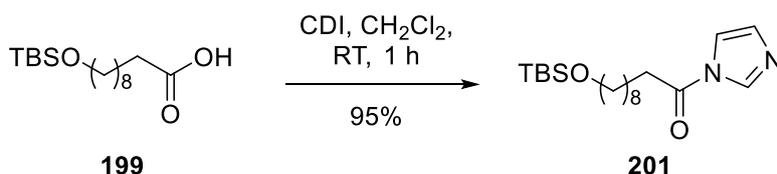
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 179.7, 63.3, 34.0, 32.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 26.0, 25.7, 24.7, 18.4, -5.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 1709, 1464, 1412, 1389, 1361, 1253, 1096, 1006, 938, 774, 724, 662$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}]^+$ 303.23500, gefunden 303.23489.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹⁰⁹

7.3.4 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-10-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-decan-1-on (201)



Der Diol **199** (2.35 g, 7.77 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (39 mL) vorgelegt, portionsweise mit CDI (2.51 g, 15.5 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) und ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Acylimidazol **201** (2.61 g, 7.39 mmol, 95%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

R_f 0.44 (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

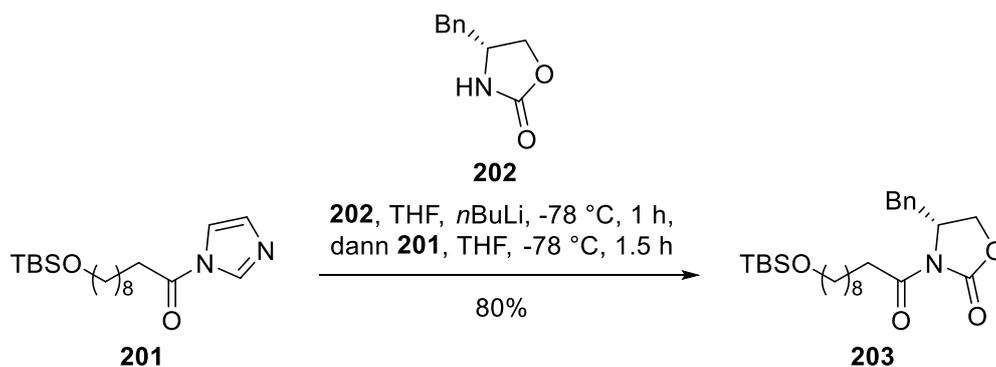
¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.17$ (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.60 (t, $J = 6.7$, 2 H), 2.86 (t, $J = 7.3$, 2 H), 1.81 (quin, $J = 7.3$, 2 H), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.39-1.46 (m, 2 H), 1.27-1.39 (m, 8 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 169.1$, 135.8, 130.6, 115.6, 62.9, 34.9, 32.4, 28.94, 28.91, 28.8, 28.6, 25.6, 25.3, 23.7, 18.0, -5.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929$, 2856, 1739, 1526, 1472, 1387, 1295, 1273, 1247, 1095, 1006, 956, 896, 833, 818, 813, 774, 752, 723, 649 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_2\text{Si}]^+$ 353.26188, gefunden 353.26180.

7.3.5 (4*R*)-Benzyl-3-(10-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)decanoyl)oxazolidin-2-on (203)



Das EVANS-Auxiliar **202** (1.57 g, 8.88 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde in THF (30 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt, mit *n*-BuLi (3.55 mL, 8.88 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und für 1 h gerührt. Das Acylimidazol **201** (2.61 g, 7.40 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in THF (20 mL) gelöst, in die Lösung des deprotonierten EVANS-Auxiliars bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Ges. NH_4Cl -Lsg. (50 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 95:5) lieferte das Oxazolidinon **203** (2.75 g, 5.96 mmol, 80%) als farbloses Öl.

R_f 0.31 (*n*-Hexan/EtOAc 90:10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +29.7 (*c* = 13.2, CHCl_3).

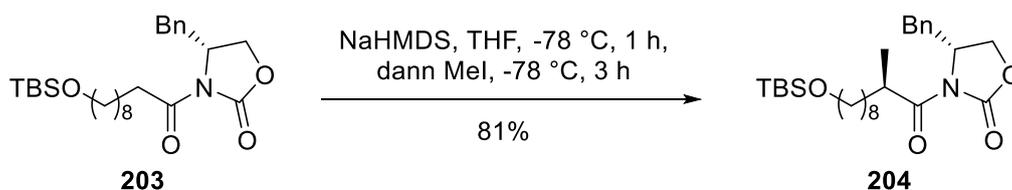
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.31-7.38 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 4.64-4.72 (m, 1 H), 4.13-4.24 (m, 2 H), 3.57-3.64 (m, 2 H), 3.30 (dd, *J* = 3.2, 13.3, 1 H), 2.84-3.02 (m, 2 H), 2.76 (dd, *J* = 9.6, 13.3, 1 H), 1.64-1.74 (m, 2 H), 1.46-1.56 (m, 2 H), 1.24-1.43 (m, 10 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 173.5, 153.5, 135.4, 129.5, 129.0, 127.4, 66.2, 63.4, 55.2, 38.0, 35.6, 32.9, 29.5, 29.43, 29.39, 29.2, 26.0, 25.8, 24.3, 18.4, -5.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2928, 2856, 1782, 1700, 1455, 1385, 1351, 1249, 1209, 1095, 1052, 1006, 939, 834, 774, 746, 701, 662, 627 cm^{-1} .

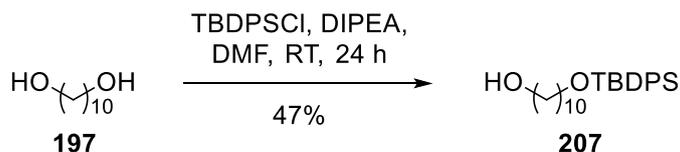
HRMS (ESI): *m/z* berechnet für $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NSi}]^+$ 462.30341, gefunden 462.30367.

7.3.6 (4*R*)-Benzyl-3-((2*R*)-methyl-10-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)decanoyl)oxazolidin-2-on (**204**)



Das Oxazolidinon **203** (1.42 g, 3.08 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in THF (4 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt, mit NaHMDS (4.00 mL, 4.00 mmol, 1.30 Äquiv., 1 M in THF) versetzt und für 1 h gerührt. MeI (959 μL , 15.4 mmol, 5.00 Äquiv.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und das Reakti-

7.3.9 10-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)decan-1-ol (**207**)



Der Diol **197** (850 mg, 4.88 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in DMF (15 mL) vorgelegt, mit TBDPSCI (1.39 mL, 5.36 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O (100 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit HCl (50 mL, 1 M in H₂O), ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 90:10) lieferte den mono-TBDPS-geschützten Diol **207** (952 mg, 2.31 mmol, 47%) als farbloses Öl.

R_f 0.15 (*n*-Hexan/EtOAc 90:10)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.65-7.69 (m, 4 H), 7.35-7.44 (m, 6 H), 3.64 (q, *J* = 6.7, 4 H), 1.52-1.60 (m, 4 H), 1.22-1.38 (m, 12 H), 1.04 (s, 9 H) ppm.

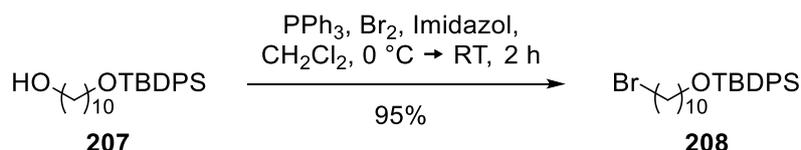
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 135.6, 134.2, 129.5, 127.6, 64.0, 63.1, 32.8, 32.6, 29.6, 29.44, 29.38, 26.9, 25.78, 25.76, 19.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3326, 2928, 2856, 1590, 1472, 1427, 1390, 1361, 1188, 1106, 1007, 998, 939, 823, 798, 738, 687 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₂₆H₄₁O₂Si]⁺ 413.28703, gefunden 413.28816.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit.¹¹¹

7.3.10 1-Brom-10-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)decan (**208**)



PPh₃ (755 mg, 2.88 mmol, 1.25 Äquiv.) und Imidazol (196 mg, 2.88 mmol, 1.25 Äquiv.) wurden in CH₂Cl₂ (12 mL) bei 0 °C vorgelegt und Brom (142 μL, 2.77 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde langsam zuge tropft. Der Diol **207** (952 mg, 2.31 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (12 mL) gelöst, zur Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT gerührt.

Nach Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lsg. (30 mL) wurden die Phasen getrennt, die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 99:1) lieferte das Bromid **208** (1.04 g, 2.19 mmol, 95%) als farbloses Öl.

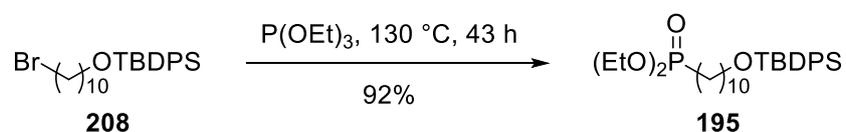
R_f 0.59 (*n*-Hexan/EtOAc 99:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.65-7.69 (m, 4 H), 7.35-7.44 (m, 6 H), 3.65 (t, *J* = 6.7, 2 H), 3.41 (t, *J* = 6.7, 2 H), 1.82-1.88 (m, 2 H), 1.51-1.59 (m, 2 H), 1.37-1.45 (m, 2 H), 1.23-1.36 (m, 10 H), 1.05 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 135.6, 134.2, 129.5, 127.6, 64.0, 34.1, 32.9, 32.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 28.2, 26.9, 25.8, 19.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2928, 2856, 1590, 1463, 1428, 1390, 1361, 1260, 1110, 999, 938, 823, 739, 701, 688 cm⁻¹.

7.3.11 1-Diethoxyphosphono-10-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)decan (**195**)



Das Bromid **208** (54.0 mg, 114 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Triethylphosphit (197 μL, 1.14 mmol, 10.0 Äquiv.) vorgelegt und für 43 h bei 130 °C gerührt. Das überschüssige Triethylphosphit wurde *in vacuo* entfernt und lieferte das Phosphonat **195** (56.0 mg, 105 μmol, 92%) als farbloses Öl.

R_f 0.32 (*n*-Hexan/EtOAc 33:67)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.64-7.70 (m, 4 H), 7.35-7.44 (m, 6 H), 4.04-4.15 (m, 4 H), 3.64 (t, *J* = 6.7, 2 H), 1.67-1.76 (m, 2 H), 1.51-1.63 (m, 4 H), 1.21-1.39 (m, 18 H), 1.04 (s, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 135.6, 134.2, 129.5, 127.5, 64.0, 61.3, 32.6, 30.7, 30.6, 29.5, 29.3, 29.1, 26.9, 26.3, 25.7, 25.1, 22.4, 19.2, 16.50, 16.46 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2856, 1590, 1472, 1428, 1390, 1362, 1243, 1163, 1107, 1056, 1026, 957, 822, 739, 701, 687 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für [C₃₀H₄₉O₄PSiNa]⁺ 555.30299, gefunden 555.30086.

8 PUBLIKATIONSLISTE

Kevin J. Soliga, Sofia I. Bär, Natalie Oberhuber, Haoxuan Zeng, Hedda Schrey, Rainer Schobert, “*Synthesis and Bioactivity of Ancorinoside B, a Marine Diglycosyl Tetramic Acid*”, *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 583-599.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ S. Mathur, C. Hoskins, *Biomed. Rep.* **2017**, *6*, 612-614.
- ² D. J. Newman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599.
- ³ D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803.
- ⁴ N. Vasan, J. Baselga, D. M. Hyman, *Nature* **2019**, *575*, 299-309.
- ⁵ K. E. Jones, N. G. Patel, M. A. Levy, A. Storeygard, D. Balk, J. L. Gittleman, P. Daszak, *Nature* **2008**, *451*, 990-993.
- ⁶ S. W. Drew, A. L. Demain, *Ann. Rev. Microbiol.* **1977**, *31*, 343-356.
- ⁷ K. Springob, T. M. Kutchan, *Plant-derived Natural Products*, 1. Auflage, Springer-Verlag, New York, **2009**, 3-50.
- ⁸ R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203-4221.
- ⁹ B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001.
- ¹⁰ S. Ohta, E. Ohta, S. Ikegami, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6452-6453.
- ¹¹ E. Ohta, S. Ohta, S. Ikegami, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4699-4703.
- ¹² M. Fujita, Y. Nakao, S. Matsunaga, M. Seiki, Y. Itoh, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1229-1234.
- ¹³ M. Petermichl, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14743-14746.
- ¹⁴ M. Petermichl, C. Steinert, R. Schobert, *Synthesis* **2019**, *51*, 730-738.
- ¹⁵ C. E. Stickings, *Biochem. J.* **1959**, *72*, 332-340.
- ¹⁶ P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4707-4710.
- ¹⁷ M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wessels, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1057-1065.
- ¹⁸ M. Petermichl, R. Schobert, *Synlett* **2017**, *28*, 654-663.
- ¹⁹ X. Mo, T. A. M. Gulder, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 1555-1566.
- ²⁰ J. W. Sims, E. W. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11149-11155.
- ²¹ L. Du, L. Lou, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 255-278.

- 22 X. B. Lin, C. T. Lohans, R. Duar, J. Zheng, J. C. Vederas, J. Walter, M. Gänzle, *Appl. Environ. Microbiol.* **2015**, *81*, 2032-2041.
- 23 C-S. Yun, K. Nichimoto, T. Motoyama, T. Shimizu, T. Hino, N. Dohmae, S. Nagano, H. Osada, *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 11602-11612.
- 24 F. Hemmerling, F. Hahn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1512-1550.
- 25 Q. Wu, Z. Wu, X. Qu, W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17342-17345.
- 26 P. Jouin, B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1177-1182.
- 27 R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- 28 A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599-2604.
- 29 S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145-1174.
- 30 S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 345-346.
- 31 R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850-854.
- 32 A. Detsi, J. Markopoulos, O. Igglessi-Markopoulou, *Chem. Commun.* **1996**, 1323-1324.
- 33 G. Athanasellis, E. Gavrielatos, O. Igglessi-Markopoulou, *Synlett* **2001**, *10*, 1653-1655.
- 34 R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1959-1968.
- 35 R. C. F. Jones, G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4751-4754.
- 36 R. C. F. Jones, J. M. Patience, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 2350-2351.
- 37 K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368-4371.
- 38 T. Sengoku, J. Wierzejska, M. Takahashi, H. Yoda, *Synlett* **2010**, 2944-2946.
- 39 T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391-4401.

- 40 Y.-C. Jeong, M. G. Moloney, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342-1354.
- 41 M. Abe, T. Imai, N. Ishii, M. Usui, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 303-306.
- 42 A. D. Wright, C. Osterhage, G. M. König, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 507-510.
- 43 H. V. K. Wangun, H.-M. Dahse, C. Hertweck, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1800-1803.
- 44 S. Loscher, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10619-10624.
- 45 A. Yajima, A. Kawajiri, A. Mori, R. Katsuta, T. Nukada, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4350-4354.
- 46 J. Ondeyka, G. Harris, D. Zink, A. Basilio, F. Vicente, G. Bills, G. Platas, J. Collado, A. González, M. de la Cruz, J. Martin, J. N. Kahn, S. Galuska, R. Giacobbe, G. Abuzzo, E. Hickey, P. Liberator, B. Jiang, D. Xu, T. Roemer, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 136-141.
- 47 A. Yajima, C. Ida, K. Taniguchi, S. Murata, R. Katsuta, T. Nukada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2497-2501.
- 48 S. Matsunaga, N. Fusetani, Y. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9690-9692.
- 49 D. Wolf, F. J. Schmitz, F. Qiu, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 170-172.
- 50 S. Shrestha, A. Sorolla, J. Fromont, P. Blancafort, G. R. Flematti, *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 361-380.
- 51 N. U. Sata, S. Matsunaga, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 969-971.
- 52 A. S. Ratnayake, R. A. Davis, M. K. Harper, C. A. Veltri, C. D. Andjelic, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 104-107.
- 53 R. F. Angawi, G. Bavestrello, B. Calcinai, H. A. Dien, G. Donnarumma, M. A. Tufano, I. Paoletti, E. Grimaldi, G. Chianese, E. Fattorusso, O. Tagliatalata-Scafati, *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 2809-2817.
- 54 R. Kumar, R. Subramani, K.-D. Feussner, W. Aalbersberg, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 200-208.

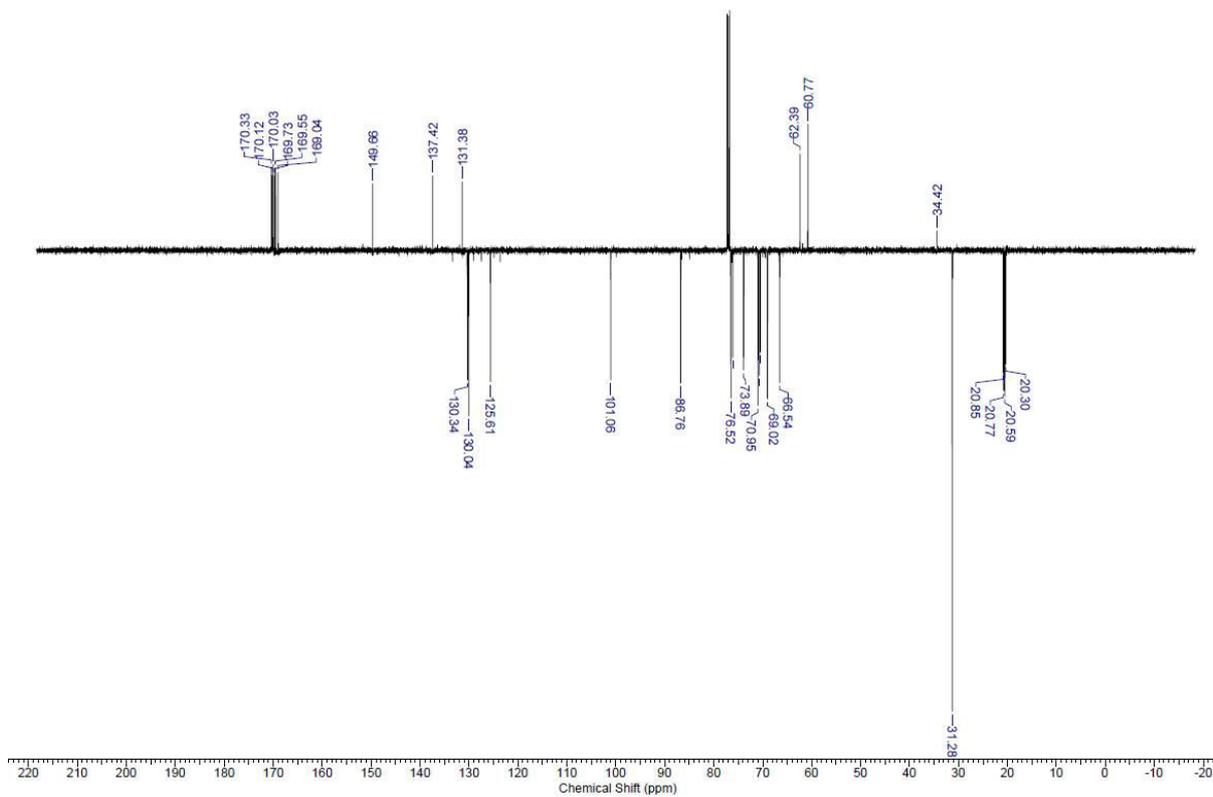
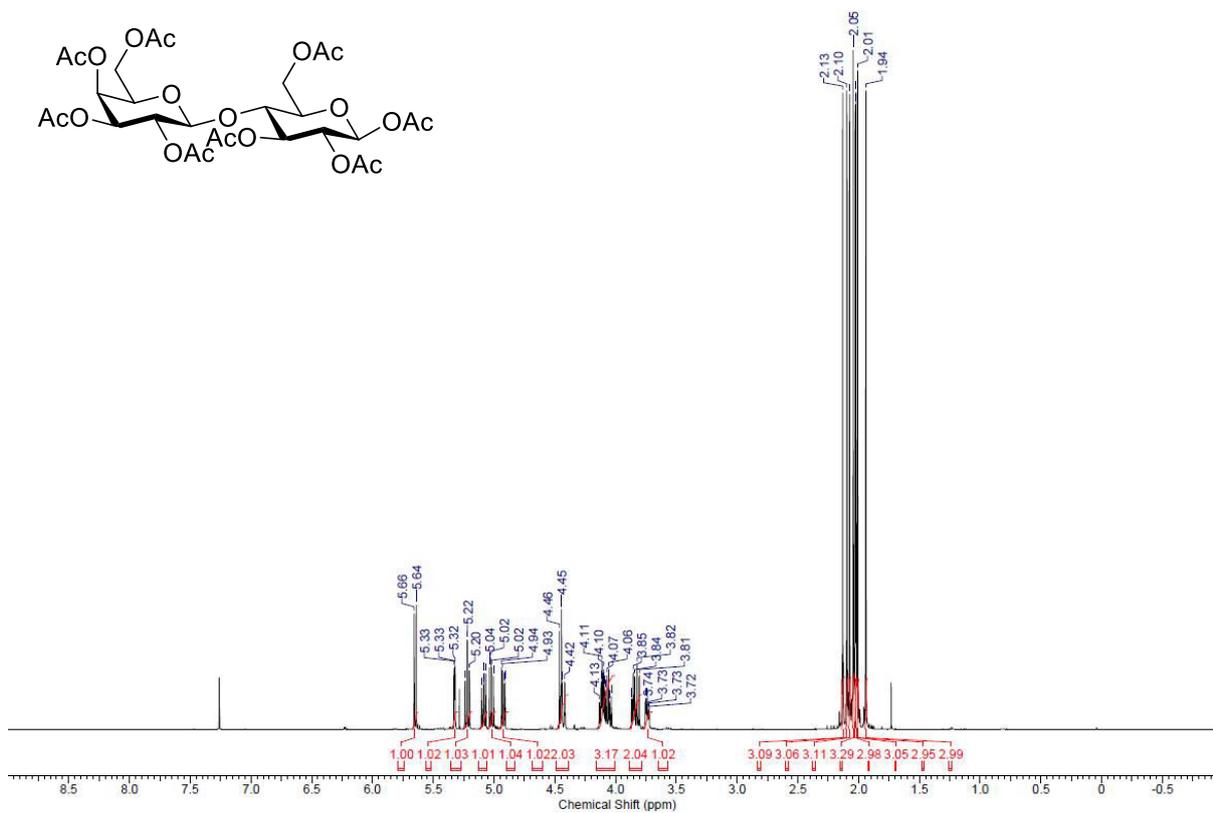
- 55 M. Petermichl, S. Loscher, R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10122-10125; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10276-10279.
- 56 N. U. Sata, S. Wada, S. Matsunaga, S. Watabe, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2331-2339.
- 57 C. DeBoer, A. Dietz, W. S. Silver, G. M. Savage, *Antibiotics Ann.* **1956**, 886-892.
- 58 T. E. Eble, C. M. Large, W. H. DeVries, G. F. Crum, J. W. Shell, *Antibiotics Ann.* **1956**, 893-896.
- 59 C. Siddhikol, J. W. Erbstoesz, B. Weisblum, *J. Bacteriol.* **1969**, *99*, 151-155.
- 60 W. R. McClure, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 1610-1616.
- 61 R. Schleif, *Nature* **1969**, *223*, 1068-1069.
- 62 S. Tuske, S. G. Sarafianos, X. Wang, B. Hudson, E. Sineva, J. Mukhopadhyay, J. J. Birktoft, O. Leroy, S. Ismail, A. D. Clark, C. Dharia, A. Napoli, O. Laptenko, J. Lee, S. Borukhov, R. H. Ebright, E. Arnold, *Cell* **2005**, *122*, 541-552.
- 63 K. L. Rinehart, J. R. Beck, W. W. Epstein, L. D. Spicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4035-4037.
- 64 K. L. Rinehart, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4037-4038.
- 65 K. L. Rinehart, J. R. Beck, D. B. Borders, T. H. Kinstle, D. Krauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4038-4039.
- 66 D. J. Duchamp, A. R. Branfman, A. C. Button, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4077-4078.
- 67 S. V. Pronin, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14394-14396.
- 68 J. W. Phillips, M. A. Goetz, S. K. Smith, D. L. Zink, J. Polishook, R. Onishi, S. Salowe, J. Wiltsie, J. Allocco, J. Sigmund, K. Dorso, S. Lee, S. Skwish, M. de la Cruz, J. Martín, F. Vicente, O. Genilloud, J. Lu, R. E. Painter, K. Young, K. Overbye, R. G. K. Donald, S. B. Singh, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 955-965.
- 69 J. Lu, S. Patel, N. Sharma, S. M. Soisson, R. Kishii, M. Takei, Y. Fukuda, K. J. Lumb, S. B. Singh, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 2023-2031.

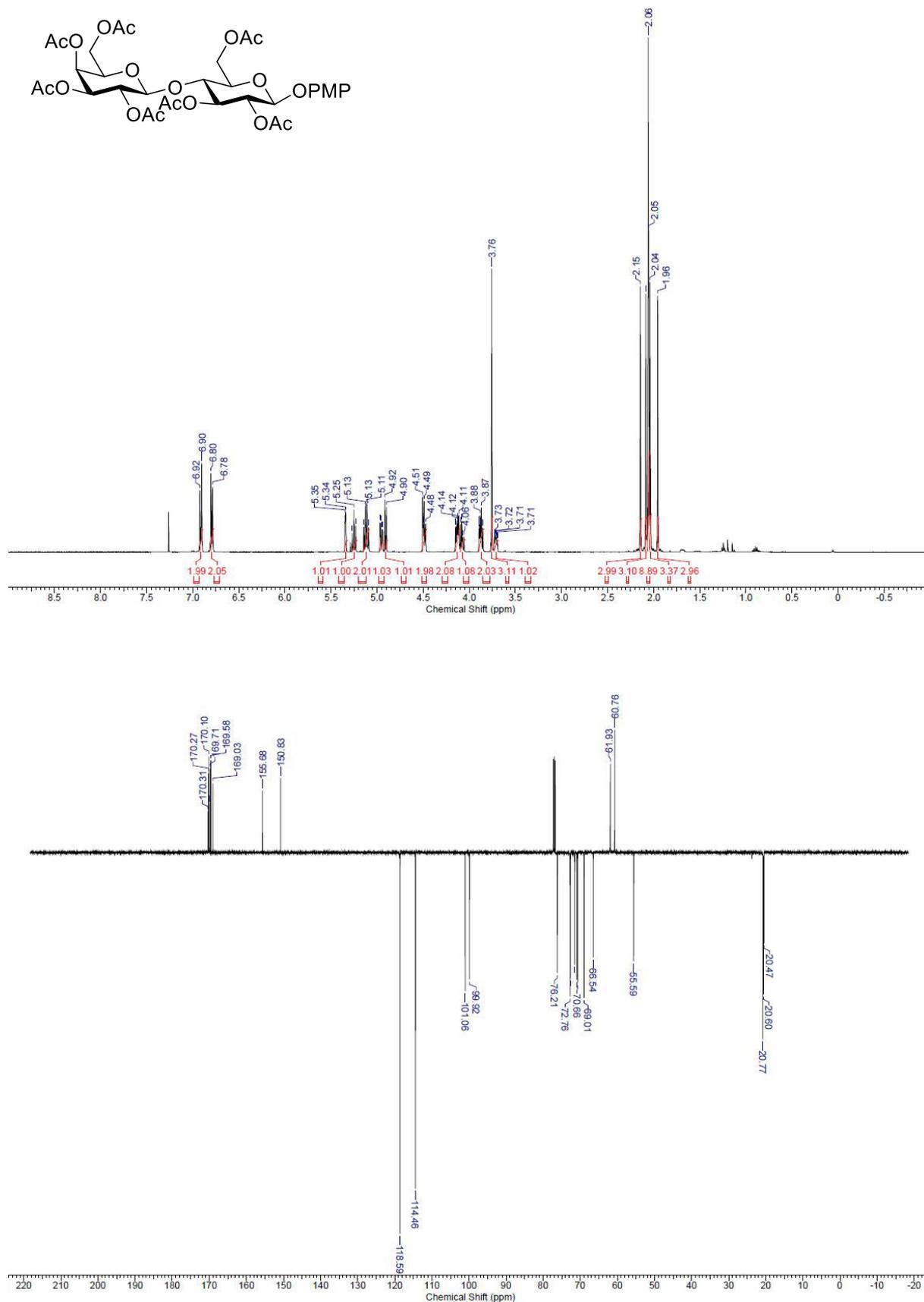
- 70 S. B. Singh, M. A. Goetz, S. K. Smith, D. L. Zink, J. Polishook, R. Onishi, S. Salowe, J. Wiltsie, J. Allocco, J. Sigmund, K. Dorso, M. de la Cruz, J. Martín, F. Vicente, O. Genilloud, R. G. K. Donald, J. W. Phillips, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7127-7130.
- 71 R. Sawa, Y. Takahashi, H. Hashizume, K. Sasaki, Y. Ishizaki, M. Umekita, M. Hatano, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, Y. Homma, C. Hayashi, K. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, M. Arakawa, Y. Kobayashi, M. Hamada, M. Igarashi, H. Adachi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15772-15781.
- 72 S. Yang, C. Chen, J. Chen, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 21258-21263.
- 73 L. J. van den Bos, J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, J. Dinkelaar, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3963-3976.
- 74 P. Xu, J. Y. Yang, P. Kováč, *J. Carbohyd. Chem.* **2012**, 31, 711-720.
- 75 C. Brusa, M. Muzard, C. Rémond, R. Plantier-Royon, *RSC Adv.* **2015**, 5, 91026-91055.
- 76 G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613-1614.
- 77 M. Smith, D. H. Rammner, I. H. Goldberg, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 430-440.
- 78 S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse, *Synthesis* **1981**, 5, 396-397.
- 79 W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.* **1953**, 7, 263-326.
- 80 T. G. Bonner, E. J. Bourne, S. McNally, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2929-2934.
- 81 W. A. Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, E. R. Ison, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3827-3830.
- 82 M. H. Park, R. Takeda, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3823-3824.
- 83 Y. Matsuzaki, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1061-1064.
- 84 E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6191.

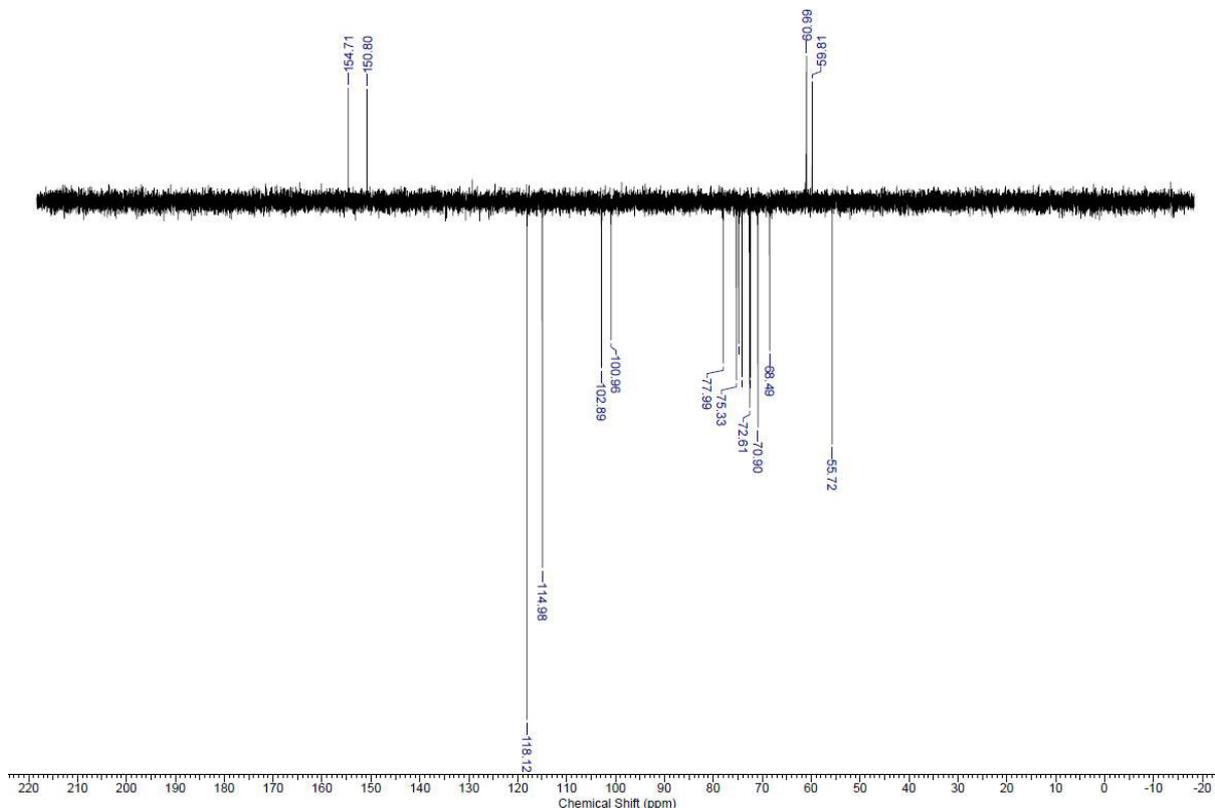
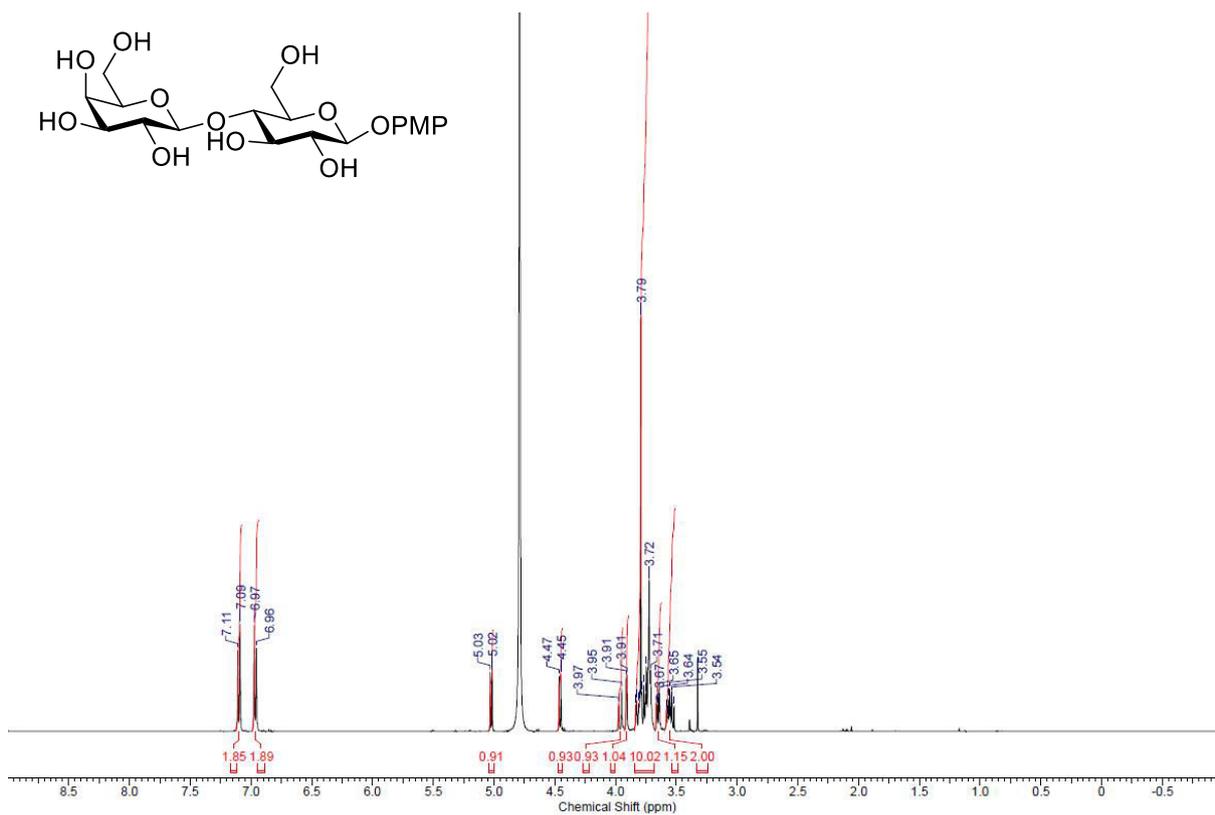
- 85 S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishizu, K. Hashimoto, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett* **2000**, 2000, 1306-1308.
- 86 T.-P. Loh, L.-C. Feng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3223-3226.
- 87 M. S. Shekhani, K. M. Khan, K. Mahmood, P. M. Shah, S. Malik, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1669-1670.
- 88 A. N. Rai, A. Basu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2267-2269.
- 89 S. Loscher, Doktorarbeit, Universität Bayreuth **2015**.
- 90 E. L. Myers, C. P. Butts, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2006**, 4434-4436.
- 91 T. Akiyama, H. Shima, S. Ozaki, *Synlett* **1992**, 1992, 415-416.
- 92 R. Carlson, *Design and optimization in organic synthesis*, 4. Auflage, Elsevier, Amsterdam, **2000**, 249-324.
- 93 E. Frérot, J. Coste, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2815-2816.
- 94 K. J. Soliga, S. I. Bär, N. Oberhuber, H. Zeng, H. Schrey, R. Schobert, *Mar. Drugs.* **2021**, 19, 583-599.
- 95 G. Diaz-Muñoz, I. L. Miranda, S. K. Sartori, D. C. de Rezende, M. A. N. Diaz, *Chirality* **2019**, 31, 776-812.
- 96 V. P. Kumar, N. Kavitha, S. Chandrasekhar, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 28, 6325-6334.
- 97 T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9521-9523.
- 98 K. Ando, K. Yamada, *Green. Chem.* **2011**, 13, 1143-1146.
- 99 G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.
- 100 S. Szunerits, J. Niedziółka-Jönsson, R. Boukherroub, Patrice Woisel, J.-S. Baumann, A. Siriwardena, *Anal. Chem.* **2010**, 82, 8203-8210.
- 101 Z. Zhang, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **1996**, 925, 41-55.
- 102 T. Tanikawa, M. Fridman, W. Zhu, B. Faulk, I. C. Joseph, D. Kahne, B. K. Wagner, P. A. Clemons, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5075-5083.

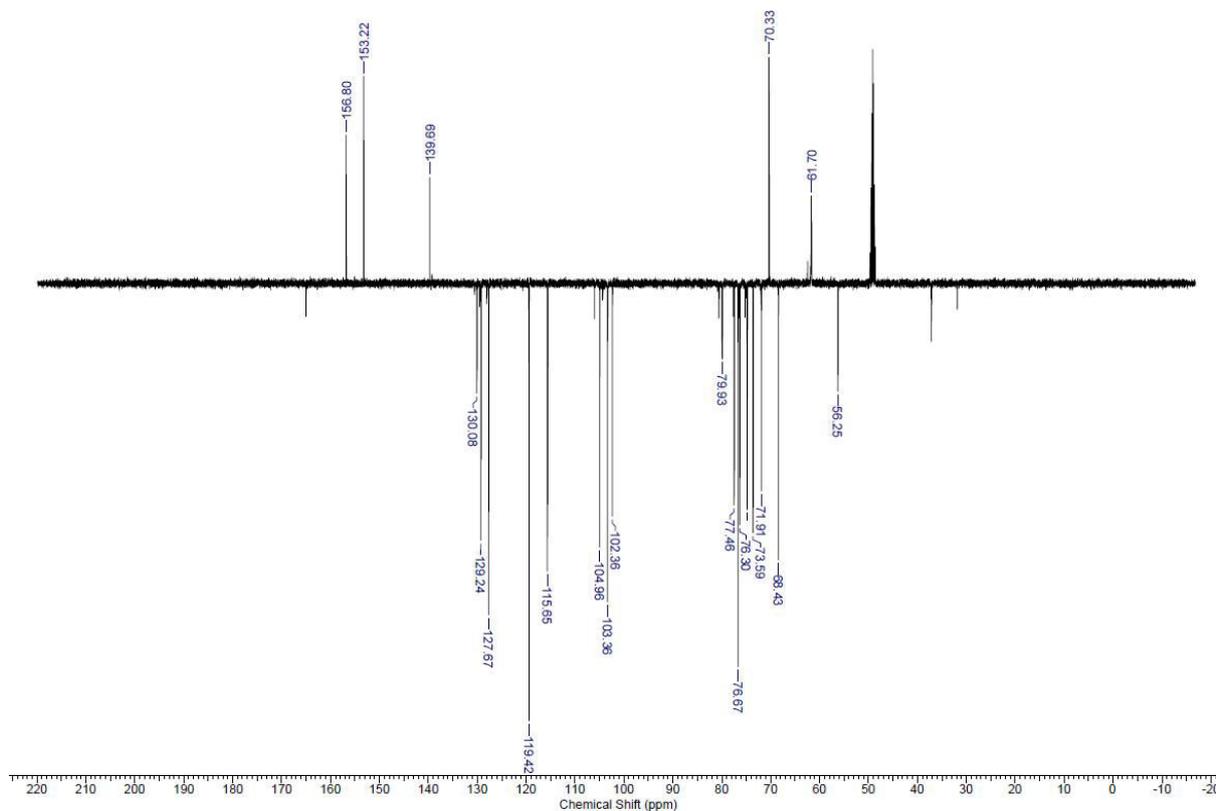
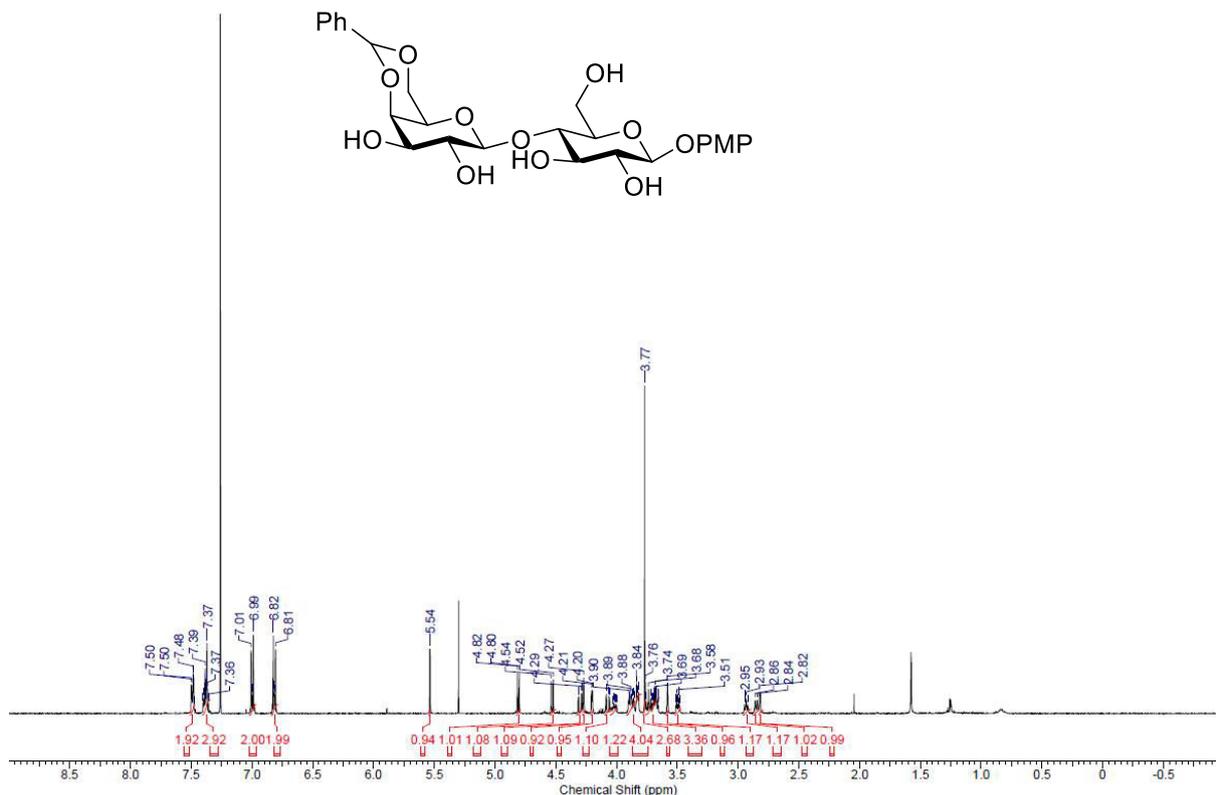
- ¹⁰³ Y. Gao, J. Z. Vlahakis, W. A. Szarek, I. Brockhausen, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1305-1311.
- ¹⁰⁴ T. Suzuki, T. Yamamoto, Y. Tezuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10148-10155.
- ¹⁰⁵ L. Gorecki, R. Andrys, M. Schmidt, T. Kucera, M. Psocka, B. Svobodova, V. Hrabcova, V. Hepnarova, P. Bzonek, D. Jun, K. Kuca, J. Korabecny, K. Musilek, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 65-71.
- ¹⁰⁶ O. Hartmann, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7335-7338; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7463-7466.
- ¹⁰⁷ A. P. Mehrotra, K. L. Webster, D. Gani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2495-2511.
- ¹⁰⁸ P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condom, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- ¹⁰⁹ J. A. Morales-Serna, E. Sánchez, R. Velázquez, J. Bernal, E. García-Ríos, R. Gavino, G. Negrón-Silva, J. Cárdenas, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4940-4948.
- ¹¹⁰ K. H. Shaughnessy, R. M. Waymouth, *Organometallics* **1998**, *17*, 5728-5745.
- ¹¹¹ J. M. Tinsley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10818-10819.

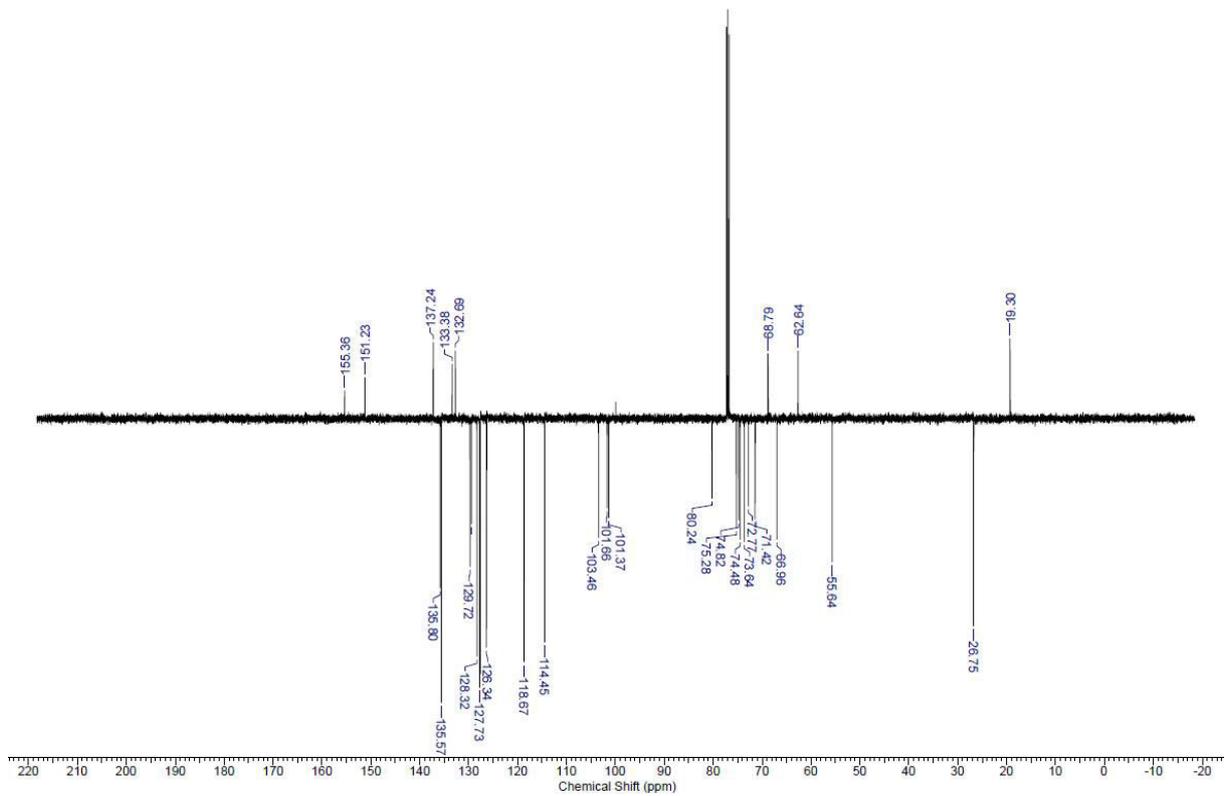
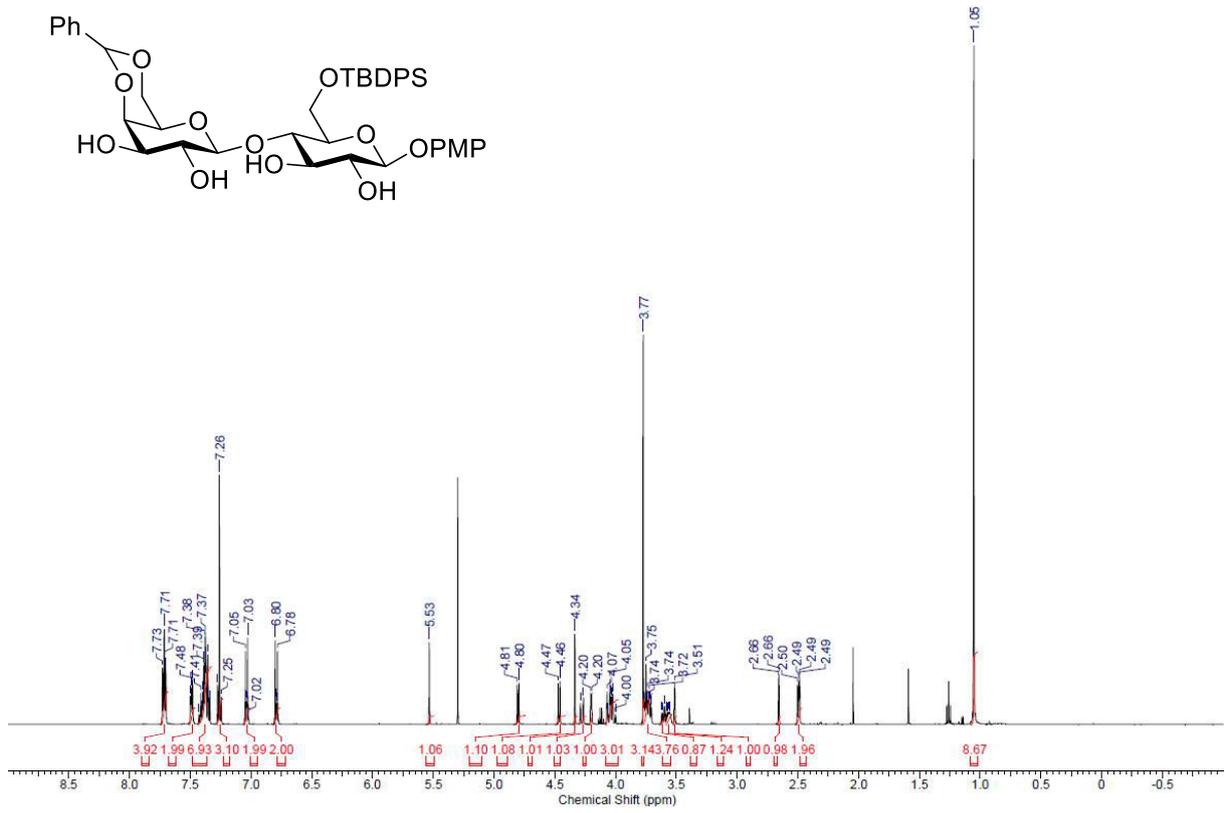
10 ANHANG

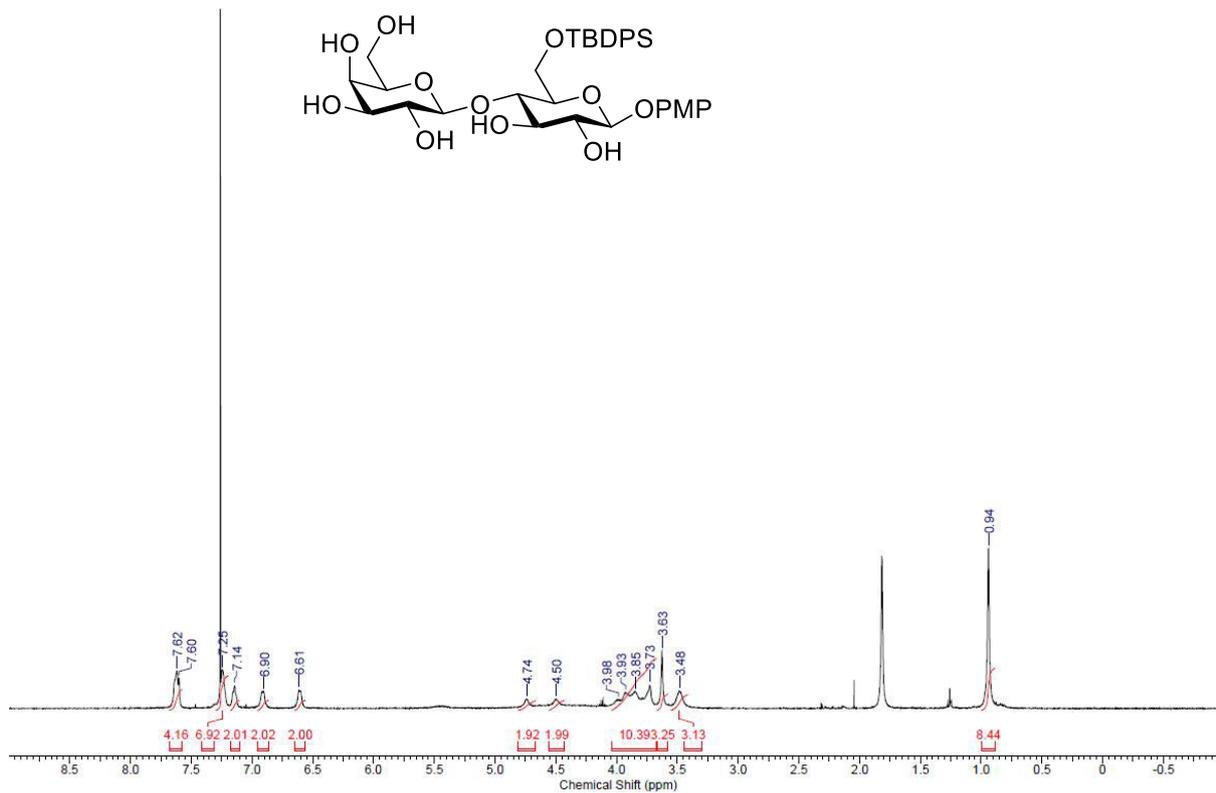


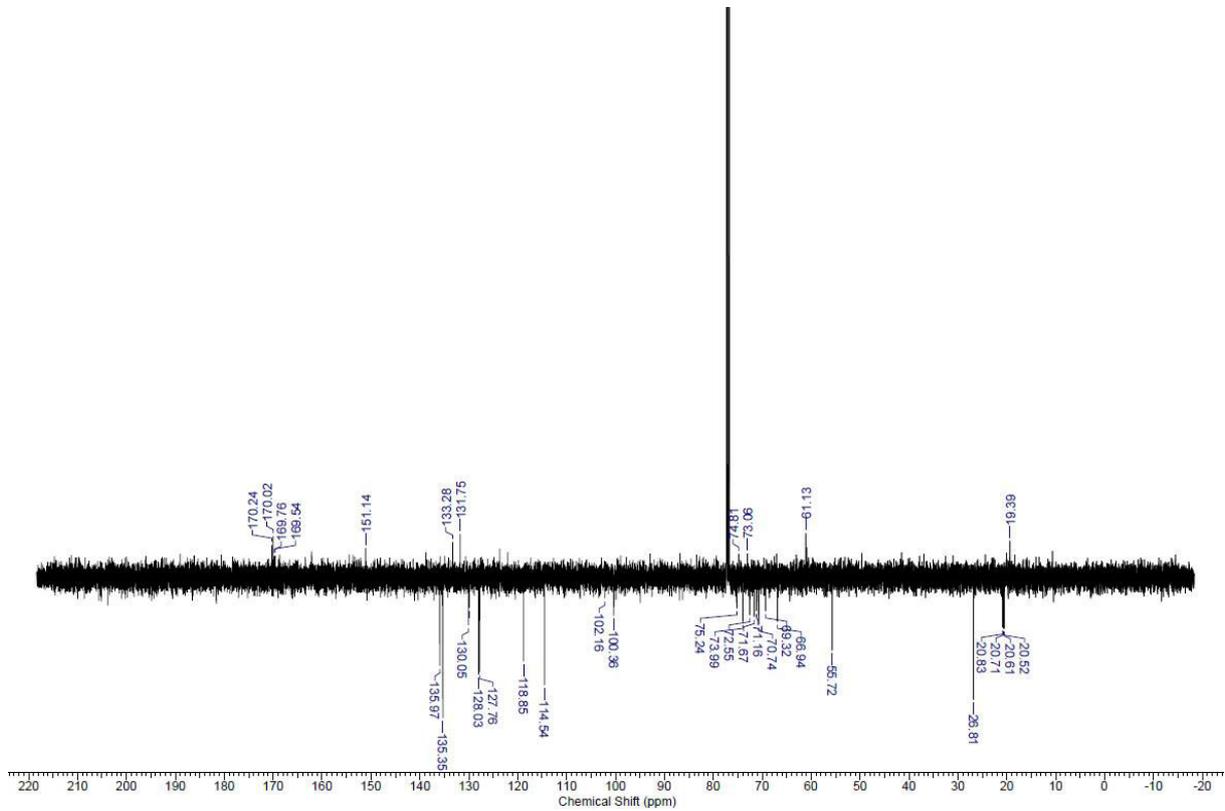
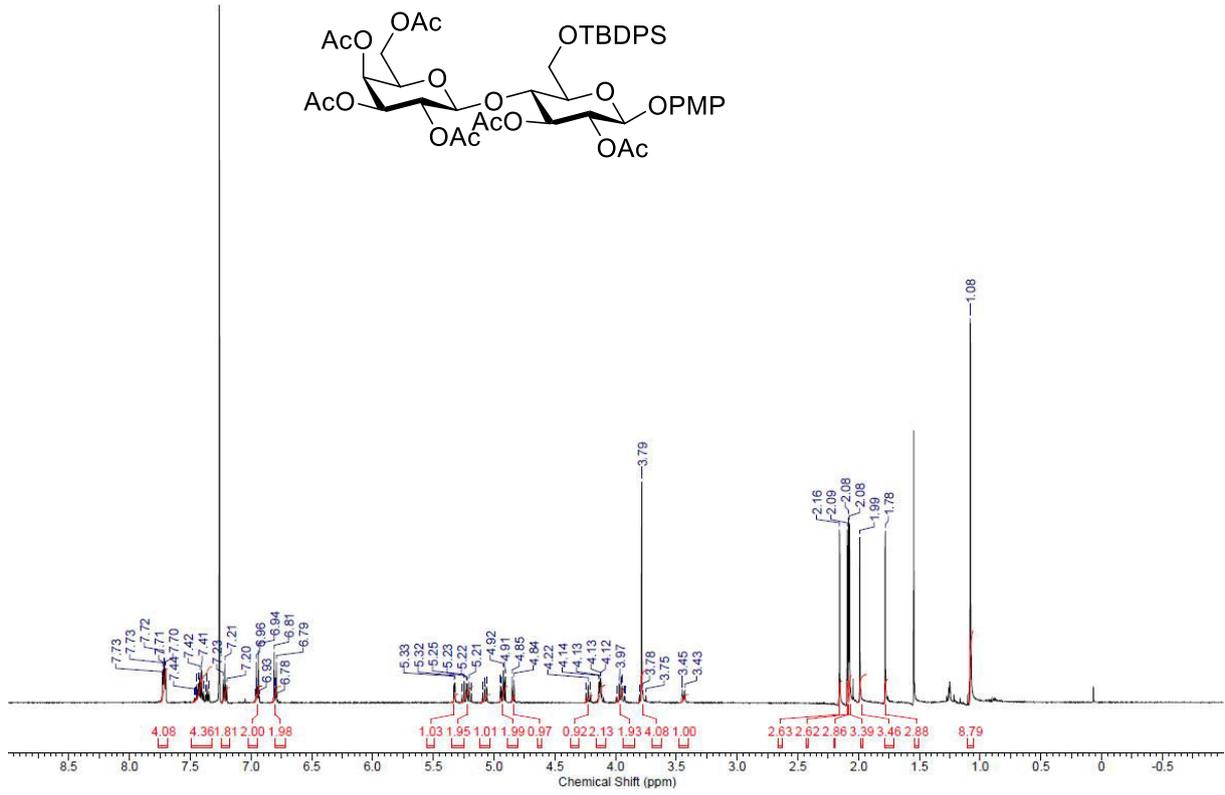


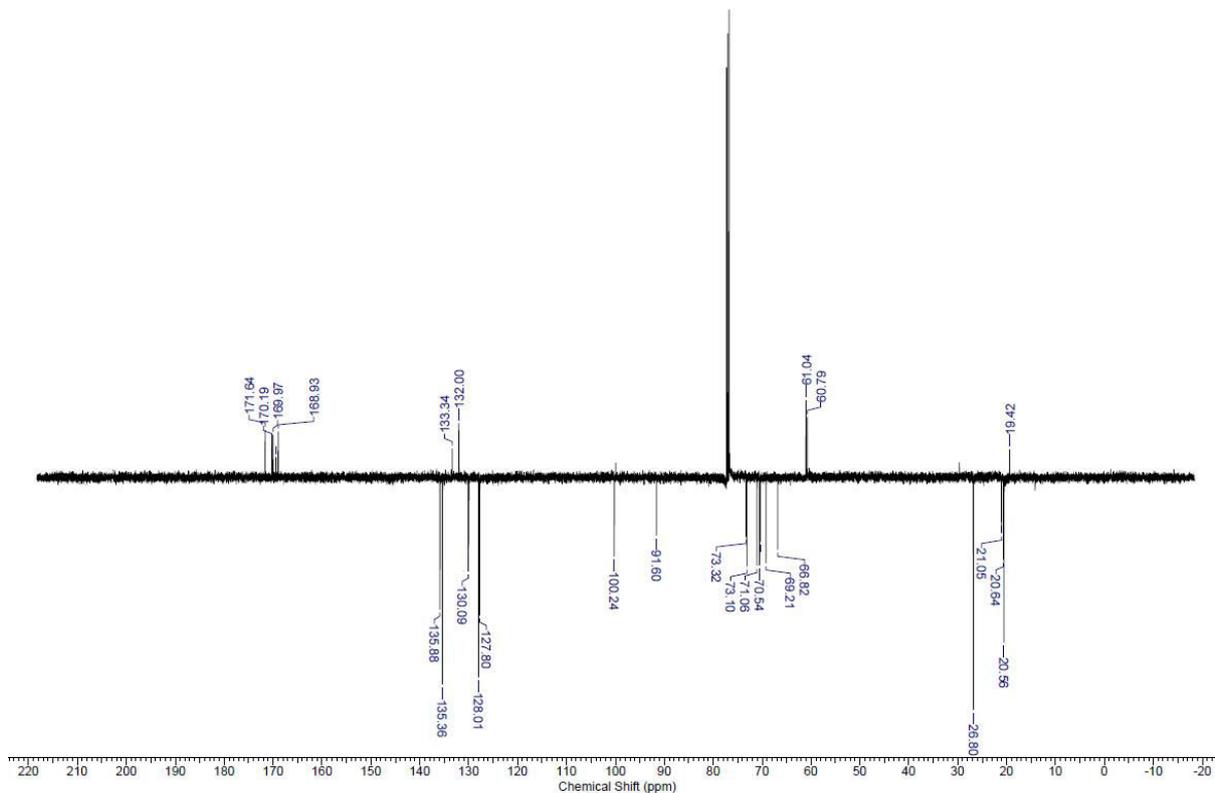
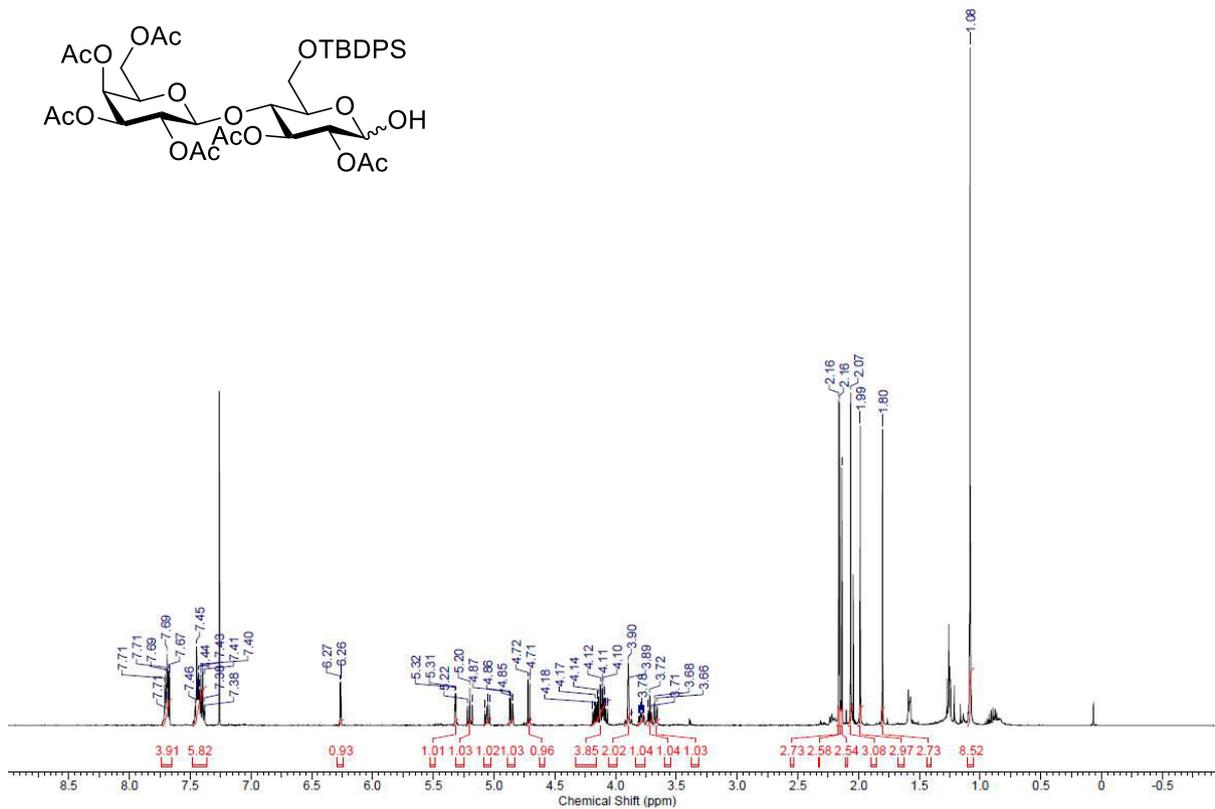
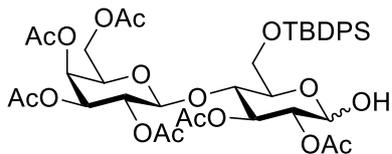


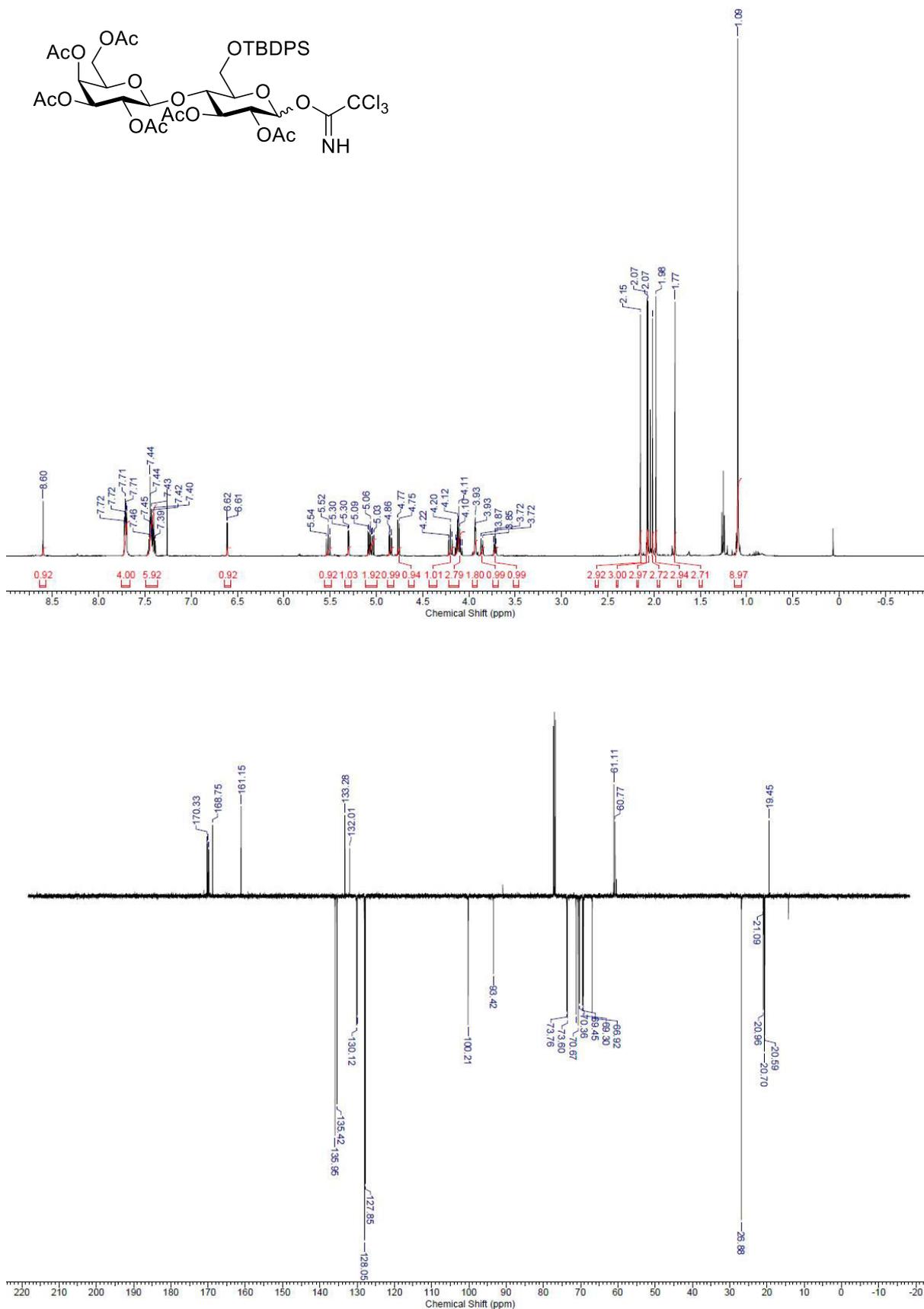


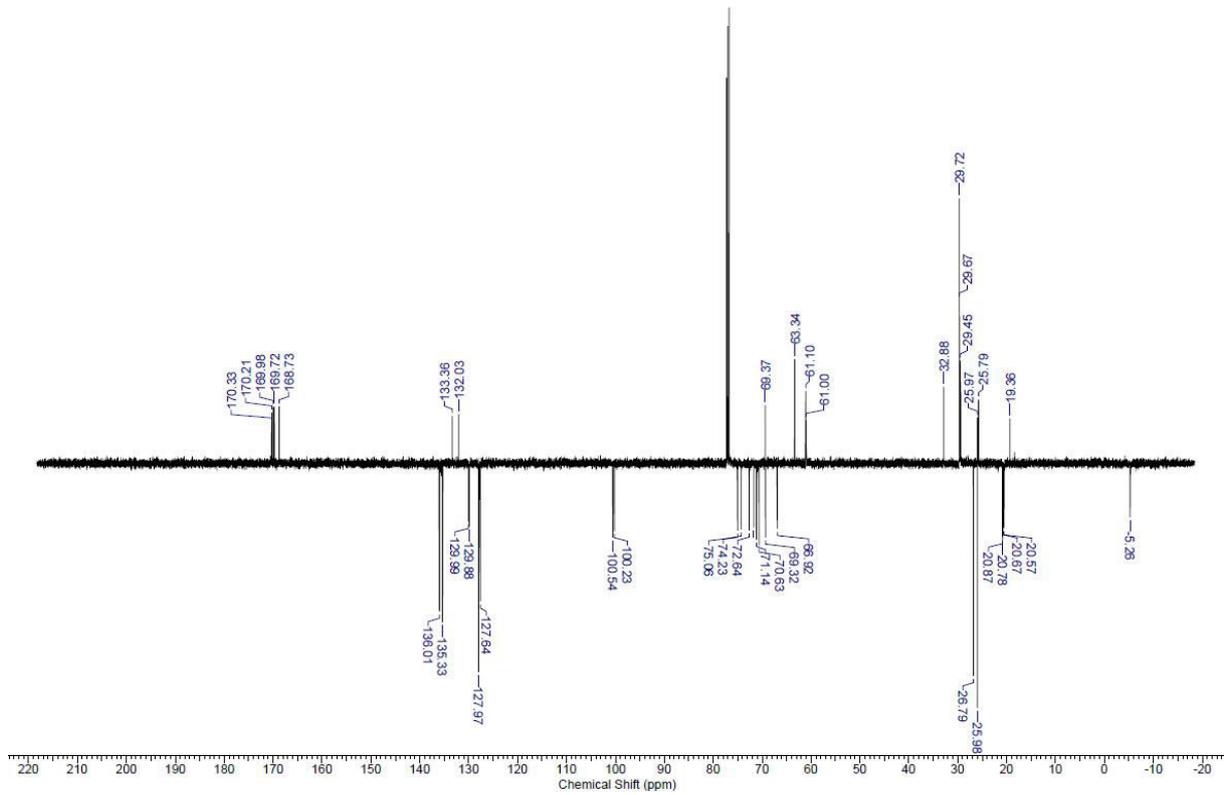
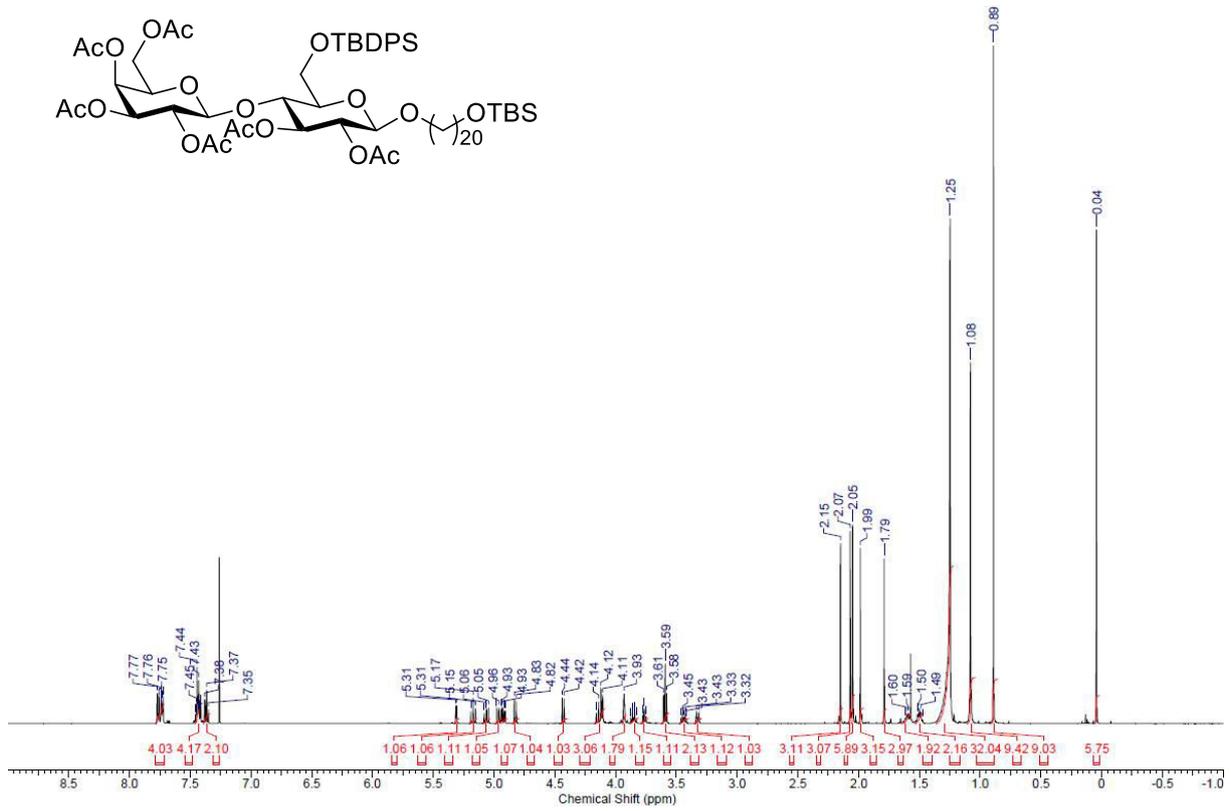


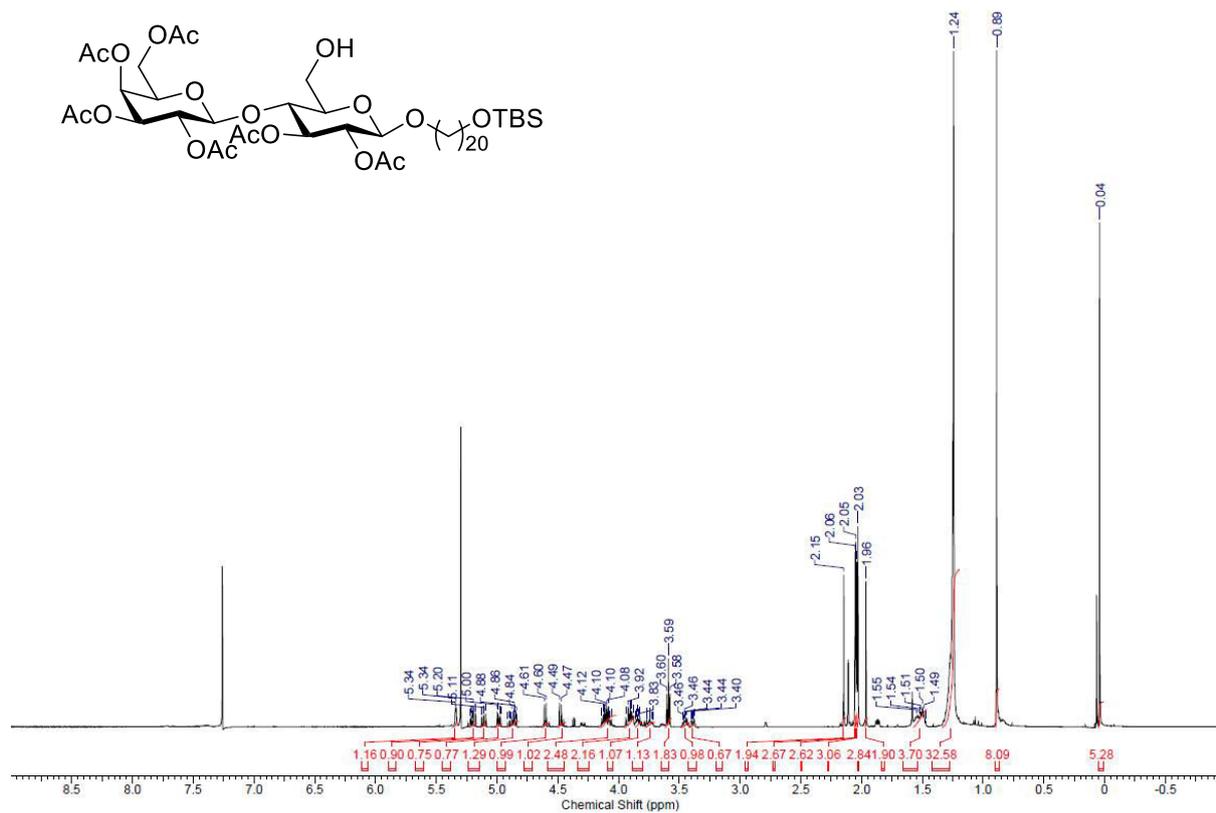


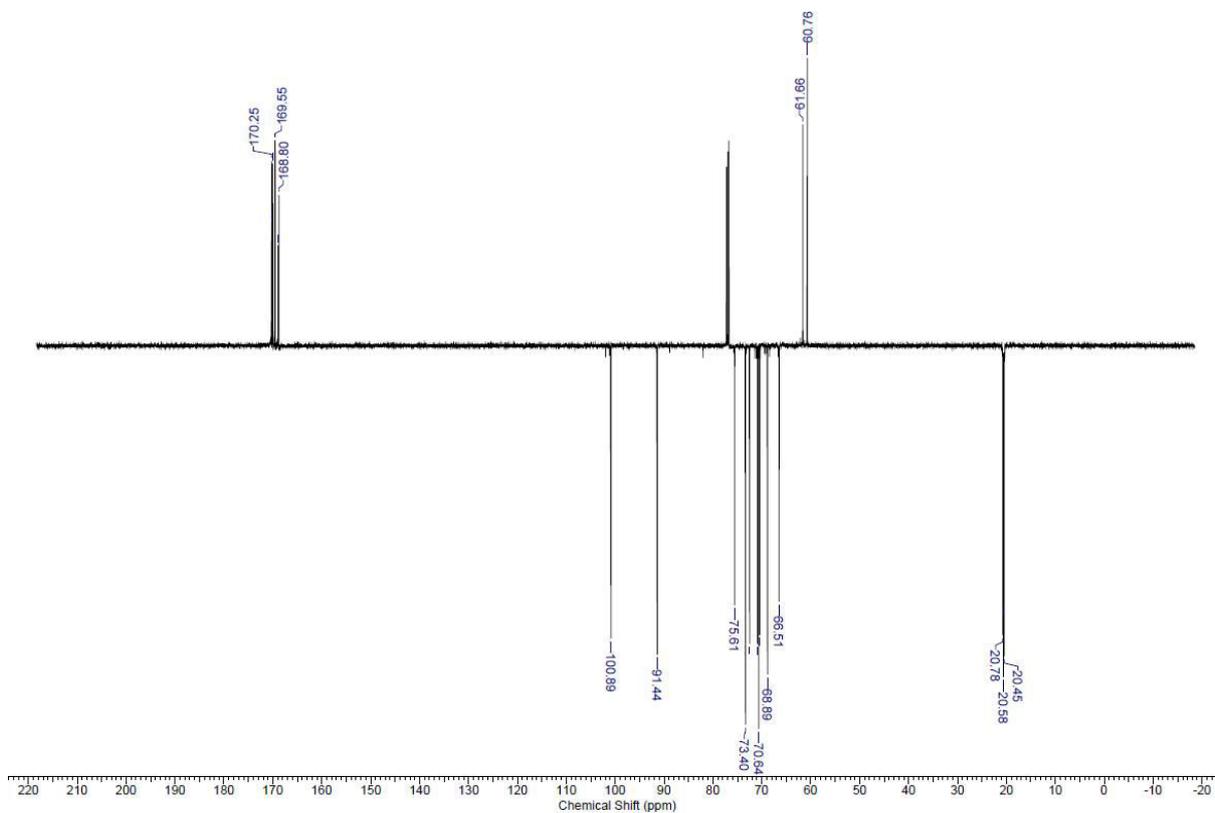
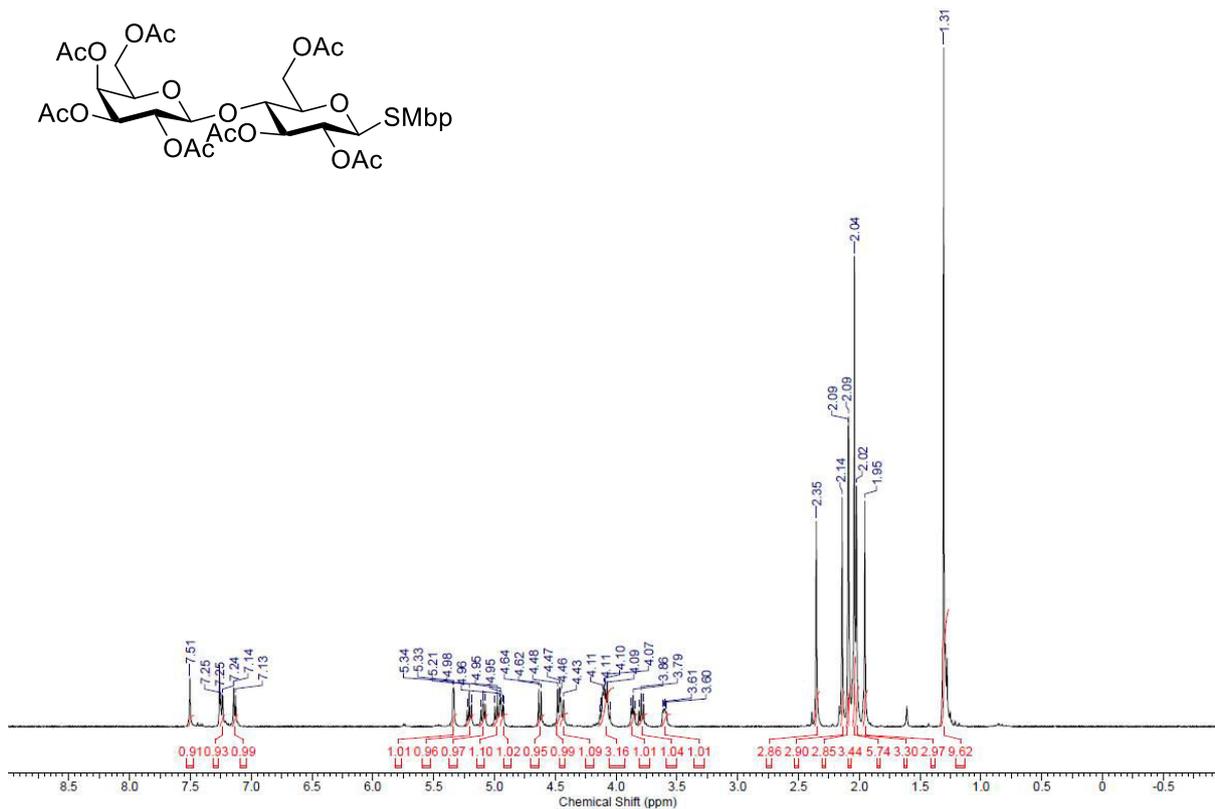
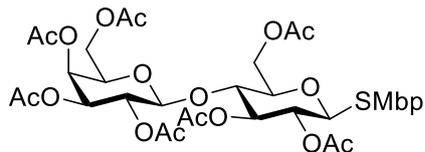


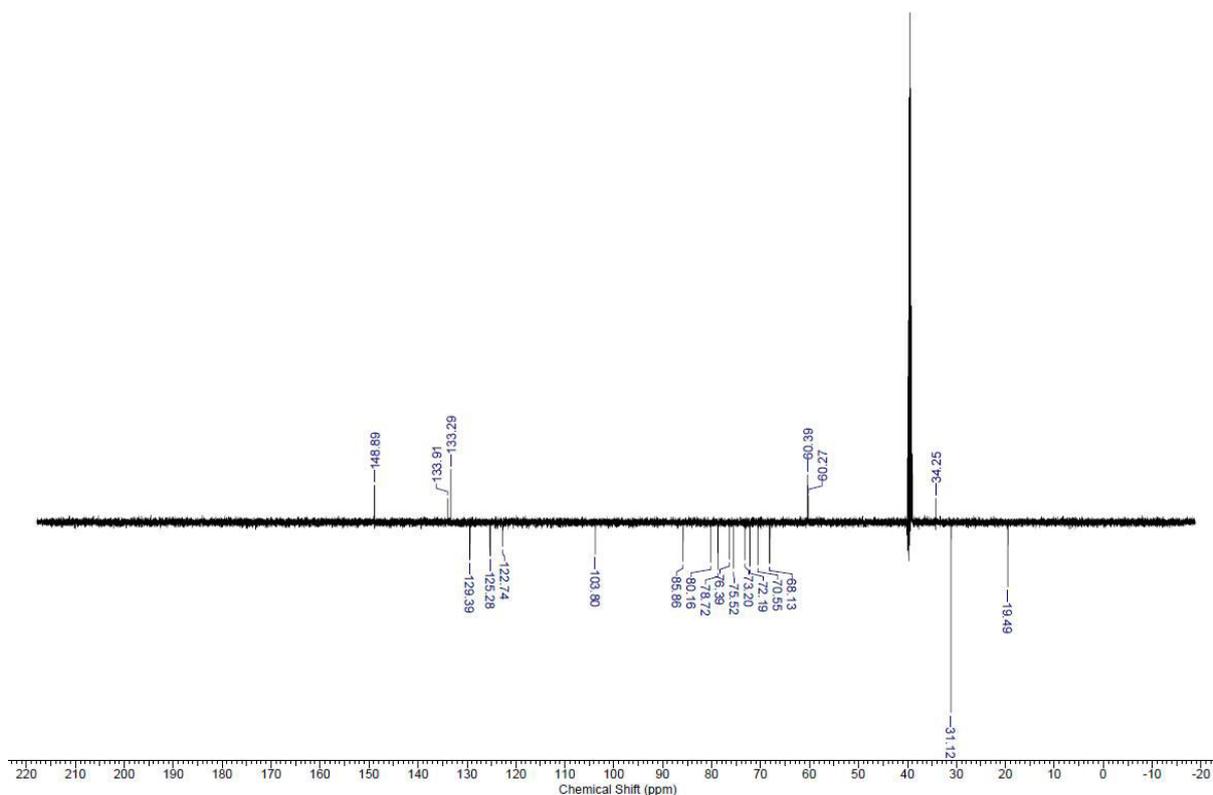
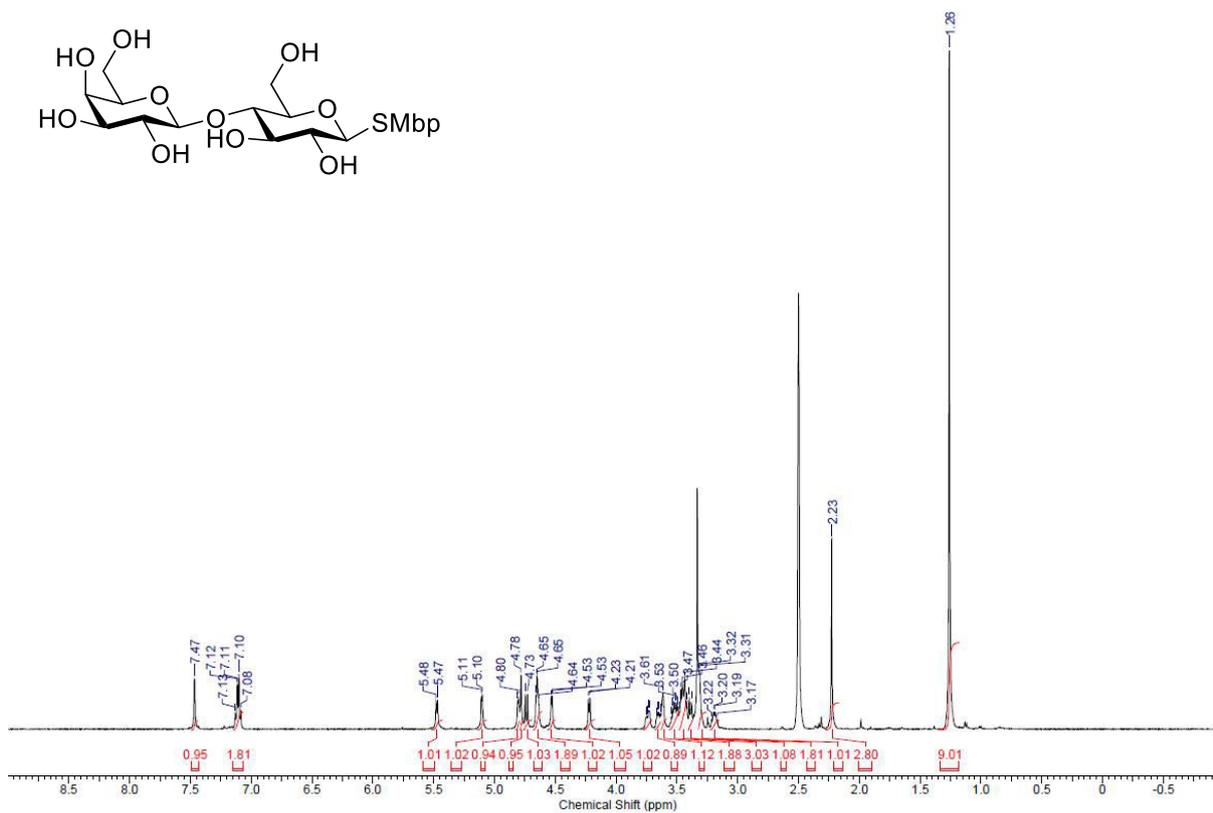


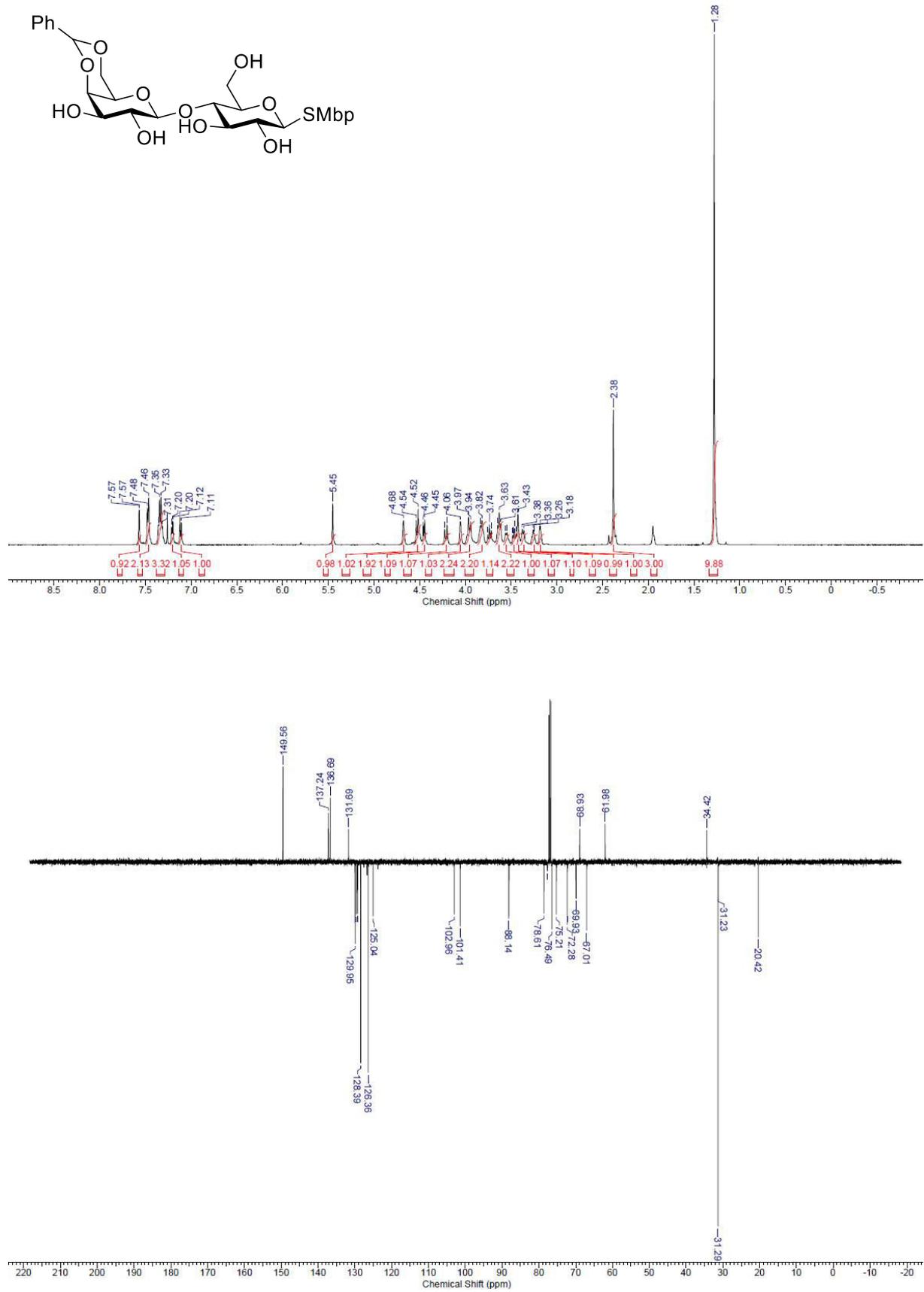


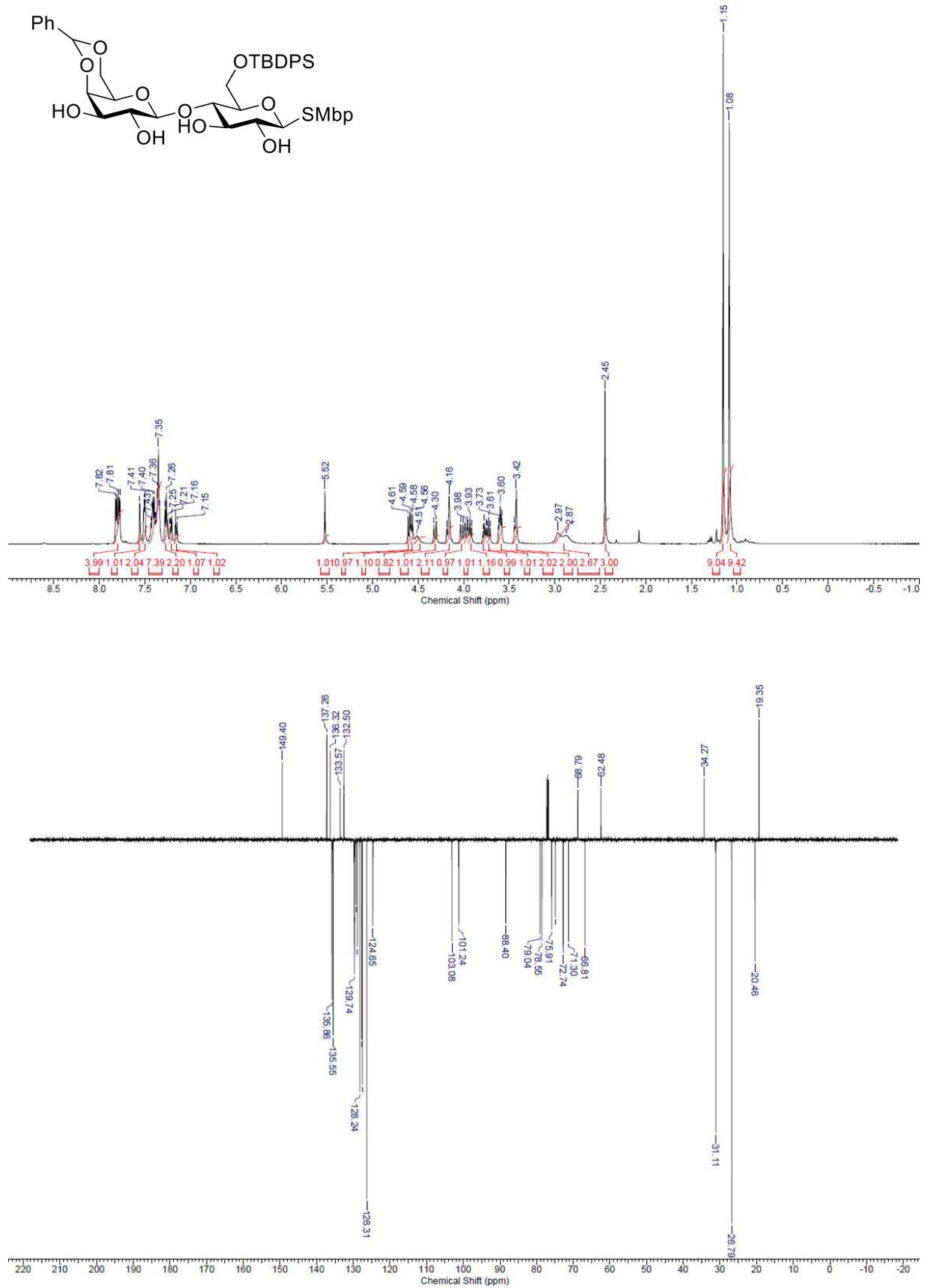


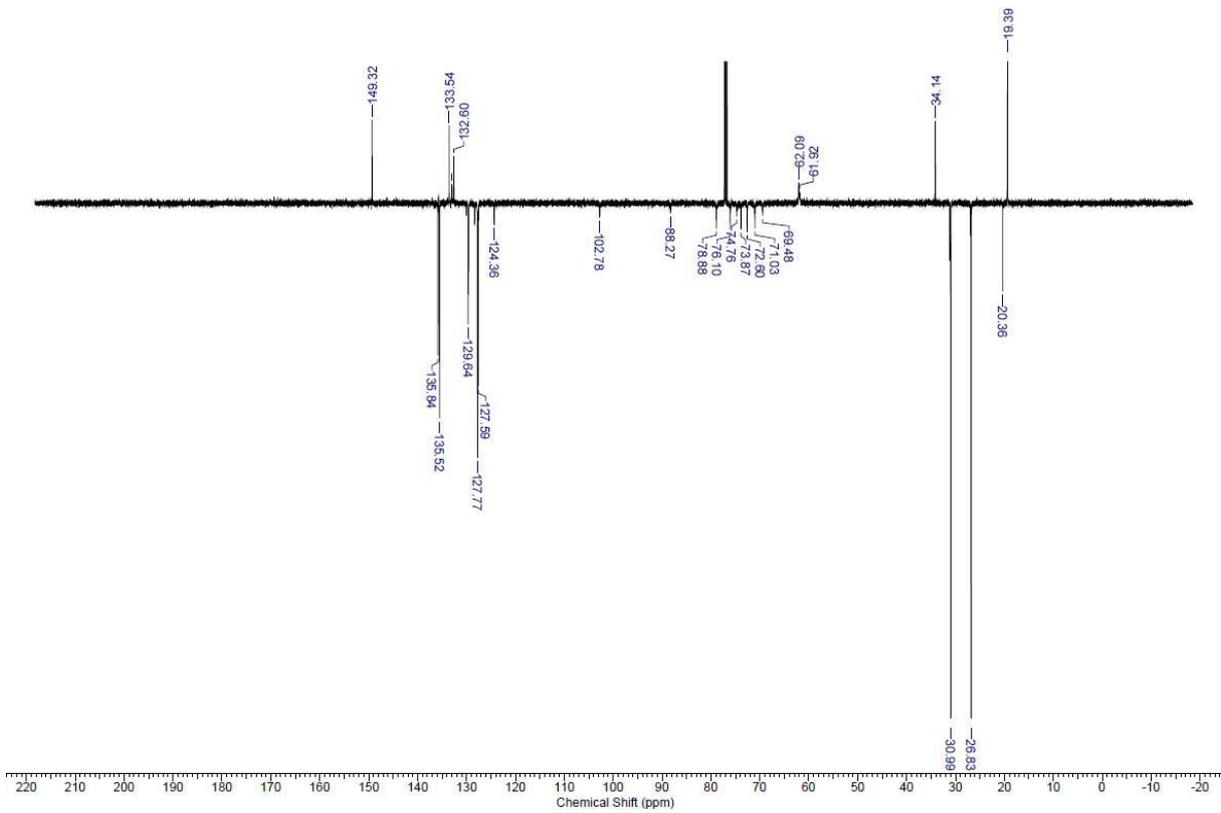
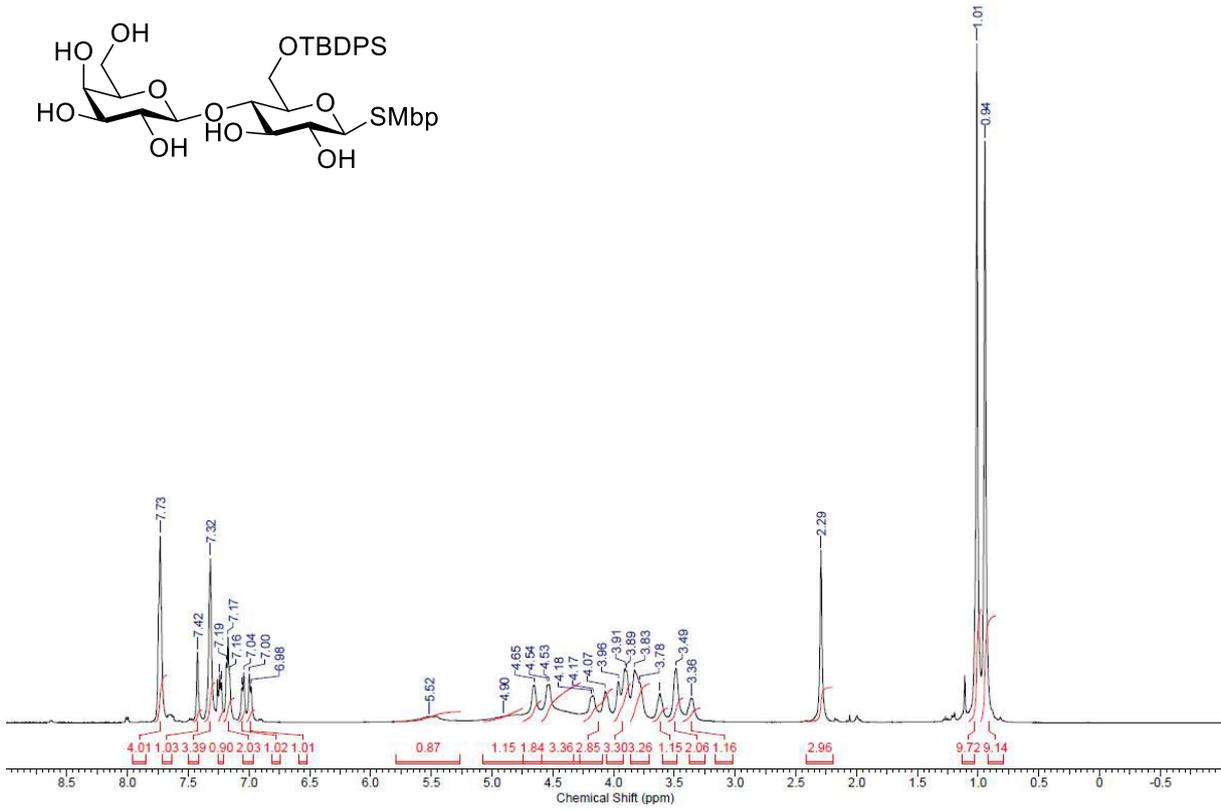
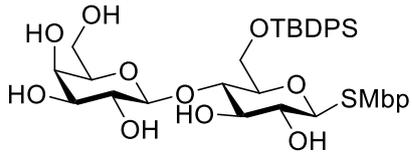


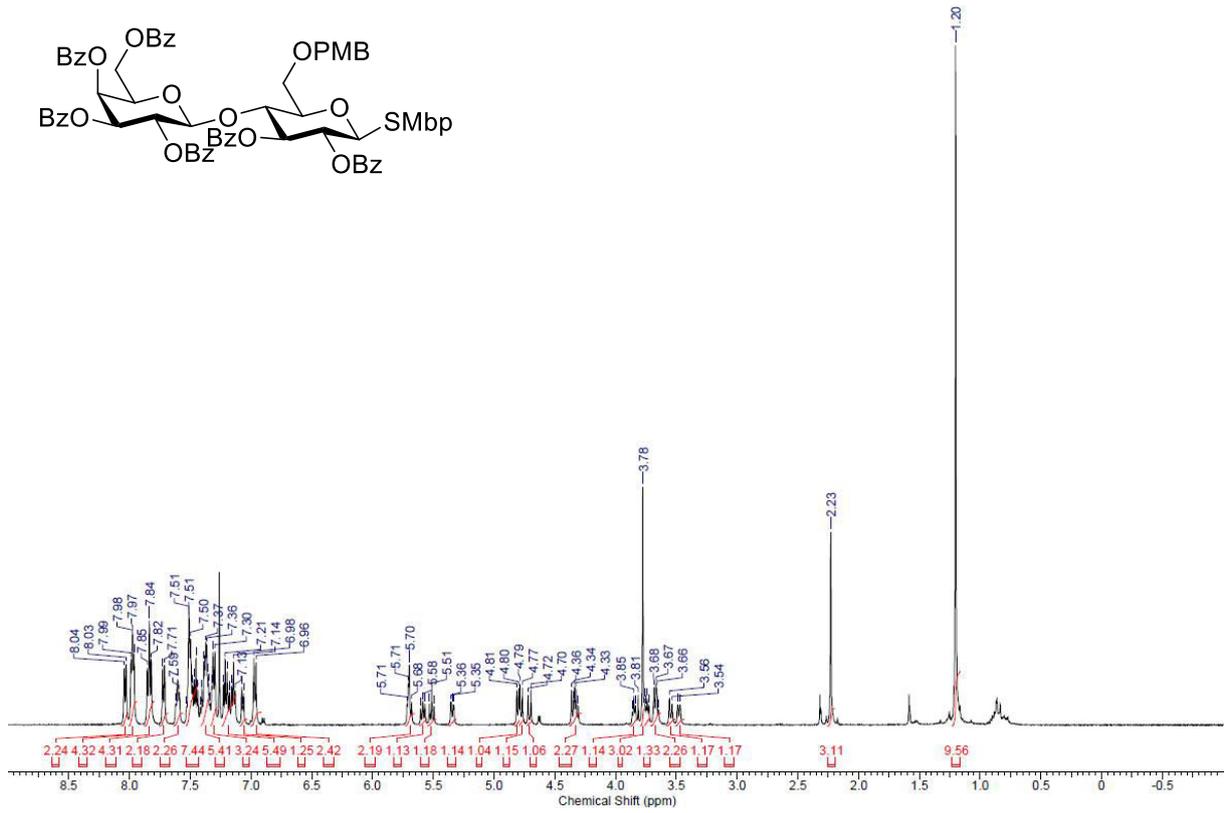


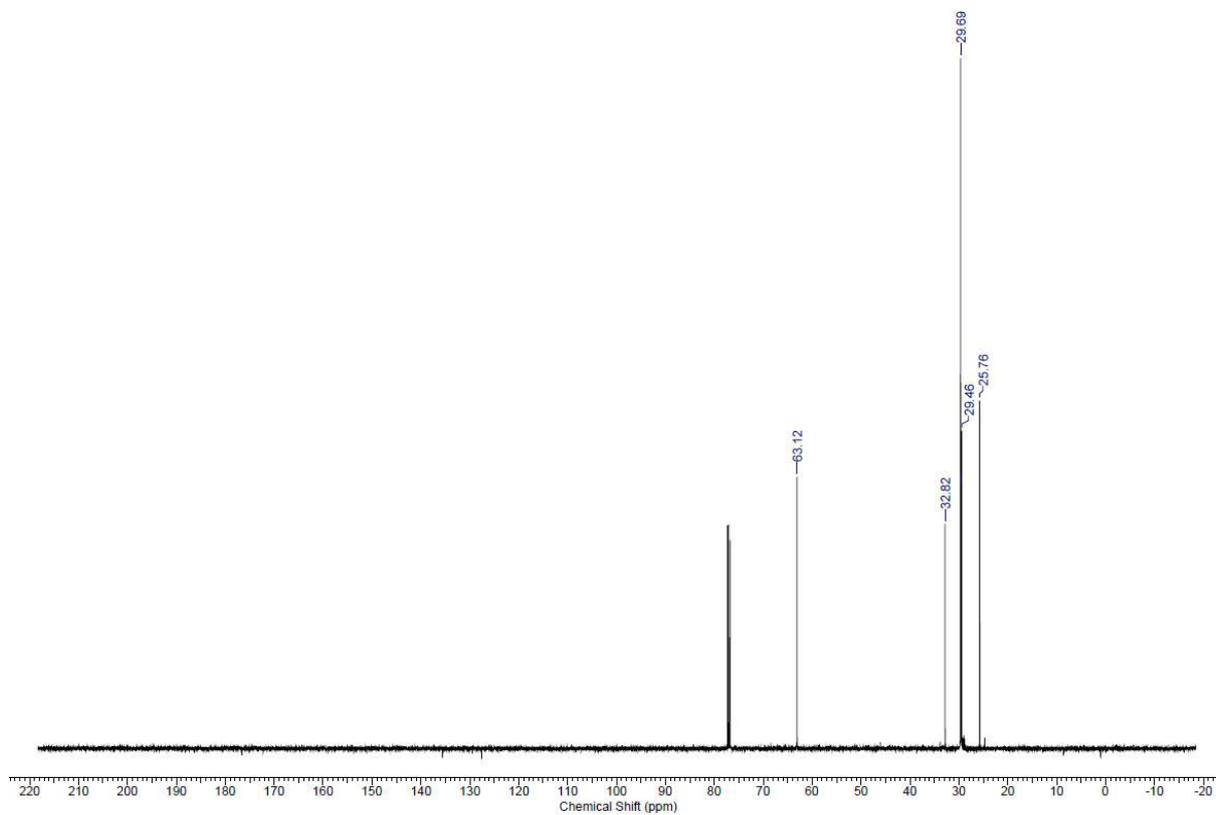
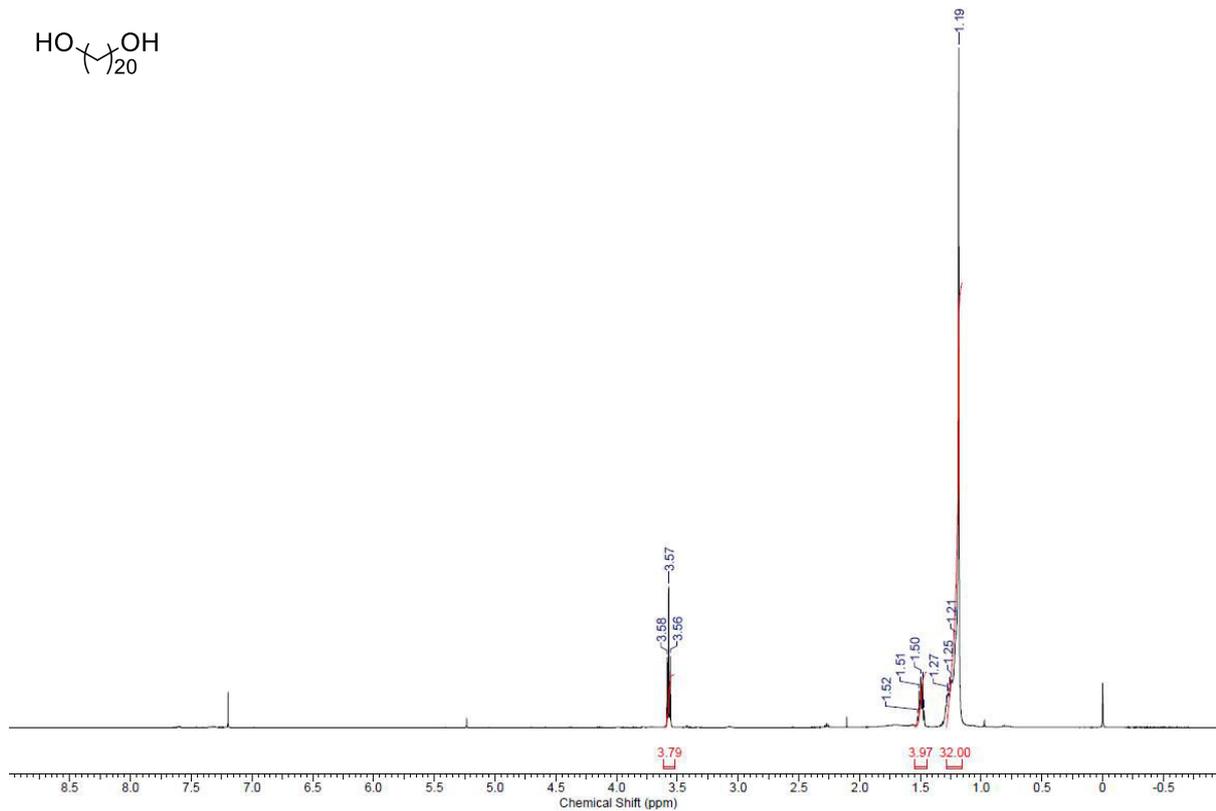


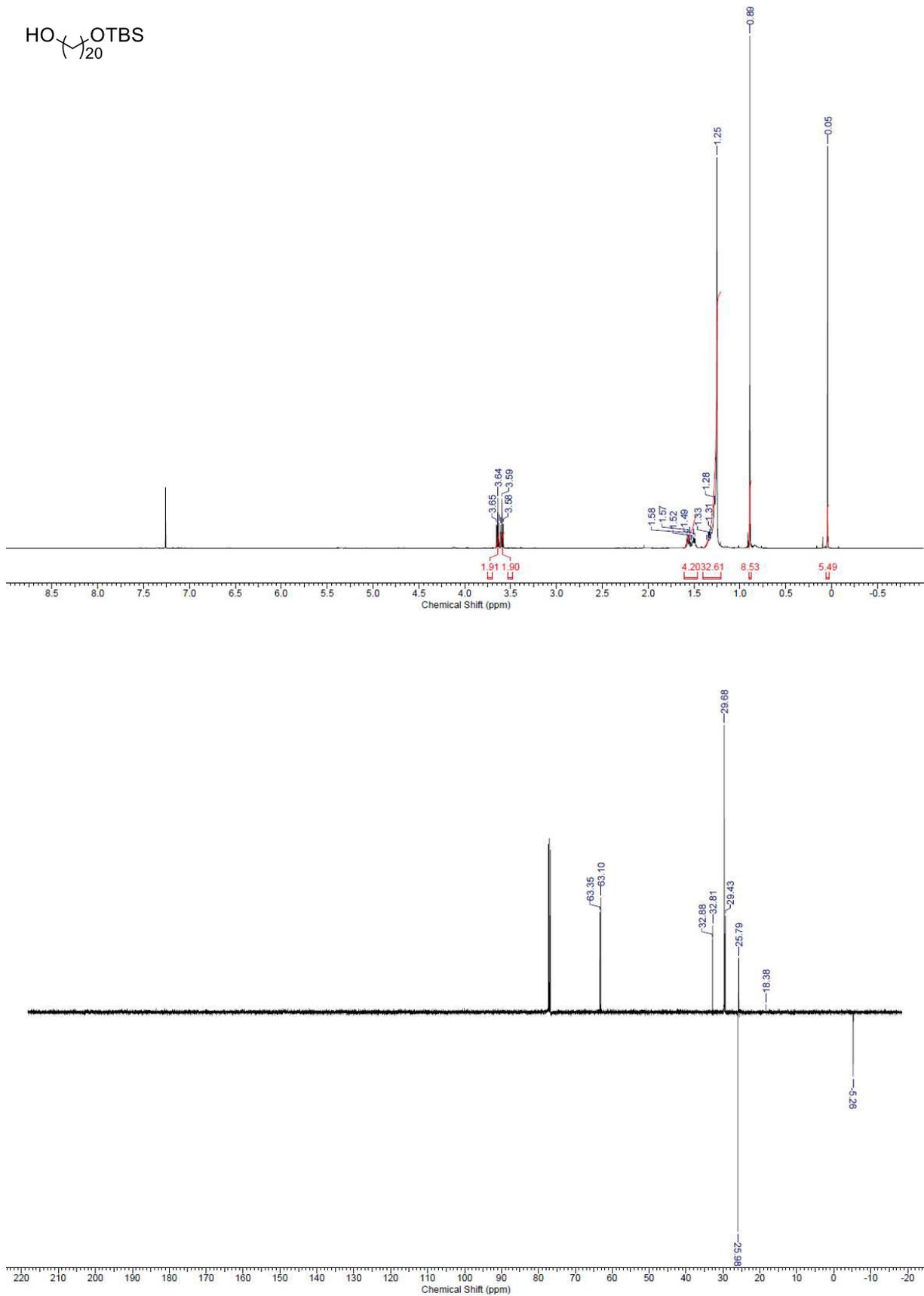


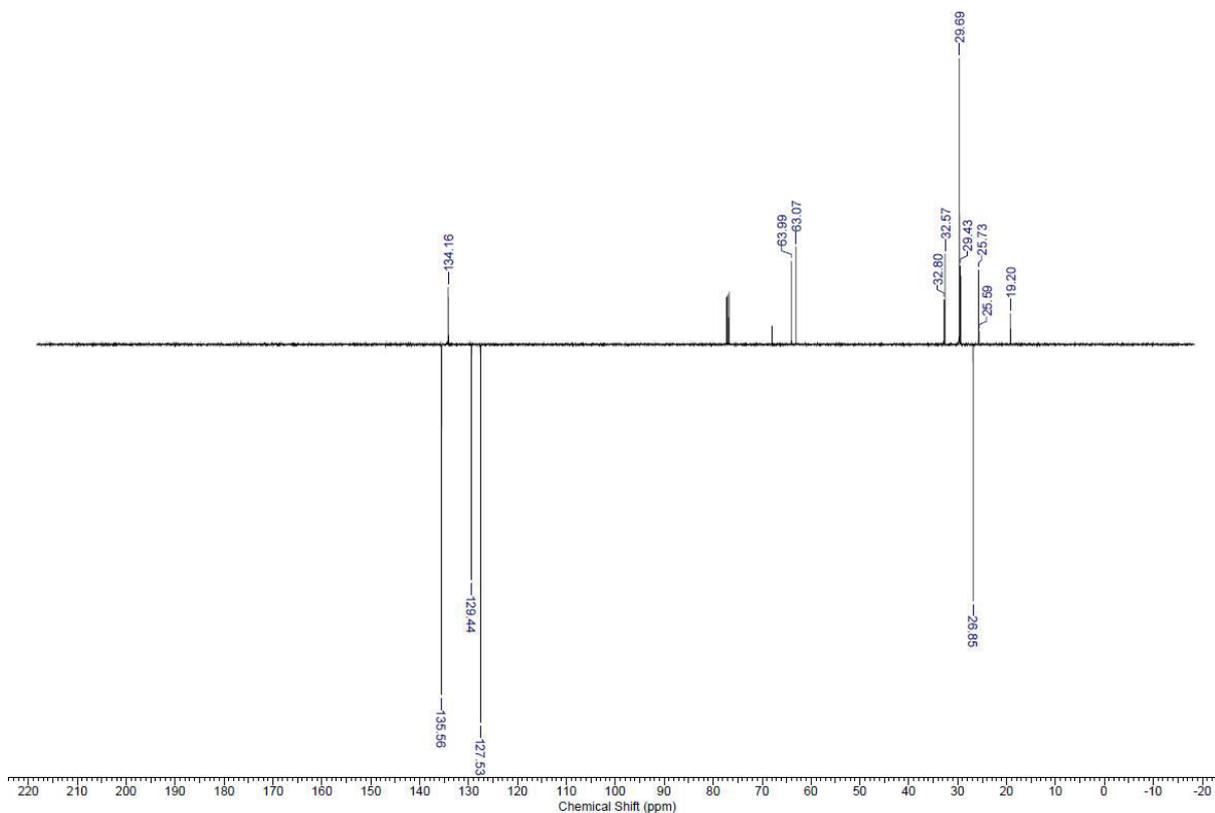
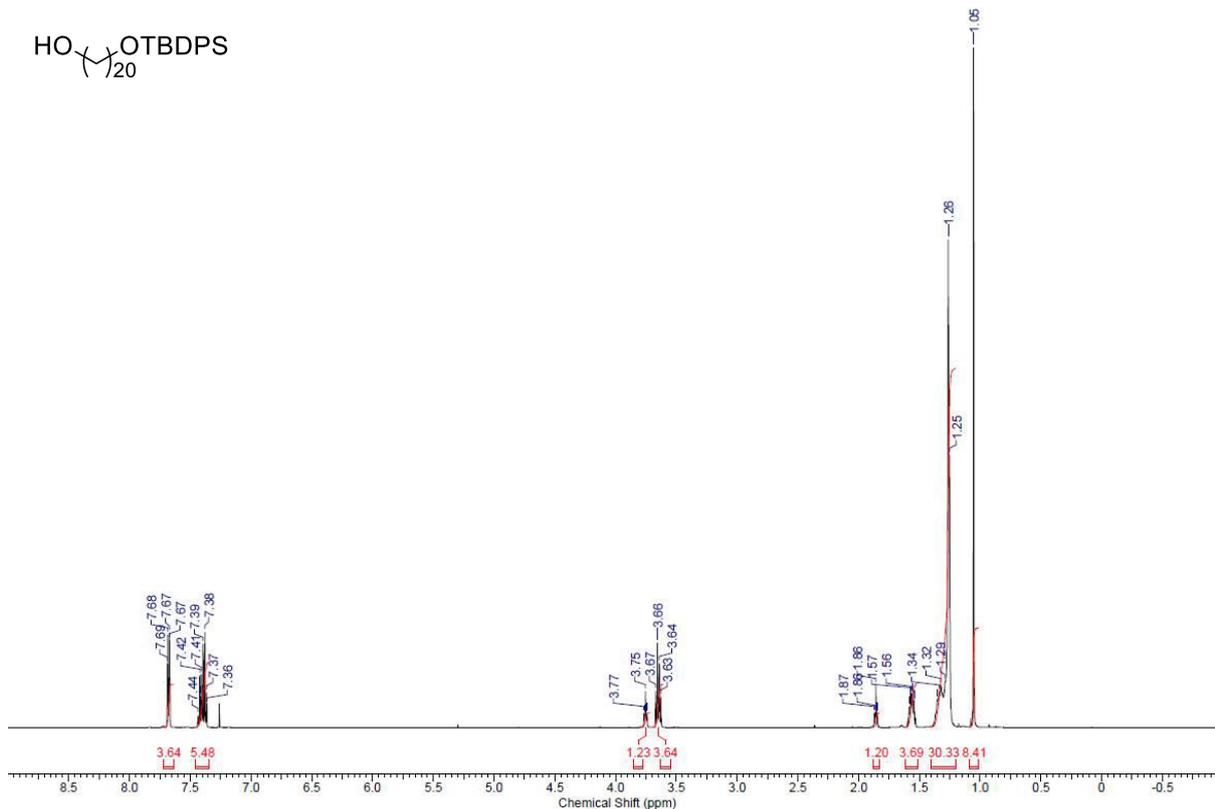
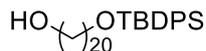


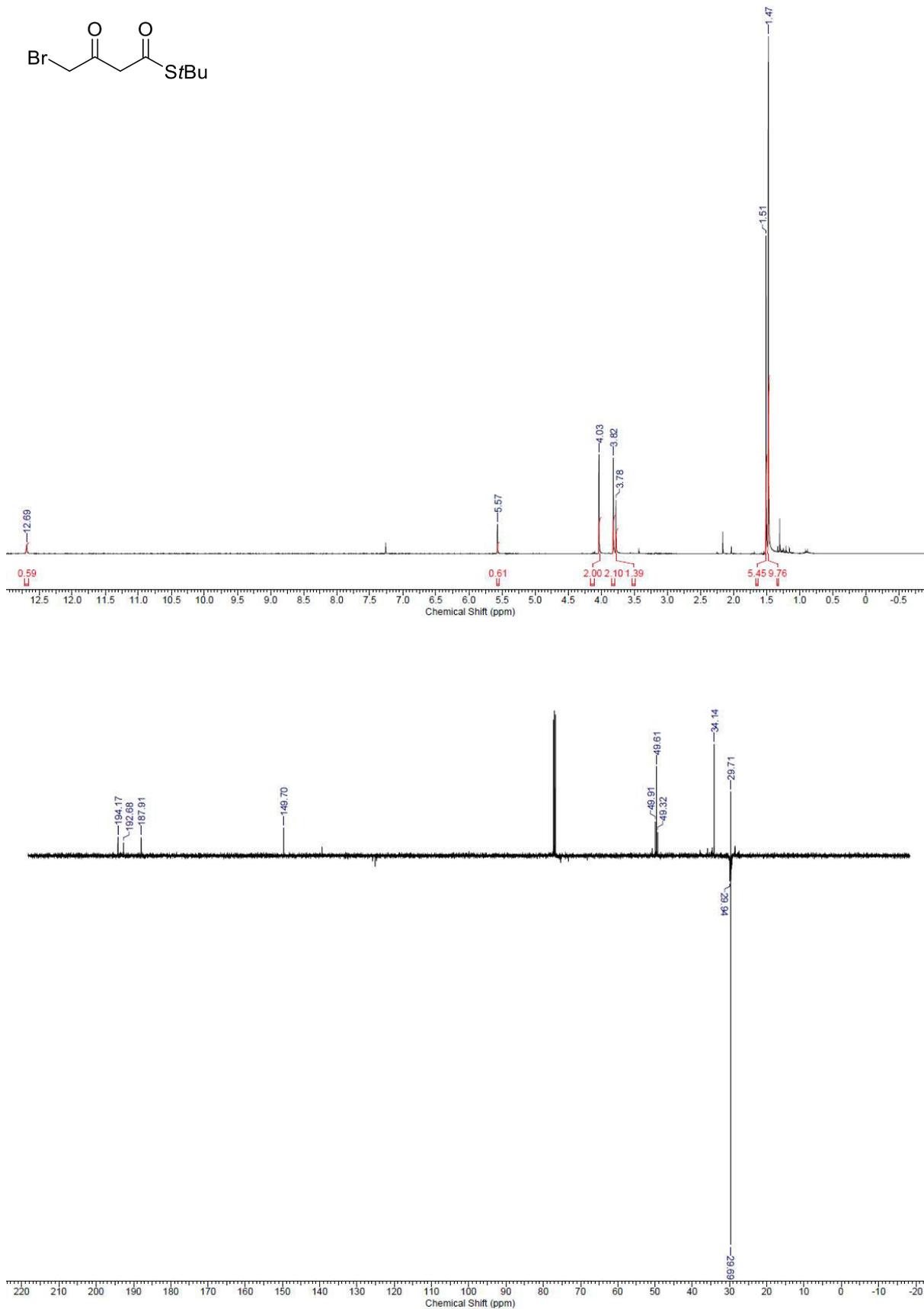


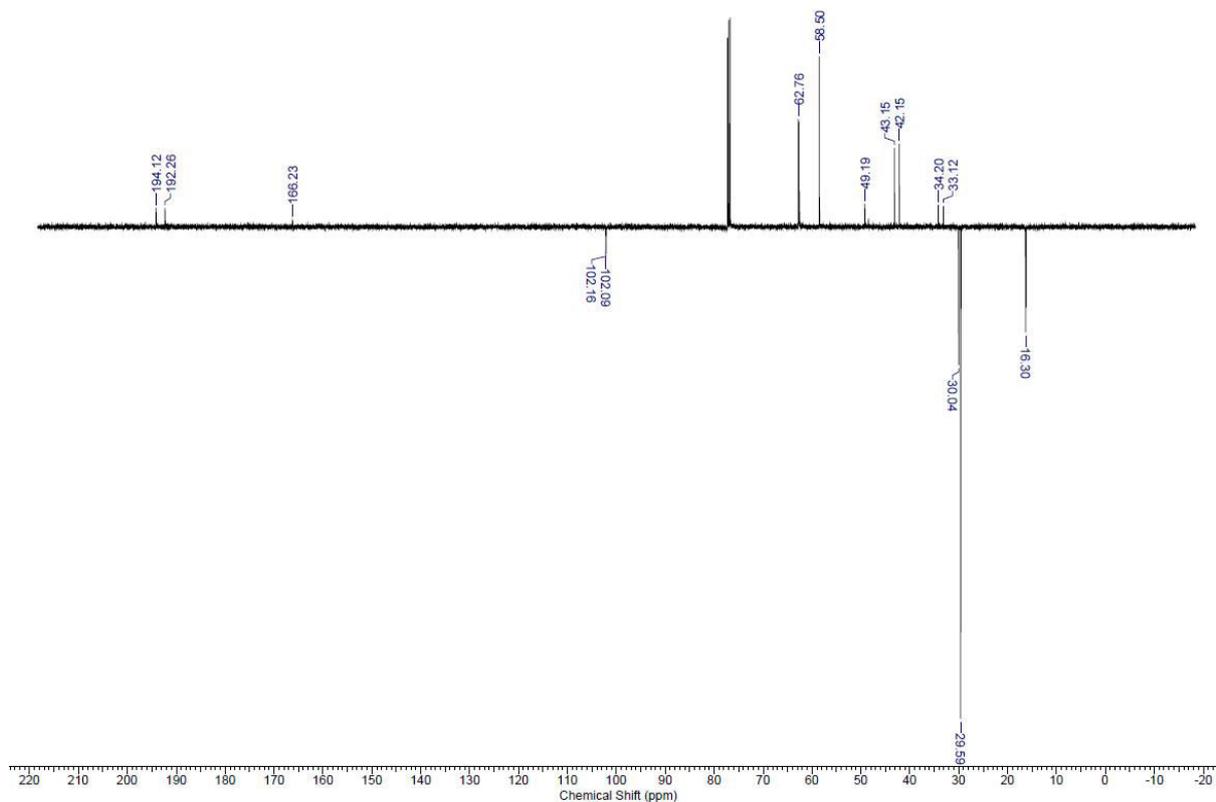
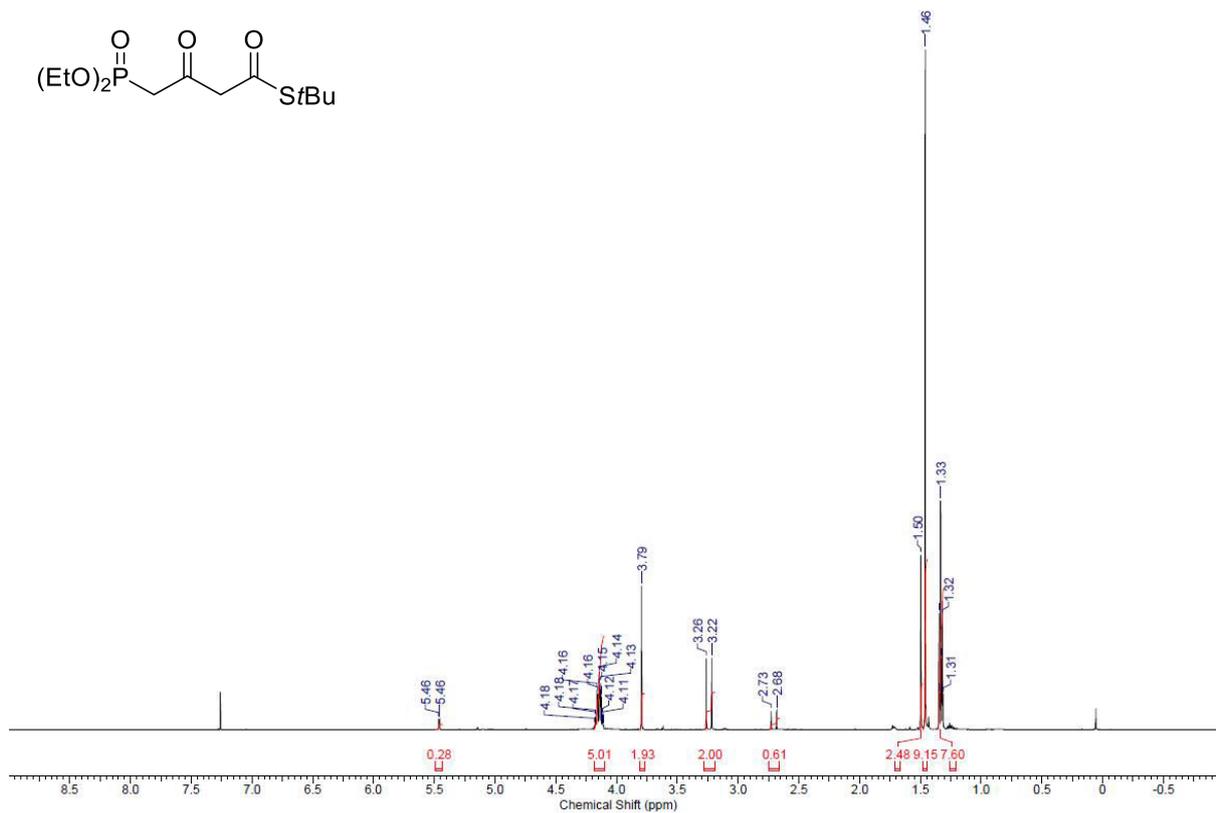
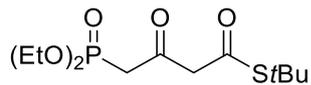


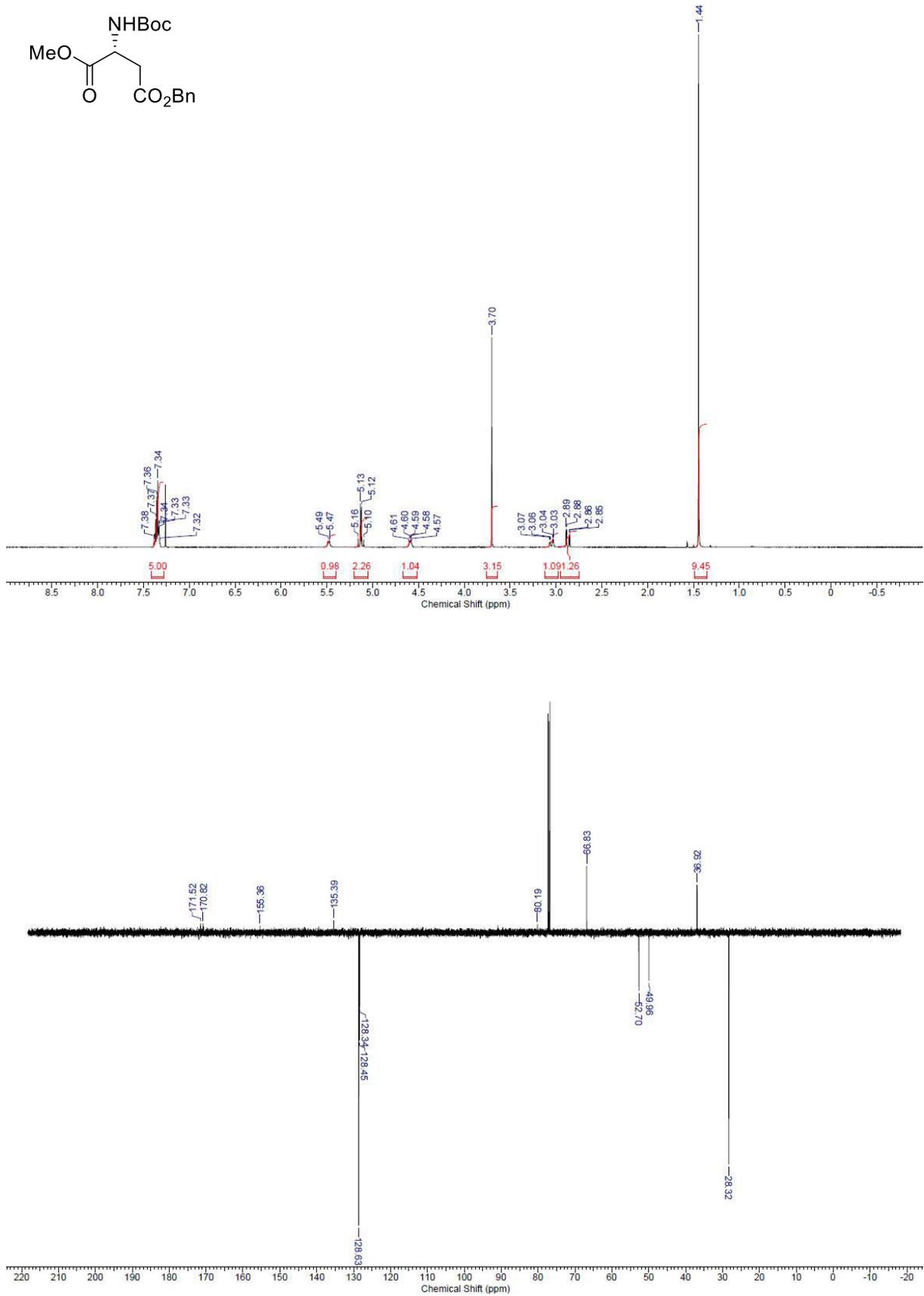


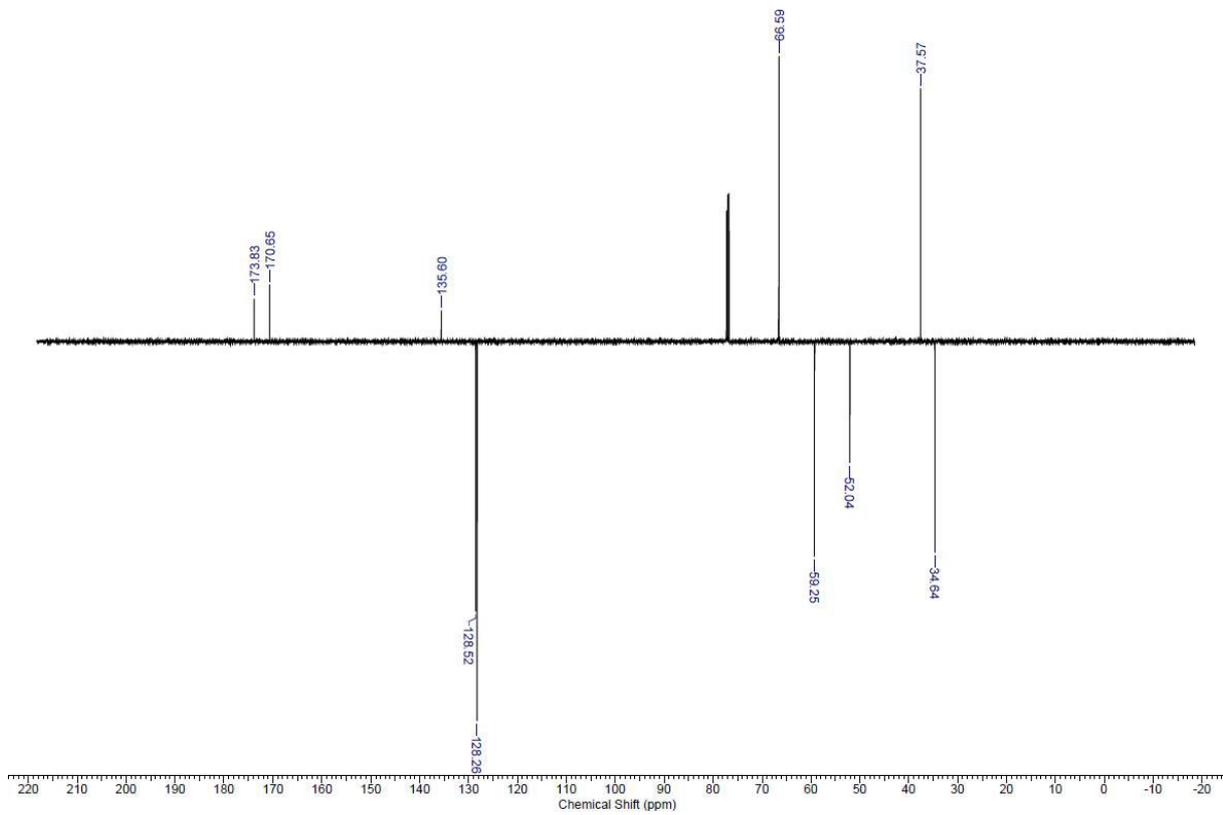
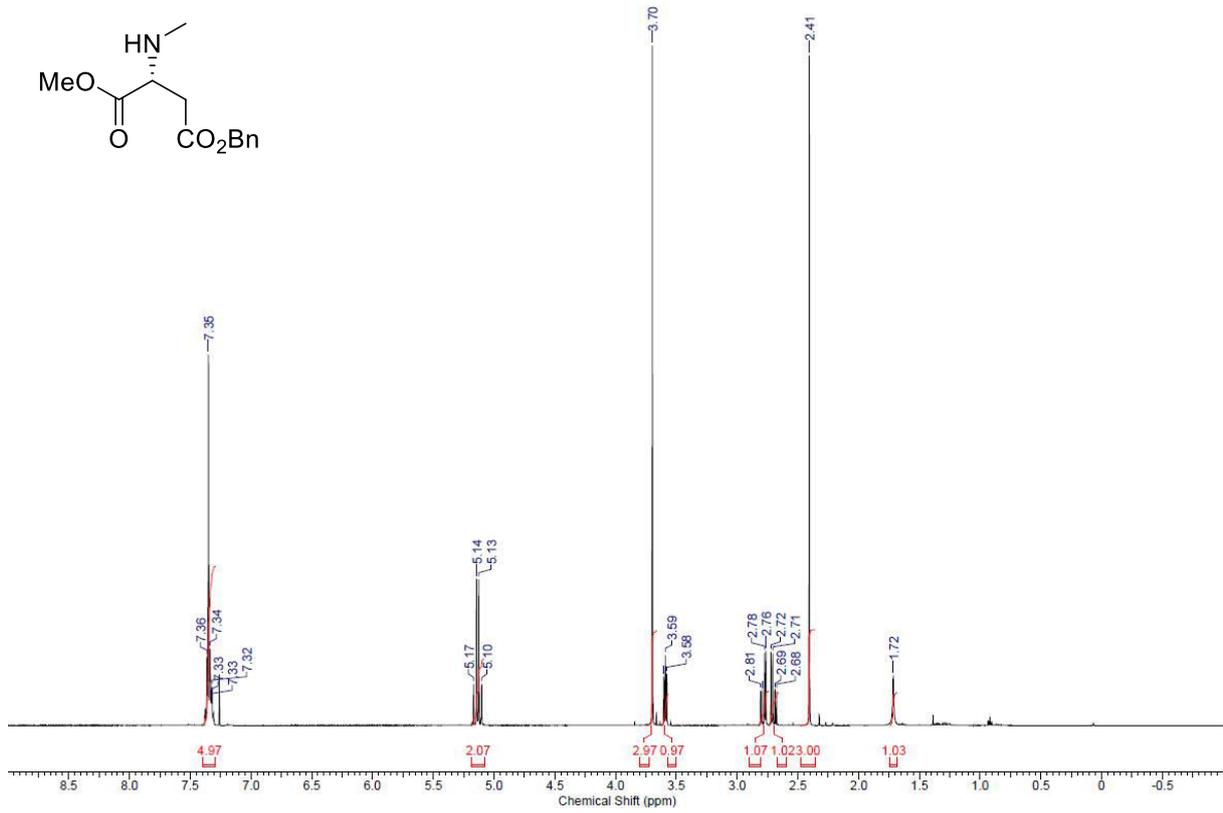
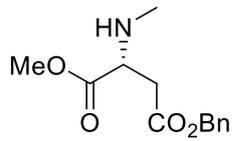


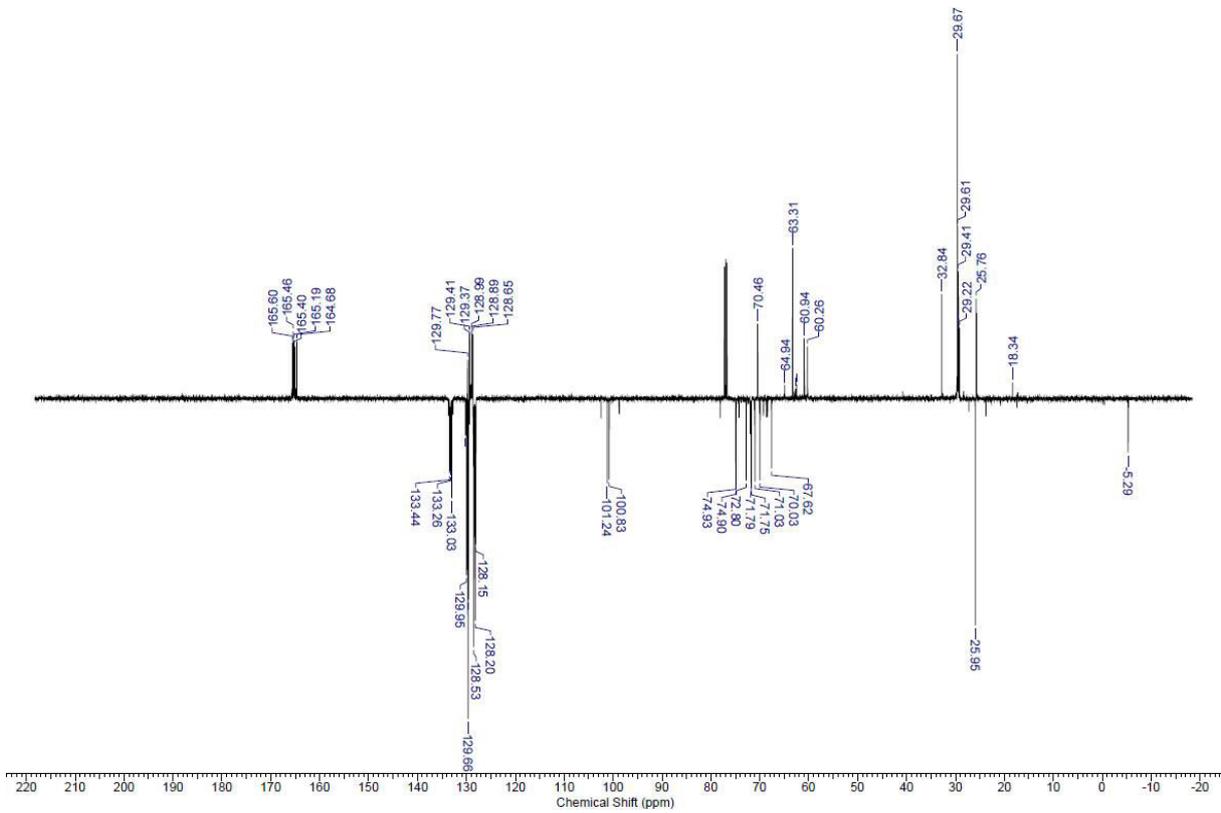
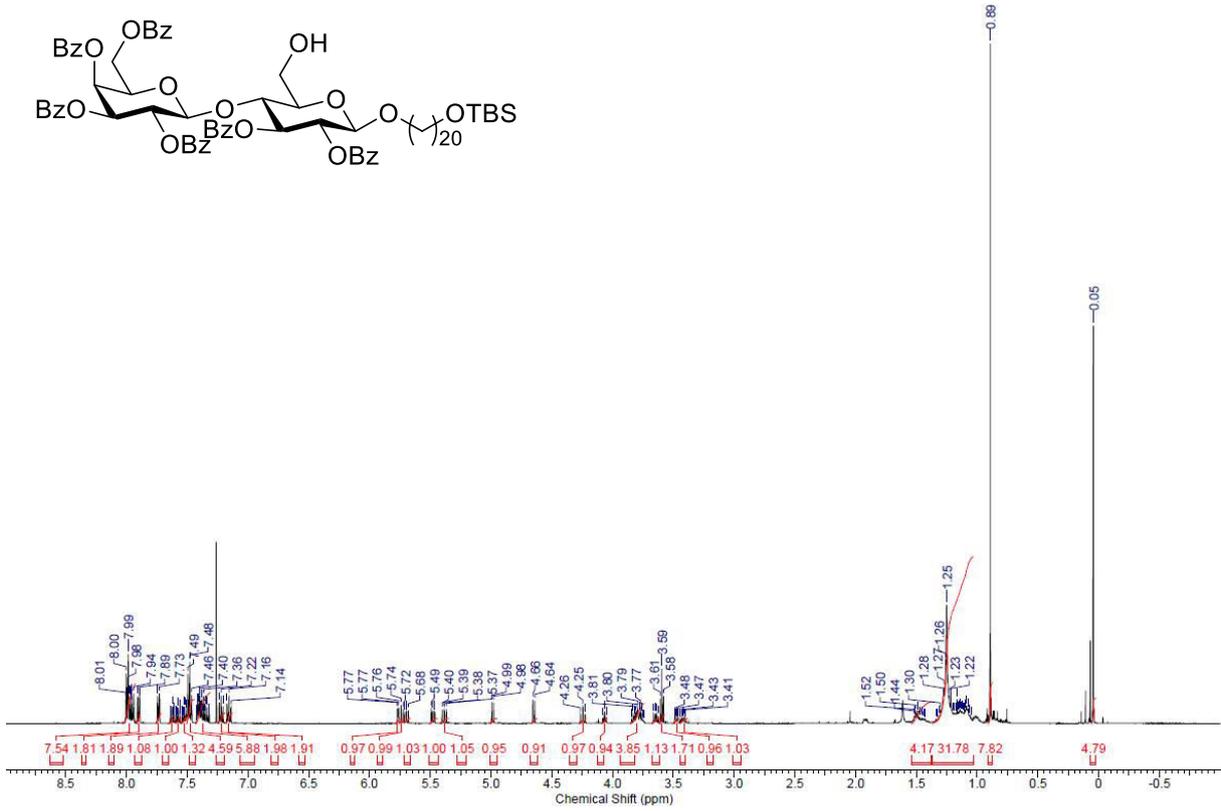
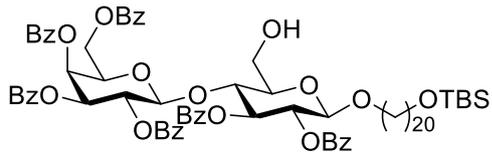


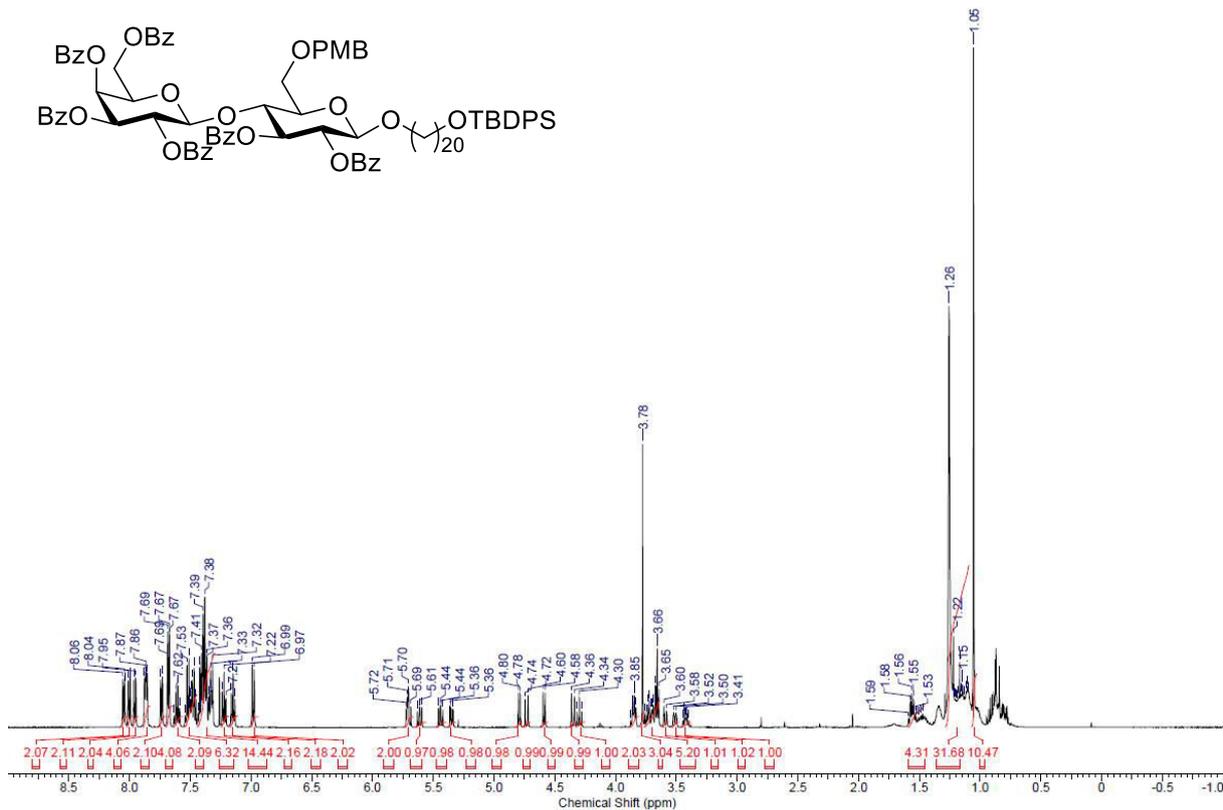


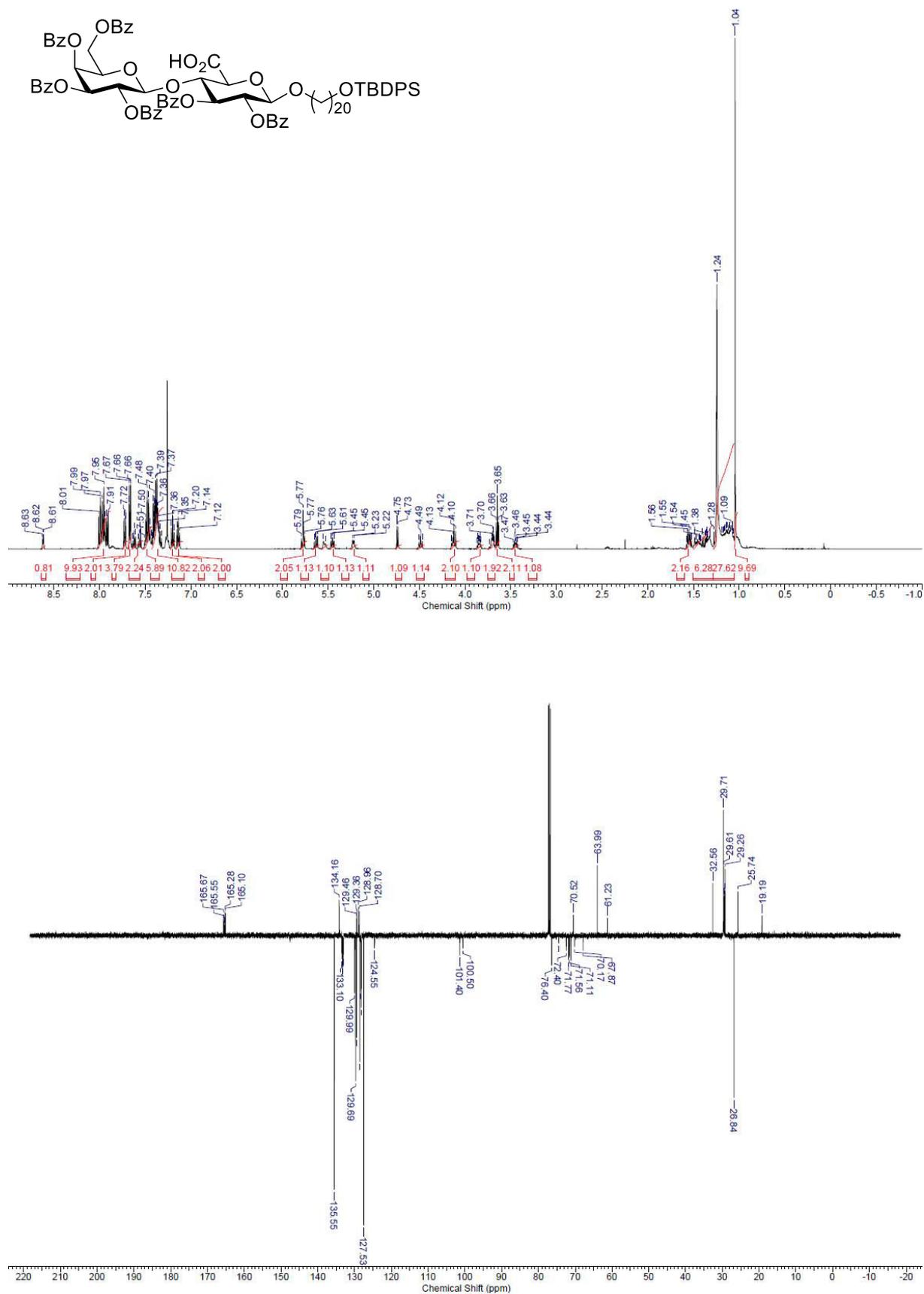


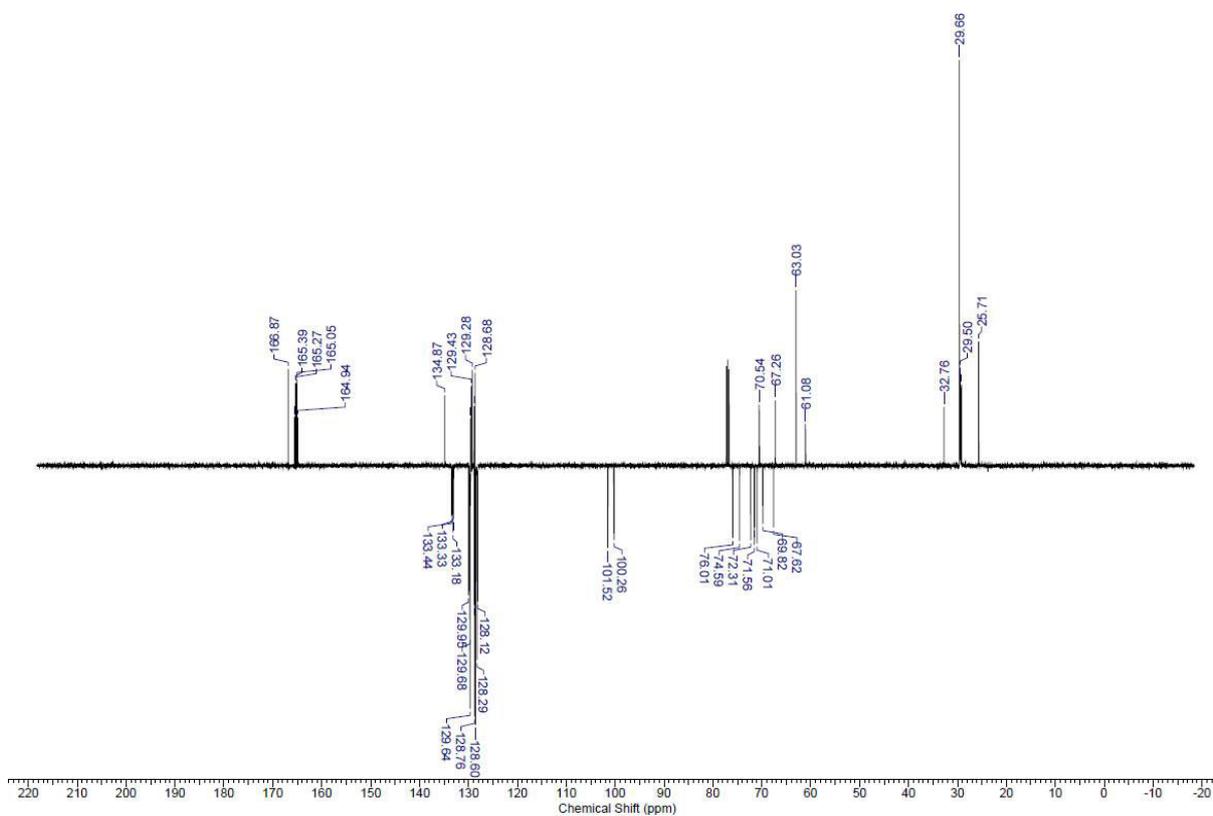
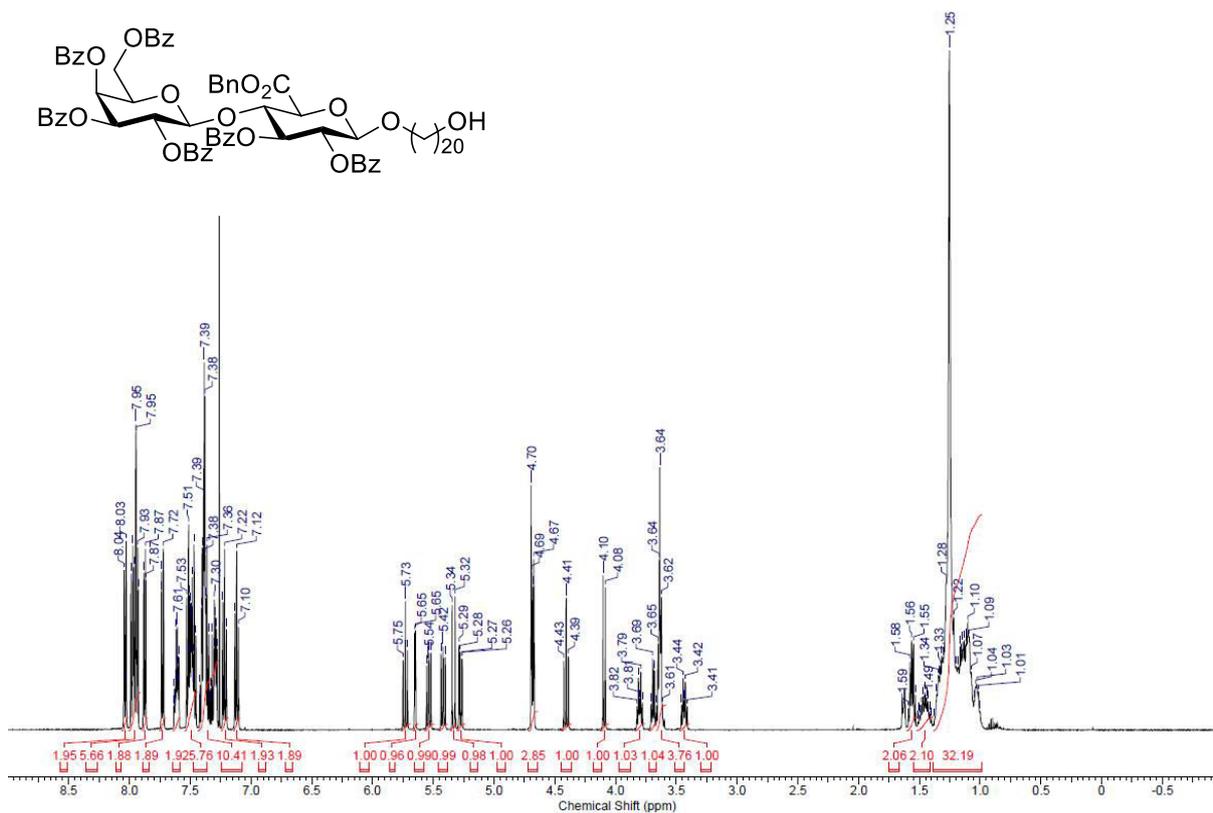


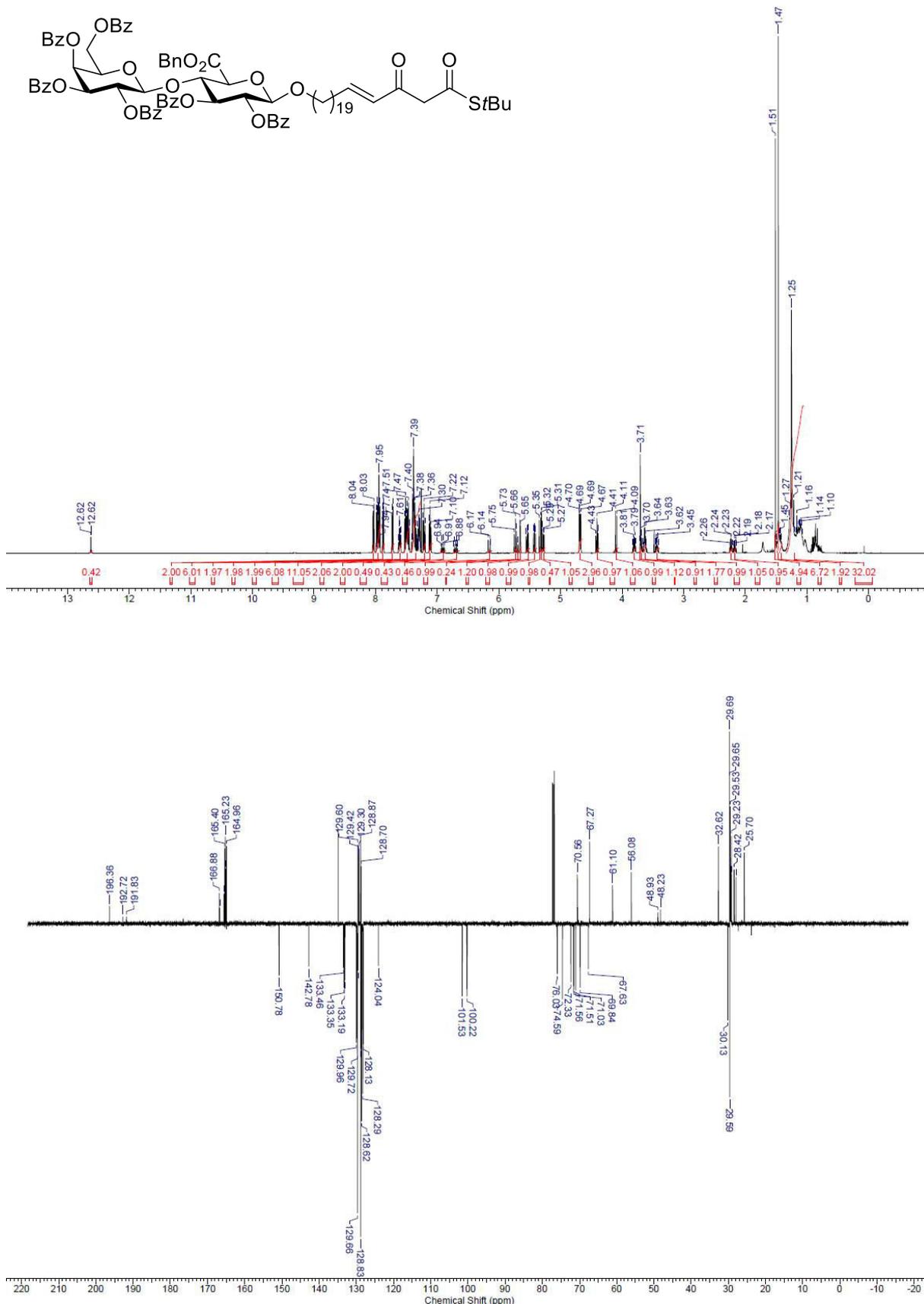


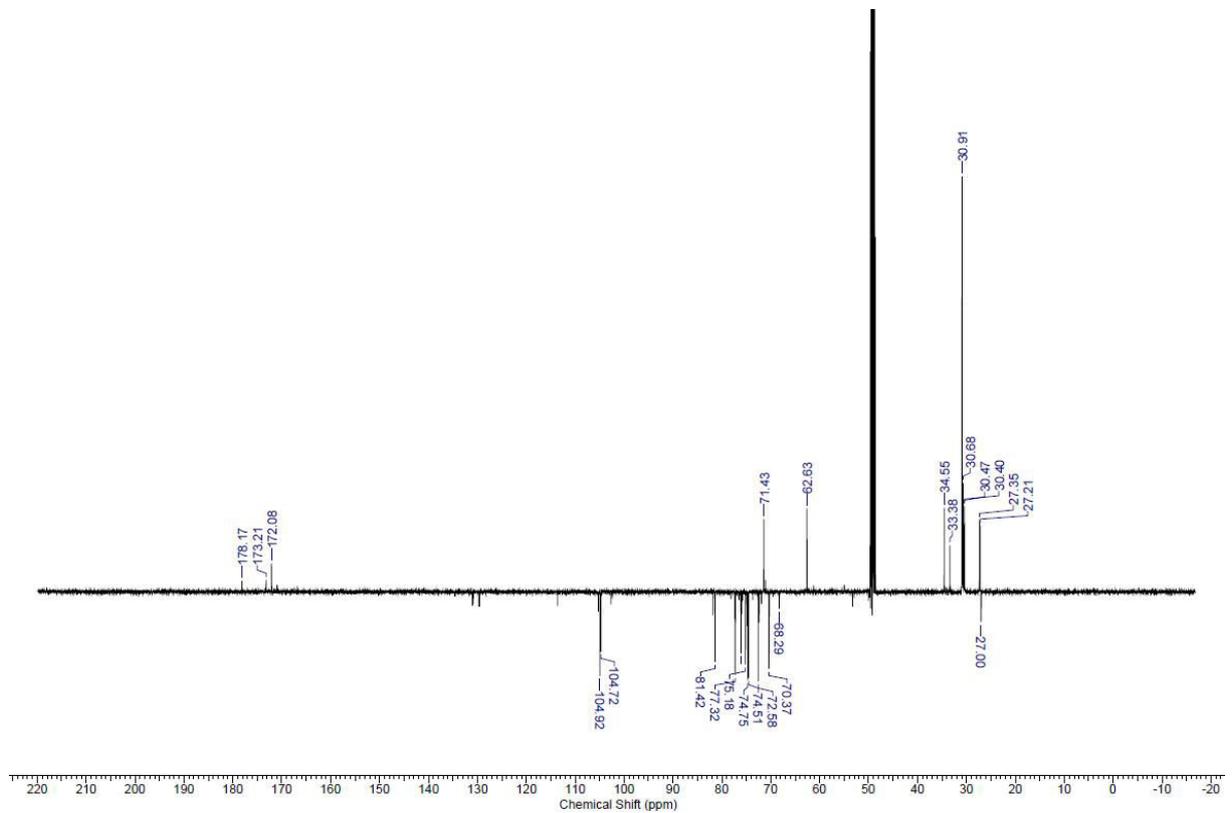
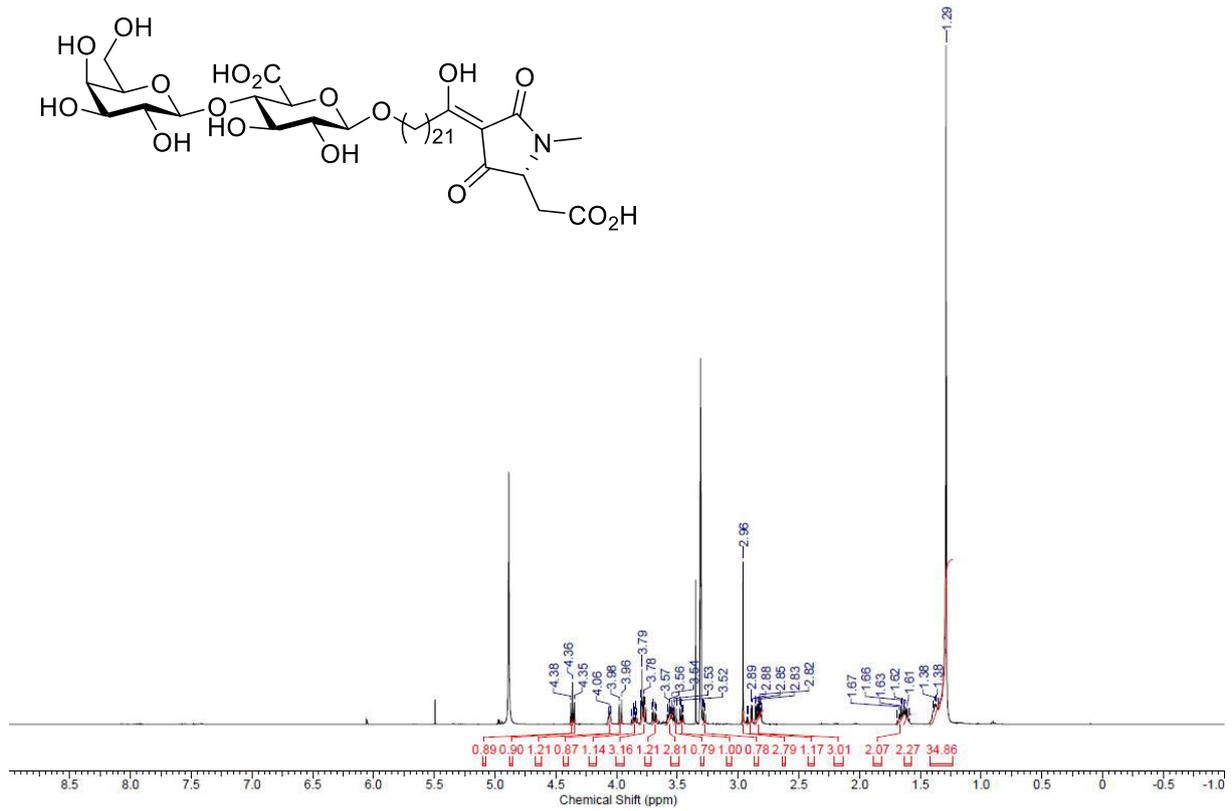




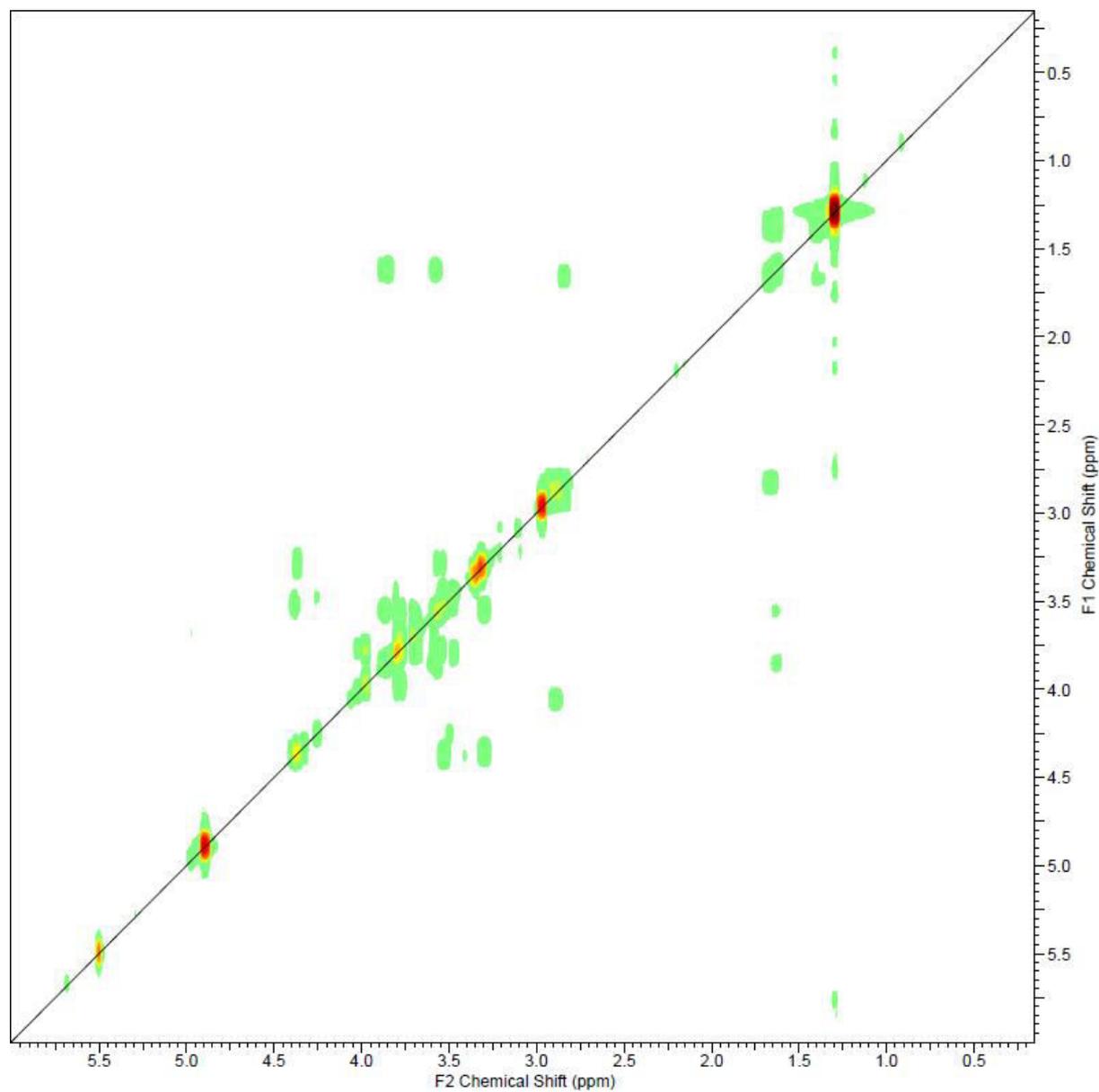




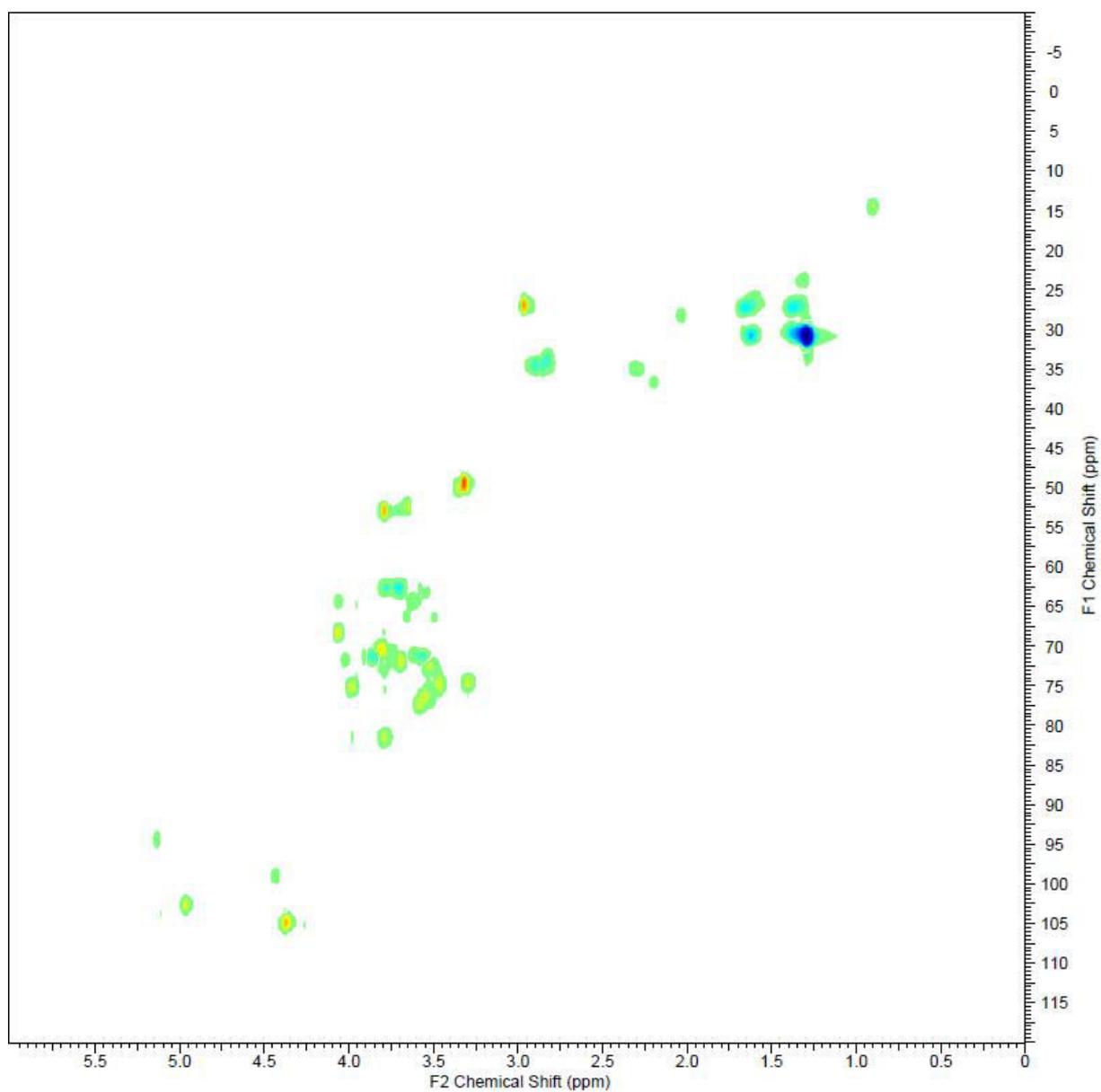




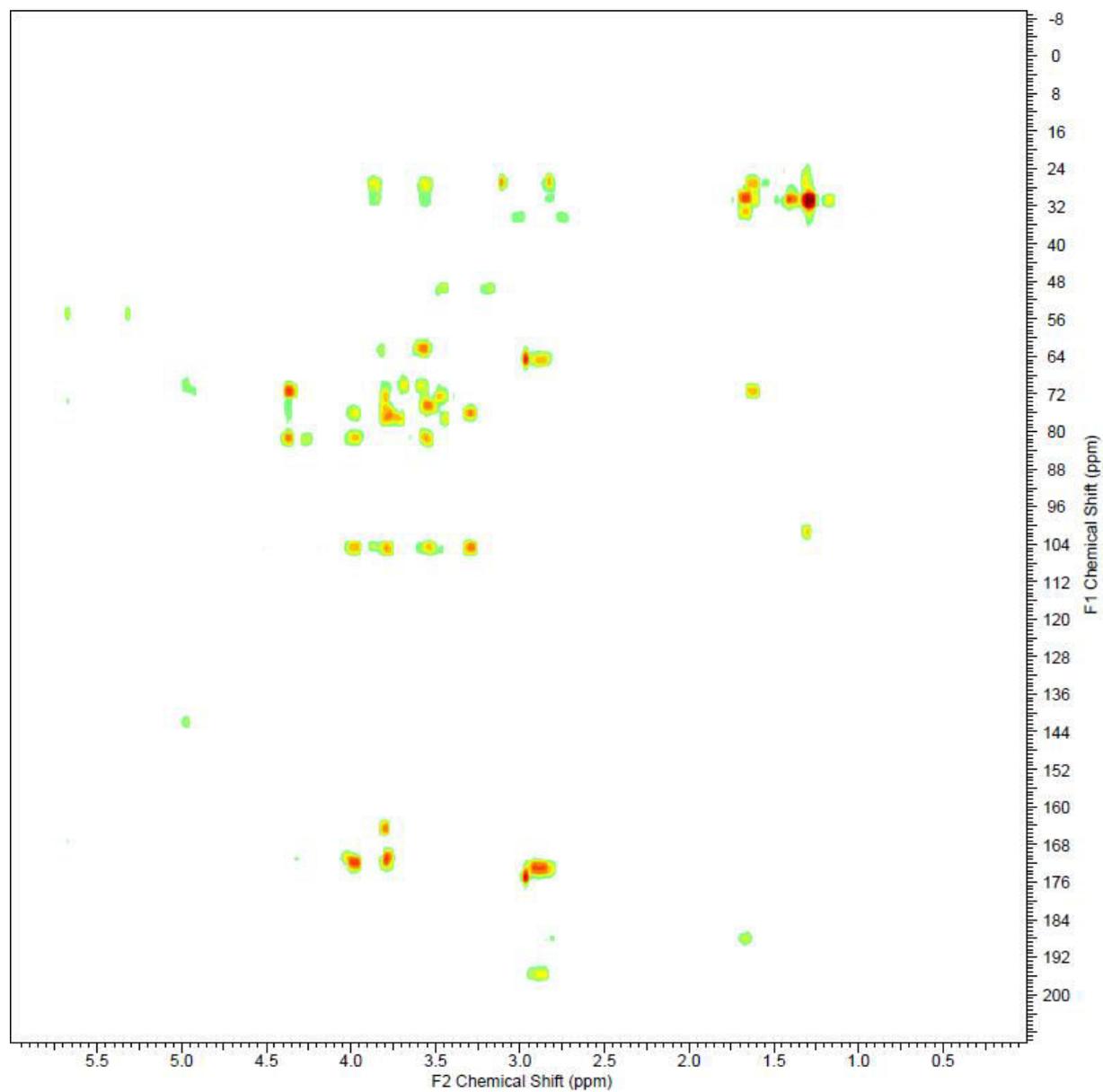
COSY

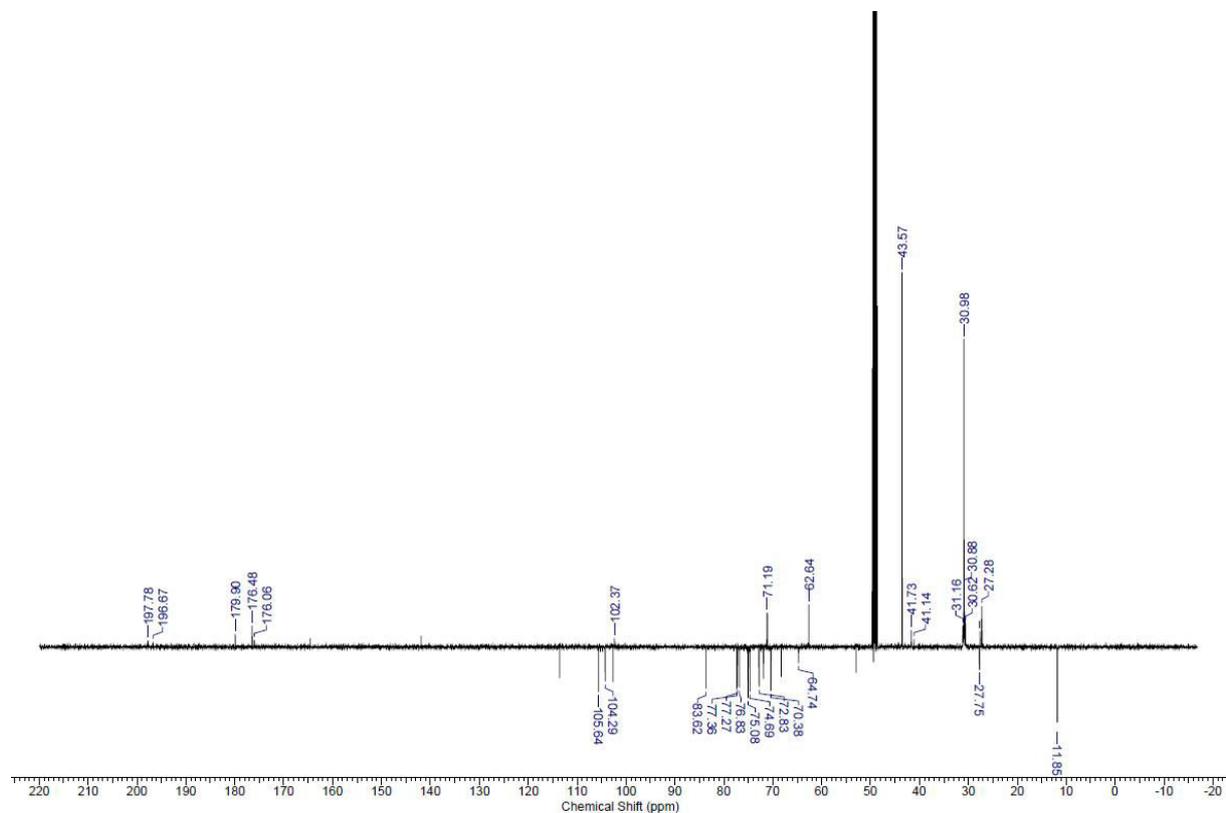
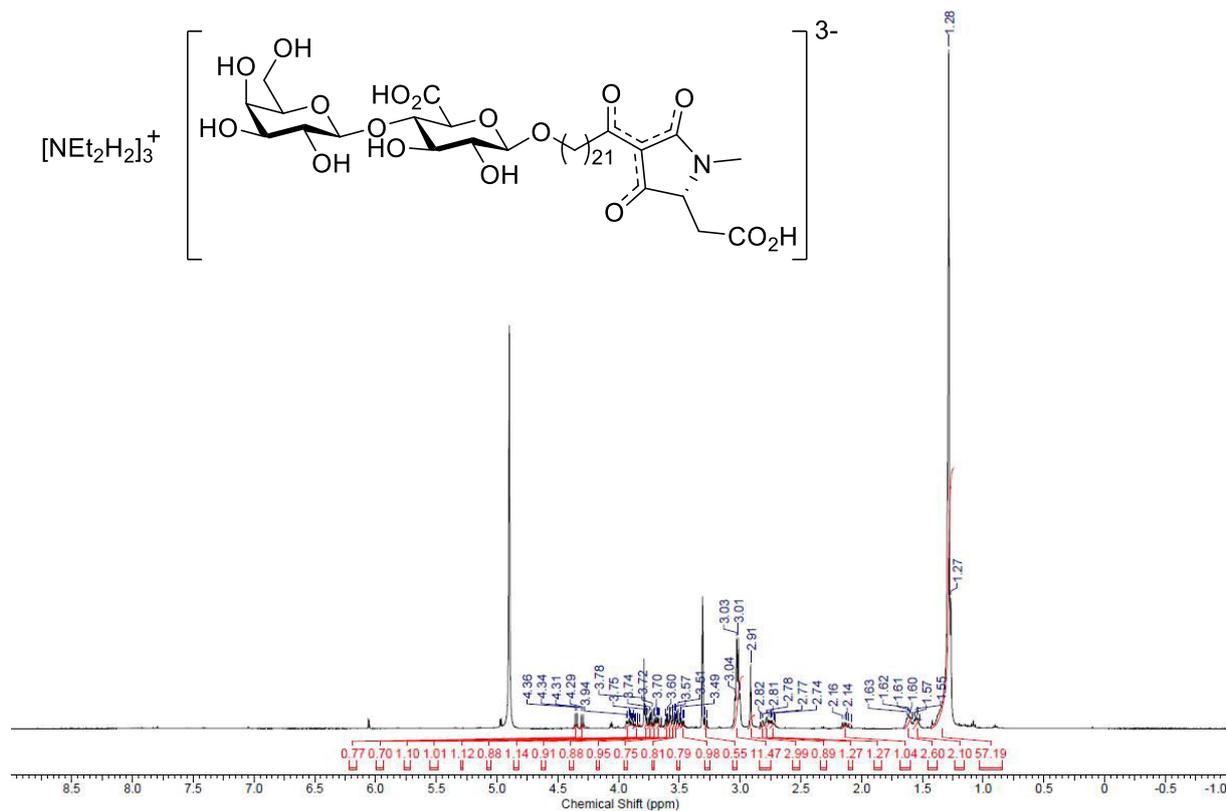


HSQC

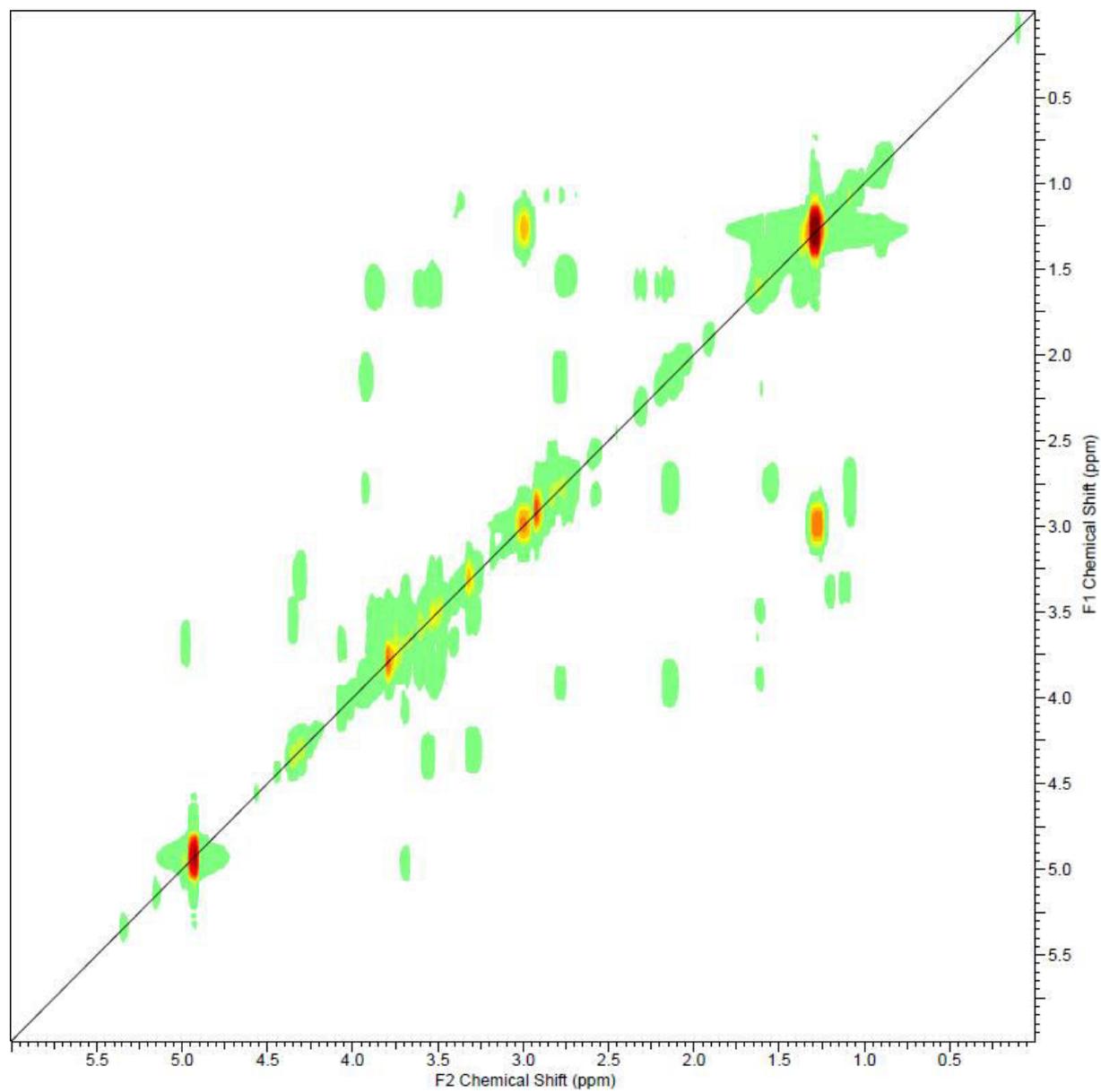


HMBC

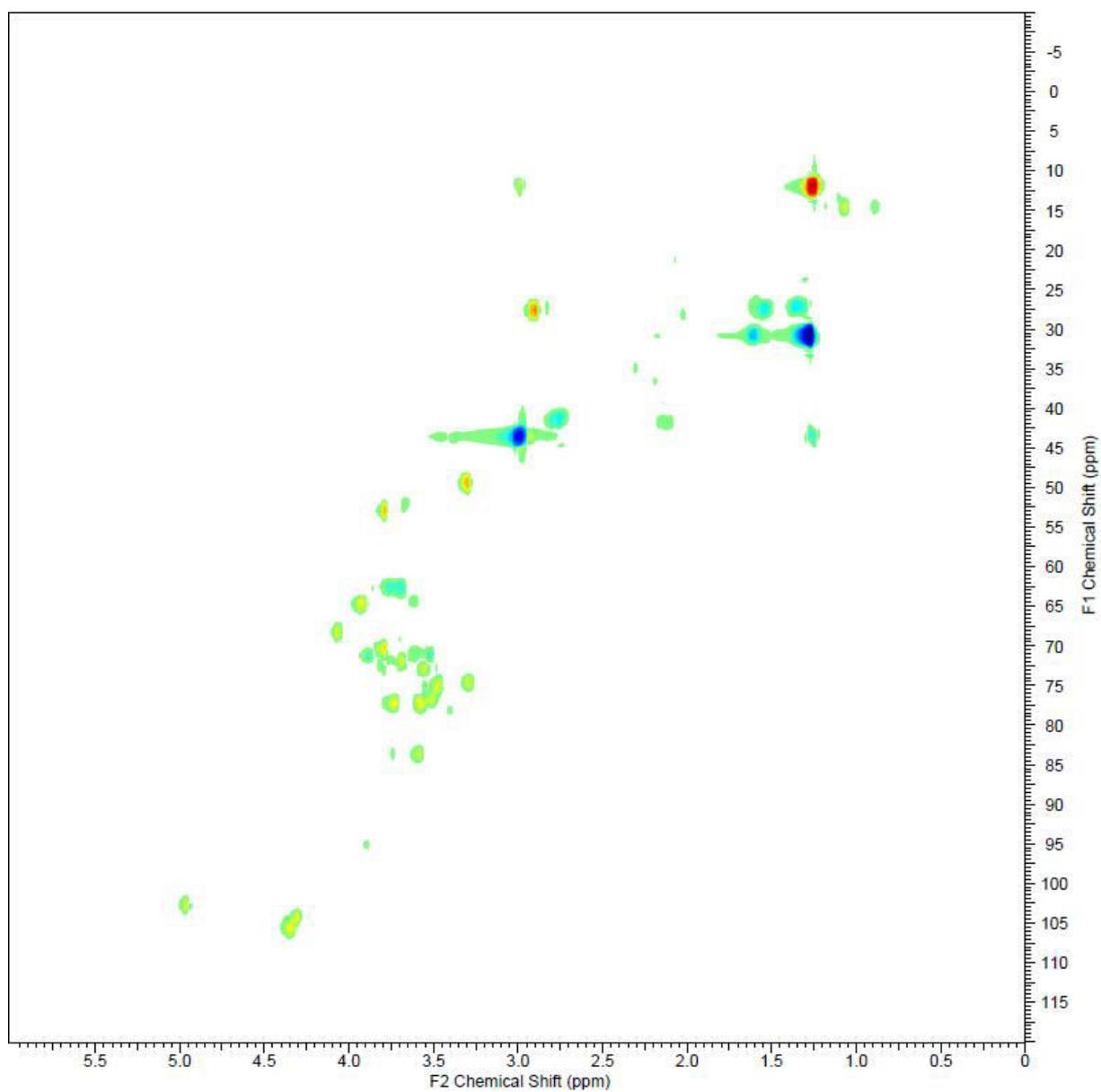




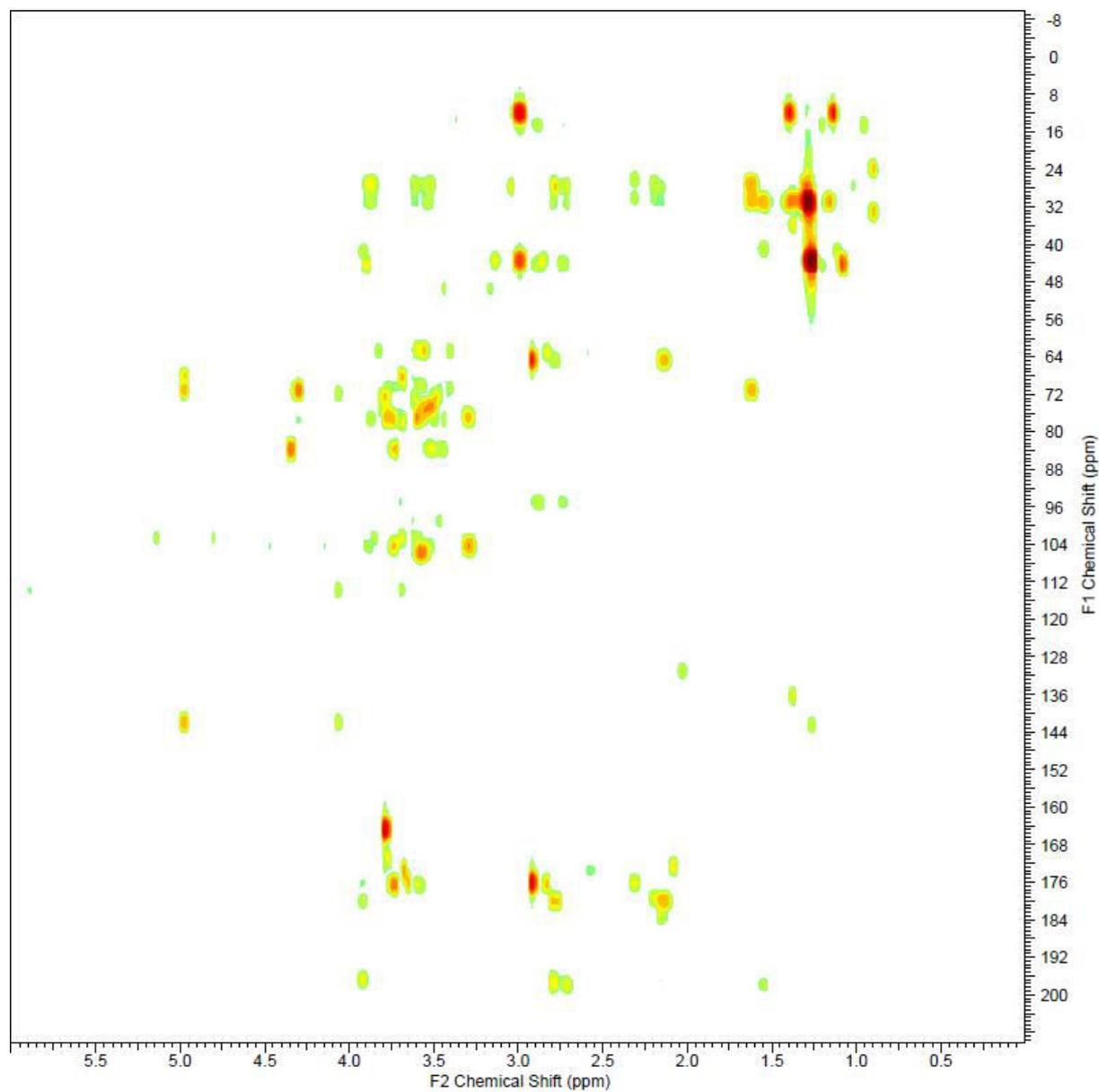
COSY

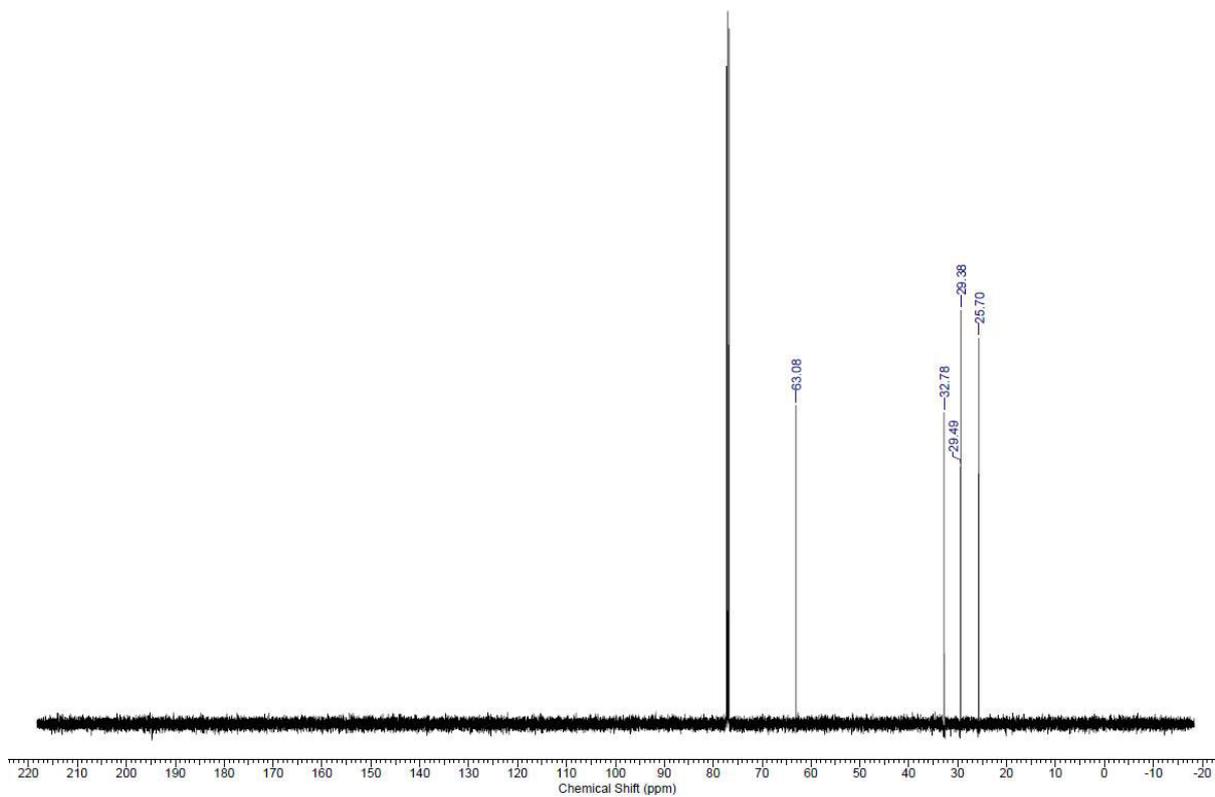
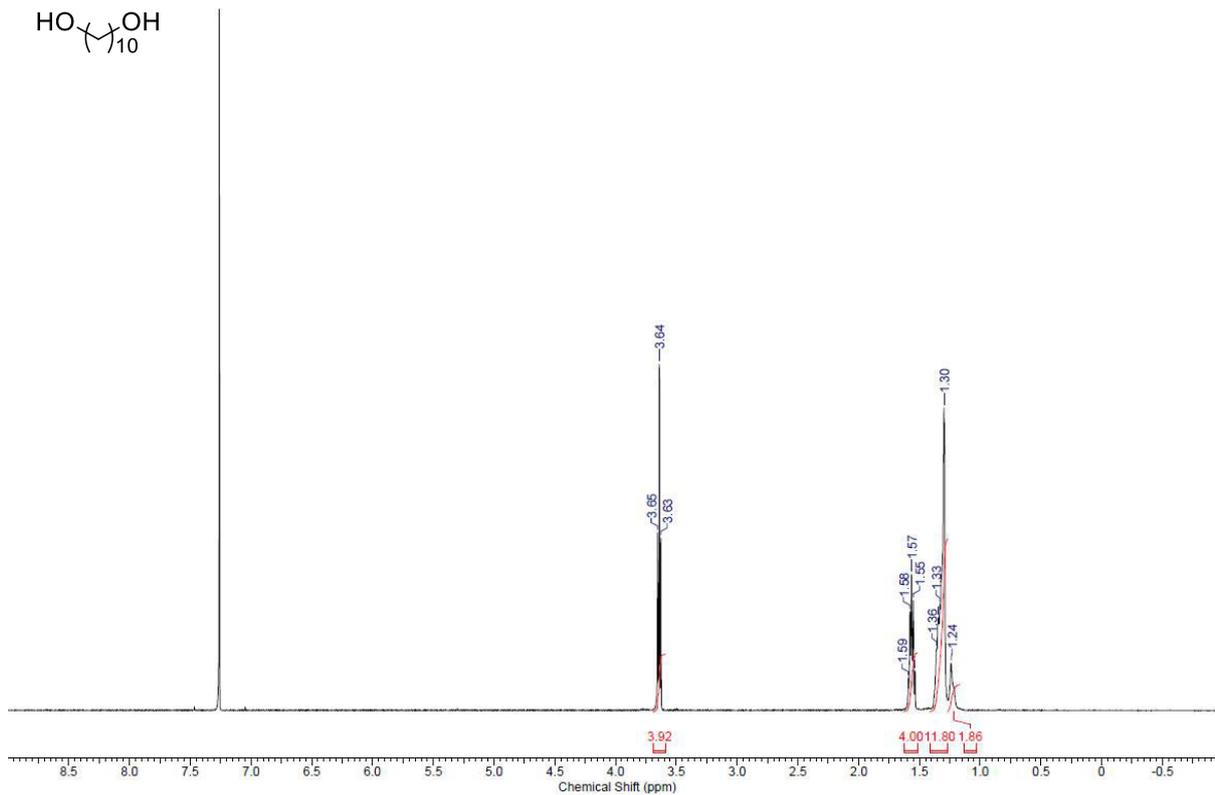


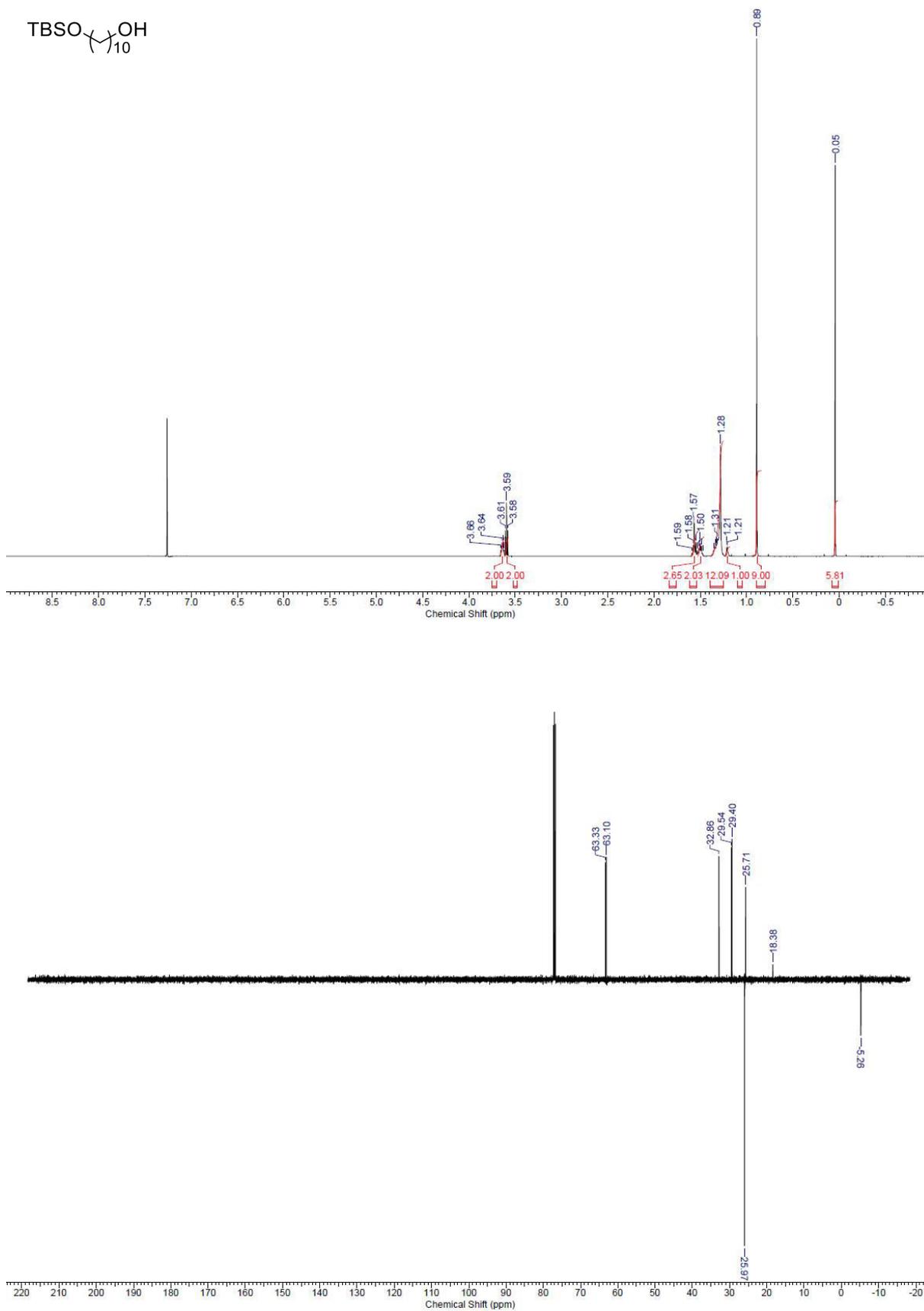
HSQC

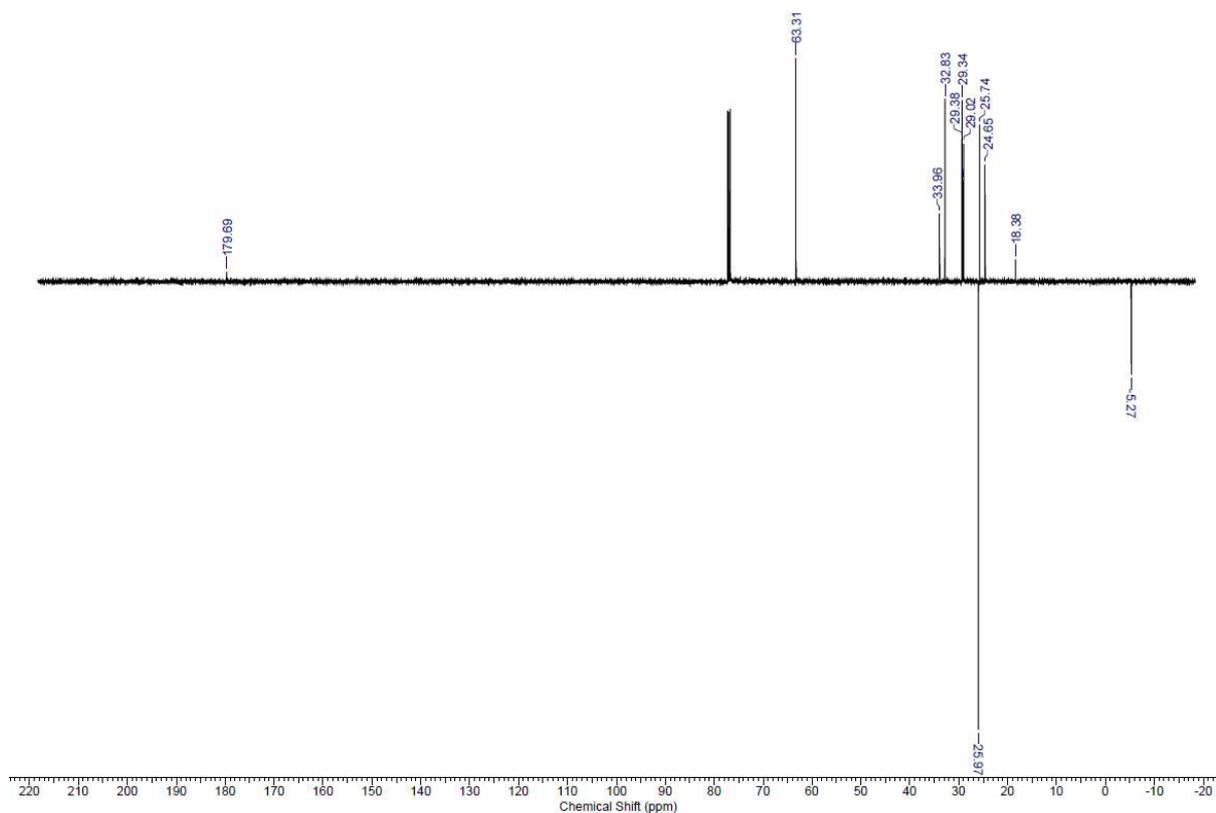
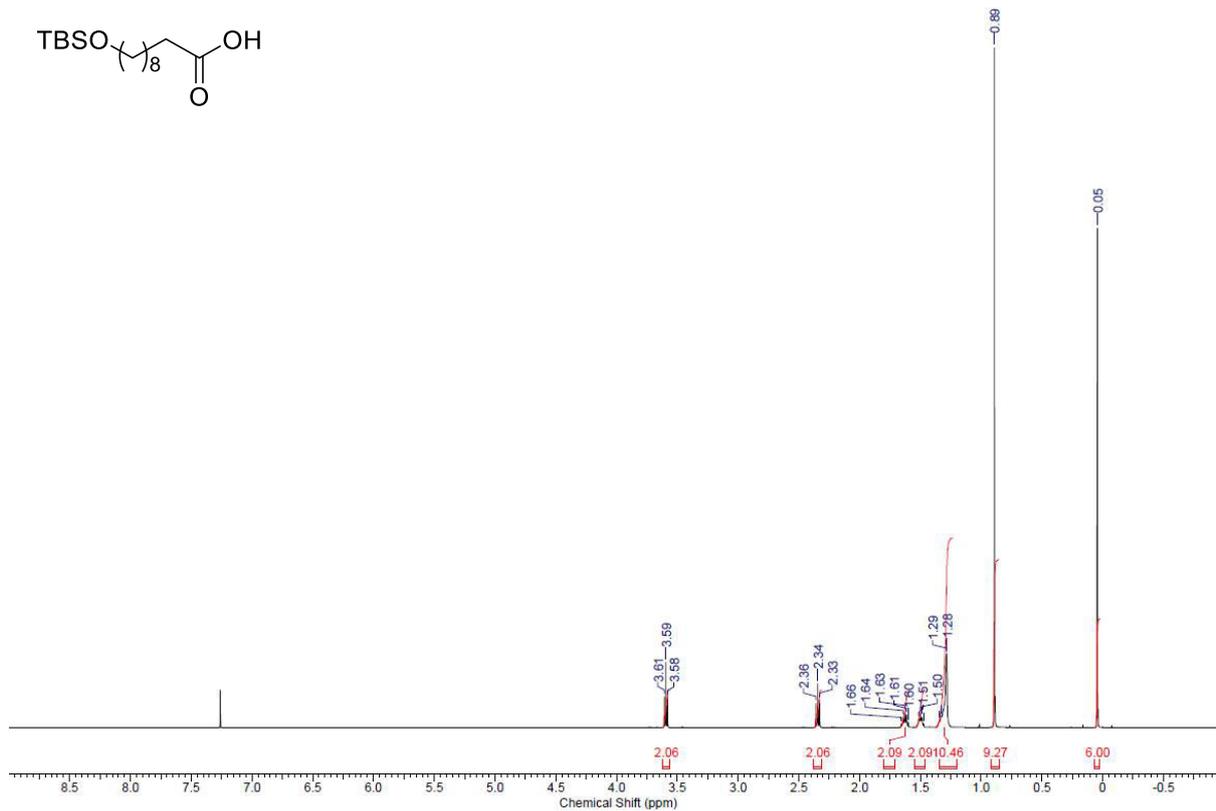
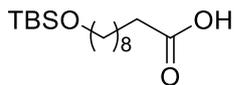


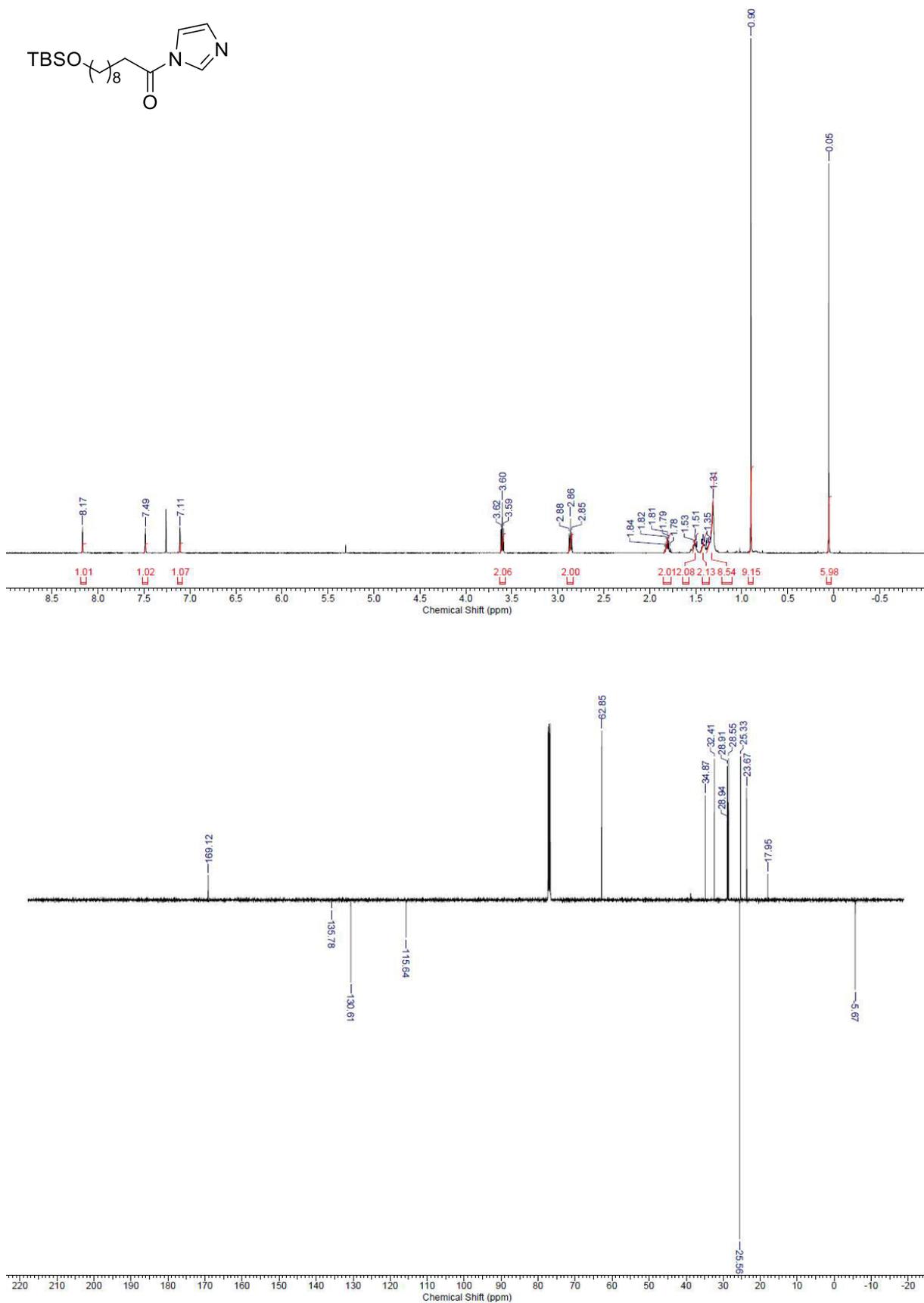
HMBC

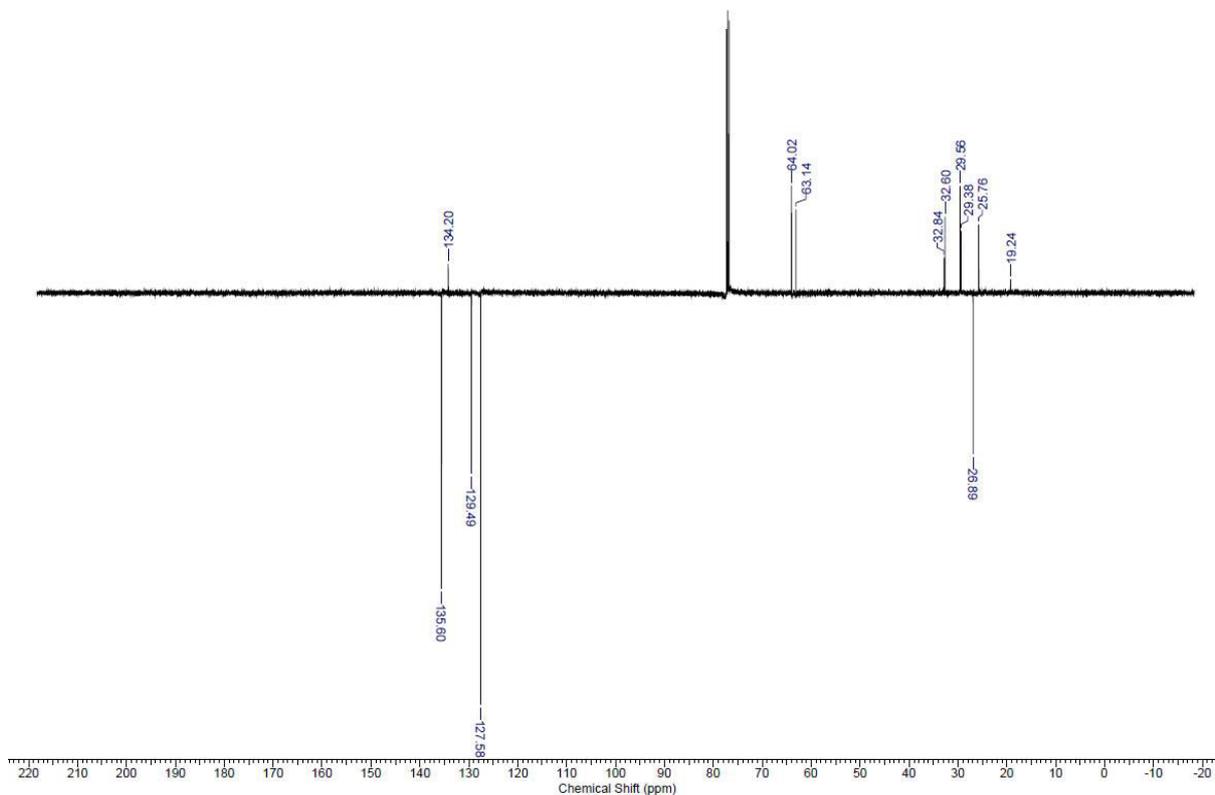
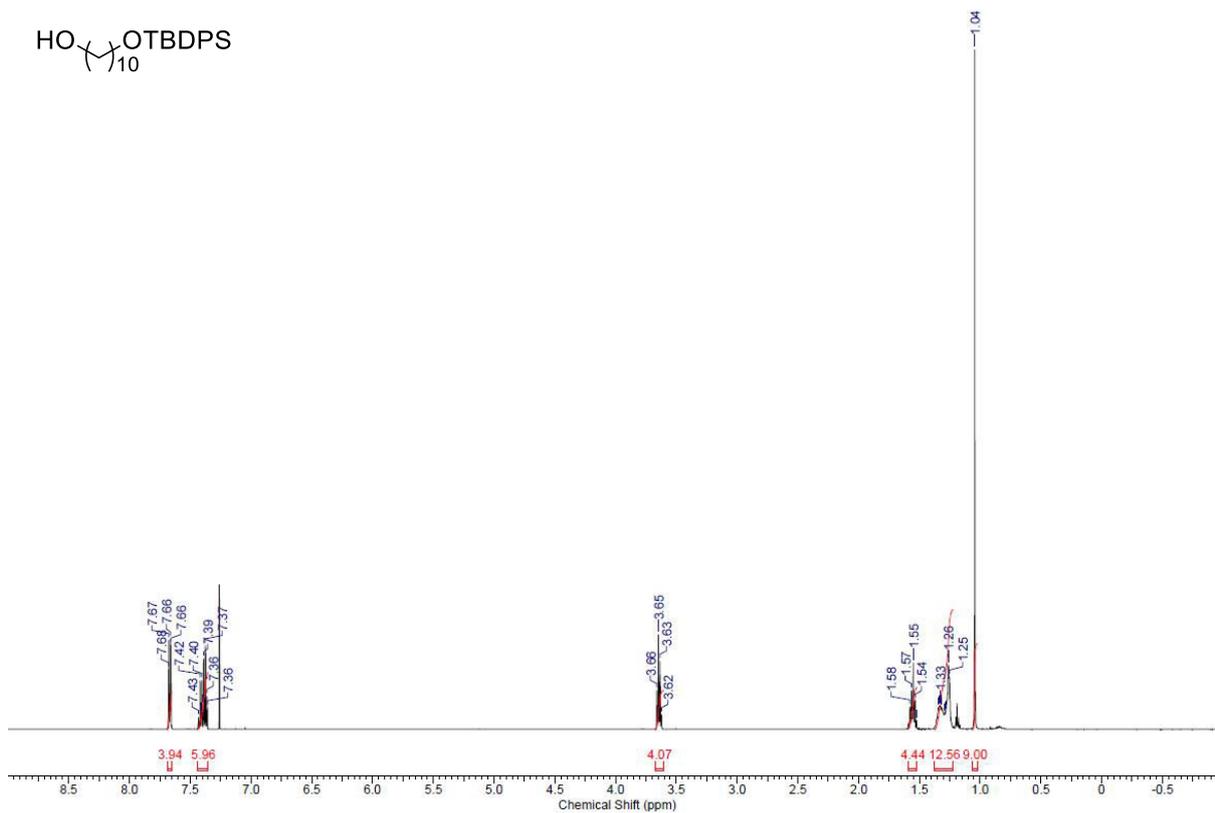


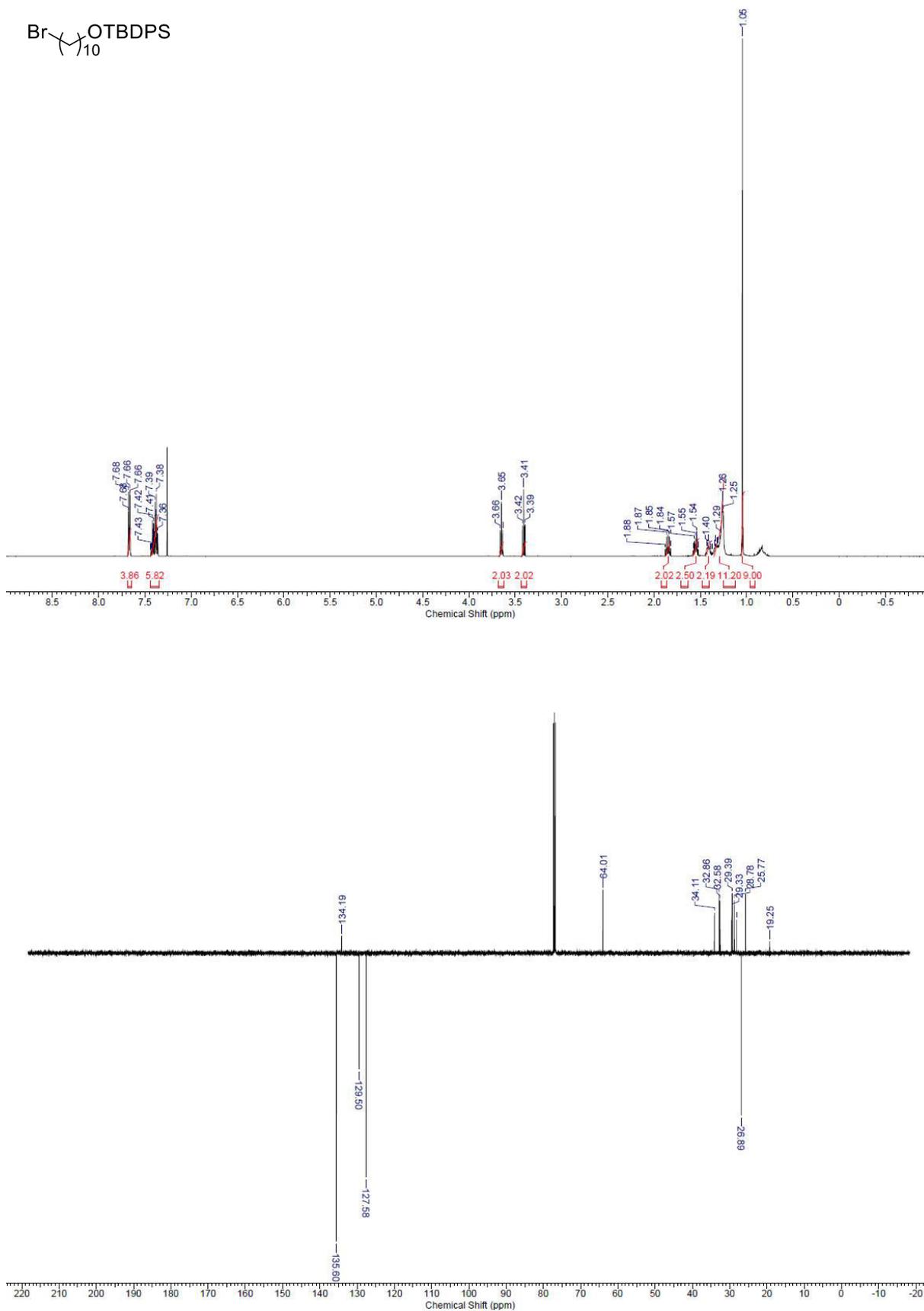


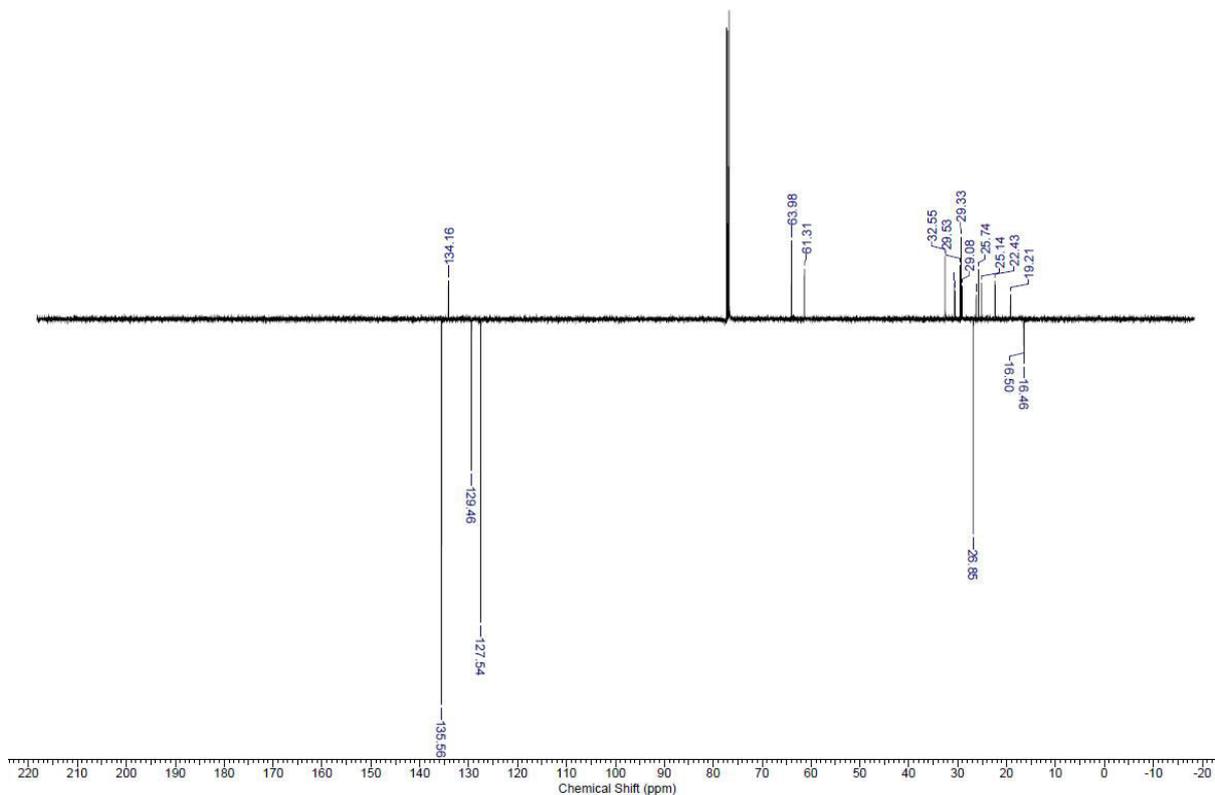
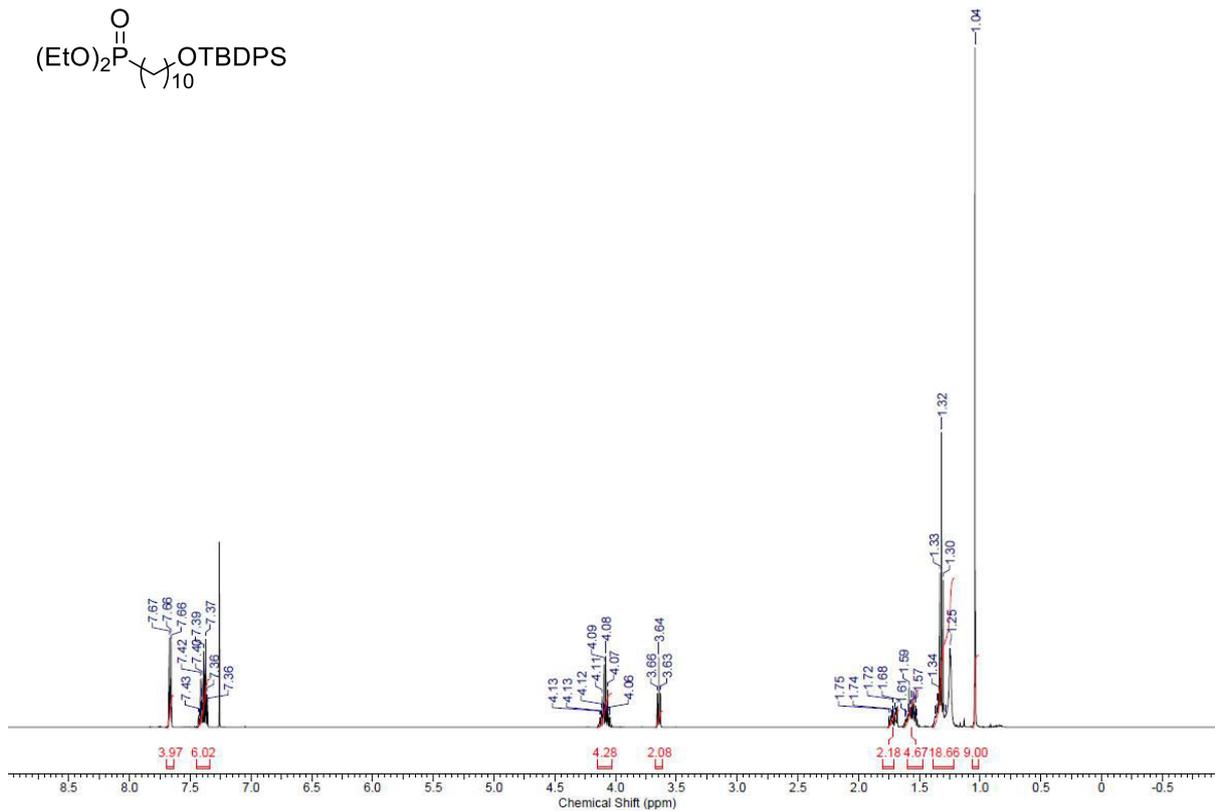
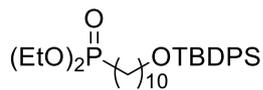












11 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert für die Möglichkeit, diese Promotion am Lehrstuhl für Organische Chemie I zu absolvieren. Ich bedanke mich für die Bereitstellung dieses anspruchsvollen Themas, für die gute Betreuung und stete fachliche Unterstützung.

Ich danke Herrn Dr. Thomas Schmalz in der Funktion als Akademischen Rat und für die Bestellung von Chemikalien, Frau Dr. Ulrike Lacher für alle NMR- und MS-Messungen, Frau Silvia Kastner für alle bürokratischen und organisatorischen Angelegenheiten, sowie Herrn Dr. Claus Hölzel für die Unterstützung in allen IT-Belangen.

Ich möchte mich bei allen Doktoranden bedanken, für chemische Ratschläge, die witzigen Wandertage und die Unterhaltungen im Labor. Besonders danken möchte ich Laura Treiber, Manuel Schriefer und Kevin Lovmo für die angenehme Laboratmosphäre. Mein Dank gilt auch Jan Hendrik Illies, der mich durch seine Absolvierung der Bachelorarbeit im Labor bestens unterstützt hat.

Ein großer Dank geht an meine Eltern, für ihren mentalen Rückhalt und dass sie immer für mich da waren. Auch meinen Freunden möchte ich Dank aussprechen, die diesen Lebensabschnitt maßgeblich geprägt haben.

12 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs. 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....

Ort, Datum, Unterschrift