

Im Bildhintergrund ist der „Ameisennebel“ (Menzel 3) gezeigt (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von NASA, ESA und dem Hubble Heritage Team (STScI/AURA)). Wir danken R. Sahai (Jet Propulsion Lab) und B. Balick (University of Washington) für die graphische Gestaltung.

Abenteuer in der Kohlenhydratchemie: Synthesestrategien, Synthesemethoden, Moleküldesign und biologische Chemie**

K. C. Nicolaou* und Helen J. Mitchell

In memoriam Telemachos Charalambous

Die Chemie der Kohlenhydrate hat seit mehr als 100 Jahren viele Wissenschaftler fasziniert, und auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts hat sie nichts von ihrer Aktualität und ihrem Reiz verloren. Zu den aufregendsten Aspekten der Organischen Chemie in den letzten Jahrzehnten gehörte wohl das Zusammenspiel zwischen einzelnen Bereichen der Kohlenhydratchemie und der Naturstoffsynthese, wobei sich bei gegenseitiger Stimulierung neue Forschungsfelder auftraten und un-

glaubliche Fortschritte erzielt wurden. In diesem Aufsatz stellen wir unsere Beiträge vor, die wir hauptsächlich auf dem Gebiet der chemischen Synthese und der biologischen Chemie der Kohlenhydrate leisten konnten. Unsere Arbeiten beschäftigten sich vor allem mit der Nutzung von Kohlenhydraten als Ausgangsverbindungen für Totalsynthesen, der Entwicklung neuer Syntheseverfahren für Kohlenhydrate, der Synthese komplexer Oligosaccharide in Lösung und an fester Phase sowie

der Verwendung von Kohlenhydrat-Templaten als Grundkörper für Peptidmimetika und andere interessante Verbindungen. Zudem wollen wir erörtern, ob und wie die neu entwickelten Synthesestrategien und -methoden zur Lösung biologisch relevanter Probleme beitragen können.

Stichwörter: Glycosylierungen • Kohlenhydrate • Naturstoffe • Synthesemethoden • Totalsynthesen

1. Einführung

Aufgrund ihrer weiten Verbreitung in der Natur und ihrer Bedeutung in biologischen Systemen sind Kohlenhydrate sowohl für die chemische als auch biologische Forschung sehr interessant. Sie treten als Mono-, Oligo- und Polymere auf oder sind Bestandteil von Biopolymeren oder anderen Naturstoffen, wobei sie dann für bestimmte physikalische, chemische und biologische Eigenschaften verantwortlich sind. Außerdem sind sie an vielen zellulären Prozessen wie der Zell-Zell-Erkennung, dem zellulären Transport und der Zelladhäsion beteiligt; in irgendeiner Form kommen sie in

allen Zellen vor, beispielsweise als Bestandteil von Peptido- und Proteoglycanen, Glycoproteinen, Nucleinsäuren, Lipopolysacchariden oder Glycolipiden.^[1a]

Kohlenhydrate sind sowohl als Bausteine als auch als Zielverbindungen in Synthesen von Bedeutung; sie können als biologische Hilfsmittel und möglicherweise als Arzneistoffe eingesetzt werden. All dies sind Gründe, warum sie seit einiger Zeit intensiv untersucht werden. Wir berichten hier über unsere Forschungen, die größtenteils auf neue Syntheseverfahren, das Moleküldesign und die Biochemie dieser Verbindungskategorie ausgerichtet sind. Unsere Arbeiten zur Kohlenhydratchemie wurden durch viele in diesem Bereich tätige Forscher beeinflusst: Zu nennen sind vor allem Stephen Hanessian,^[1b] der unser Interesse weckte, Kohlenhydrate als Template für Totalsynthesen zu verwenden, und Sam Danishefsky,^[1c] der uns immer wieder ermutigte und unterstützte, das Interesse an der Kohlenhydratchemie aufrechtzuerhalten.

Bevor wir aber auf unsere Arbeiten über Kohlenhydrate näher eingehen, wollen wir zunächst wegen ihrer zentralen Bedeutung auf diesem Gebiet einige ausgewählte Glycosid-synthesen kurz diskutieren (Schema 1),^[2] von denen sich viele in unseren Synthesen als sehr nützlich erwiesen haben. Die wohl älteste Glycosylierung ist die vor 100 Jahren vorgestellte Koenigs-Knorr-Reaktion (Schema 1 a).^[3] Bei dieser Reaktion wird ein Glycosylbromid oder -chlorid in Gegenwart eines

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. H. J. Mitchell
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, California 92093 (USA)

[**] Häufiger verwendete Abkürzungen sind in einer Liste am Ende dieses Aufsatzes aufgeführt. Telemachos Charalambous war ein großartiger Lehrer am Gymnasium in Nikosia (Zypern).

Schwermetallions, meist Silber oder Quecksilber, mit einer Hydroxykomponente gekuppelt.^[4]

Bei den meisten Glycosylierungen wird die Konfiguration am anomeren Zentrum durch den Substituenten an C2 bestimmt. Ist die Hydroxygruppe an C2 mit einer Alkyl- oder Benzylgruppe geschützt, so wird infolge des anomeren Effekts bevorzugt das α -Anomer gebildet (Schema 1b). Diese Konfiguration an C1 wird auch mit 2-Desoxyglycosyldonoren erhalten. Demgegenüber dirigiert ein C2-Substituent, der sich an der Reaktion beteiligen kann, z.B. eine Ester- (Schema 1c), Phenylsulfanyl- oder Phenylselanylgruppe (siehe unten), die anomere Gruppe in eine *trans*-Stellung, wobei das 1,2-*trans*-Produkt entsteht.^[5] In Varianten der Koenigs-Knorr-Reaktion werden Lewis-Säuren und Phasentransferkatalysatoren^[6] zur Aktivierung der Halogenide verwendet. Die seit 1923 bekannten Glycosylfluoride sind erst 1981 als Glycosyldonoren von Mukaiyama et al. eingesetzt worden (Schema 1d).^[7] Diese Methode hat wegen der vorteilhaften Eigenschaften der Glycosylfluoride eine weite Verbreitung gefunden, denn sie sind im Allgemeinen stabiler als andere Halogenide und können oft chromatographisch gereinigt werden. Zudem sind sie thermisch und chemisch sehr stabil.

Glycosylfluoride können aus Lactolen mit Hilfe von DAST,^[8a] HF·py,^[8b] 2-Fluor-1-methylpyridiniumtosylat,^[8c] Hexafluorpropen,^[8d] Ph₃P/DEAD/Et₃OBf₄^[8e] und Selectfluor^[8f] hergestellt werden (Schema 1e). Glycosylfluoride wurden auch durch die Umsetzung von Thioglycosiden mit NBS/DAST (Schema 1f) oder NBS/HF·py^[9] erhalten. Ihre Aktivierung erfolgt durch Fluorophile wie Lewis-Säuren,^[10, 11] Silbersalze und verschiedene Metallocene.^[12]

Die 1980 von Schmidt et al.^[13] beschriebene Trichloracetimidat-vermittelte Glycosylierung (Schema 1g) ist eine sehr effektive Methode zur Synthese komplexer Moleküle. Die Trichloracetimidat-Donoren lassen sich einfach aus Lactolen

und Trichloracetonitril in Gegenwart einer Base wie NaH oder DBU herstellen. Sie werden gewöhnlich durch Lewis-Säuren wie TMSOTf^[14] oder BF₃·Et₂O^[13] aktiviert. Die leicht zugänglichen *O*-Acylglycosyldonoren, besonders die *O*-Acetyl-glycosyldonoren (Schema 1h), die durch Lewis-Säuren aktiviert werden, wurden bei Glycosidsynthesen ausgiebig verwendet.^[15] Thioglycoside, hauptsächlich Phenylthio- und Ethylthioglycoside (Schema 1i), dienen wegen ihrer einfachen Synthese, ihrer Stabilität unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und ihrer bequemen Aktivierung durch elektrophile Reagentien^[16] oder Oxidationsmittel in Glycosylierungen und verwandten Reaktionen häufig als Glycosyldonoren. Auch mit *O*-silylierten Glycosylderivaten^[17] wurden unter TMSOTf-Katalyse Glycosylierungen durchgeführt (Schema 1j). Die durch Tf₂O aktivierten Glycosylphenylsulfonoxide wurden erstmals von Kahne^[18a] als milde Glycosyldonoren beschrieben (Schema 1k). Die Weiterentwicklung dieser Reaktion führte zu einer Methode für die Herstellung von β -Mannosiden.^[18b]

Ein verwandtes Verfahren ist Gins^[19] direkte Umwandlung von Lactolen in Glycoside mit Hilfe von Alkoholen, Ph₂SO und Tf₂O (Schema 1l). Vielseitig verwendbare Zwischenverbindungen in Glycosidsynthesen sind Glycale,^[20] die in Gegenwart von Elektrophilen wie I(col)₂ClO₄,^[21] NIS,^[22] PhSeCl,^[23] PhSCl und NBS^[24] mit Hydroxyverbindungen gekuppelt werden können und nach der reduktiven Abspaltung des C2-Substituenten 2-Desoxyglycoside liefern (Schema 1m). Wong et al.^[25] konnten 2-Fluorzucker herstellen, indem sie Glycale mit Selectfluor behandelten (Schema 1n).

Danishefsky et al. nutzten ausgiebig die Epoxidierung von Glycalen mit DMDO und die anschließende Epoxidringöffnung (Schema 1n).^[26] Bei der von Fraser-Reid et al. beschriebenen Glycosylierung werden *n*-Pentenylglycoside durch ein Elektrophil aktiviert, der anomere Substituent abgespalten und das sich bildende Oxoniumion mit einer Hydroxyverbin-

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte in Großbritannien und den USA. Er ist Leiter des Department of Chemistry am Scripps Research Institute und Darlene Shiley Professor of Chemistry sowie Aline W. and L. S. Skaggs Professor of Chemical Biology. Außerdem ist er Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Einfluss auf Chemie, Biologie und Medizin wird in seinen Arbeiten über die organische Synthese, die mehr als 500 Publikationen und 65 Patente umfassen, und in seinem Engagement in der Chemieausbildung sichtbar: Er hat mehr als 300 Doktoranden und Postdoktoranden ausgebildet. Sein 1996 erschienenes Buch *Classics in Total Synthesis*, das er zusammen mit Erik J. Sorensen verfasst hat, dient weltweit als Lehrbuch für fortgeschrittene Studenten und als Quelle der Inspiration für Synthesechemiker.

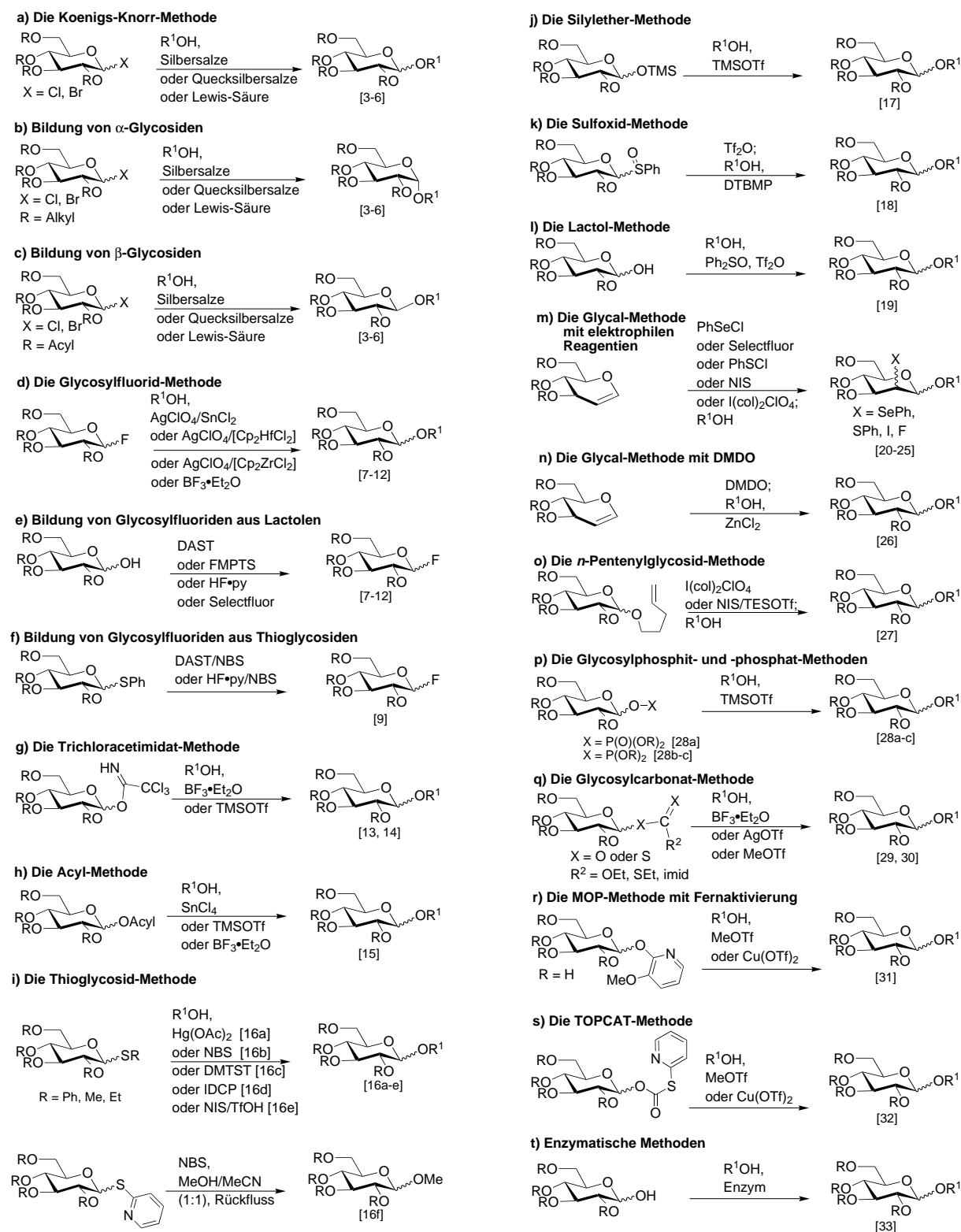


K. C. Nicolaou



H. J. Mitchell

Helen J. Mitchell, geboren 1971 in London, erhielt ihren B.Sc. von der University of Victoria, British Columbia, Kanada, und ihren Ph.D. von der University of California, San Diego, wo sie unter Anleitung von Professor K. C. Nicolaou an den Totalsynthesen von Everninomicin 13,384-1 und Vancomycin mitwirkte. Zurzeit arbeitet sie als Postdoktorandin im Arbeitskreis von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute. Ihre Forschungsinteressen sind Naturstoffsynthesen sowie die Kohlenhydratchemie und ihre Anwendung in der Biochemie.



Schema 1. Wichtige Glycosylierungsmethoden. (Zahlen in eckigen Klammern sind Literaturverweise.)

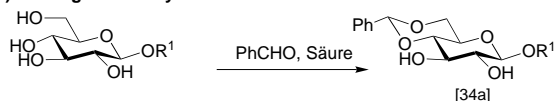
dung abgefangen (Schema 1 o).^[27] Glycosylphosphate^[28a] und -phosphite,^[28b,c] die durch TMSOTf aktiviert werden, sind ebenfalls erfolgreich als Glycosyldonoren verwendet worden (Schema 1 p). Verschiedene carbonatähnliche Donoren, darunter Xanthate^[29] und Imidazolthiocarbamate,^[30] wurden nach ihrer Aktivierung durch Lewis-Säuren oder Methylie-

rungsmittel mit Alkoholen zu Glycosiden umgesetzt (Schema 1 q). Hanessian et al. haben Oligosaccharide nach ihrer „Fernaktivierungs“-Methode synthetisiert, indem sie ungeschützte und 3-Methoxypyridinyl(MOP)-geschützte Glycosyldonoren in Gegenwart katalytischer Mengen eines Methylierungsmittels oder eines Cu^{II}-Salzes einsetzten (Sche-

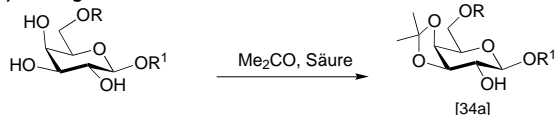
ma 1 r).^[31] 2-Thiopyridylcarbonat-Derivate von Zuckern, die durch Methylierungsmittel oder $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ aktiviert werden, haben Hanessian et al. als Donoren in Glycosidsynthesen verwendet (Schema 1 s).^[32] Schließlich muss man auch die vielen enzymatischen Glycosylierungen erwähnen,^[33] in denen Glycosidasen, Glycosyltransferasen und UDP-geschützte Zucker zum Einsatz kamen (Schema 1 t).

An dieser Stelle wollen wir einige sehr nützliche Reaktionen vorstellen (Schema 2), mit deren Hilfe Hydroxygruppen in Mono- und Oligosacchariden regioselektiv funktionalisiert werden können und die in den nachfolgend beschriebenen Synthesen oft angewendet wurden. Diese Reaktionen umfassen die selektive Bildung von Acetalen und Orthoestern, deren selektive Spaltung sowie die Zinnacetal-vermit-

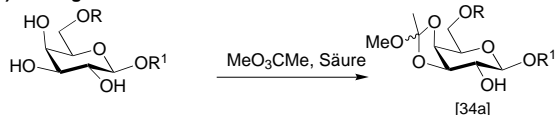
a) Bildung von Benzylidenacetalen



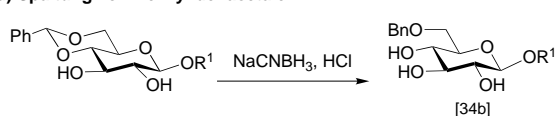
b) Bildung von Acetoniden



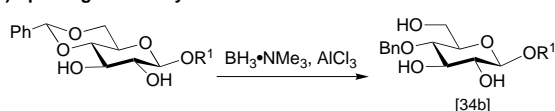
c) Bildung von Orthoestern



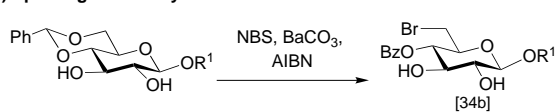
d) Spaltung von Benzylidenacetalen



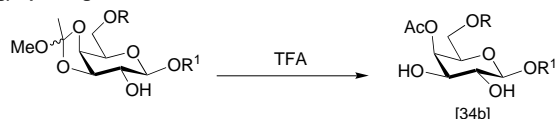
e) Spaltung von Benzylidenacetalen



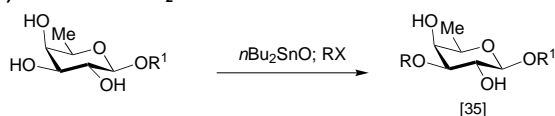
f) Spaltung von Benzylidenacetalen



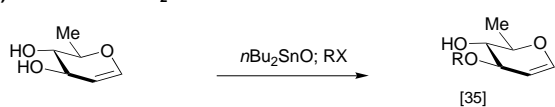
g) Spaltung von Orthoestern



h) Schützen mit $n\text{Bu}_2\text{SnO}$



i) Schützen mit $n\text{Bu}_2\text{SnO}$

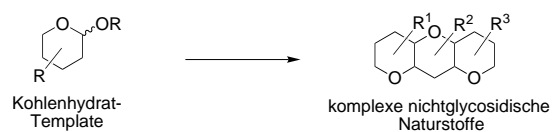


Schema 2. Regioselektive Einführung von Schutzgruppen.

telte Blockierung einer bestimmten Hydroxygruppe in Polyolen. Die Kondensation von Aldehyden und Ketonen mit Kohlenhydraten zu acyclischen und cyclischen Acetalen in Gegenwart von Lewis- oder Brønsted-Säuren wurde in vielen Monosaccharidsynthesen angewandt;^[34a] die wohl bekannteste Acetalisierung führt zum 4,6-*O*-Benzylidenacetal, in Schema 2 a gezeigt am Beispiel der D-Glucose. Die Funktionalisierungen zum 3,4-*O*-Isopropyliden-Zucker (Schema 2 b) und zum 3,4-*O*-Orthoester (Schema 2 c) werden ebenfalls häufig genutzt, z. B. bei der D-Galactose, aber auch bei anderen Zuckerderivaten.

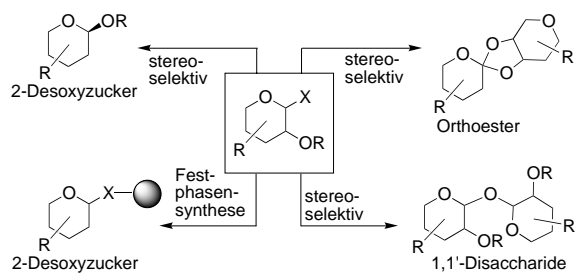
Durch die selektive Spaltung der 4,6-*O*-Benzylidengruppe mit verschiedenen Reagentien sind drei Strukturtypen zugänglich.^[34b] Die Behandlung des 4,6-*O*-Benzylidenderivats mit NaCNBH_3 und HCl (Schema 2 d) führt zur 6-*O*-Benzylverbindung, während mit $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ (Schema 2 e) das 4-*O*-Benzylderivat erhalten wird. Die radikalische Spaltung mit NBS, BaCO_3 und AIBN liefert den 6-Brom-4-*O*-benzoyl-Zucker (Schema 2 f). Der 3,4-*O*-Orthoester der D-Galactose reagiert mit TFA zum 4-*O*-Acetat (Schema 2 g). Die regioselektive Acylierung und Alkylierung von Zinnacetalen^[35] ist eine sehr nützliche Methode, um Hydroxygruppen in Polyolen selektiv zu schützen, wobei zwischen äquatorialen und axialen Hydroxygruppen (Schema 2 h) sowie zwischen zwei äquatorialen Hydroxygruppen mit verschiedener sterischer Umgebung (Schema 2 i) unterschieden werden kann. Diese Liste von Beispielen ist keineswegs umfassend, sondern stellt nur einige der effizienten Methoden heraus, die in den unten beschriebenen Synthesen Anwendung fanden.

Während unserer Arbeiten mit Kohlenhydraten standen wir zahlreichen reizvollen Aufgaben gegenüber. In einigen Fällen konzentrierten sich unsere Bemühungen ausschließlich auf die Verwendung von Kohlenhydraten als Ausgangsverbindungen für Totalsynthesen von komplexen, nichtglycosidischen Naturstoffen (Schema 3). Hierbei wurden wir von vielen Forschern inspiriert, besonders aber von Stephen Hanessian, dessen Pionierarbeiten auf diesem Gebiet anregend und beispielhaft sind.

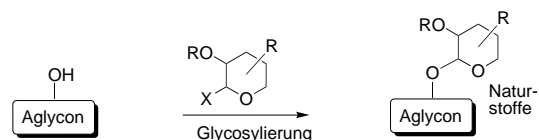


Schema 3. Kohlenhydrate als Ausgangsverbindungen für die Synthese komplexer Moleküle.

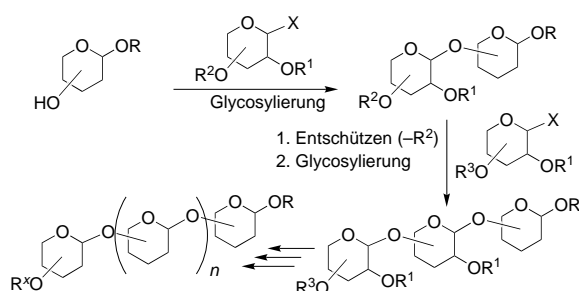
Weitere Herausforderungen waren schwierige Glycosylierungen, für die neue Synthesemethoden oder -strategien entwickelt werden mussten (Schema 4). Die Ziele unserer Forschungen reichten von der Verknüpfung einer einzigen Kohlenhydrat-Einheit mit dem Aglycon eines Naturstoffs (Schema 5) bis zur Synthese eines komplizierten, natürlich vorkommenden Kohlenhydrats aus einfachen Bausteinen und Monosacchariden (Schema 6). In manchen Fällen war es erforderlich, seltene oder schwer zugängliche Kohlenhydrate, die in größere Moleküle eingebaut werden sollten, effizient herzustellen (Schema 7). Außerdem untersuchten wir spezielle Kohlenhydrate und aus Kohlenhydrat-Templaten syntheti-



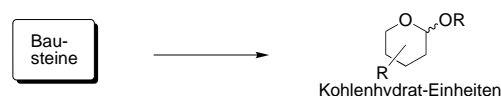
Schema 4. Neue Synthesemethoden in der Kohlenhydratchemie.



Schema 5. Glycosylierungen von Aglyconen unter Bildung von Naturstoffen.

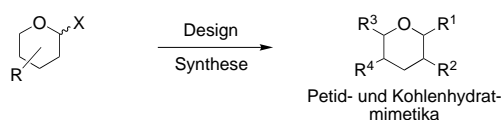


Schema 6. Synthese komplexer Oligosaccharide aus einfachen Bausteinen und Monosacchariden.



Schema 7. Neue Methoden für den Aufbau von Kohlenhydrat-Einheiten.

sierte Verbindungen (Schema 8). Bei allen unseren Arbeiten strebten wir letztlich nach neuen Erkenntnissen zur Chemie und Biologie dieser Verbindungsklasse. Im Folgenden schildern wir unsere Abenteuer in der Kohlenhydratforschung, wobei wir auf die Verfahren und Methoden näher eingehen, die neu entwickelt wurden und schließlich die biochemischen Studien erleichterten.



Schema 8. Design und Synthese von Peptid- und Kohlenhydratmimetika.

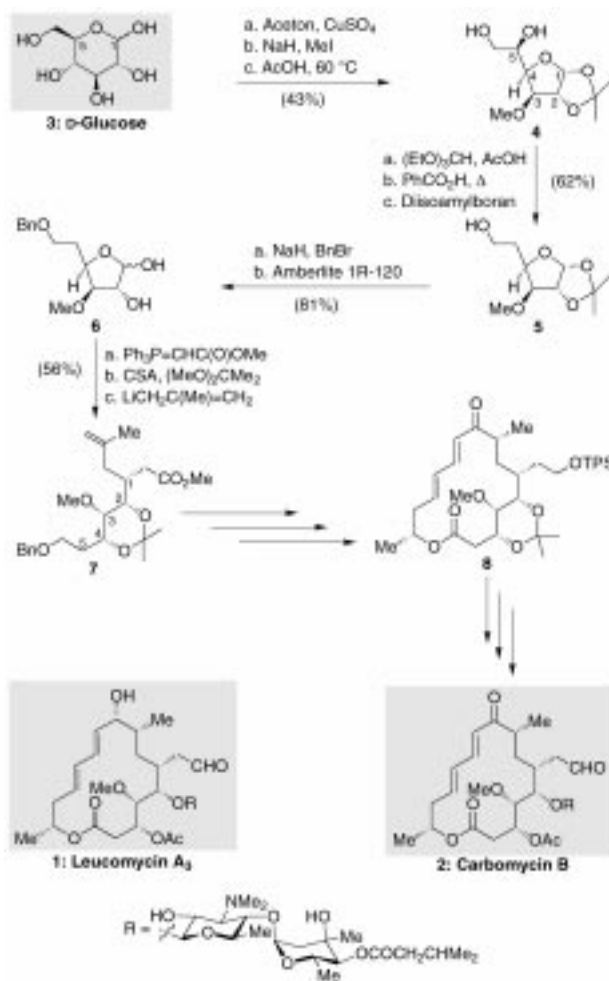
2. Kohlenhydrate als Ausgangsverbindungen in Totalsynthesen

Wegen ihrer funktionellen und stereochemischen Komplexität sind Kohlenhydrate ausgezeichnete Ausgangsverbindungen in Totalsynthesen. Dies wurde bereits vor Jahrzehnten erkannt und geht keineswegs auf uns zurück. Gleichwohl

demonstrieren die nachfolgend diskutierten Beispiele aus unserer Arbeitsgruppe anschaulich das vorteilhafte Konzept des „chiralen Pools“ der Kohlenhydrate als wertvolle Quelle diverser Bausteine für organische Synthesen. Angesichts der Erneuerbarkeit dieser Quelle werden in der Zukunft Kohlenhydrate in der Synthese gewiss immer mehr an Bedeutung gewinnen. Die meistens bekannte Konfiguration, der oft geringe Preis und die bisher erzielten Ergebnisse sprechen für ihre Verwendung als Edukte für Synthesen. Ihr Nutzen wächst mit der Fähigkeit von Synthesechemikern, sie in neue Verbindungen umzuwandeln, die oft, wenn überhaupt, wenig Ähnlichkeit mit der Originalstruktur aufweisen. Phantasievolle Methoden für solche Umwandlungen sind das Merkmal eleganter Synthesen mit Kohlenhydraten als Ausgangsverbindungen. Die folgenden Beispiele werden in chronologischer Reihenfolge vorgestellt.

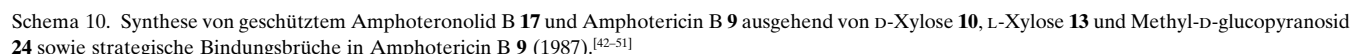
2.1. Leucomycin A₃ und Carbomycin B

Leucomycin A₃ **1** und Carbomycin B **2** sind zwei medizinisch wichtige 16-gliedrige Makrolid-Antibiotika. Ihre Semisynthese aus D-Glucose **3**, die bereits drei der erforderlichen Stereozentren mit der richtigen Konfiguration enthält, beschrieben wir 1981 (Schema 9).^[36–40] Hierbei wurde D-Glucose

Schema 9. Semisynthese von Leucomycin A₃ **1** und Carbomycin B **2** ausgehend von D-Glucose **3** (1981).^[36–40]

Abbaureaktionen aus dem Naturstoff **1** zugänglich war. Unsere Arbeit war abgeschlossen, als wir **8** in eine Verbindung überführen konnten, aus der Tatsuta et al. bereits Leucomycin A₃ **1** hergestellt hatten.^[41]

Amphotericin B **9** (Schema 10) ist ein klinisch angewandtes Antimykotikum, das aus *Streptomyces nodosus* isoliert wurde. Die Synthese von **9** und seinem Aglycon Amphoteronolid B (entspricht Struktur **17** ohne Schutzgruppen) war unsere



zweite Synthese ausgehend von Kohlenhydratbausteinen.^[42–51] Die Retrosynthese dieses Polyen-Makrolids sprach dafür, dass die Abschnitte C1–C6 und C8–C13 in Amphoterin B aus den D- und L-Enantiomeren der Xylose aufgebaut werden können. D-Xylose **10** wurde in das 1,2-Monoacetonid überführt, das, nachdem die primäre Hydroxygruppe selektiv silyliert worden war, zu **11** desoxygeniert wurde. Sieben weitere Reaktionsschritte führten zum C1–C6-Fragment **12**, dessen Konfiguration einfach in das Kupplungsprodukt **16** und in die Zielverbindung **17** übertragen werden konnte. Aus der L-Xylose **13** wurde nach der gleichen Reaktionssequenz **14** hergestellt, das in zehn Reaktionsschritten in das C8–C13-Ketophosphonat **15** umgewandelt wurde. Die Kupplung von **12** und **15** zum C1–C13-Baustein **16** verlief sehr effizient, und **16** wurde in weiteren Reaktionsschritten in **17** überführt.

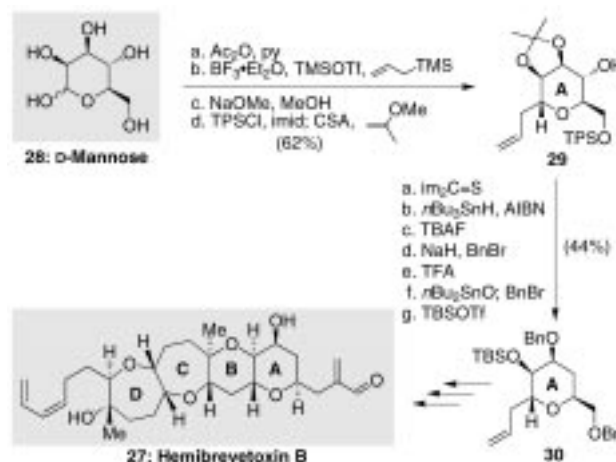
Nach der erfolgreichen Synthese der geschützten Form des Aglycons, **17**, konnte die weitere Umsetzung zu Amphotericin B in Angriff genommen werden. Schon bei der Syntheseplanung war zu erkennen, dass auf der Stufe der Glycosylierung Probleme auftreten würden, da das Aglycon und die Zielverbindung instabil sind, im Zuckerrest ein basisches Stickstoffatom vorkommt und eine β -cis-1,2-Glycosidbindung geknüpft werden muss. Nach systematischen, aber erfolglosen Glycosylierungsversuchen wurde letztlich ein indirekter Weg eingeschlagen, um das Kupplungsprodukt mit korrekt konfiguriertem anomeren C-Atom zu erhalten. Dazu wurde, wie in Schema 10 gezeigt, **17** mit dem Trichloracetimidat **18** in Gegenwart von PPTS zum Glycosid **19** umgesetzt. In dem ausgehend von Methyl-D-glucopyranosid **24** synthetisierten Monosaccharid **18** weist das mit einer Acetylgruppe substituierte C2-Atom nicht die in der Zielverbindung erforderliche, sondern die entgegengesetzte Konfiguration auf. Dadurch ließ sich die Konfiguration am anomeren C-Atom steuern. Allerdings musste die Konfiguration an C2 nach der Glycosylierung invertiert werden. Dies gelang problemlos durch eine Swern-Oxidation und die anschließende Reduktion mit NaBH₄, wobei das C2-Anomer in 80 % Gesamtausbeute erhalten wurde.

Weitere Reaktionen, darunter die Reduktion der Azidgruppe und die Abspaltung der Schutzgruppen, führten in hoher Gesamtausbeute glatt zu Amphotericin B **9**. Während dieser Totalsynthese wurden an **9** verschiedene Abbaureaktionen durchgeführt, einerseits um nach der Abspaltung des Zuckerrests das Aglycon mit dem synthetisierten Gegenstück spektroskopisch vergleichen zu können, andererseits um die Mengen der vorgeschrittenen Zwischenverbindungen zu erhöhen. Hierbei wurde eine neues oxidatives Verfahren für die Glycosidspaltung in Amphotericin B entwickelt, mit dem unter Verwendung von NBS und CaCO₃ das Enon **21** und das Lactol **23** hergestellt werden konnten.

2.3. Hemibrevetoxin B

Die Brevetoxine gehören zu den bekanntesten marinen Toxinen. Sie wurden im vergifteten Wasser der „Roten Flut“ nachgewiesen und verursachten massives Fischsterben, Vergiftungen von Weichtieren – und gelegentlich von Menschen.

Diese von dem Dinoflagellaten-Stamm *Gymnodinium breve* DAVIS produzierten Naturstoffe wirken als Neurotoxine, indem sie die Natriumkanäle aktivieren und zu einer neuronalen Dauerreizung führen. Während der Arbeiten zu Totalsynthesen von Brevetoxinen wurden neue Synthesetechniken entwickelt, die bei der Totalsynthese von Hemibrevetoxin B angewandt wurden.^[52, 53] Die Retrosynthese von Hemibrevetoxin B **27** (Schema 11), dessen Molekül ungefähr

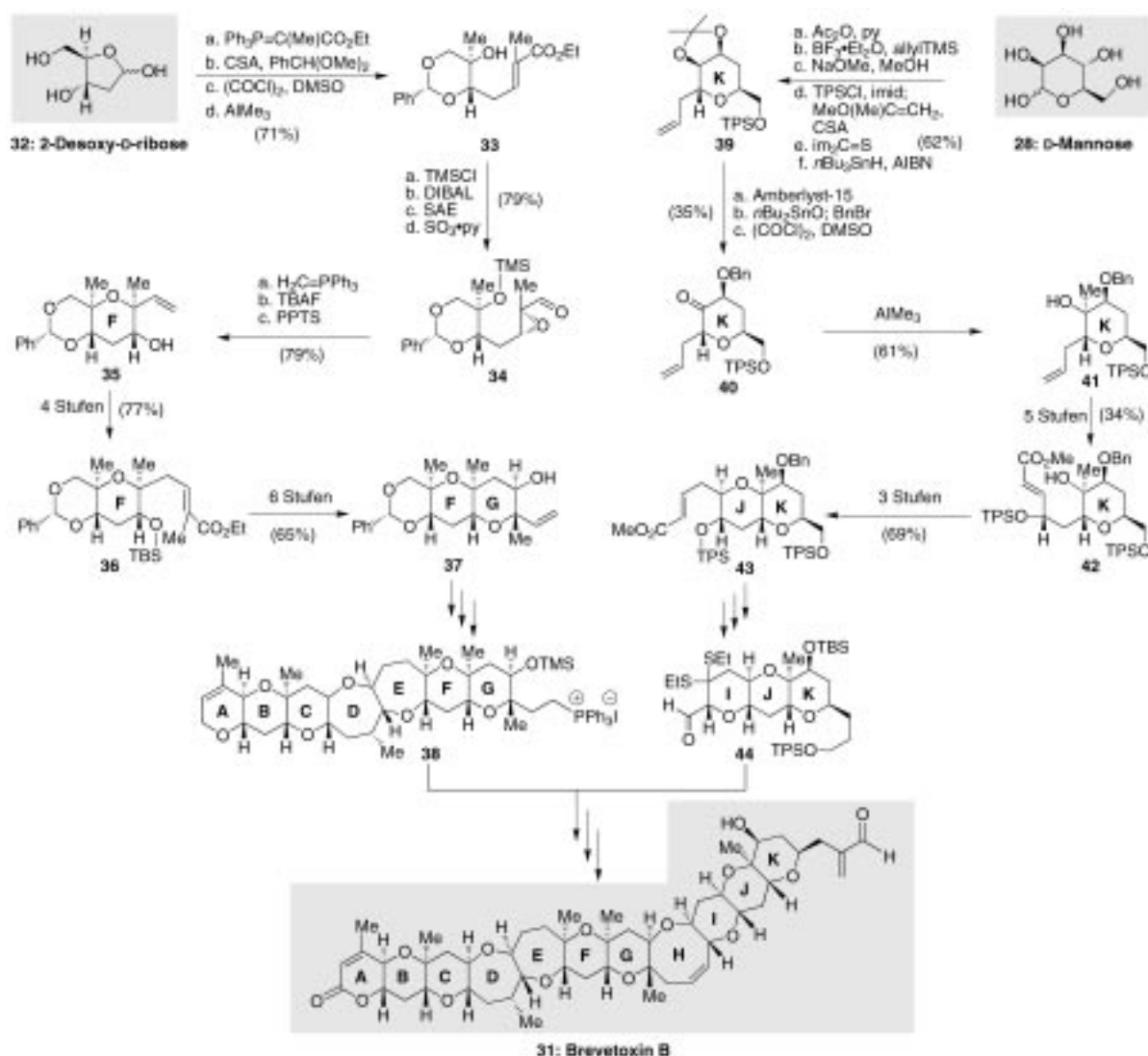


Schema 11. Synthese von Hemibrevetoxin B **27** ausgehend von D-Mannose **28** (1992).^[52, 53]

halb so groß ist wie das von Brevetoxin A oder B (daher „Hemi“), ergab, dass drei Stereozentren im Ring A mit der Konfiguration der D-Mannose **28** übereinstimmten. Daraufhin wurde D-Mannose **28** peracetyliert und mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von BF₃·Et₂O und TMSOTf C-glycosyliert, wobei das α - und β -Anomer im Verhältnis 7:1 entstanden. Das resultierende Produkt wurde desacetyliert, an der primären Hydroxygruppe selektiv silyliert und in das 2,3-Acetonid **29** überführt. Der Aufbau der linear angeordneten Tetrahydropyransysteme aus **29** erfolgte durch regio- und stereoselektive Ringschluss/-öffnungsreaktionen an Epoxiden. Die Synthese verlief erfolgreich, und so wurde Hemibrevetoxin B **27** 1992 als erster Vertreter der Brevetoxine in einem Labor hergestellt.

2.4. Brevetoxin B

Brevetoxin B **31** (Schema 12) war der erste Vertreter dieser Klasse mariner Naturstoffe, dessen Struktur aufgeklärt wurde. Sein polycyclisches Gerüst mit 23 Stereozentren besteht aus elf Ringen (acht Sechsringe, zwei Siebenringe und ein Achtring), die alle *trans*-verknüpft sind. Kohlenhydrate waren ausgezeichnete Ausgangsverbindungen für den Aufbau der Tetrahydropyranringe in Brevetoxinen, da mehrere richtig konfigurierte Stereozentren, besonders die den Sauerstoffatomen benachbarten, gleichzeitig eingeführt werden konnten. Die Zahl der verwendeten Kohlenhydrat-Einheiten war abhängig von der erfolgreichen Kupplung der Zwischenverbindungen, die in konvergenter oder manchmal in linearer Weise erfolgte. In den Voruntersuchungen, in denen neue Synthesemethoden und Kupplungsstrategien getestet wurden, wurden aus Kohlenhydraten viele Modellsysteme und mehre-



Schema 12. Synthese von Brevetoxin B **31** ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose **32** und D-Mannose **28** (1995).^[54-67]

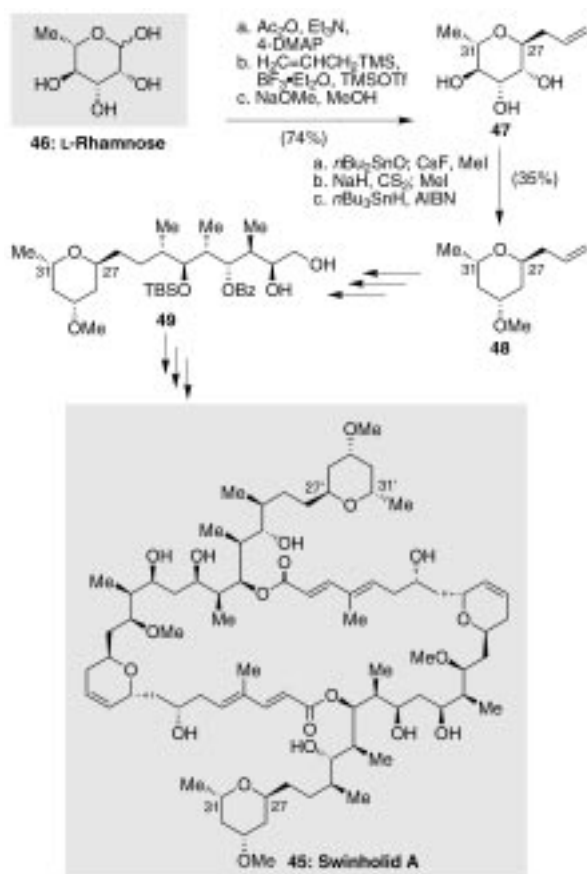
re Tetrahydropyranssysteme hergestellt. In der letztlich erfolgreichen linearen Synthese von Brevetoxin B^[54-67] wurden für den Aufbau der Tetrahydropyranringe F und K Kohlenhydrate verwendet.

Aus 2-Desoxy-D-ribose **32** wurde der Ring F aufgebaut (Schema 12). Dazu wurde **32** mit (Ethoxycarbonyl-ethyliden)triphenylphosphoran umgesetzt und anschließend in das Benzylidenacetal umgewandelt. Eine Swern-Oxidation der verbleibenden Hydroxygruppe lieferte die entsprechende Carbonylverbindung, die mit Hilfe von AlMe_3 methyliert wurde. Die Reaktionssequenz aus Silylierung der tertiären Hydroxygruppe, DIBAL-Reduktion, asymmetrischer Epoxidierung nach Sharpless, Oxidation mit $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$, Olefinierung und PPTS-katalysierter Epoxidringöffnung/Cyclisierung führte in 44 % Gesamtausbeute zum Tetrahydropyran-Derivat **35**. Über **36** konnte nach zehn Reaktionsschritten das FG-Segment **37** in 50 % Gesamtausbeute erhalten werden, das nach weiteren Kupplungsreaktionen in die Zielverbindung **31** eingebaut wurde. In Schema 12 ist auch die Umwandlung von D-Mannose **28** in die K-Ringvorstufe **39** gezeigt, die durch die Spaltung des Acetonidrings mit Amberlyst-15, die Zinnace-

tal-vermittelte Monobenzilylierung, eine Swern-Oxidation und die Methylierung mit AlMe_3 mit 13 % Gesamtausbeute in den tertiären Alkohol **41** überführt wurde. In acht weiteren Schritten mit insgesamt 23 % Ausbeute wurde das JK-Segment **43** erhalten. Die Totalsynthese von Brevetoxin B **31** wurde 1995 erfolgreich abgeschlossen.

2.5. Swinholid A

Swinholid A **45** (Schema 13), ein aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* isolierter Naturstoff, hat beeindruckende biologische Eigenschaften; es ist fungizid und cytotoxisch gegenüber einer Reihe von Tumorzellen. Seine Struktur zeichnet sich durch einen C_2 -symmetrischen, 44-gliedrigen Makrolidring, zwei konjugierte Dien-Einheiten, zwei di- und zwei trisubstituierte Tetrahydropyranringe sowie 30 Stereozentren aus. Nach der Retrosynthese war zu erkennen, dass das C27–C32-Segment dieses komplexen Makrolids aus L-Rhamnose **46** aufgebaut werden kann, in der bereits die richtige Konfiguration der späteren Zentren C27, C29 und



Schema 13. Synthese von Swinholid A **45** ausgehend von L-Rhamnose **46** (1995).^[68–71]

C31 vorlag.^[68–71] Deshalb wurde L-Rhamnose **46** zunächst peracetyliert, mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von TMSOTf und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ C-glycosyliert und anschließend desacetyliert, wobei ausschließlich das gewünschte α -Glycosid **47** erhalten wurde. Die regioselektive Zinnacetal-vermittelte Blockierung der C3-Hydroxygruppe als Methyl ether und die folgende Barton-McCombie-Desoxygenierung führten zum Olefin **48**. Nach zahlreichen weiteren Reaktionen an diesem C27–C32-Segment konnten wir 1995 unsere Total-synthese von Swinholid A **45** erfolgreich beenden.

2.6. Brevetoxin A

Brevetoxin A **50** (Schema 14) ist das wirksamste Neurotoxin der Brevetoxin-Familie. Die große Herausforderung für den Synthesechemiker beruht auf der komplexen Struktur mit 22 Stereozentren und zehn kondensierten Cyclen, wobei alle Ringgrößen vom Fünf- bis zum Neunring vorkommen. Nach der Retrosynthese bot sich D-Glucose mit vier „richtigen“ Stereozentren zum Aufbau des Ringsystems BCD an. Wie bei den anderen Brevetoxinen diente D-Mannose als Ausgangsverbindung für den Tetrahydropyranring J. Zunächst wurde D-Glucose **3** in sein 1,2;5,6-Bisacetonid umgewandelt und an C3 desoxygeniert. Die selektive Spaltung des 5,6-Acetonids mit H_5IO_6 ergab den Aldehyd **51**. Die Addition von MeMgBr und eine nachfolgende Swern-Oxidation führten zum Me-

thylketon, das sich mit Allylmagnesiumbromid in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ stereoselektiv zum tertiären Alkohol umsetzen ließ. Nach der Spaltung des 1,2-Acetonids mit $\text{EtSH}/\text{ZnCl}_2$, einer Dibenzilylierung, I_2 -vermittelten Hemiacetalisierung, Olefinierung und schließlich einem CSA-katalysierten Ringschluss konnte das C-Ring-Derivat **53** in 34% Gesamtausbeute (ausgehend von **51**) isoliert werden. Im weiteren Syntheseverlauf erhielt man nacheinander **54** und **55**.

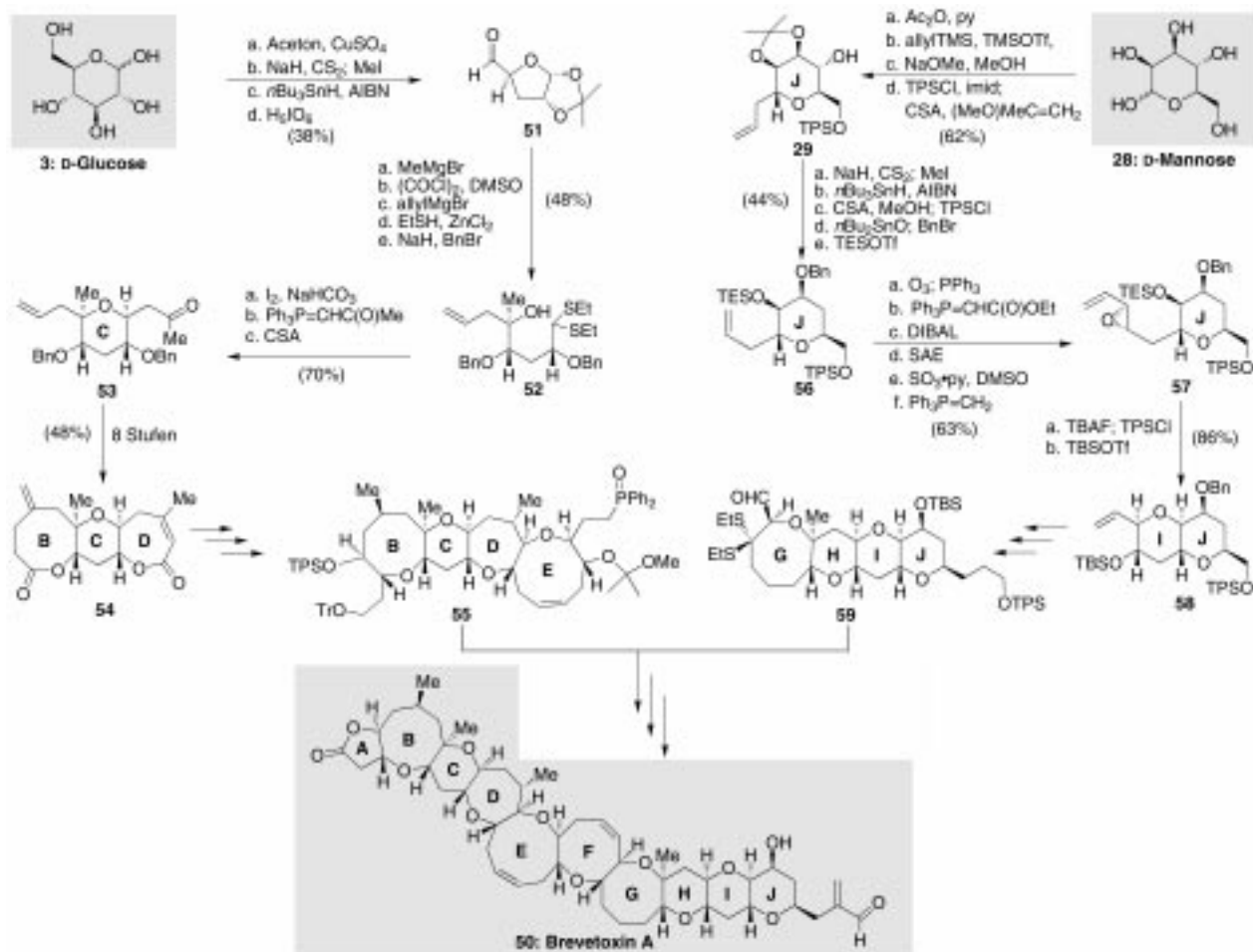
D-Mannose **28** wurde ähnlich der in Schema 11 und 12 angegebenen Weise in neun Reaktionsschritten mit 27% Gesamtausbeute in das J-Ring-Derivat **56** überführt (Schema 14). Zahlreiche weitere Reaktionsschritte waren notwendig, um aus **56** das IJ-Segment **58** und schließlich **59** zu erhalten. Die Kupplung von **59** mit **55** verlief glatt, und die weitere Umsetzung des Kupplungsprodukts, bei der die Dithioketalcyclisierungs-Strategie angewandt wurde, lieferte Brevetoxin A **50**.^[72–79]

Bevor wir die Diskussion auf die Totalsynthesen der Naturstoffe ausdehnen, die komplexe Oligosaccharide enthalten, ist es vielleicht hilfreich, wenn wir zuerst auf einige neue Synthesemethoden, die zur Herstellung dieser Naturstoffe entwickelt wurden, näher eingehen.

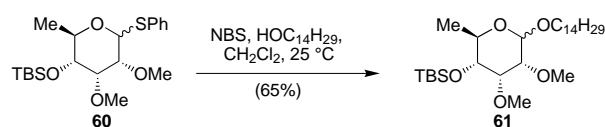
3. Neue Synthesemethoden in der Kohlenhydratchemie

In den Jahren unserer Forschungstätigkeit in der Kohlenhydratchemie standen wir unzähligen Herausforderungen gegenüber und hatten Gelegenheit, neue Synthesemethoden und -strategien zu entwickeln, die sowohl für die Herstellung von Kohlenhydrat-Templaten als auch für die allgemeine organische Synthese sehr nützlich sind. Zu nennen sind beispielsweise Synthesen von aktivierten Glycosyldonoren, neuartige Glycosylierungen, neue Methoden für die C-Glycosylierung und für die Bildung von 2-Desoxyglycosiden, 1,1'-Disacchariden und Orthoestern, neue Strategien für Festphasensynthesen von Oligosacchariden sowie Verfahren zum Aufbau von Aminosukcern und ihren Derivaten. Im Folgenden wollen wir diese Entwicklungen in chronologischer Reihenfolge unter dem Aspekt des Nutzens für die gesamte organische Synthese erörtern.

Da wir die leichte Verfügbarkeit, die relativ große Stabilität und das Potential von Thioglycosiden als Glycosyldonoren kannten,^[80] suchten wir nach einer Aktivierungsmethode für diese Verbindungen, bei der keine Metalle erforderlich sind (bei Ferriers ursprünglicher Methode erfolgte die Aktivierung mit Quecksilbersalzen^[16a]). Hanessian et al. beschrieben die Synthese von α - und β -Methylglycosiden (Solvolysen in Methanol/Acetonitril 1:1 unter Rückfluss), bei der die Aktivierung eines 2-Pyridylthioglycosids durch N-Bromsuccinimid (NBS) erfolgte.^[16f] Wir gingen von Phenylthioglycosiden aus und fanden eine milde, allgemein und einfach anwendbare Methode zur Synthese von O-Glycosiden aus Phenylthioglycosiden unter Verwendung von NBS als Aktivator.^[16b] In Schema 15 ist die Reaktion des Phenylthioglycosids **60** mit einem linearen Alkohol in Gegenwart von NBS zum O-Glycosid **61** ($\alpha:\beta \approx 5:1$) gezeigt (CH_2Cl_2 , 25 °C, 65%



Schema 14. Synthese von Brevetoxin A **50** ausgehend von D-Mannose **28** und D-Glucose **3** (1998).^[72–79]



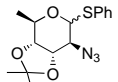

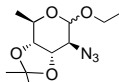
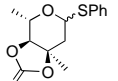

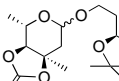
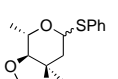
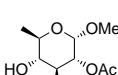
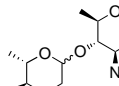
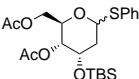

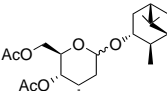
Schema 15. NBS-vermittelte Synthese von O-Glycosiden wie **61** aus Phenylthioglycosiden wie **60** (1983).^[16b,80]

Ausbeute). Ausgewählte Beispiele für diese Reaktion sind in Tabelle 1 aufgeführt.

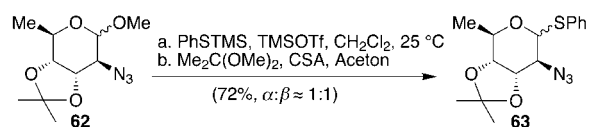
Unsere 1983 veröffentlichte Arbeit^[16b] über die erste praktisch nutzbare Glycosylierungsmethode mit Hilfe von Thioglycosiden unter Verwendung eines elektrophilen Reagens (hier NBS) zog eine Reihe nützlicher Modifizierungen nach sich, so die Verwendung von DMTST (z.B. Garegg et al., 1986),^[16c] IDCP (z.B. van Boom et al., 1990)^[16d] and NIS/TfOH (z.B. van Boom et al., 1990).^[16e] In diesem Rahmen haben wir ferner eine Methode zur direkten Umwandlung von Methylglycosiden in Phenylthioglycoside entdeckt,^[9] bei der das Methylglycosid, z.B. **62** (Schema 16), mit PhSTMS und TMSOTf in CH₂Cl₂ bei 25 °C umgesetzt wird.

Mit dem Ziel, eine problemlose Oligosaccharid-Synthesemethode zu finden, befassten wir uns mit der Chemie der Glycosylfluoride, über deren ausgezeichnete Glycosylierungseigenschaften Mukaiyama et al. bereits berichtet hatten.^[7]

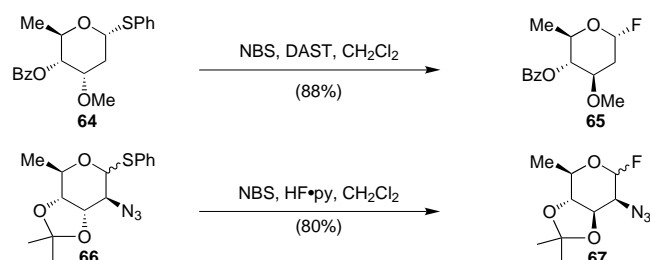
Tabelle 1. Beispiele NBS-vermittelter Synthesen von O-Glycosiden aus Phenylthioglycosiden (1983).^[80]

Phenylthio- glycosid	Alkohol	O-Glycosid	Solvens	Ausb. [%]	$\alpha:\beta$
			CH_2Cl_2	78	1:1
			MeCN	75	3:1
			MeCN	72	1:1
			CH_2Cl_2	72	9:1
			CH_2Cl_2	82	2:1

Diese Eigenschaften der Glycosylfluoride und die neu entdeckte Möglichkeit, sie aus Phenylthioglycosiden mit Hilfe von NBS/DAST oder NBS/HF·py herzustellen (**64**→**65** und **66**→**67**, Schema 17 und Tabelle 2), verbanden wir in dem



Schema 16. Synthese von Phenylthioglycosiden wie **63** aus Methylglycosiden wie **62** (1982).^[9]



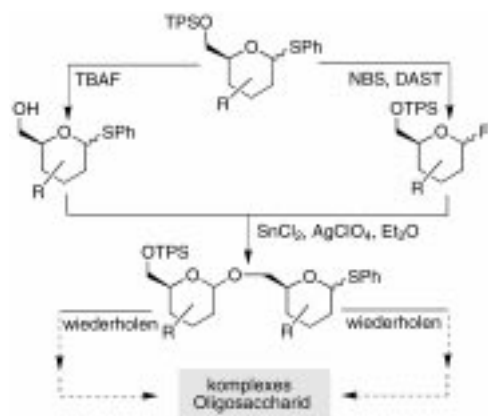
Schema 17. Bildung von Glycosylfluoriden aus Phenylthioglycosiden (1984).^[9]

Tabelle 2. Synthesen von Glycosylfluoriden aus Phenylthioglycosiden (1984).^{[a][9]}

Phenylthioglycosid	Glycosylfluorid	Methode	Ausb. [%]	α:β
		A	82	5:1
		B	74	5:1
		A	75	1:2
		A	91	
		B	80	
		A	70	

[a] Methode A: DAST/NBS; Methode B: NBS/HF·py.

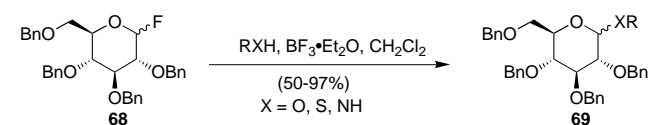
„Zweistufen-Aktivierungsverfahren“, das wir für die Synthese komplexer Oligosaccharide entwickelten.^[9] In diesem sich wiederholenden Prozess werden die unterschiedlichen Reaktivitäten von Glycosylfluoriden, Phenylthioglycosiden und Silylethern genutzt, um Oligosaccharide aufzubauen (Schema 18). Ein Monosaccharid mit einer Phenylsulfanyl-



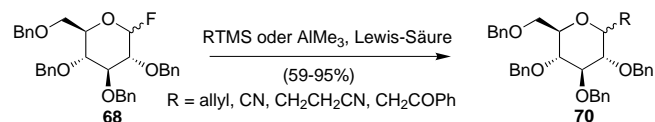
Schema 18. Sich wiederholende Reaktionsschritte im „Zweistufen-Aktivierungsverfahren“ für die Herstellung von Oligosacchariden (1984).^[9]

gruppe an C1 und einer relativ stabilen Silylethergruppe (z. B. TPS) an C6 wird einerseits (mit NBS/DAST) in das entsprechende Glycosylfluorid, andererseits (mit TBAF) in den primären Alkohol umgewandelt. Die Kupplung dieser beiden Produkte mit $\text{SnCl}_2/\text{AgClO}_4$ liefert ein Disaccharid mit einer Phenylsulfanyl- und einer Silylethergruppe. Die Wiederholung des Prozesses mit diesem Disaccharid führt zu einem Donor/Acceptor-Paar, das zu einem Tetrasaccharid gekuppelt werden kann. Dieser Prozess lässt sich beliebig oft fortsetzen. Einige Beispiele von Oligosaccharidsynthesen, bei denen diese Methode angewandt wurde, werden in den folgenden Abschnitten noch vorgestellt.

Die weitere Erforschung der Glycosylfluoride führte zu effizienten Methoden für O-, N-, S-^[11] und C-Glycosylierungen^[81] (Schema 19 und 20 sowie Tabelle 3 und 4). Die Suche



Schema 19. Synthese von N-, O- und S-Glycosiden aus Glycosylfluoriden (1984).^[11]



Schema 20. Synthese von C-Glycosiden aus Glycosylfluoriden (1984).^[81]

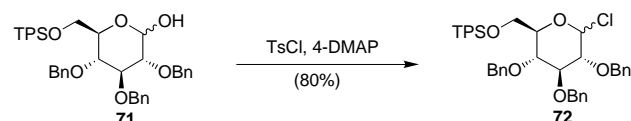
Tabelle 3. Synthesen von N-, O- und S-Glycosiden aus dem Glycosylfluorid **68** (1984).^[11]

Reagentien, Temperatur	Produkt	Ausb. [%]	α:β
MeCO_2H , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C		97	3:2
$\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NBn}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C		76	10:1
PhNH_2 , AlMe_3 , CH_2Cl_2 , 25°C		65	1:1
Morpholin, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 25°C		90	1:10

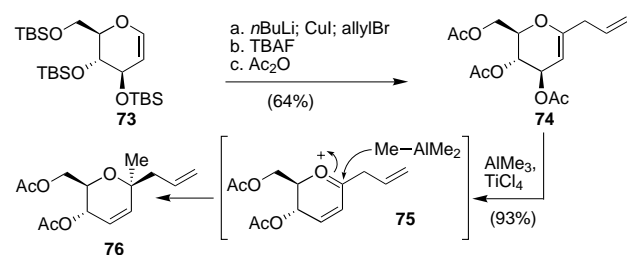
nach Möglichkeiten zur Herstellung von Glycosylhalogeniden führte zu einer neuen Synthesemethode für Glycosylchloride, wobei Lactole in Gegenwart von 4-DMAP mit Tosylchlorid umgesetzt werden (Schema 21).^[82] Während der Arbeiten zur Totalsynthese von Brevetoxin B **31** entwickelten wir eine allgemeine, stereospezifische Synthese von 1,1-Dialkylglycosiden.^[83] Als Beispiel hierzu ist in Schema 22 die Synthese von **76** aus dem Glycal **73** wiedergegeben. Der Trisilylether **73** wurde durch eine modifizierte Boeckman-Reaktion und den anschließenden Austausch der Schutzgruppen in das 1-allyl-

Tabelle 4. Synthesen von C-Glycosiden aus dem Glycosylfluorid **68** (1984).^[81]

Reagentien	Produkt	Ausb. [%]	$\alpha:\beta$
allylTMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C		95	> 20:1
AlMe_3 , Toluol, 0°C		95	> 20:1
AlMe_2CN , Toluol, 0°C		96	10:1
TMSCH_2CN , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 25°C		85	3:1



Schema 21. Bildung von Glycosylchloriden wie **72** aus Lactolen wie **71** (1984).^[82]



Schema 22. Stereoselektive Synthese von 1,1-Dialkylglycosiden wie **76** aus Glycalen wie **73** (1986).^[83]

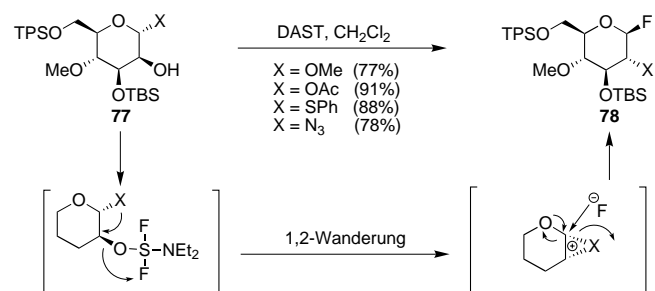
lierte Glycal **74** überführt (64% Gesamtausbeute). Die Alkylierung von **74** mit $\text{AlMe}_3/\text{TiCl}_4$ verlief stereospezifisch nach dem angegebenen Mechanismus über das Intermediat **75** unter Bildung der 1,1-dialkylierten Verbindung **76**. Weitere Beispiele sind in Tabelle 5 angegeben.

Während der Versuche, Ringsysteme zu funktionalisieren und Glycosylierungen stereokontrolliert durchzuführen, entdeckten wir eine stereospezifische Reaktion, die unter 1,2-Wanderung im Pyranosegerüst abläuft.^[84, 85] Wir behandelten

Tabelle 5. Synthese von 1,1-Dialkylglycosiden (1986).^[83]

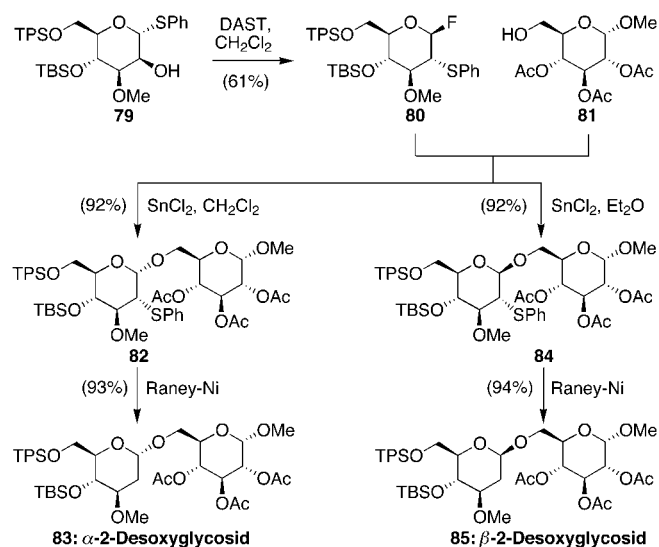
Reagens (R^2M)	Produkt		Ausb. [%]
	R^1	R^2	
AlMe_3	Me	Me	92
AlEt_3	Me	Et	82
TMSCN	Me	CN	82
$\text{TMS-C}\equiv\text{CMe}$	Me	$\text{C}\equiv\text{CMe}$	79
allylTMS	Me	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	75
Et_3SiH	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	92
AlMe_3	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	83

C1-substituierte 2-Hydroxy-Kohlenhydrate mit einem Überschuss an DAST in CH_2Cl_2 bei $0-45^\circ\text{C}$ und erhielten unter 1,2-Wanderung anomerer Substituenten wie Methoxy-, Acetoxy-, Phenylsulfanyl-, Azid-, Benzyloxy- und Zuckeroxygruppen das entsprechende C1-Fluorid (Schema 23). In



Schema 23. DAST-vermittelte 1,2-Wanderung in Kohlenhydraten (1986).^[84]

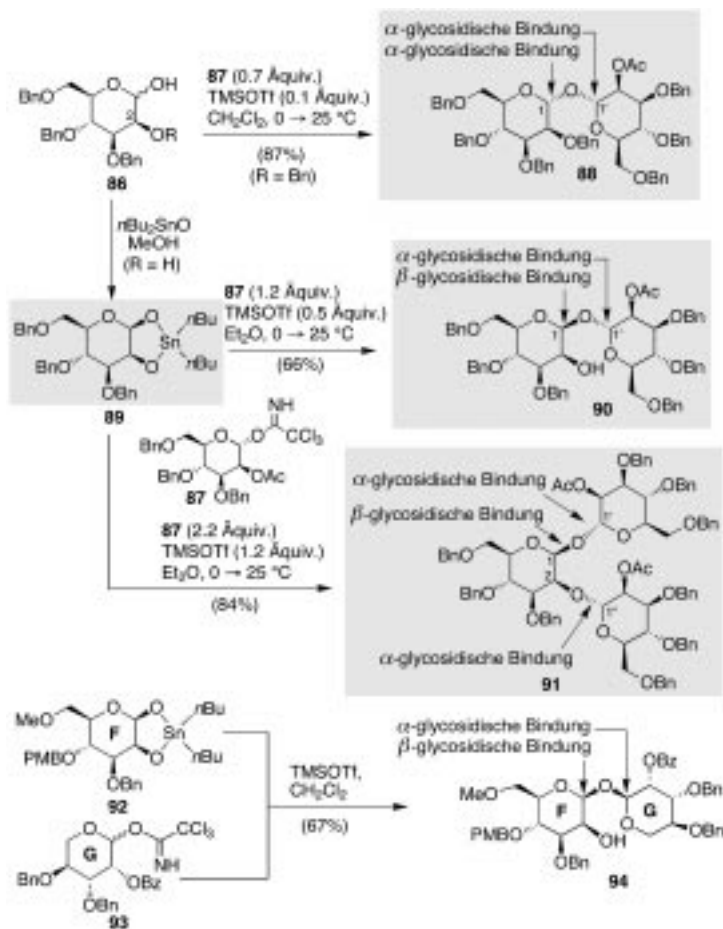
einem Schritt können dadurch nützliche funktionelle Gruppen an C2 und eine Fluoridgruppe an C1 eingeführt werden, wobei an beiden Zentren Inversion erfolgt. Diese Reaktion wurde oft angewandt, um das resultierende Glycosylfluorid in Kupplungsreaktionen mit Nucleophilen zu O-, N-, S- und C-Glycosiden umzusetzen. Der Einsatz einer guten Abgangsgruppe führt dabei zur Konfigurationsumkehr an C2, während durch die reduktive Abspaltung einer Phenylsulfanylgruppe an C2 2-Desoxyglycoside erhalten werden (Schema 24). Die



Schema 24. Stereokontrollierte Synthese von α - und β -2-Desoxyglycosiden aus 2-Hydroxyphenylthioglycosiden (1986).^[84]

Fluorierung des Thioglycosids **79** lieferte das Glycosylfluorid **80**, das mit einem Alkohol wie **81** in Diethylether in Gegenwart von $\text{SnCl}_2/\text{AgClO}_4$ glatt zum Disaccharid **84** reagierte. Die Behandlung von **84** mit Raney-Nickel führte zum 2-Desoxy- β -disaccharid **85**. Wurde im Kupplungsschritt CH_2Cl_2 statt Diethylether als Reaktionsmedium verwendet, erhielt man dagegen 2-Desoxy- α -disaccharide wie **83**. Somit können nach diesem Verfahren unter hoher Stereokontrolle entweder α - oder β -Glycoside synthetisiert werden.

1997, als wir uns mit der Totalsynthese der Antibiotika vom Everninomicin-Typ befassten, entwickelten wir eine Methode zur Herstellung von 1,1'-Disacchariden und 1,1';1'',2-Trisacchariden (Schema 25).^[86] Zu den größten Herausforderungen



Schema 25. Stereoselektive Synthese von 1,1'-Disacchariden und 1,1';1'',2-Trisacchariden nach der Zinnacetal-Methode (1997).^[86]

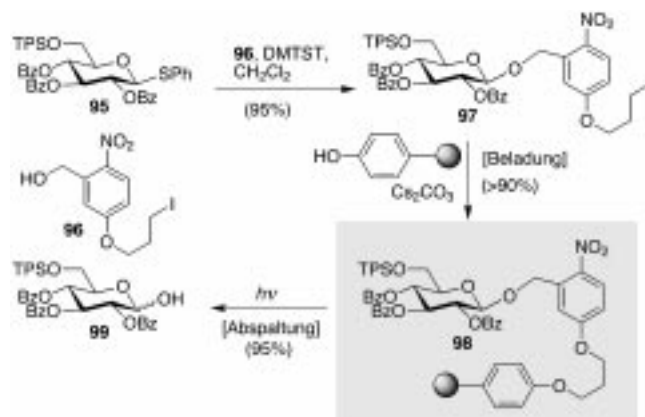
bei der Synthese der Everninomicin-Antibiotika zählt die 1,1'-Brücke, die die Ringe F und G in der Art eines β-Mannosids verbindet (siehe Struktur von Everninomicin 13,384-1 **344**, Schema 58). Diese Bindungsknüpfung muss an beiden anomeren Zentren stereokontrolliert verlaufen. Beispielsweise reagierte das Lactol **86** mit dem aktivierten Donor **87** in Gegenwart von TMSOTf zum unerwünschten Disaccharid **88** mit einer 1α,1'α-Bindung. Nachdem allerdings die Konfiguration am anomeren C-Atom in **86** durch die Umwandlung in das cyclische Stannan **89** fixiert worden war, führte dessen Reaktion mit dem Trichloracetimidat **87** in Gegenwart von TMSOTf zum gewünschten 1β,1'α-Disaccharid **90**. Ausgewählte Beispiele von Kupplungen zu Di- und Trisacchariden sind in Tabelle 6 aufgeführt. Wurde das Stannan **89** mit 2.2 Äquivalenten **87** umgesetzt, erhielt man das 1,1';1'',2-Trisaccharid **91**, in dem alle drei glycosidischen Bindungen stereoselektiv geknüpft wurden. Auch bei dem in Schema 25 gezeigten F,G-Ringsystem wurde diese Methode angewandt. Hierbei wurde das Stannan **92** mit dem Trichloracetimidat **93** in Gegenwart von TMSOTf unter Bildung des gewünschten

Tabelle 6. Synthesen von β-1,1'-Disacchariden und 1,1';1'',2-Trisacchariden (1997) (siehe Schema 25).^[86]

Äquiv. 89	Donor	<i>t</i> [h]	Disaccharid (Ausb. [%])	Trisaccharid (Ausb. [%])
1.5	BnO-CH ₂ -O-X	A 35	66	9
0.45	BnO-CH ₂ -O-X	A 72	–	–
1.5	BnO-CH ₂ -O-X	B 24	10	70
0.45	A : X = OC(NH)CCl ₃ B : X = F	B 24	–	84
1.5	BnO-CH ₂ -O-X	C 48	68	–
0.45	BnO-CH ₂ -O-X	C 96	22	47
1.5	BnO-CH ₂ -O-X	D 48	64	–
0.45	C : X = OC(NH)CCl ₃ D : X = F	D 72	23	32
1.5	Ph-CH ₂ -O-X	E 72	57	22
0.45	Ph-CH ₂ -O-X	E 72	58	14
1.5	Ph-CH ₂ -O-X	F 0.5	59	5
0.45	E : X = OC(NH)CCl ₃ F : X = F	F 48	–	33
1.5	BnO-CH ₂ -O-X	G 0.5	72	8
1.5	BnO-CH ₂ -O-X	G 0.5	70	12
	G : X = OC(NH)CCl ₃			

Disaccharids **94** gekuppelt. Die Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1, die in Abschnitt 4.18 beschrieben wird, hat sich durch diese Reaktion erheblich vereinfacht.

Mit dem Aufkommen und dem Erfolg der kombinatorischen Chemie in der Arzneimittelforschung hat die Festphasenchemie große Bedeutung für die organische Synthese erlangt. Unter diesem Aspekt erschien die Entwicklung neuer Linker und Strategien für Festphasensynthesen von Oligosacchariden sehr reizvoll. In Schema 26 werden die Synthese

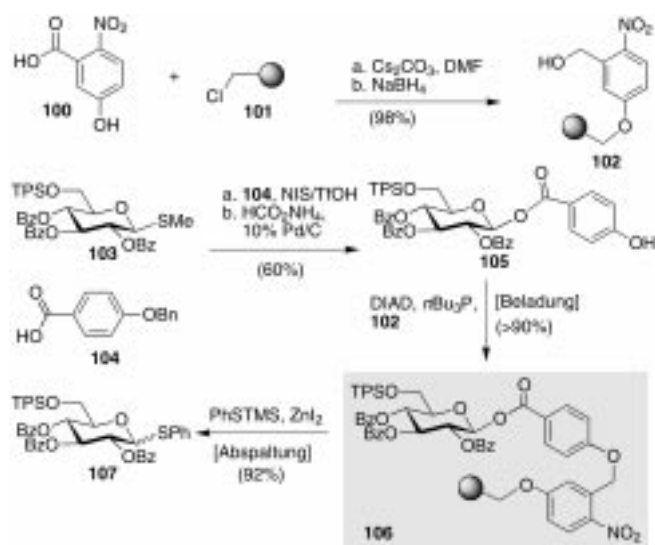


Schema 26. Synthese und Verwendung eines photolabilen Linkers für die Oligosaccharid-Synthese (1997).^[87]

und die Anwendung der ersten Generation photolabiler Linker für die Festphasensynthese von Oligosacchariden, die 1997 von unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurden, vorgestellt.^[87] Die Glycosylierung des 2-Nitrobenzylalkohols **96** mit dem Phenylthioglycosid **95** in Gegenwart von DMTST lieferte das β-Glycosid **97**, das anschließend unter Bildung des Konjugats **98** an das phenolische Polystyrolharz gebunden

wurde. Die Abspaltung des Kohlenhydratanteils vom Harz erfolgte durch Bestrahlung in THF bei 25 °C, wobei das Monosaccharid **99** in 95 % Ausbeute erhalten wurde. Diese Strategie wurde bei der Synthese des Oligosaccharids HPE erfolgreich angewandt, auf die in Abschnitt 4.14 näher eingegangen wird.

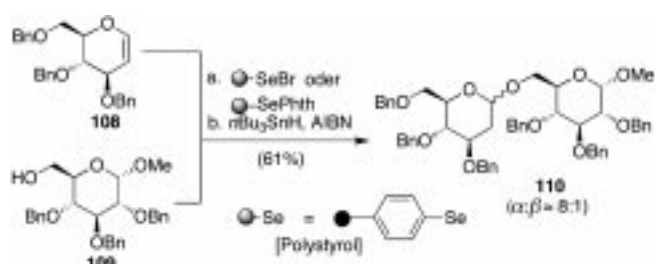
Trotz ihrer Effizienz ist diese Methode nicht vollkommen, da bei jeder Abspaltung vom Harz anomere Gemische entstehen und das Abspaltungsprodukt vor dem Einbau in die Oligosaccharidkette aktiviert werden muss. Diese Probleme konnten wir 1998 lösen, indem ein Spacer zwischen dem photolabilen Linker und dem anomeren C-Atom des direkt gebundenen Glycosids eingeführt wurde.^[88] Diese neue Strategie war hervorragend für den sukzessiven Aufbau von großen Oligosacchariden geeignet (Schema 27). Der β -Ester **105** war durch die Reaktion des Thioglycosids **103** mit **104** in



Schema 27. Die zweite Generation photolabiler Linker für die Festphasensynthese von Oligosacchariden (1998).^[88]

Gegenwart von NIS/TfOH und die nachfolgende Abspaltung der Benzylgruppe in 60 % Gesamtausbeute leicht zugänglich. Unter Mitsunobu-Bedingungen wurde **105** über die phenolische Hydroxygruppe an den festen Träger **102** gebunden. Die Abspaltung des Monosaccharids aus dem resultierenden Konjugat **106** gelang mit PhSTMS/ZnI₂, wobei das Thioglycosid **107** entstand, das direkt für eine Kupplungsreaktion zur Verfügung stand. Die Effizienz dieses Verfahrens wurde bei der Synthese eines Dodecasaccharids, über die wir in Abschnitt 5.3 noch berichten werden, unter Beweis gestellt.

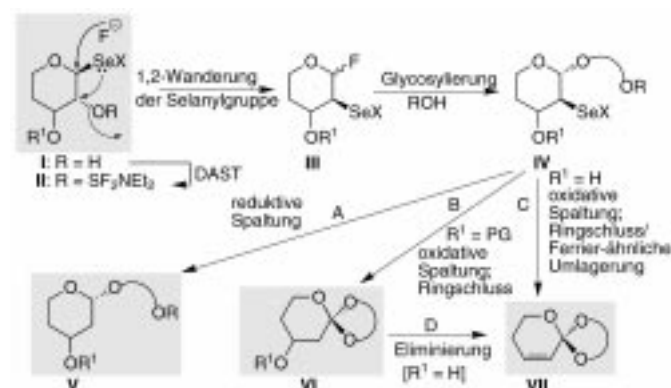
Ebenfalls 1998 entdeckten wir bei unseren Forschungen über polymergebundene Selenverbindungen für die organische Synthese, dass polymergebundenes Selenbromid und Selenphthalimid nützliche Reagentien für die Synthese von 2-Desoxyglycosiden sind (Schema 28).^[89] Die Umsetzung des Tribenzylglucals **108** mit dem Alkohol **109** an polymergebundenem Selenbromid und die anschließende reduktive Spaltung der resultierenden Se-C-Bindung durch *n*Bu₃SnH/AIBN führte in 61 % Ausbeute zum 2-Desoxyglycosid **110** mit einem α : β -Verhältnis von ca. 8:1. Unter Verwendung von



Schema 28. Die Anwendung von Harzen mit Organoselengruppen bei der Synthese von 2-Desoxyglycosiden (1998).^[89]

trägergebundenem Selenphthalimid in dieser Reaktionsfolge wurde das Disaccharid **110** als ca. 1:1-Gemisch der α : β -Anomere in 45 % Ausbeute erhalten.

Im Verlauf der Totalsynthese von Everninomicin entwickelten wir aufbauend auf der 1,2-Phenylselenyl-Wanderung in Kohlenhydraten und den polymergebundenen Selenreagentien eine allgemeine Synthesemethode für 2-Desoxyglycoside, Orthoester und allylsche Orthoester an fester und in flüssiger Phase, wobei eine 1,2-Wanderung einer Selenylgruppe eine zentrale Rolle spielt (Schema 29).^[90] Die Reaktion des leicht



Schema 29. Allgemeines Konzept für die stereoselektive Festphasensynthese von 2-Desoxyglycosiden **V**, Orthoestern **VI** und allylschen Orthoestern **VII** über eine 1,2-Wanderung einer Selenylgruppe (2000). X = Ph oder Polystyrol.^[90]

zugänglichen 2-Hydroxy-1-selenoglycosids **I** mit DAST verläuft unter stereospezifischer 1,2-Wanderung der Selenylgruppe und gleichzeitiger Fluorierung an C1 zu **III**. Diese reaktiven Donoren reagieren mit Hydroxyverbindungen in Gegenwart von Lewis-Säuren unter Beteiligung der Selenylgruppe zum gewünschten α -Glycosid **IV**, das auf verschiedene Weise weiter umgesetzt werden kann:

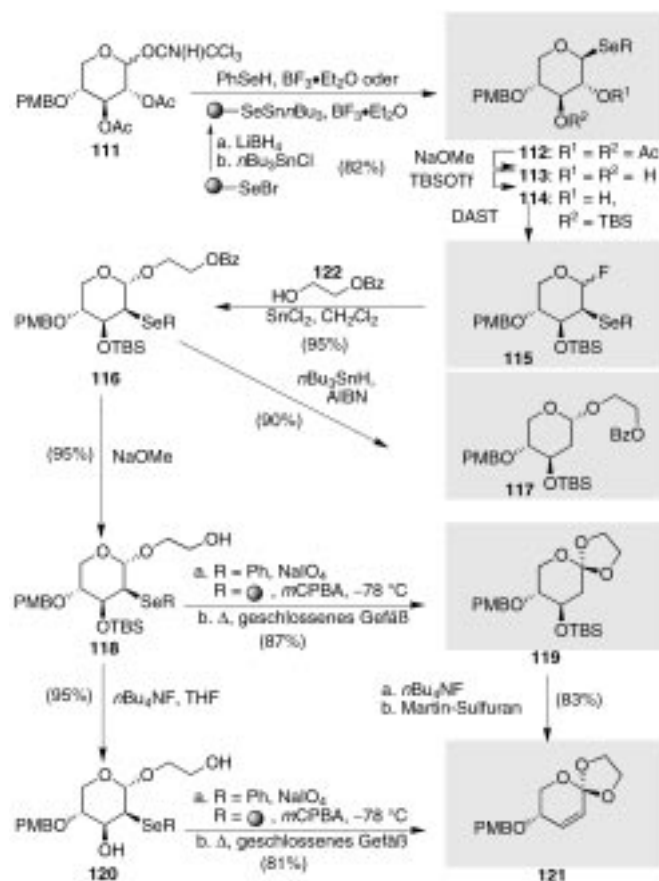
Weg A: Die radikalische Abspaltung der Selenylgruppe mit *n*Bu₃SnH liefert das 2-Desoxyglycosid **V**.

Weg B: Die Abspaltung der Schutzgruppe R, die anschließende Oxidation des Selen zu Selenoxid und die folgende thermische *syn*-Eliminierung mit gleichzeitiger Cyclisierung führt zum 2-Desoxyorthoester **VI**.

Weg C: Werden vor der Oxidation und dem Erhitzen beide Schutzgruppen (R und R') abgespalten, erhält man über eine Umlagerung vom Ferrier-Typ den 2,3-

Allylorthoester **VII**. **VII** ist auch durch Eliminierung der Hydroxygruppe in **VI** zugänglich (Weg D), wodurch beispielsweise die Konfigurationen der nach Weg B und C hergestellten Orthoester miteinander verglichen werden können.

In Schema 30 ist die Synthese des 2-Desoxyglycosids **117** und der Orthoester **119** und **121** sowohl in Lösung ($R = \text{Ph}$) als auch an fester Phase ($R = \bullet = \text{Polystyrol}$) wiedergegeben. Der 2-Phenylselenanyl-1-fluor-Donor **115** wurde durch die Umsetzung von **114** mit DAST über eine 1,2-Phenylselenanyl-



Schema 30. Synthesen von 2-Desoxyglycosiden und Orthoestern über eine 1,2-Wanderung einer Phenylselenanylgruppe (2000).^[90]

Wanderung erhalten. Die Kupplung mit dem Alkohol **122** in Gegenwart von SnCl_2 in CH_2Cl_2 führte selektiv zum α -Glycosid **116**, dessen Behandlung mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ unter radikalischer Spaltung der C-Se-Bindung das 2-Desoxyglycosid **117** lieferte. Wurde in **116** zunächst die Benzoylgruppe abgespalten und die Selenylgruppe oxidiert, konnte nach dem Erhitzen des erhaltenen Selenoxids der 2-Desoxyorthoester **119** in 87% Ausbeute isoliert werden. Weiterhin lieferte die Reaktionssequenz aus Abspaltung der Silylgruppe in **118**, Oxidation und Erhitzen des Selenoxids, bei der eine *syn*-Eliminierung mit Ringschluss und die Abspaltung der Hydroxygruppe an C3 erfolgte, den 2,3-Allylorthoester **121** in 81% Ausbeute. **119** konnte nach dem Abspalten der TBS-Schutzgruppe in einer Eliminierungsreaktion ebenfalls in **121** überführt werden. Diese Reaktionssequenz erwies sich bei

der Ermittlung der Konfiguration komplexer Orthoester als sehr nützlich.

Bei der entsprechenden Festphasensynthese sollte ein trägergebundenes, an der Luft stabiles Selenol eingesetzt werden. Dazu wurde ein mit Selenbromid beladenes Polystyrolharz ($\bullet\text{-SeBr}$)^[89] lithiiert (LiBH_4 , THF) und das erhaltene Harz ($\bullet\text{-SeLi}$) mit einem Überschuss an $n\text{Bu}_3\text{SnCl}$ umgesetzt. Das erhaltene farb- und geruchlose Harz ($\bullet\text{-SeSnBu}_3$) wurde rasch an der Luft filtriert und sofort in der Kupplungsreaktion eingesetzt. Nach einer Kupplung wurde das Harz (z. B. **118**, $R = \bullet$) mit *m*CPBA in CH_2Cl_2 bei -78°C umgesetzt, rasch filtriert und in einem verschlossenen Gefäß erhitzt, wobei der Orthoester **119** in 78% Ausbeute erhalten wurde. Das Diol **120** ($R = \bullet$) wurde auf die gleiche Weise in **121** umgewandelt. Die allgemeine, breite Anwendbarkeit dieser Festphasensynthesemethode für 2-Desoxyzucker, Orthoester und 2,3-Allylorthoester wurde mehrfach demonstriert (Tabelle 7 und 8).

Eine der neuesten Entwicklungen in unseren Laboratorien ist die IBX-vermittelte Einführung einer *N*-Arylaminogruppe in einen Allylalkohol (Schema 31).^[91] Beispiele dieser IBX-vermittelten Synthese von Aminozuckern sind in Schema 32 gezeigt. Die Methode wurde auch bei der Synthese von Vancosamin **133** erfolgreich angewandt (Schema 33).^[91] Hier erfolgte eine intermolekulare Nozaki-Kishi-Kupplung des Vinylidids **129** mit **130**, die zu einem 1:1-Gemisch von Alkoholen führte. Dieses Gemisch wurde mit dem Dess-Martin-Reagens oxidiert und anschließend unter Luche-Bedingungen reduziert, wobei das gewünschte Isomer erhalten wurde. Die Kondensation des Alkohols mit *p*-Methoxyphenylisocyanat in Gegenwart von DBU, gefolgt von einer generellen Deblockierung ($\text{HF} \cdot \text{py}$), der selektiven Oxidation der primären Hydroxygruppe (IBX) sowie der Blockierung der anomeren Hydroxygruppe (PMBOH , HCl(g)), lieferte **132**. Die kurze, stereokontrollierte Synthese von Vancosamin **133** wurde vollendet durch eine IBX-vermittelte Cyclisierung von **132**, eine CAN-vermittelte Deblockierung und eine basische Hydrolyse.

4. Total- und Partialsynthesen von Naturstoffen, die Mono- und Oligosaccharide enthalten

Bevor man ein ehrgeiziges Projekt wie die Total- und Partialsynthese von komplexen Oligosacchariden oder Naturstoffen mit Kohlenhydratgruppen in Angriff nimmt, müssen mehrere Entscheidungen sorgfältig getroffen werden. Zunächst muss der genaue Zeitpunkt festgelegt werden, zu dem der Kohlenhydratrest in das Molekül eingeführt werden soll, damit die günstigsten Voraussetzungen für die folgenden Reaktionsschritte geschaffen werden. Dann ist die Frage, welche Glycosylierungsmethode angewandt werden soll, zu klären. Dabei spielt oft die Kompatibilität zwischen großen Fragmenten, einzelnen Monosacchariden und verschiedenen Schutzgruppen eine große Rolle. Die dritte Entscheidung, manchmal die schwierigste, betrifft die Schutzgruppen. Hier sind sowohl eine umfassende Gesamtstrategie zu entwickeln als auch Probleme bei einzelnen, schwierigen Umwandlungen

Tabelle 7. Synthesen von 2-Phenylselenanylglycosiden und 2-Desoxyglycosiden in Lösung und an fester Phase (siehe Schema 30).^{[a][90]}

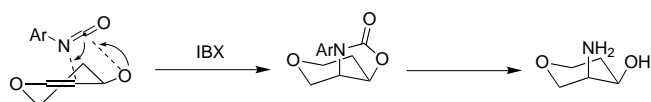
Donor	+	Acceptor	$\xrightarrow{\text{a. SnCl}_2, \text{Et}_2\text{O oder CH}_2\text{Cl}_2}$	Glycosid
Acceptoren				
Donoren ^[b]				
R = Ph (100%) R = ● (100%)		Y = SePh (95%) Y = Se-● (15%) insgesamt, >78% pro Schritt) ↓b.	Y = SePh (87%) Y = Se-● (15%) insgesamt, >69% pro Schritt) ↓b.	Y = SePh (71%) Y = Se-● (11%) insgesamt, >64% pro Schritt) ↓b.
R = Ph (100%) R = ● (100%)		Y = SePh (92%) Y = H (32% insgesamt, >80% pro Schritt) ↓b.	Y = SePh (86%) Y = H (18% insgesamt, >71% pro Schritt) ↓b.	Y = SePh (70%) Y = H (13% insgesamt, >66% pro Schritt) ↓b.
R = Ph (100%) R = ● (100%)		Y = SePh (94%) Y = Se-● (30% insgesamt, >78% pro Schritt) ↓b.	Y = SePh (85%) Y = Se-● (17%) insgesamt, >70% pro Schritt) ↓b.	Y = SePh (66%) Y = H (11% insgesamt, >65% pro Schritt) ↓b.

[a] Synthese der Glycoside: a) R = Ph: Acceptor (1.5 Äquiv.), SnCl₂ (1.5 Äquiv.), Et₂O, 0 °C, 3 h; R = Polystyrol: Acceptor (10.0 Äquiv.), SnCl₂ (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h; b) *n*Bu₃SnH, AIBN, Benzol, 80 °C, 1 h. ● = Polystyrol. [b] Die Donoren wurden durch DAST-induzierte 1,2-Wanderung aus den entsprechenden 2-Hydroxy-β-phenylselenanylglycosiden erhalten.

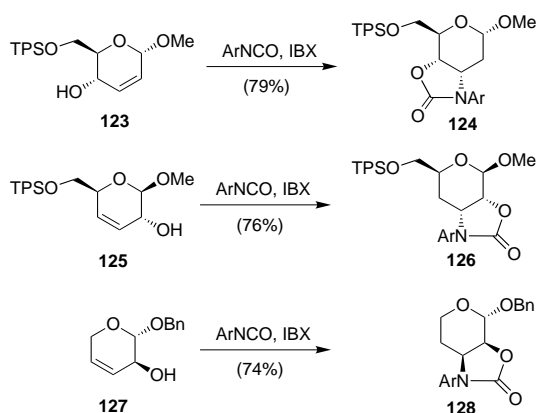
Tabelle 8. Synthesen von 2-Desoxyorthoestern und 2,3-Allylorthoestern in Lösung und an fester Phase (siehe Schema 30).^{[a][90]}

Glycoside	$\xrightarrow{\text{R = Ph: NaIO}_4, \text{MeOH; dann Erhitzen}$ $\text{R = ● = Polystyrol: } m\text{CPBA, -78 °C; dann Erhitzen}}$	Orthoester
Y =		
Glycoside		
R = Ph oder ●	[für R = Ph] (87%) [für R = ●] (12% insgesamt, >74% pro Schritt)	[für R = Ph] (83%, 3.2:1) [für R = ●] (11% insgesamt, >73% pro Schritt, 2.2:1)
R = Ph oder ●	[für R = Ph] (85%) [für R = ●] (20% insgesamt, >80% pro Schritt)	[für R = Ph] (81%, 2.7:1) [für R = ●] (5% insgesamt, >65% pro Schritt, 1:1)
R = Ph oder ●	[für R = Ph] (82%) [für R = ●] (15% insgesamt, >76% pro Schritt)	[für R = Ph] (82%, 2:1) [für R = ●] (8% insgesamt, >70% pro Schritt, 1:1)
R = Ph oder ●	[für R = Ph] (79%) [für R = ●] (19% insgesamt, >81% pro Schritt)	[für R = Ph] (61%, 10:1) [für R = ●] (6% insgesamt, >70% pro Schritt, 10:1)
		[für R = Ph] (86%, 16:1) [für R = ●] (5% insgesamt, >69% pro Schritt, 16:1)

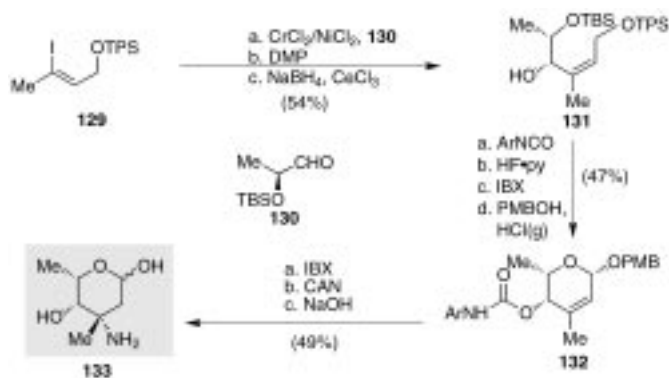
[a] Die Selenoxide wurden in Vinylacetat/Toluol/Diisopropylamin (1:1:2) in einem verschlossenen Gefäß 12 h auf 140 °C erhitzt (● = Polystyrol).



Schema 31. Allgemeines Konzept für die IBX-vermittelte Synthese von Aminoalkoholen (2000).^[91]



Schema 32. Ausgewählte Beispiele IBX-vermittelter Synthesen von (geschützten) Aminoazuckern (2000).^[91]



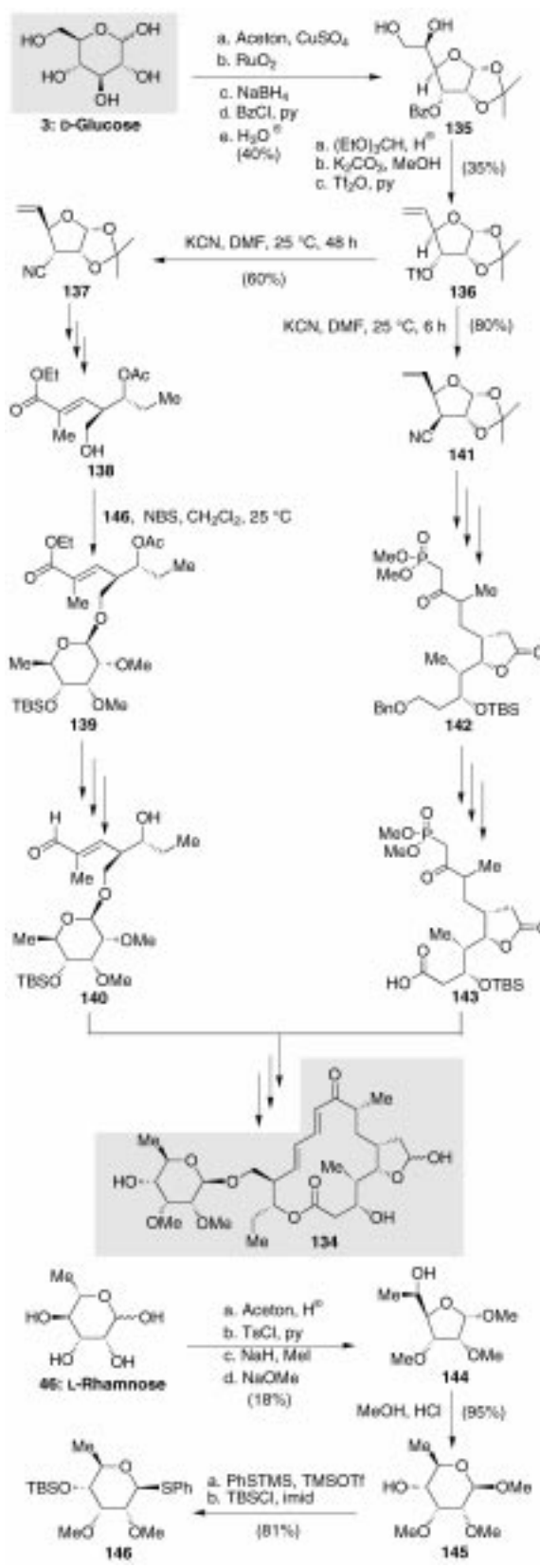
Schema 33. Synthese von Vancosamin **133** nach der IBX-Methode (2000).^[91]

zu lösen. Da solche Entscheidungen in der Regel detailliert in den Originalveröffentlichungen zu einer Synthese erörtert werden, wollen wir hier nur auf die Schlüsselreaktionen dieser Total- und Partialsynthesen eingehen.

4.1. *O*-Mycinosyltylonolid

Im Rahmen eines Projekts zur Herstellung von Makrolid-Antibiotika, hauptsächlich Tylosin und Amphotericin, gelang uns die Totalsynthese von *O*-Mycinosylylonolid **134** (Schema 34). Dies war die erste Synthese eines Tylosin-Derivats mit einem intakten Kohlenhydratrest.^[92] **134** ist ein Hauptbauprodukt von Tylosin und eine mögliche Vorstufe in der Biosynthese – und der Synthese – dieses Antibiotikums. Die Synthese ist im Prinzip mit den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Synthesen von Leucomycin A₃ und Carbomycin B vergleichbar: Auch hier dient ein Kohlenhydrat als Ausgangsverbindung zur Herstellung des Aglycons.

D-Glucose **3** wurde in das kristalline Triflat **136** überführt, das sowohl für die weitere Umwandlung in den α,β -unge-



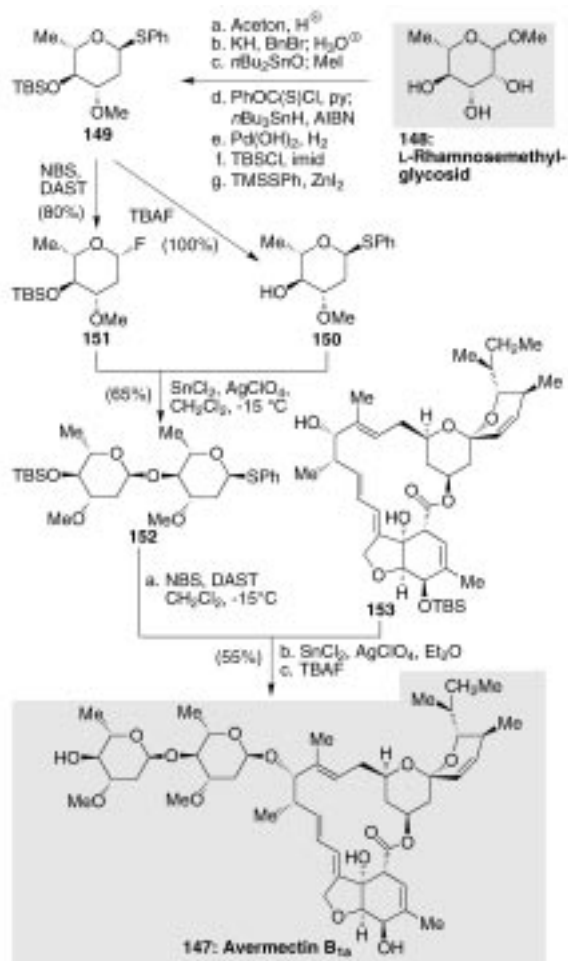
Schema 34. Synthese von *O*-Mycinosyltylonolid **134** ausgehend von D-Glucose **3** (1982).^[92]

sättigten Ester **138** als auch das Phosphonat **142** diente (Schema 34). Das aus L-Rhamnose **46** hergestellte Thioglycosid **146** wurde in Gegenwart von NBS in CH₂Cl₂ mit **138**

umgesetzt. Aus dem erhaltenen α/β -Gemisch (Verhältnis ca. 2:3) konnte das gewünschte β -Glycosid **139** abgetrennt werden. Bei dieser Kupplung wurde NBS erstmals als Aktivator für Thioglycoside unter solch milden Bedingungen verwendet. In weiteren Schritten wurden die Schlüsselverbindungen **140** und **143** erhalten, deren Kupplung und Cyclisierung *O*-Mycinosyltylonolid **134** in hoher Gesamtausbeute und mit guter Selektivität lieferte.

4.2. Avermectin B_{1a}

Ein Beispiel für die Nützlichkeit des „Zweistufen-Aktivierungsverfahrens“ unter Verwendung von Thioglycosiden und Glycosylfluoriden ist die 1984 vollendete Partialsynthese von Avermectin B_{1a} **147** (Schema 35).^[9] Hierbei wurde das L-Rhamnose-Derivat **148** durch selektive Acetalbildung und



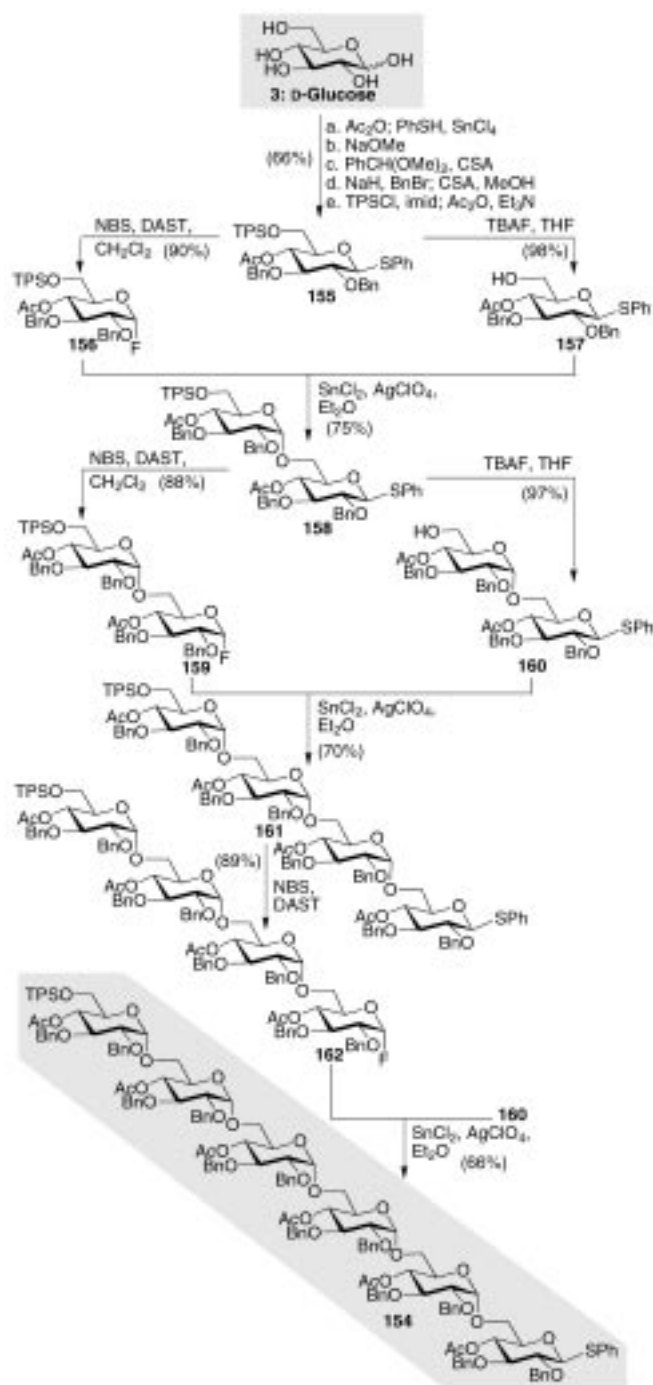
Schema 35. Partialsynthese von Avermectin B_{1a} **147** aus L-Rhamnose-methylglycosid **148** (1984).^[9]

Zinnacetal-vermittelte Blockierungen in das Oleandrose-Derivat **149** überführt, das sowohl in die Hydroxyverbindung **150** als auch in das Glycosylfluorid **151** umgewandelt wurde. Die Kupplung dieser beiden Einheiten in Gegenwart von $\text{SnCl}_2/\text{AgClO}_4$ verlief glatt und ausschließlich unter Bildung des α -anomeren Disaccharids **152**. Dieses Disaccharid wurde

mit NBS/DAST zum Glycosylfluorid umgesetzt (85 %), das mit Hilfe von $\text{SnCl}_2/\text{AgClO}_4$ mit dem Aglycon **153** gekuppelt wurde (62 %). Nach der Abspaltung der Schutzgruppen (TBAF, 89 %) im ausschließlich erhaltenen α -Kupplungsprodukt konnte Avermectin B_{1a} **147** isoliert werden.

4.3. Hexasaccharid 154

Das Hexasaccharid **154** (Schema 36) wurde als Zielverbindung gewählt, um das Potential und die Effizienz des „Zwei-



Schema 36. Synthese des Hexasaccharids **154** nach dem „Zweistufen-Aktivierungsverfahren“ (1984).^[9]

stufen-Aktivierungsverfahrens“ für die Synthese komplexer Oligosaccharide zu demonstrieren. Die Synthese dieses linearen Moleküls, das aus sechs 1,6-verknüpften Glucose-Einheiten besteht, wurde 1984 beschrieben.^[9] Das Glucose-Derivat **155** wurde mit TBAF zur Hydroxyverbindung **157** und mit NBS/DAST zum Glycosylfluorid **156** umgesetzt, deren Kupplung zum Disaccharid **158** ($\text{SnCl}_2/\text{AgClO}_4$, 75 %) führte. Die Wiederholung dieser Reaktionsfolge lieferte nacheinander das Tetrasaccharid **161** und das Hexasaccharid **154**.

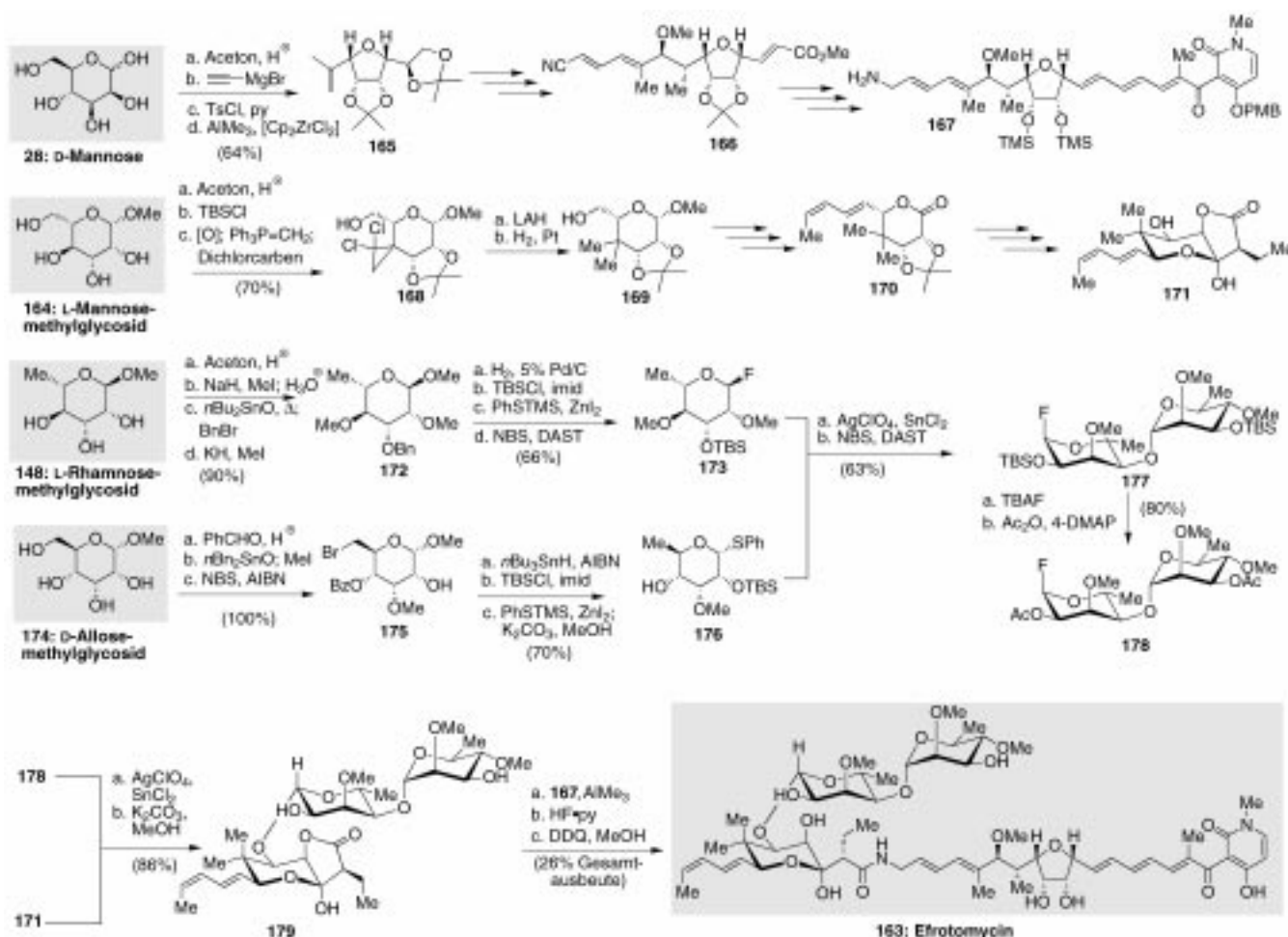
4.4. Efortomycin

Efortomycin **163** (Schema 37), das aus *Nocardia lactamdurans* isoliert wurde, gehört zur Klasse der Efmamycin-Antibiotika. Über die Totalsynthese von Efortomycin **163** wurde 1985 berichtet.^[93–96] Sie umfasst den effizienten Aufbau und die Verknüpfung eines Oligosaccharidrests mit dem Aglycon sowie mehrere Wege zur Herstellung von Goldinonolacton **171** und dem Tetrahydrofuran-Derivat **167** aus Kohlenhydraten oder anderen Ausgangsverbindungen.

In Schema 37 sind die Synthesen dieser Schlüsselverbindungen aus Kohlenhydraten dargestellt. D-Mannose **28** ist sehr gut als Edukt für das Tetrahydrofuran-Derivat **167**

geeignet, da bereits drei der erforderlichen Stereozentren und funktionelle Gruppen für Umsetzungen vorhanden sind. Aus **28** wurde das Bisacetonid hergestellt, das mit einem Überschuss an Ethynylmagnesiumbromid umgesetzt wurde. Die erhaltene Verbindung wurde chemoselektiv tosyliert und anschließend regioselektiv mit AlMe_3 in Gegenwart von $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ methyliert. Die erhaltene Zwischenverbindung **165** wurde in weiteren Reaktionsschritten über **166** in **167** umgewandelt. Das leicht zugängliche L-Mannose-Derivat **164**, in dem drei der fünf Stereozentren von Goldinonolacton **171** in der richtigen Konfiguration vorliegen, diente als Ausgangsverbindung für dessen Synthese. Zunächst wurde **164** in das Monoacetonid überführt, das selektiv silyliert und anschließend oxidiert wurde. Die folgende Olefinierung und Dichlorcarben-Addition lieferten **168**, das über das durch Reduktion erhaltene **169** mit geminalen Methylgruppen und das Oxidationsprodukt **170** zum Goldinonolacton **171** umgewandelt wurde.

Aus dem L-Rhamnose-Derivat **148** und dem D-Allose-Derivat **174** wurden die Kupplungspartner **173** bzw. **176** hergestellt (Schema 37). Wiederum erwies sich das „Zweistufen-Aktivierungsverfahren“ als sehr effektiv zur Herstellung von Disacchariden. Die Kupplung des Thioglycosids **176** mit dem Glycosylfluorid **173** lieferte glatt das gewünschte Disaccharid, das mit NBS/DAST in das Glycosylfluorid **177**



Schema 37. Synthese von Efortomycin **163** ausgehend von D-Mannose **28**, L-Mannosemethylglycosid **164**, L-Rhamnosemethylglycosid **148** und D-Allosemethylglycosid **174** (1985).^[93–96]

überführt wurde. Nach dem Austausch der *O*-Silylgruppe an C2 gegen eine dirigierende Acetylgruppe, der anschließenden Kupplung mit Goldinonolacton **171** und der Desacetylierung lag das Zwischenprodukt **179**, wie gewünscht, ausschließlich als β -Anomer vor. Die Totalsynthese von Efromycin **163** wurde vollendet, indem die Fragmente **179** und **167** vereinigt und die Schutzgruppen abgespalten wurden.

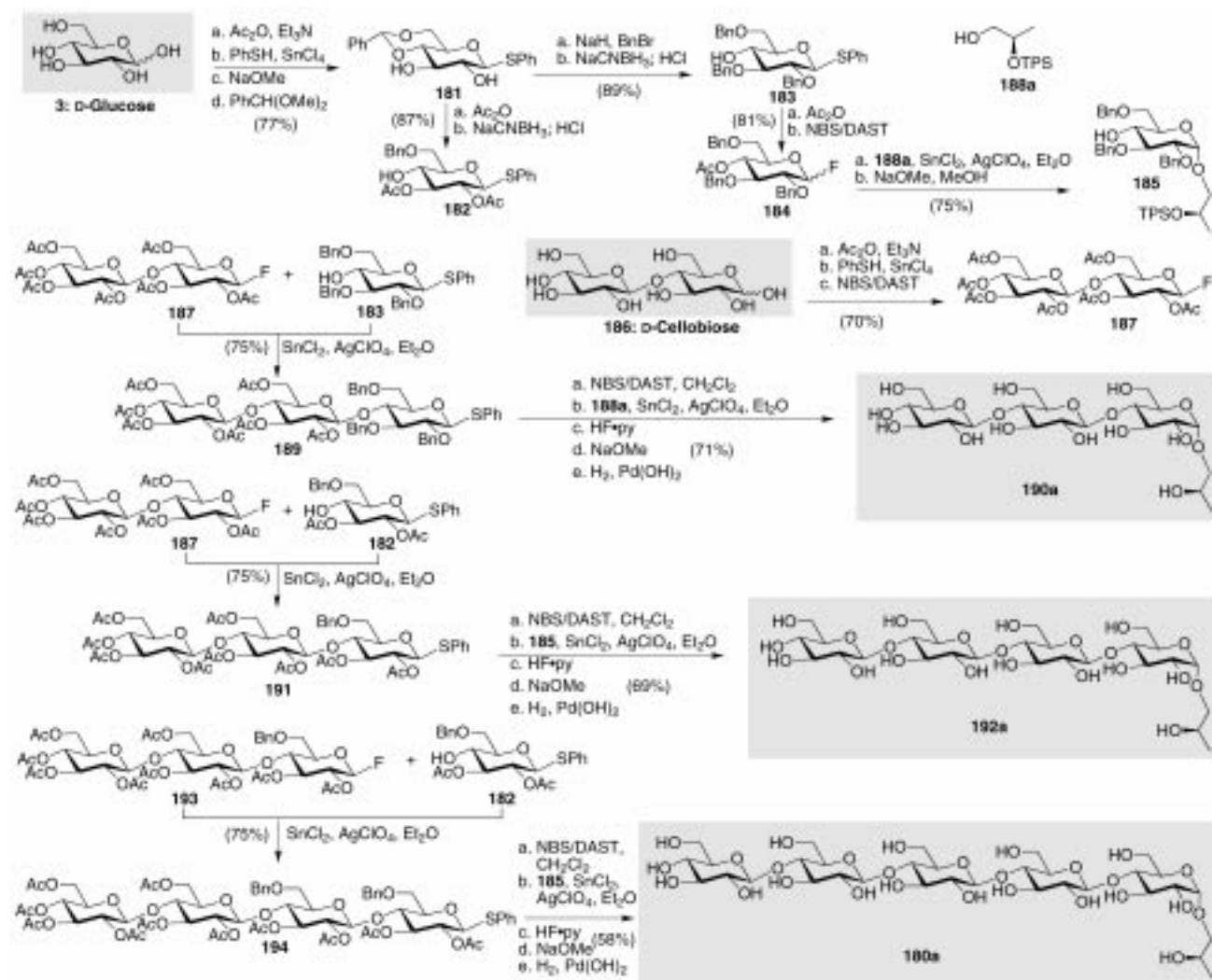
4.5. Rhynchosporoside

Die Rhynchosporoside **180a**, **190a** und **192a** (Schema 38) sind Pilzmetaboliten, die Welkekrankheiten an Gerste und anderen Gräsern verursachen. Wegen ihrer wirtschaftlichen Bedeutung und um die Forschungen zu unterstützen, die sich mit der Isolierung dieser Naturstoffe aus ihren natürlichen Quellen, der Strukturaufklärung und ihren biologischen Eigenschaften befassten, haben wir uns entschlossen, diese Verbindungen zu synthetisieren. Mit Hilfe des bereits mehrfach erwähnten „Zweistufen-Aktivierungsverfahrens“ konnten bei entsprechender Wahl des C2-Substituenten sowohl die *S*- als auch die *R*-Reihen (*S* und *R* bezüglich des Stereozen-

trums in der Seitenkette) der Tri-, Tetra- und Pentasaccharid-Rhynchosporoside effektiv synthetisiert werden (in Schema 38 sind nur die *R*-Verbindungen gezeigt).^[97] Biologische Voruntersuchungen mit den synthetischen Proben weisen auf eine hohe Schadenswirkung durch die (3*R*)-, (4*R*)- und (5*R*)-Rhynchosporoside (**190 a**, **192 a**, **180 a**) hin, die sich in ausgeprägten Vergilbungen der Spitzen und Nekrosen an jungen Gerstepflanzen äußert.

4.6. Globotriaosylceramid (Gb₃)

Glycosphingolipide sind als Bestandteile von Membranen der meisten Zelltypen wichtige Mediatoren für die Zell-Zell-Erkennung, die Zellkommunikation, die Regulierung des Zellwachstums und die Wechselwirkung mit Antikörpern. Aufgrund der biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen ist neben ihrer Isolierung und Charakterisierung vor allem die chemische Synthese von großem Interesse, dies umso mehr, als die Isolierung aus natürlichen Quellen enorme Schwierigkeiten bereitet. Wir haben in unseren Laboratorien verschiedene Vertreter dieser bioaktiven Naturstoffe syntheti-



Schema 38. Synthese der Rhynchosporoside **190 a**, **192 a** und **180 a** (1985).^[97]

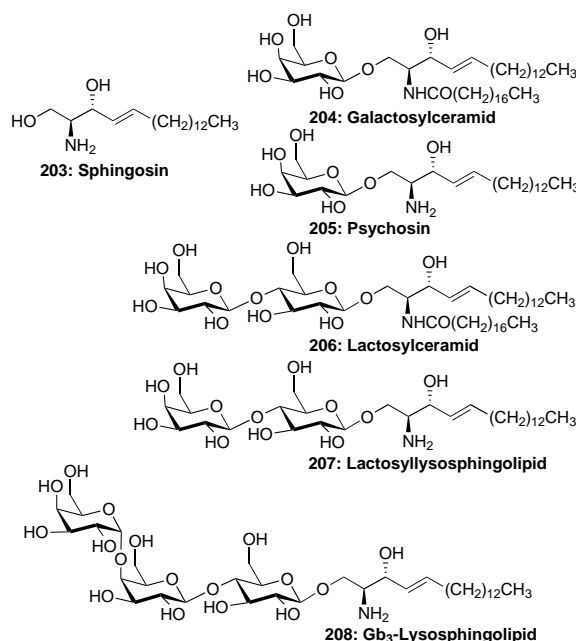
siert. Die allgemeine Methodik, die wir dabei anwendeten, soll am Beispiel der 1988 vollendeten Totalsynthese von Globotriaosylceramid (Gb_3) **195** (Schema 39) gezeigt werden.^[98–100]

Das Glycosylfluorid **198** und das Thioglycosid **199**, die wir nach dem „Zweistufen-Aktivierungsverfahren“ kuppeln wollten, wurden aus D-Galactose **196** bzw. D-Lactose **197** hergestellt (Schema 39). Die Kupplung lieferte das Trisaccharid **200**, das mit $\text{NBS}/\text{HF} \cdot \text{py}$ in das Glycosylfluorid umgewandelt wurde (85%). Daraufhin wurden die Benzylgruppen abgespalten (H_2 , Pd/C , 90%) und die danach freien Hydroxygruppen acetyliert (Ac_2O , 95%), was die chemische Stabilität der Glycosylfluorid-Einheit sehr gut veranschaulicht. Die Kupplung des Fluorids **201** mit dem Sphingosin-Äquivalent **202** verlief glatt und unter vollständiger Stereokontrolle. Weitere Reaktionen an der Sphingosin-Einheit und abschließende Deblockierungen führten zum Globotriaosylceramid (Gb_3) **195**, dessen Struktur damit bestätigt werden konnte. Unsere Synthesestrategie hatte sich als erfolgreich erwiesen und konnte nun bei der Herstellung komplexerer Glycosphingolipide angewandt werden.

In Zusammenarbeit mit Fiore vom Brigham and Women's Hospital und der Harvard Medical School wurden Sphingosin, Lysosphingosin und einige Glycosphingolipide synthetisiert und als Inhibitoren von Reaktionen menschlicher neutrophiler Granulozyten getestet. Insgesamt sieben Verbindungen (**195** und **203–208**, Schema 40) wurden nach dem in Schema 39 beschriebenen Verfahren hergestellt. Ihre Effekte auf die Aggregation neutrophiler Granulozyten bei Leukotrienerzeugung und Superoxidbildung wurden untersucht.^[101] Die Resultate dieser Studien, die in Abbildung 1 graphisch dargestellt sind, zeigen, dass Sphingolipide die Antworten der neutrophilen Granulozyten nicht selektiv inhibieren, wenn intakte Zellen vorliegen.

4.7. Le^x -Trimer

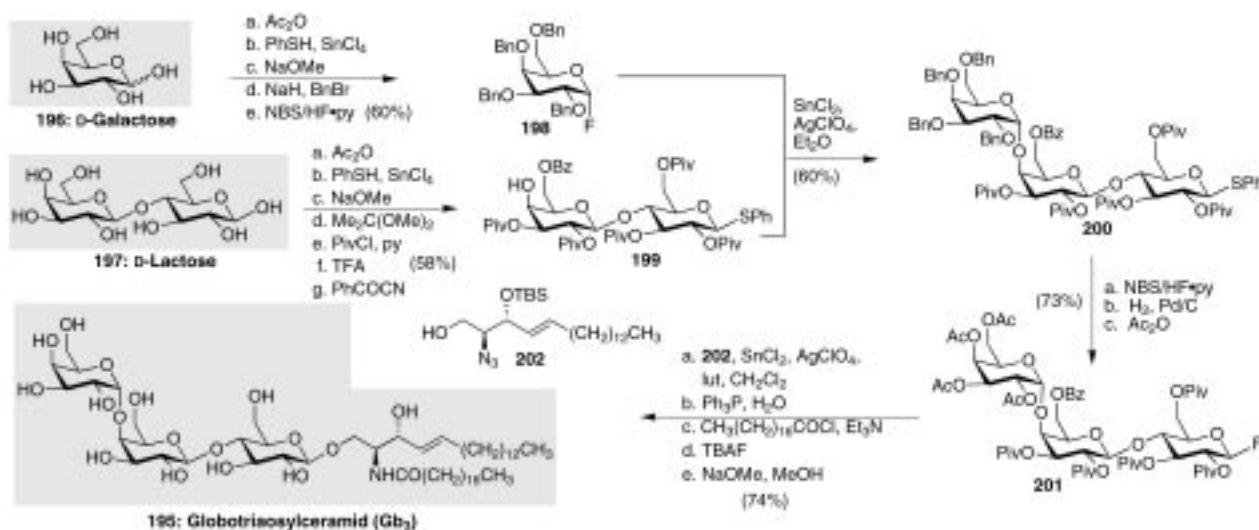
Glycosphingolipide mit der Lewis-Antigen-X(Le^x)-Determinante [$\text{gal-}\beta\text{-14-(fuc-}\alpha\text{-13)-glcNAc}$] treten gehäuft bei



Schema 40. Die neben Globotriaosylceramid (Gb_3) **195** von uns synthetisierten Sphingolipide, deren Wirkung auf die Aggregation menschlicher neutrophiler Granulozyten untersucht wurde (1990). (Siehe Abbildung 1.)

vielen menschlichen Krebserkrankungen auf. Da sie nur in kleinen Mengen vorkommen und möglicherweise in der Diagnostik und der Immuntherapie nutzbringend eingesetzt werden können, erscheint ihre Synthese äußerst sinnvoll. 1990 berichteten wir über die Totalsynthese von drei Vertretern dieser Verbindungsklasse (Le^x -Monomer, -Dimer und -Trimer).^[102] Auch bei dieser Synthese wurde das „Zweistufen-Aktivierungsverfahren“ angewendet, wie in Schema 41 am Beispiel der Synthese des Le^x -Trimers **209** zu sehen ist.

Die sorgfältige Auswahl der Schutzgruppen führte nicht nur zu einer hohen Selektivität in den Reaktionen, sondern auch dazu, dass alle Glycosidbindungen die gewünschte Konfiguration aufwiesen. Das aus D-Lactose hergestellte Lactosylfluorid **218** wurde mit dem Sphingosin-Äquivalent **219** unter



Schema 39. Synthese von Globotriaosylceramid (Gb_3) **195** ausgehend von D-Galactose **196** und D-Lactose **197** (1988).^[98–100]

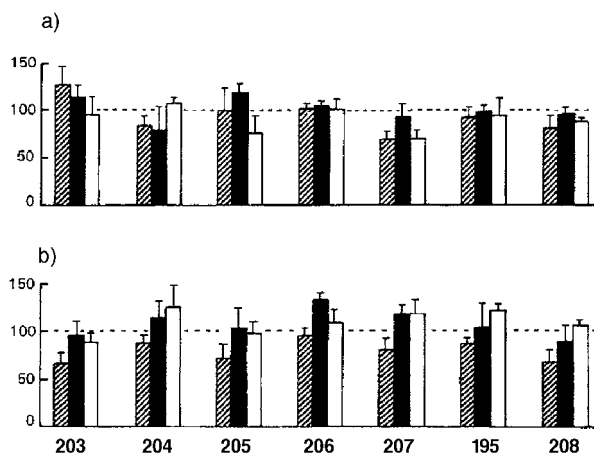


Abbildung 1. Aggregation menschlicher neutrophiler Granulozyten: Wirkung synthetischer Sphingolipide (siehe Schema 40) bei nichtcytotoxischer Konzentration. Konzentrationen der Sphingolipide: \square = 1 μ M; \blacksquare = 0.1 μ M; \square = 0.01 μ M; 15 min bei 37 °C in PBS, pH 7.45. Zugabe von a) fMetLeu-Phen (0.5 μ M) oder b) PMA (0.1 μ M). Die Lichtdurchlässigkeit wurde während 15 min kontrolliert. Die Zahlenwerte geben die prozentuale Änderung der Agonisten-induzierten Aggregation (maximal 100 %) nach der Zugabe der synthetischen Sphingolipide an (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [101]).

Bildung des Glycosids **220** gekuppelt, das zum Lactosylceramid-Fragment **221** umgesetzt wurde. Aus *N*-Phthaloyl-D-glucosamin **213** war **214** leicht zugänglich, während D-Galactose **196** als Edukt für das Galactosylfluorid **212** diente. Dessen Kupplung mit **214** lieferte das Disaccharid **215**, das nach selektiver Abspaltung der Allylgruppe durch Kupplung mit dem aus L-Fucose **210** hergestellten Fucosylfluorid **211** in das Trisaccharid **216** umgewandelt wurde. Die Fluorierung des Thioglycosids **216** mit NBS/DAST zum Glycosylfluorid und der anschließende Austausch der Schutzgruppen führte zum Le^x-Trisaccharid **217**. Die Kupplung von **217** mit **221** erfolgte in Gegenwart von AgOTf/[Cp₂HfCl₂]^[12b] regioselektiv am reaktiveren C3-Atom unter Bildung des β -Pentasaccharids **222**. Die selektive Abspaltung der Monochloracetylgruppen in **222** gelang mit Thioharnstoff mit 93 % Ausbeute. Die Wiederholung des Kupplungsprozesses mit weiterem Glucosylfluorid **217** führte zum Octasaccharid **223** und schließlich zum Undecasaccharid **224**. Die Umwandlung von **224** in das Le^x-Trimer **209** verlief problemlos, sodass dieses wichtige Glycosphingolipid für mögliche diagnostische und therapeutische Anwendungen in genügenden Mengen zur Verfügung steht. Diese Synthese demonstriert einmal mehr den präparativen Nutzen des „Zweistufen-Aktivierungsverfahrens“ beim Aufbau höchst komplexer Oligosaccharide.

4.8. Sialyl-Le^x

Die Identifizierung von Verbindungen des Sialyl-Le^x-Typs als Liganden von ELAM-1 („endothelial leukocyte adhesion molecule 1“) erregte in Fachkreisen Aufsehen, da ELAM-1 bei entzündlichen Prozessen von Bedeutung ist. Sialyl-Le^x **225** (Schema 42) und Sialyl-Le^x-Dimer **232** (Schema 43) sind ELAM-1-bindende Oligosaccharide, die auch mit Tumoren in Verbindung gebracht werden. Die potentielle Anwendung

dieser Verbindungen in der Therapie oder als Tumormarker war Grund genug, sich sofort nach ihrer Entdeckung mit ihrer Synthese zu beschäftigen. Die Totalsynthese von Sialyl-Le^x **225**, die wir 1991 beschrieben, beruht auf einer durch die Phenylsulfanylgruppe begünstigten und kontrollierten β -2-Desoxyglycosid-Bildung.^[103]

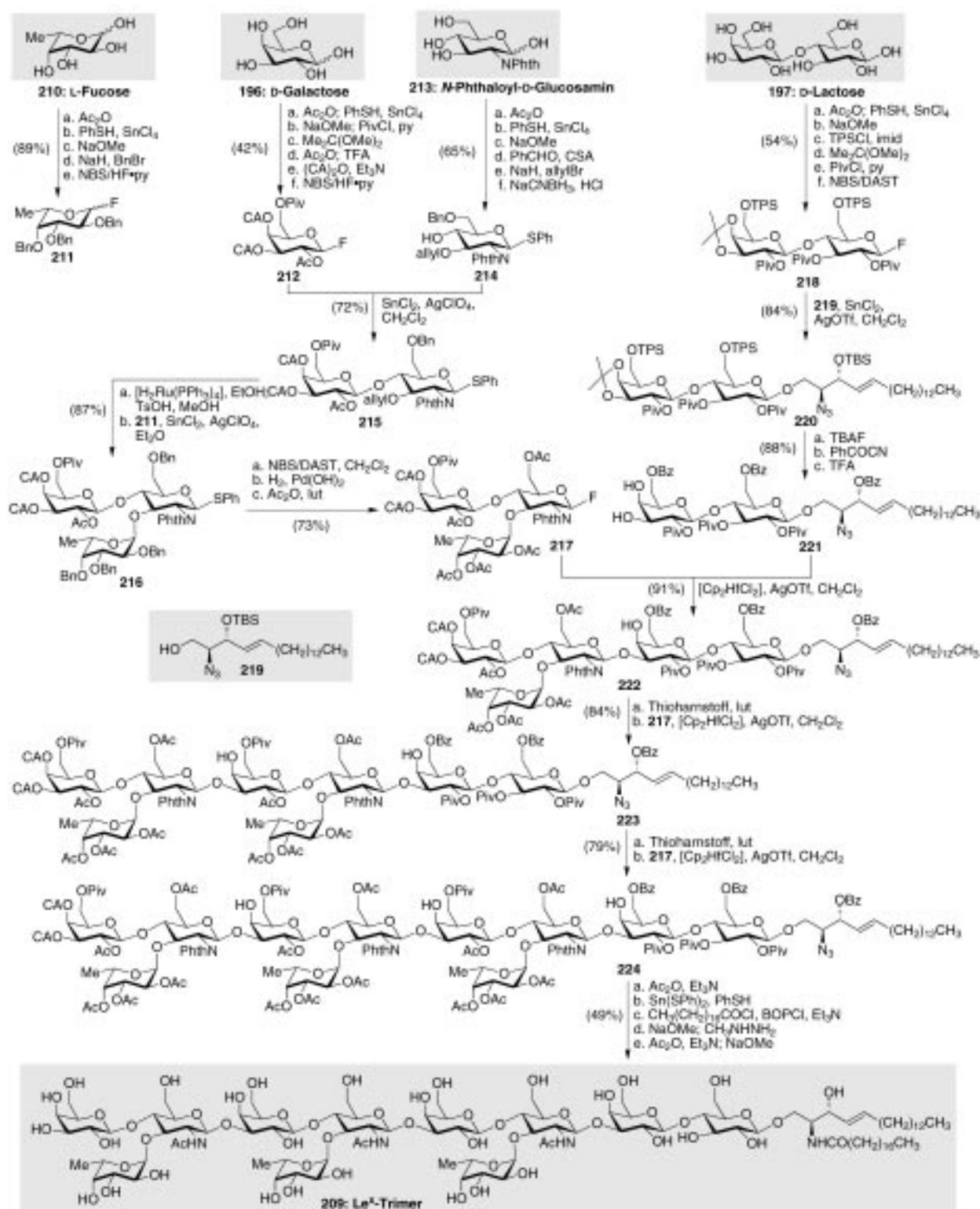
Die monomere Le^x-Einheit **230** wurde ähnlich wie das in Schema 41 beschriebene Le^x-Trimer **209** hergestellt (Schema 42). Die Kupplung der beiden Schlüsselverbindungen **227** und **228**, die aus *N*-Acetyl-D-glucosamin **226** bzw. D-Galactose **196** durch regioselektive Benzylidenacetalspaltungen erhalten wurden, lieferte das Disaccharid **229**. Die Abspaltung der Allylgruppe, die Umsetzung mit dem L-Fucose-Derivat **211** (Schema 41) und die Desacetylierung führten zum Triol **230**, das mit dem Sialinsäure-Derivat **231** in Gegenwart von Hg(CN)₂/HgBr₂ selektiv gekuppelt wurde. Sialyl-Le^x **225** konnte dann nach der reduktiven Abspaltung der Phenylsulfanylgruppe und der Entfernung aller Schutzgruppen isoliert werden.

Um die Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Sialyl-Le^x zu erforschen und um Sialyl-Le^x-Mimetika zu entwickeln, wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Wong am Scripps Research Institute Konformationsanalysen mit 2D-NMR-Techniken in Verbindung mit MM2-Kraftfeldrechnungen durchgeführt.^[104] Außerdem untersuchten wir, ebenfalls zusammen mit Wongs Team, die Ca²⁺-Bindungseigenschaften von Sialyl-Le^x und desoxygenierten Fucoseanaloga mit Hilfe von Elektrospray-Massenspektrometrie, wobei festgestellt wurde, dass Ca²⁺ hauptsächlich am GalGlcNAc-Rest von Sialyl-Le^x gebunden wird.^[105, 106]

4.9. Sialyl-Le^x-Dimer

Unter den natürlichen ELAM-1-bindenden Oligosacchariden nimmt das Sialyl-Le^x-Dimer wegen seiner komplexen Struktur und seiner starken Wirkung eine Sonderstellung ein. Die Totalsynthese des Sialyl-Le^x-Dimer-Derivats **232** (Schema 43), das zum Zwecke weiterer chemischer und biologischer Untersuchungen eine Ankergruppe aufweist, gelang uns 1992.^[107] Zur Herstellung der Schlüsselverbindung **234** wurde die bei Sialyl-Le^x angewandte Synthesemethode leicht modifiziert. Das Trisaccharid **234** wurde durch aufeinander folgende Glycosylierung, Desacetylierung und *N*-Acetylierung in die Trihydroxyverbindung **235** umgewandelt (Schema 43).

234 diente auch als Edukt für **236**, das durch Glycosylierung mit Nitrobenzylalkohol (94 %), Desacetylierung (98 %) und regio- und stereoselektive Kupplung (Hg(CN)₂/HgBr₂) mit dem Sialinsäure-Derivat **231** erhalten wurde. Die übrigen Hydroxygruppen wurden acetyliert, die *O*-Nitrobenzyl-Glycosid-Einheit wurde photolytisch, die Phenylsulfanylgruppe radikalisch abgespalten. Die Fluorierung des dadurch erhaltenen Produkts mit DAST lieferte das Tetrasaccharid **237**. Die Glycosylierung des Triols **235** mit diesem fluorierten Tetrasaccharid **237** in Gegenwart von AgOTf/[Cp₂HfCl₂] führte, wiederum regioselektiv, zum Heptasaccharid **238**. Nach der Deblockierung stand die Zielverbindung **232** in reiner Form für biologische Studien zur Verfügung.

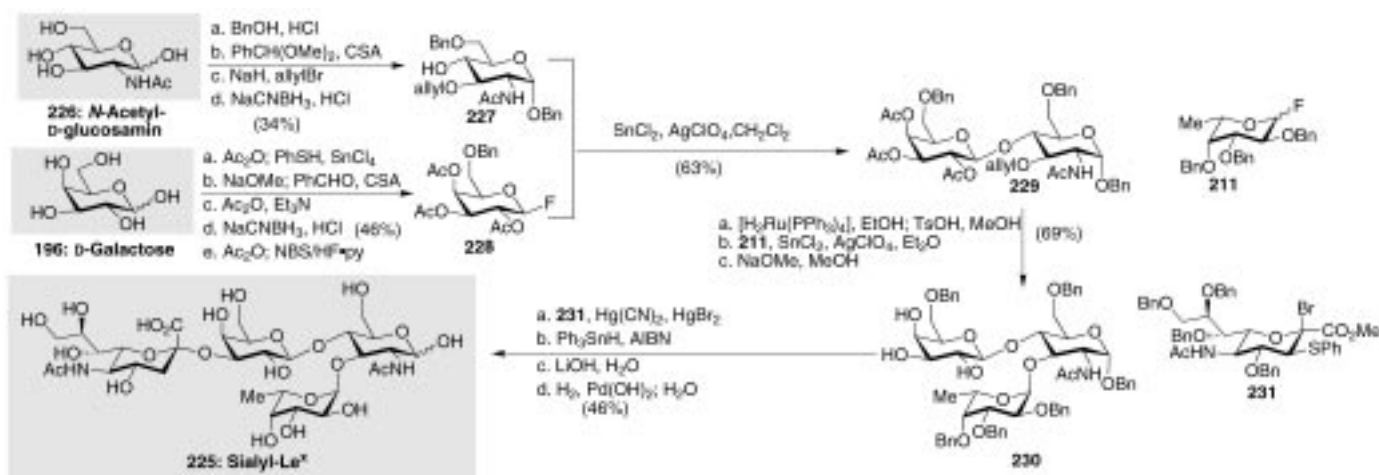


Schema 41. Synthese des Le^A-Trimers **209** ausgehend von D-Galactose **196**, L-Fucose **210**, D-Lactose **197** und N-Phthaloyl-D-glucosamin **213** (1990).^[102]

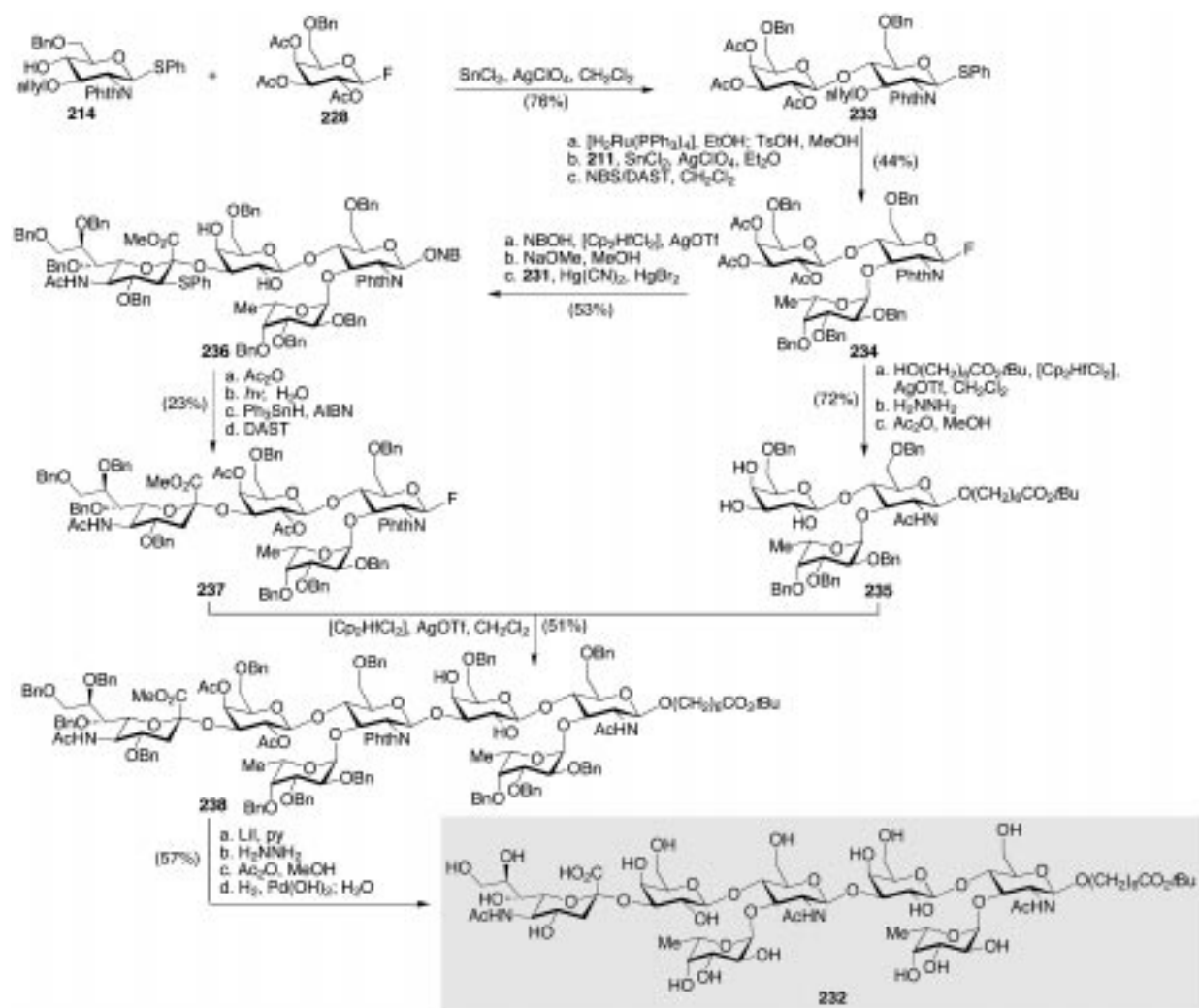
4.10. NodRm-IV-Faktoren

Die NodRm-IV-Faktoren (Schema 44) spielen als Signalfaktoren bei der Symbiose zwischen Bakterien der Gattung *Rhizobium* und Leguminosen eine wichtige Rolle. Es sind in der Regel sulfatierte Lipooligosaccharide von N-Acetyl-D-

glucosamin **226**, die von *Rhizobium meliloti* abgesondert werden und die Bildung von Stickstoff fixierenden Wurzelknöllchen induzieren. Ihre Aktivität ist hochspezifisch; z. B. sind die sulfatierten NodRm-IV-Faktoren **239** und **240** nur an der Luzerne aktiv, während die nicht sulfatierten NodRm-IV-Faktoren **241** und **242** ausschließlich an Erbsen und Wicken



Schema 42. Synthese von Sialyl-Le^x **225** ausgehend von *N*-Acetyl-D-glucosamin **226**, D-Galactose **196**, L-Fucose **210** und dem Sialinsäure-Derivat **231** (1991).^[103]

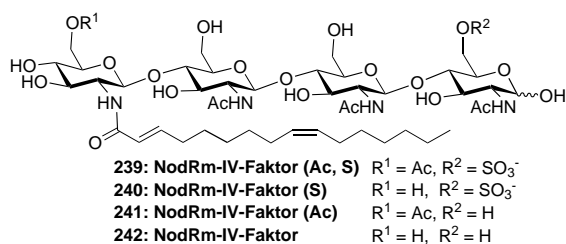


Schema 43. Synthese des Sialyl-Le^x-Dimer-Derivats **232** (1992).^[107]

wirksam sind. Die Synthese des wohl interessantesten Vertreters dieser Naturstoffe, NodRm-IV (Ac,S) **239**, ist in Schema 45 wiedergegeben.^[108]

Die Synthesestrategie basiert auf einer sorgfältig ausgewählten Schutzgruppenchemie. *N*-Phthaloyl-D-glucosamin

213 diene als Ausgangsverbindung sowohl für das Glycosylfluorid **243** als auch für **244**, die beide zum Disaccharid **246** gekuppelt wurden (AgOTf/[Cp₂ZrCl₂]). Nach Entfernung der Acetylgruppen wurde der Kupplungsprozess wiederholt, worauf das Trisaccharid **247** vorlag. Die dirigierenden Phthalimi-



Schema 44. Strukturen ausgewählter NodRm-IV-Faktoren.

dylreste wurden daraufhin durch Acetylgruppen ersetzt, und das resultierende Hydroxytrisaccharid wurde mit dem Glycosylfluorid **245** stereoselektiv zum Tetrasaccharid **248** umgesetzt. An die anschließend erzeugte freie Aminogruppe wurde die Fettsäurekette **249** unter Bildung der vollkommen geschützten Verbindung **250** geknüpft (73 %). Die Synthese der biologisch interessanten Zielverbindung wurde durch selektive Deblocierungen und Einführung von Acetyl- und Sulfatgruppen abgeschlossen.

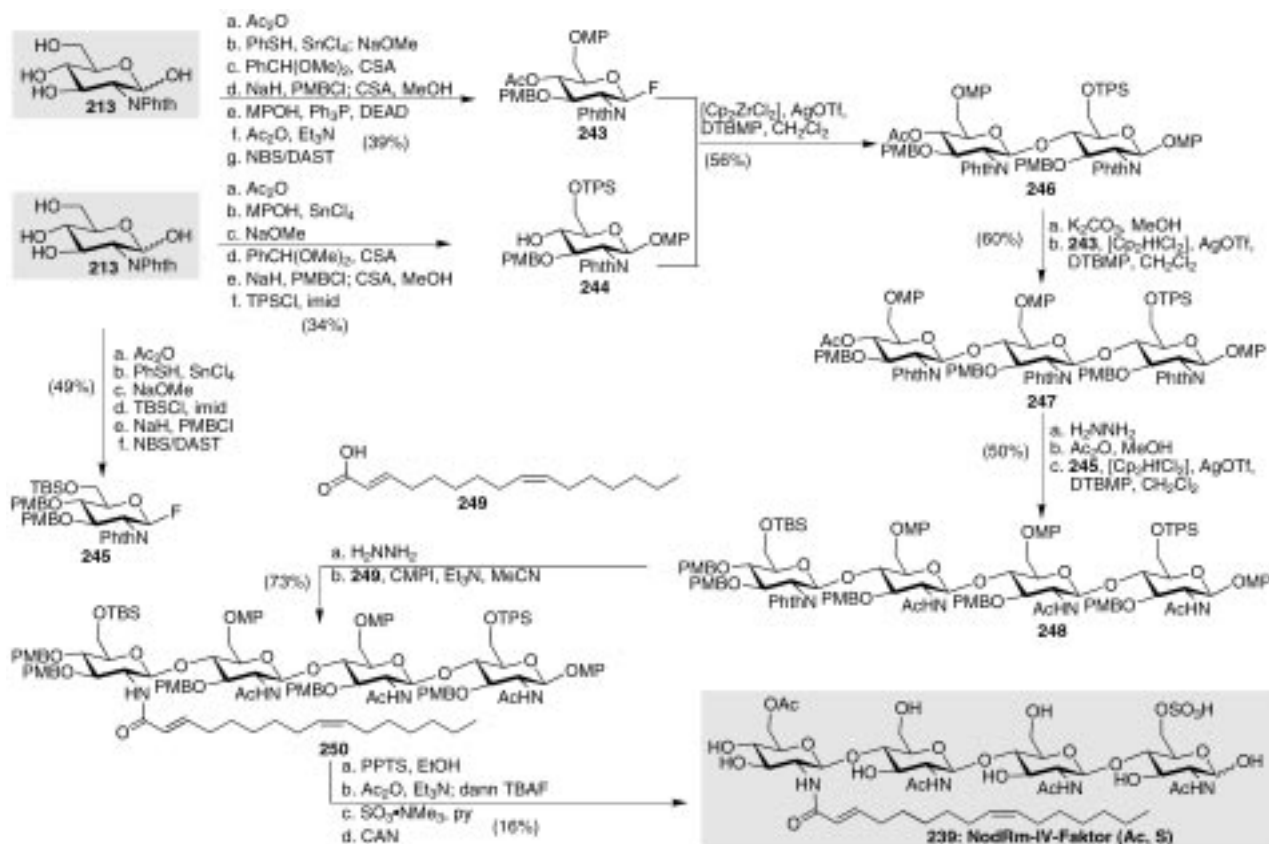
Die Bindungseigenschaften des ebenfalls synthetisierten, an der C9-C10-Doppelbindung der Acylkette tritierten **239** wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Cullimore in Toulouse untersucht.^[109] Ein Vergleich mit modifizierten Nod-Faktoren ergab, dass die Bindung nicht von der *O*-Acetyl-, der Sulfatgruppe und dem Sättigungsgrad des Fettsäurerests abhängt. Allerdings sind die Seitenkette und die Oligosaccharidkette für eine hohe Affinität notwendig. Kürzlich haben Demont-Caulet et al. NodRm-IV-Fakto-

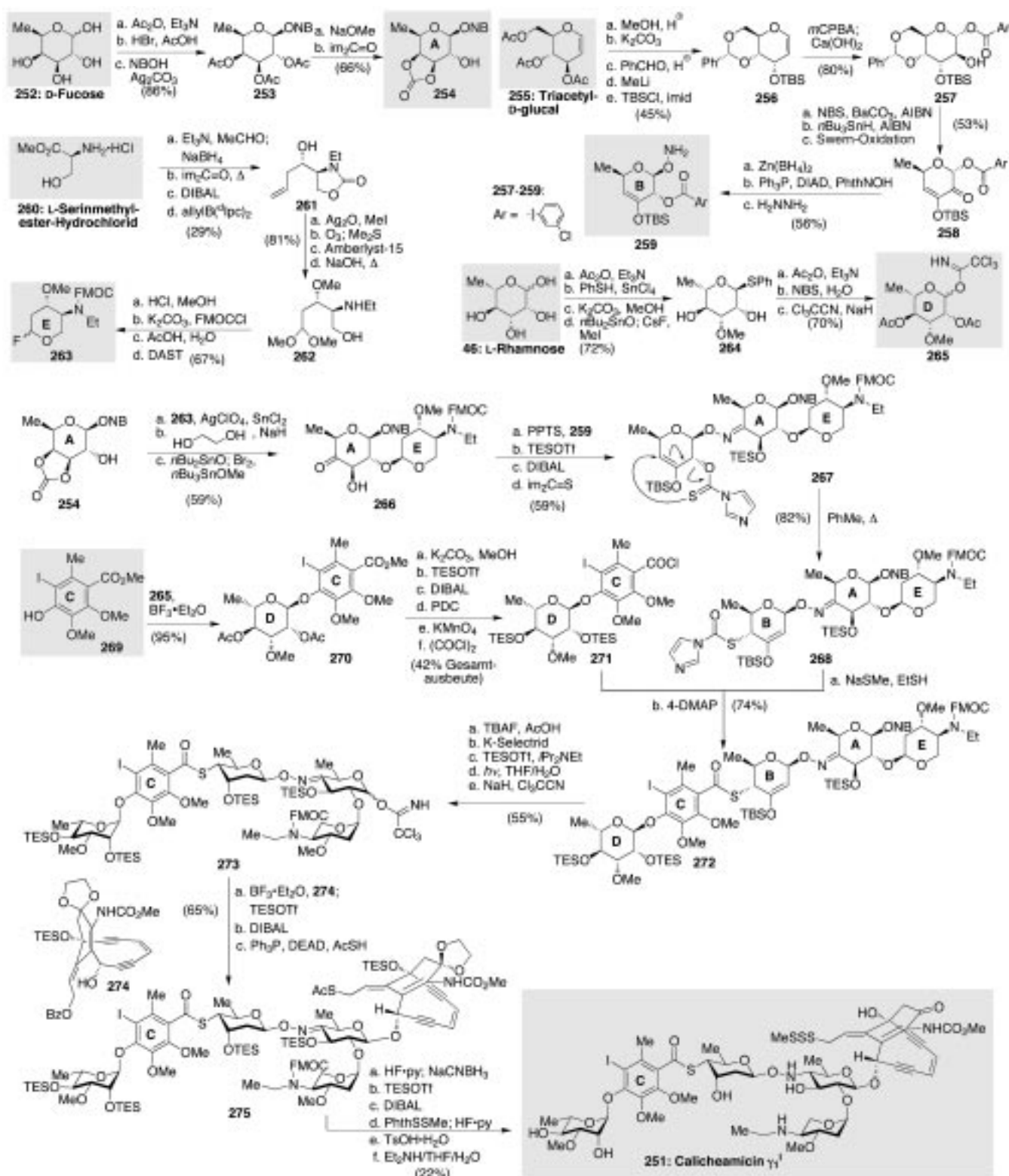
ren mit verschieden langen, ungesättigten Acylseitenketten synthetisiert und die Effekte auf die Knöllchenbildung untersucht.^[110]

4.11. Calicheamicin γ_1^I

Als im Jahr 1987 über eine neue Klasse von Antitumor-Antibiotika, die Endiine, berichtet wurde, löste dies unter Chemikern und Biologen große Aufregung aus. Die Struktur von Calicheamicin γ_1^I **251** (Schema 46), einem der zuerst entdeckten und bekanntesten Vertreter dieser Klasse, besteht aus einem starren Dioxibicyclus mit einem 1,5-Diin-3-en-System (Endiin) und einem einzigen, aber höchst ungewöhnlichen Oligosaccharidrest, der eine glycosidische Oxyimino-Brücke und eine iodierte, hexasubstituierte Thiobenzoat-Einheit enthält. Die biologische Wirkung von Calicheamicin γ_1^I **251**, eine DNA-Spaltung in Tumorzellen, beruht auf dem bei der Bergman-Cyclisierung intermediär auftretenden Diradikal. Die dafür verantwortlichen Molekülabschnitte befinden sich im Endiin-Kernstück, während die Oligosaccharidregion eine wichtige Rolle bei der Molekülerkennung und Anlagerung spielt, indem sie mit bemerkenswerter Selektivität an Duplex-DNA bindet, besonders an die Sequenzen TCCT, TCTC und TTTT.

Die Kohlenhydratchemie spielt in unserer 1992 beschriebenen Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^I **251** eine bedeutende Rolle (Schema 46).^[111–122] Die Retrosynthese der Oligosaccharidregion ergab, dass die Synthese des zentralen

Schema 45. Synthese des NodRm-IV-Faktors **239** ausgehend von *N*-Phthaloyl-D-glucosamin **213** (1992).^[108]



Schema 46. Synthese von Calicheamicin γ_1 **251** ausgehend von D-Fucose **252**, L-Rhamnose **46**, Triacetyl-D-glucal **255** und L-Serinmethylester-Hydrochlorid **260** (1992).^[111–122]

Rings B die größte Herausforderung darstellt, da er die Oxymino-Brücke zum Ring A und ein an C4 gebundenes Schwefelatom enthält und an C2 sowie C6 desoxygeniert ist. Wir entwickelten daraufhin eine Methode, die es erlaubte, durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung eines Enolether

enthaltenden Thionimidazolds das Schwefelatom einzuführen und das C2-Zentrum zu desoxygenieren. Die erforderlichen Bausteine **254**, **259**, **263**, **265** und **269** wurden, wie in Schema 46 gezeigt, aus D-Fucose **252**, Triacetyl-D-glucal **255**, L-Serinmethylester-Hydrochlorid **260**, L-Rhamnose **46** und

3,4,5-Trimethoxytoluol hergestellt. Ein besonderer Abschnitt in der Synthese ist der Aufbau des Enolethers **259** durch die Epoxidierung von **256** mit *m*CPBA und anschließende Öffnung des Epoxidrings, die folgende radikalische Spaltung des Benzylidenacetals mit NBS, die Wanderung der Aryl-estergruppe und die Glycosylierung unter Mitsunobu-Bedingungen. Hervorzuheben ist auch die Verwendung von *n*Bu₂SnO zum selektiven Schutz der 3-Position des D-Rings bei der Herstellung von **265**.

Der Aufbau der Oligosaccharid-Einheit begann mit der Kupplung der A-Ring-Komponente **254** mit dem Glycosylfluorid **263** (entspricht Ring E), wodurch das A,E-Disaccharid erhalten wurde, das deblockiert (NaH, Ethylenglycol) und mit der Zinnacetal-Methode selektiv oxidiert wurde (59% Gesamtausbeute). Das erhaltene Hydroxyketon **266** wurde mit dem Aminoxyglycosid **259** in Gegenwart von PPTS zum entsprechenden Oxim (ein Isomer, Konfiguration nicht bestimmt) umgesetzt, das durch Silylierung, DIBAL-Reduktion und Thionoimidazolid-Bildung in **267** überführt wurde. Dessen Erhitzen in Toluol auf 110 °C führte zur erwarteten [3,3]-sigmatropen Umlagerung, und das Thiocarbamat **268** wurde in hoher Gesamtausbeute erhalten. Die Reaktion des Phenols **269** mit dem Trichloracetimidat **265** verlief mit BF₃·Et₂O glatt und stereoselektiv unter Bildung des Glycosids **270**, das in weiteren Reaktionsschritten in das Säurechlorid **271** überführt wurde. Dessen Kupplung mit dem Thiolderivat von **268** (NaSMe, EtSH) lieferte das pentacyclische **272**. Der Silylenolether wurde selektiv gespalten (TBAF, AcOH), und das resultierende Keton wurde mit K-Selectrid stereoselektiv zur α -Hydroxyverbindung reduziert, die anschließend silyliert, photolytisch entschützt und in das Trichloracetimidat **273** umgewandelt wurde. Nun erfolgte die Bindung von **273** an das benzylierte Aglycon **274**, und das Kupplungsprodukt wurde durch eine DIBAL-Reduktion und eine Mitsunobu-Reaktion (AcSH, Ph₃P, DEAD) in **275** überführt. Nach sechs weiteren Reaktionsstufen konnte Calicheamicin γ_1^I **251** isoliert werden.

In Zusammenarbeit mit Paloma und Chazin am Scripps Research Institute wurden umfassende 1D- und 2D-¹H-NMR-Experimente durchgeführt, um die Bindung des potenten Antitumor-Antibiotikums **251** an DNA zu erforschen.^[123, 124] Untersuchungen der DNA-Komplexe mit der vollständigen Verbindung und mit der Aglycon-freien Verbindung beweisen die große Bedeutung der Oligosaccharidregion für die molekularen Wechselwirkungen, die zur sequenzspezifischen Bindung in der kleinen Furche des DNA-Doppelstrangs führen. Weiterhin wurde zusammen mit Joyce vom selben Institut die sequenzspezifische DNA-Spaltung von **251** an einem synthetischen 20-mer-DNA-Substrat, das

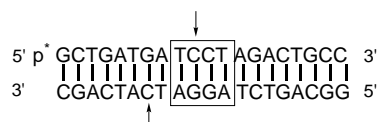


Abbildung 2. Synthetischer 20-mer-DNA-Doppelstrang mit einer einzigen TCCT-AGGA-Region für die Erkennung durch Calicheamicin. Die Pfeile kennzeichnen die Stellen, an denen Calicheamicin den Doppelstrang spaltet.^[125]

eine einzige TCCT-AGGA-Zielsequenz aufweist, untersucht (Abbildung 2). Wie erwartet erfolgte die Spaltung des DNA-Substrats an einer einzigen Stelle innerhalb des radiomarkierten Strangs, näm-

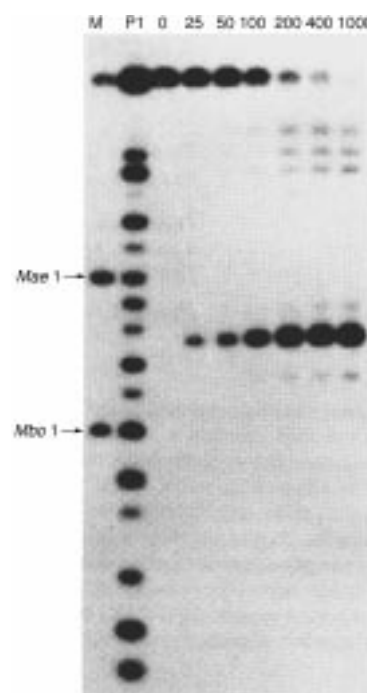


Abbildung 3. Autoradiogramm eines denaturierten Polyacrylamidgels mit den Spaltprodukten der durch Calicheamicin behandelten DNA mit dem [5'-³²P]-markierten, TCCT-enthaltenden Strang. Spur M: äquimolares Gemisch der Produkte der DNA-Spaltung mit den Restriktionsenzymen MaeI (spaltet 5'-CTAG) und MboI (spaltet 5'-GATC). Spur P1: Oligonucleotide der partiellen DNA-Spaltung mit P1-Nuclease (führt zu 3'-OH-Termini). Spur 0–1000: Produkte der DNA-Spaltung durch Calicheamicin γ_1^I (Konzentrationen: 0–1000 nM; Inkubation: 6 min bei 37 °C) (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [123]).^[125]

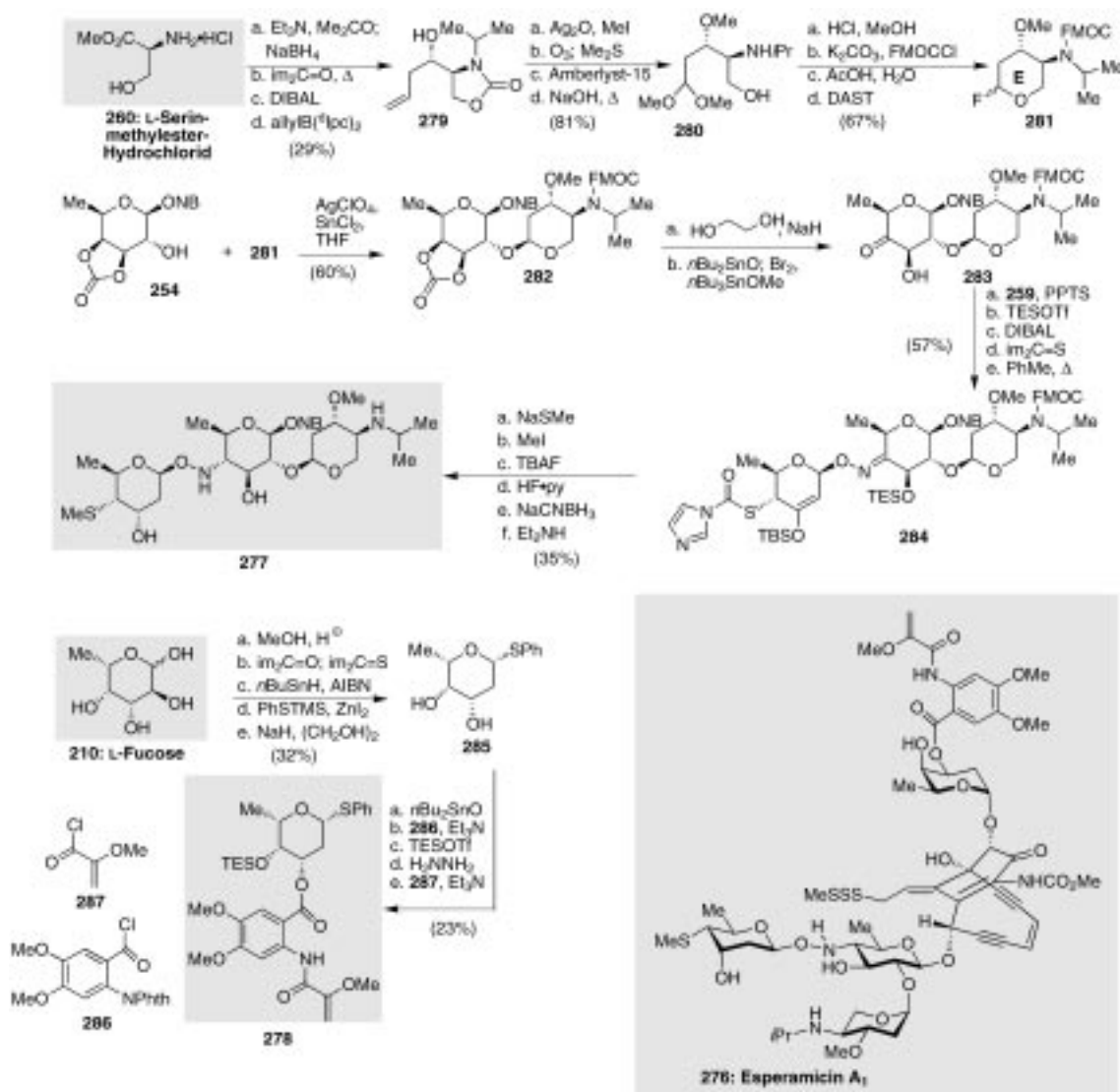
lich am 5'-C-Rest innerhalb der TCCT-Sequenz (Abbildung 3).^[125, 126]

4.12. Kohlenhydratregionen von Esperamicin A₁

Für den Aufbau der Kohlenhydrat-Einheiten von Esperamicin A₁ **276** (Schema 47) wurden ähnliche Strategien gewählt, wie sie bei der Synthese von Calicheamicin γ_1^I **251** angewandt wurden (Schema 46).^[127, 128] Die Umsetzung des Alkohols **254** (aus D-Fucose **252** hergestellt) mit dem modifizierten Ring E **281** führte zum Disaccharid **282**, das in den Thioester **284** umgewandelt wurde. Die Reaktionsfolge Thioesterspaltung, Methylierung, Schutzgruppenabspaltungen und Oxim-Reduktion lieferte das entschützte Esperamicin-A₁-Trisaccharid **277**. Das andere Saccharid, **278**, wurde aus L-Fucose **210** und den Acylchloriden **286** und **287**, wie in Schema 47 angegeben, hergestellt.

4.13. Le^x- und Le^a-Sulfat

Nachdem festgestellt worden war, dass Selectine bei der Heranführung von Leukozyten an Entzündungsherde durch vaskuläre Adhäsion eine wichtige Rolle spielen, wurden intensive Forschungen auf diesem Gebiet betrieben. Solche Untersuchungen führten zur Isolierung und Identifizierung

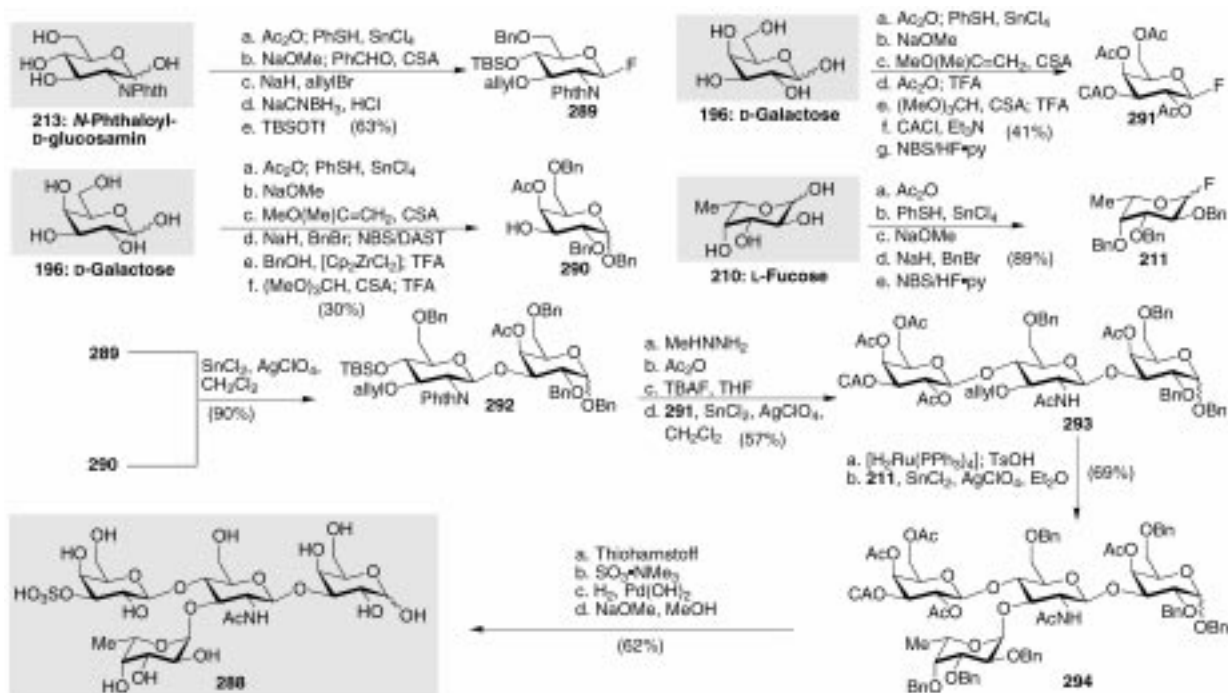


Schema 47. Synthese der Esperamicin-A₁-Saccharide **277** und **278** (1992).^[127, 128]

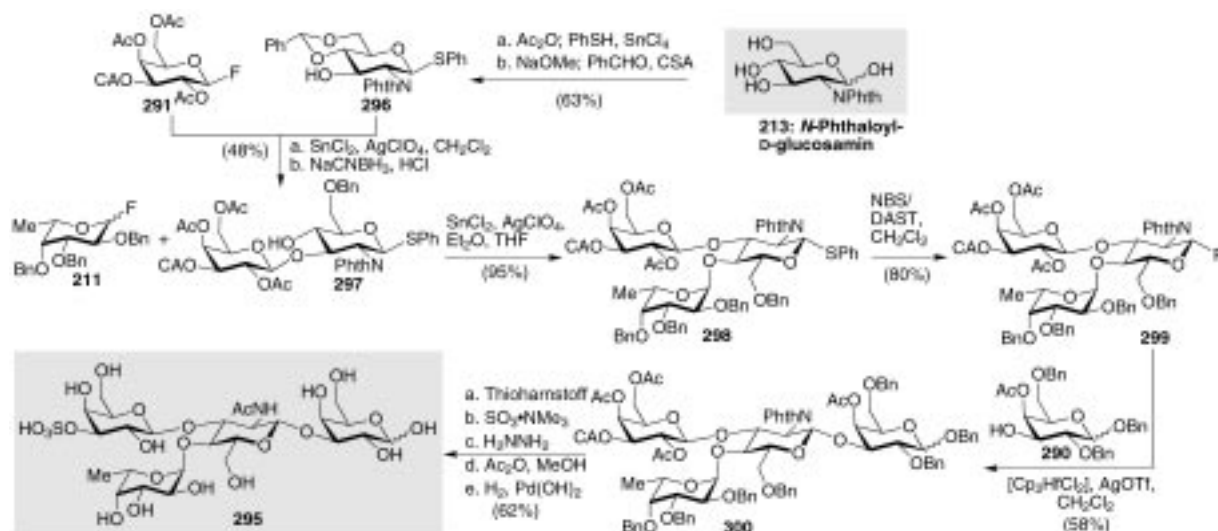
zweier sulfatierter Tetrasaccharide, **288** (Le^x-Sulfat) und **295** (Le^a-Sulfat), die natürliche Liganden für E-Selectin sind und deren Affinitäten denen von Sialyl-Le^x ähneln. Ihre biologische und medizinische Bedeutung hat das Interesse von Synthesechemikern geweckt. 1993 stellten wir **288** und **295** sowie ihre Trisaccharidanaloga **301** und **302** her (siehe Schema 50). In Schema 48 ist die Totalsynthese von Le^x-Sulfat **288** zusammengefasst, bei der die Kupplungsreaktionen mit Glycosylfluoriden durchgeführt wurden.^[129] Die vier Bausteine **289**–**291** und **211** wurden aus *N*-Phthaloyl-D-glucosamin **213**, D-Galactose **196** und L-Fucose **210** erhalten. Die Kupplung des Glycosylfluorids **289** mit **290** verlief stereoselektiv unter Bildung des Disaccharids **292**. Nach dem Austausch der Phthalimidyl- gegen eine Acetylgruppe und der Abspaltung der TBS-Gruppe erfolgte die Umsetzung mit dem Glycosylfluorid **291** zum Trisaccharid **293**. Anschließend wurde die Allylgruppe entfernt und der vierte Kohlenhydratrest **211** stereoselektiv eingeführt. Das erhaltene Tetrasaccharid **294** wurde durch selektive Abspaltung der Trichloracetylgruppe, Sulfatierung und Deblockierung in das Le^x-Sulfat **288** umgewandelt.

Für das Le^a-Sulfat **295** dienten die gleichen Kohlenhydrate als Edukte wie für **288** (Schema 49). Die Reaktionssequenz wurde jedoch verändert, da eine kritische Auswahl der Schutzgruppen, Reagentien und Reaktionsbedingungen nötig war, um die Zielverbindung in guter Gesamtausbeute zu erhalten. So konnte durch selektive Spaltung eines Benzylidenacetals in einem Disaccharid dieses direkt mit einer Monosaccharid-Einheit gekuppelt werden. Wiederum erwies sich das „Zweistufen-Aktivierungsverfahren“ als äußerst nützlich.

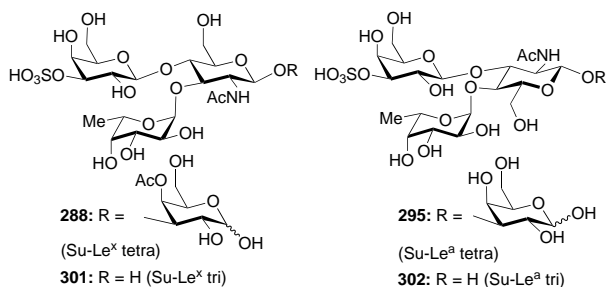
Die sulfatierten Le^x- (**288** und **301**) und Le^a-Derivate (**295** und **302**) wurden neben anderen Le-Oligomeren in Zusammenarbeit mit Feizis Arbeitsgruppe untersucht (Schema 50).^[130] Erforscht wurden ihre Affinitäten zu E-Selectin, wenn man sie in Neoglycosphingolipide umwandelt, und ihre Fähigkeit, die Bindung von E-Selectin an immobilisierte, Lipid-gebundene Rezeptoren wie Sialyl-Le^a, -Le^x und sulfatierte Le^a-Pentasaccharide zu inhibieren. Erste Ergebnisse deuten auf eine große Bindungsaffinität sulfatierter Le^a-Tetrasaccharide und -Pentasaccharide zu menschlichem E-Selectin hin. Weiterhin wurden die Affinitäten der Lipid-



Schema 48. Synthese von Le^x-Sulfat **288** ausgehend von D-Galactose **196**, L-Fucose **210** und N-Phthaloyl-D-glucosamin **213** (1993).^[129]



Schema 49. Synthese von Le^a-Sulfat **295** ausgehend von D-Galactose **196**, L-Fucose **211** und N-Phthaloyl-D-glucosamin **213** (1993).^[129]



Schema 50. Biologisch untersuchte (siehe Abbildung 4) sulfatierte Le^x -**(288, 301)** und Le^a -Derivate **(295, 302)** (1993).

gebundenen sulfatierten Oligosaccharide zu L-Selectin, das auf Lymphozyten zu finden ist, untersucht.^[131] Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

4.14. HPE

HPE (heptasaccharide phytoalexin elicitor) **303** (Sche-ma 51) ist ein aus den Zellwänden des Pilzes *Phytophthora megasperma* isolierter Naturstoff, der ein starker Elicitor für Phytoalexine ist und an seinen Rezeptor bereits im nanomo-laren Bereich bindet. HPE **303** war der erste Naturstoff, der 1997 in unseren Laboratorien durch Festphasensynthese hergestellt wurde und damals das größte verzweigte Oligo-saccharid, das jemals an fester Phase aus Monosaccharid-Einheiten in sich wiederholenden Prozessen aufgebaut wor-den war.^[87] Die Festphasensynthese dieser Verbindung bot eine gute Gelegenheit, das in Abschnitt 3 beschriebene phenolische Polystyrolharz mit photolabilen Linkern (Sche-ma 26) einzusetzen.

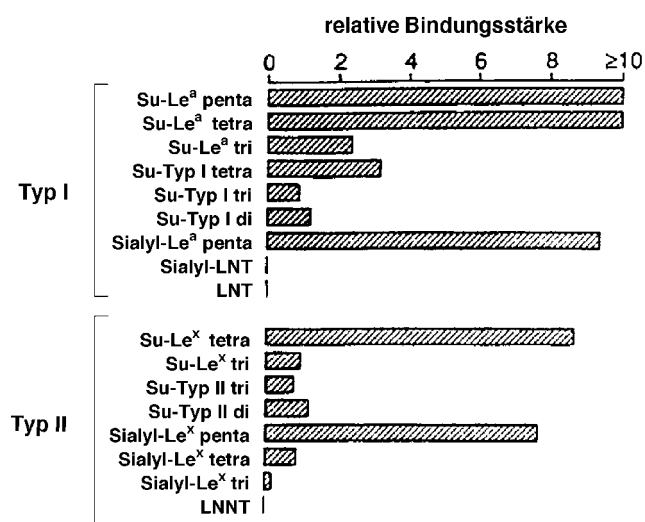
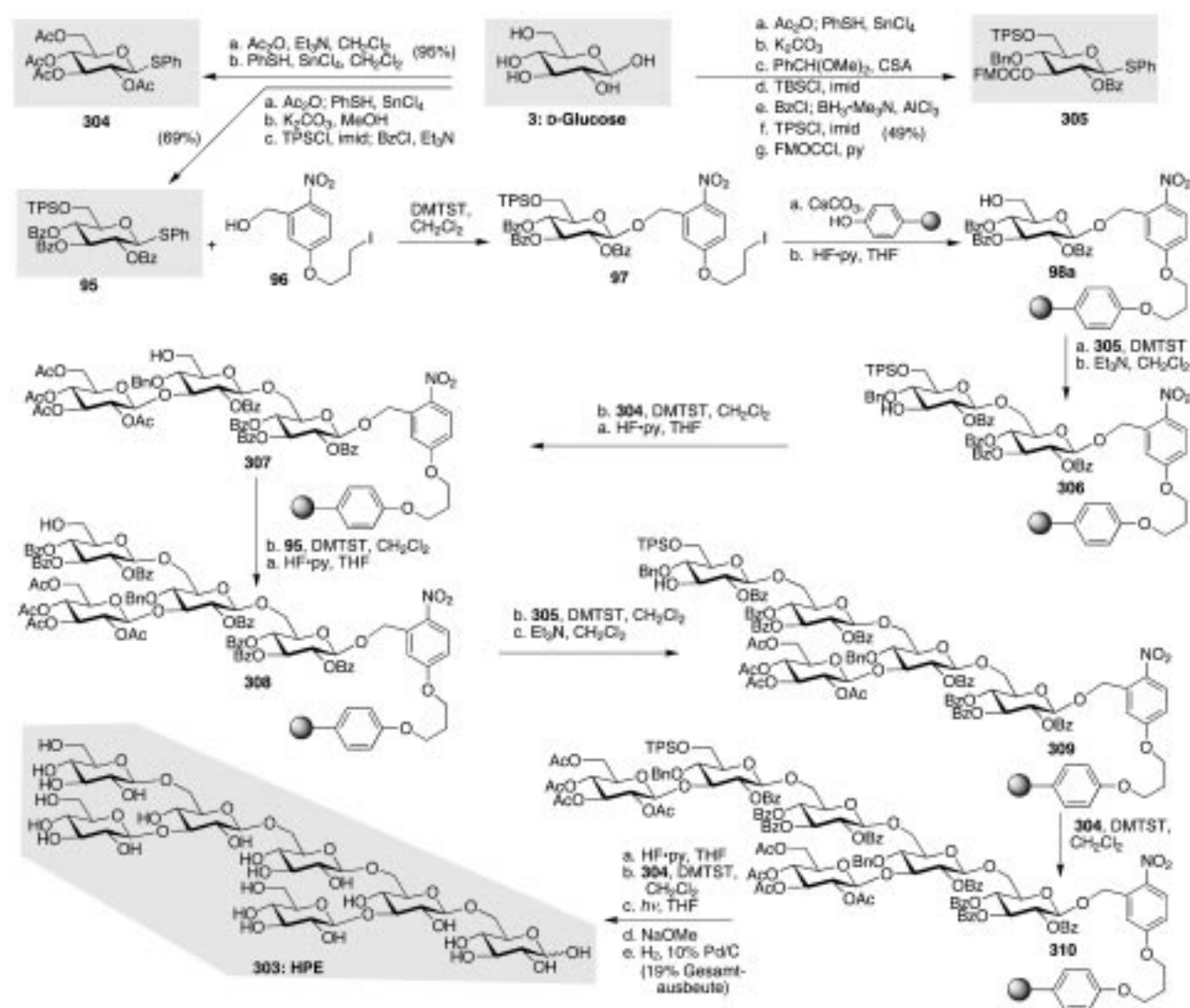


Abbildung 4. Relative Affinitäten der Lipid-gebundenen Oligosaccharide (siehe Schema 50) zu L-Selectin (quantitativer Bindungstest auf Mikrotiterplatten). Die Affinitäten von Le^x-Sulfat-Trisaccharid (Su-Le^x tri) wurden aus den Bindungskurven berechnet (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [131]).

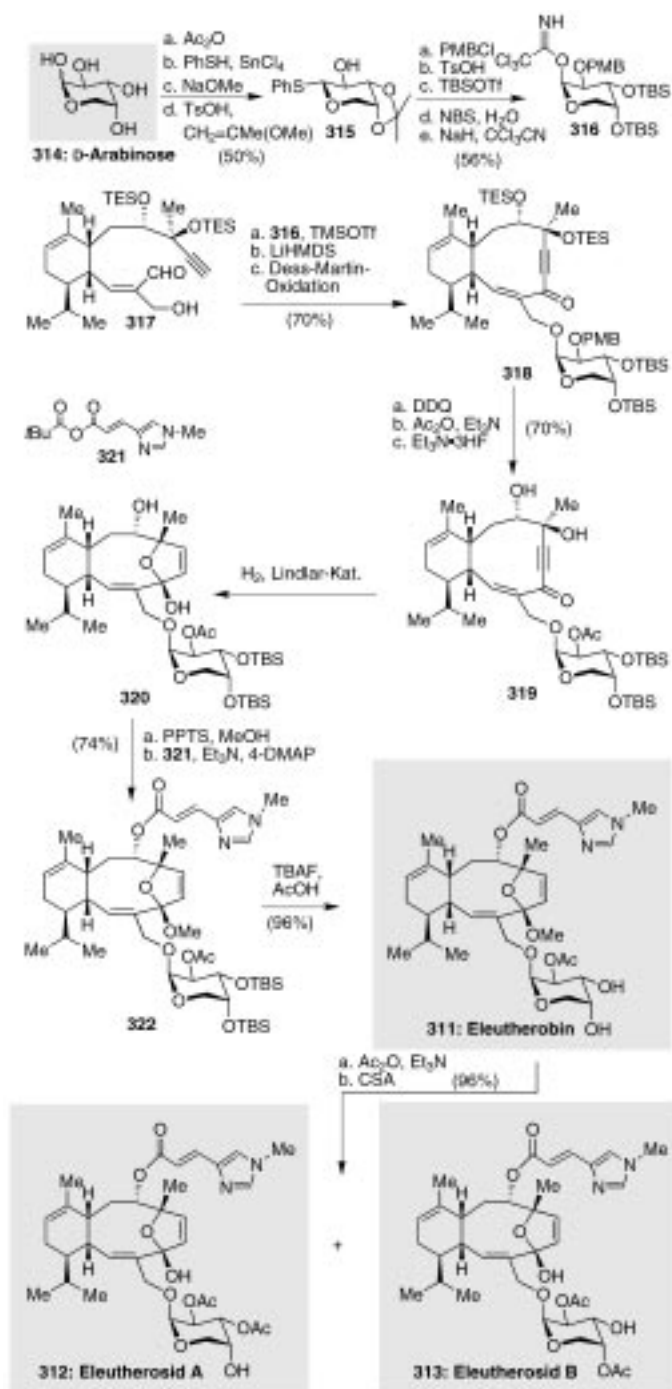
Aus D-Glucose **3** wurden die drei erforderlichen Bausteine **95**, **304** und **305** nach Standardmethoden hergestellt. **95** wurde mit dem Linker **96** verknüpft und das erhaltene Konjugat an das phenolische Polystyrolharz gebunden (\rightarrow **98a**, siehe Schema 26); nach der Desilylierung wurde **98a** erhalten. Anschließend erfolgte die Kupplung mit der Kohlenhydrat-Einheit **305** und die Abspaltung der Fmoc-Gruppe, woraufhin die Monohydroxyverbindung **306** erhalten wurde, deren weitere Umsetzung über die Zwischenverbindungen **307**–**309** zu **310** führte. Aus **310** konnte die Zielverbindung **303** durch Desilylierung, Anlagerung der letzten Kohlenhydrat-Einheit **304** und schließlich photolytische Abspaltung der Verbindung vom Harz sowie Entfernung der Schutzgruppen in 19% Gesamtausbeute erhalten werden.

4.15. Eleutherobin

Das aus der Weichkoralle *Eleutherobia* isolierte Eleutherobin **311** (Schema 52) ist ein Antitumorwirkstoff, der ähnlich wie Taxol wirkt (Polymerisation und Stabilisierung von Mikrotubuli). Über die Totalsynthesen von Eleutherobin



Schema 51. Festphasensynthese von HPE (heptasaccharide phytoalexin elicitor) **303** ausgehend von D-Glucose **3** (1997).^[87]



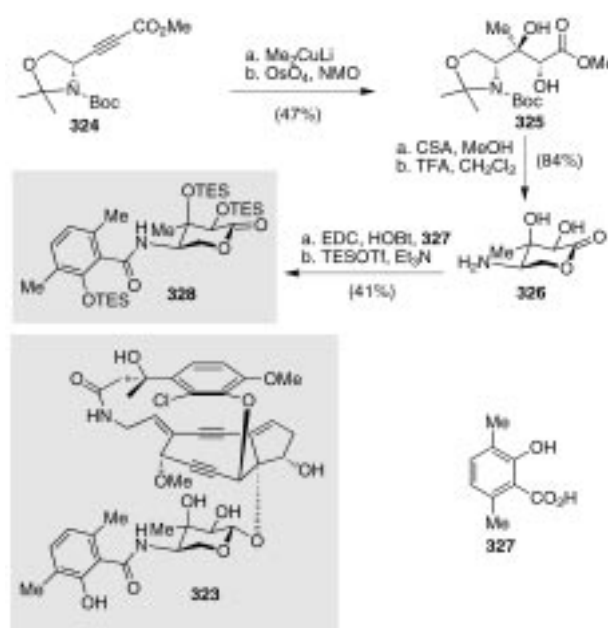
Schema 52. Synthese von Eleutherobin **311**, Eleutherosid A **312** und Eleutherosid B **313** ausgehend von D-Arabinose (**314**) (1997).^[132–135]

311 und seinen „Verwandten“, den Eleutherosiden A **312** und B **313**, haben wir 1997 berichtet. Wir konnten dadurch die absolute Konfiguration der Naturstoffe nachweisen und den Weg bereiten, diese Verbindungen in Substanzbibliotheken für biologisches Screening herzustellen.^[132–135] Alle drei Naturstoffe enthalten acetylierte Arabinose-Einheiten. Deshalb wurde zunächst D-Arabinose **314** durch selektive Acetonidbildung und weitere Reaktionen über das Thioglycosid **315** in das Trichloracetimidat **316** überführt. Die Kupplung mit dem primären Alkohol **317** unter Einwirkung von TMSOTf

lieferte vorwiegend das gewünschte β -Glycosid (**54%** Ausbeute). Nach dem Ringschluss über das entsprechende Acetylid und Dess-Martin-Oxidation lag das Zehnring-Keton **319** vor, das zu Eleutherobin **311**, Eleutherosid A **312** und Eleutherosid B **313** umgewandelt wurde.

4.16. Kohlenhydratregion des Maduropeptin-Chromophors

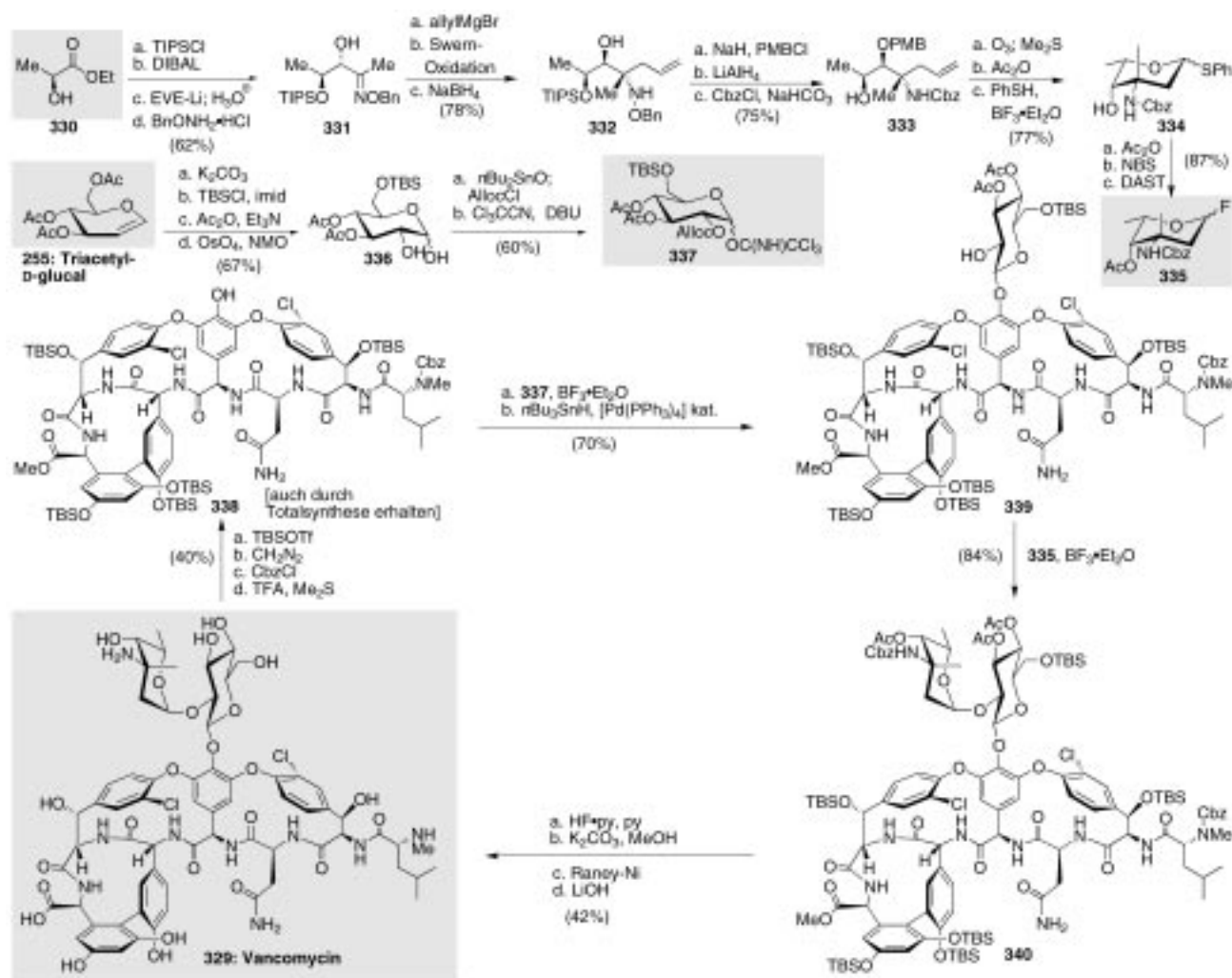
Maduropeptin wurde 1991 aus *Actinomadura madurae* isoliert. Es ist ein 1:1-Komplex zwischen einem sauren, wasserlöslichen 32-kDa-Carrierprotein und einem Neunring-Endiin, der beeindruckende antibakterielle Eigenschaften und Antitumorwirkung zeigt. Der freie Chromophor erwies sich als zu labil für eine Isolierung, aber in Gegenwart von Methanol konnte ein „Artefakt“ von Maduropeptin, die Verbindung **323** (Schema 53), isoliert und charakterisiert werden. Quasi als Einleitung zu der Totalsynthese von Maduropeptin wurde das Madurosamin-Derivat **328**, das die Kohlenhydratregion dieses strukturell ungewöhnlichen Naturstoffs enthält, aus dem aus D-Serin erhaltenen **324** synthetisiert (Schema 53).^[136, 137]



Schema 53. Synthese des Madurosamin-Derivats **328** und des Maduropeptin-Chromophor-Artefakts **323** (1997).^[136, 137]

4.17. Vancomycin

Vancomycin **329** (Schema 54), ein aus *Streptomyces orientalis* isoliertes Glycopeptid-Antibiotikum, wurde klinisch als letzte Waffe gegen resistente Stämme Gram-positiver Bakterien eingesetzt, hauptsächlich gegen Methicillin-resistente Bakterien wie *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Coagulase-negative *Staphylococcus*-Stämme. Die Wirkung von Vancomycin beruht auf der Bindung an ein D-Ala-D-Ala-Ende eines wachsenden Peptidoglycan-Gerüsts in der Zellwand



Schema 54. Synthese von Vancomycin **329** ausgehend von Triacetyl-D-glucal **255** und L-Ethyllactat **330** (1999).^[139–141]

und der anschließenden Inhibierung der Polymerisation und der Quervernetzung, was zur Lyse der Zelle führt.^[138]

Vancomycin **329** hat eine einzigartige Molekülstruktur: Eine Disaccharid-Einheit, bestehend aus Glucose und Vancosamin, ist mit einem starren cyclischen Heptapeptid-Gerüst, dem Aglycon **338**, verknüpft. Die Zuckerreste spielen für die Verfügbarkeit dieser Antibiotika am Wirkort eine wichtige Rolle, da sie die Löslichkeit erhöhen. Die Strategie für die letzten Stufen der Totalsynthese von Vancomycin **329** beruht auf der Reaktion des geschützten Aglycons mit entsprechend funktionalisierten Glucose- und Vancosamin-Donoren. Es wurde angenommen, dass eine Gruppe an C2 der Glucose-Einheit eine β -Glycosylierung begünstigen könnte und aufgrund des anomeren Effekts die gewünschte α -Glycosidbindung zwischen den beiden Zuckerresten zustande kommt.

Mit Hilfe von Modellstudien wurde der endgültige Synthesepfad für die Totalsynthese von Vancomycin **329** aufgestellt, in dem eine stufenweise Glycosylierung des Acceptors **338** mit den Donoren **337** und **335** vorgesehen war (Schema 54). Die erforderlichen Bausteine **337** und **335** wurden aus Triacetyl-D-glucal **255** und Ethyl-L-lactat **330** hergestellt und nacheinander mit dem Aglycon verknüpft.

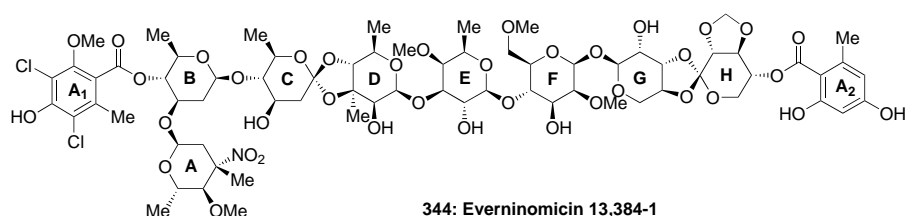
Die Glycosylierung des Phenols **338** mit dem Trichloracetimidat **337** (Überschuss, CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, -78°C , 82 %) verlief glatt unter Bildung des Monosaccharids. Die C2-Hydroxygruppe des Glucoserests wurde deblockiert ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$, $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$ in feuchtem CH_2Cl_2), und die Kuppelung des resultierenden Glycosids **339** mit dem Glycosylfluorid **335** ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -35°C , 84 %) lieferte das geschützte Vancomycin-Derivat **340**, das als α : β -Gemisch im Verhältnis von ca. 8:1 anfiel. Das chromatographisch gereinigte **340** wurde desilyliert (Überschuss an $\text{HF}\cdot\text{py/py}$) und desacetyliert (K_2CO_3 , MeOH). Der so erhaltene Cbz-geschützte Vancomycin-Methylester wurde mit Raney-Nickel in $n\text{PrOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1) umgesetzt, was eine Abspaltung der Cbz-Gruppen ohne Dechlorierung bewirkte. Durch die abschließende Verseifung mit LiOH in $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) bei 0°C wurde Vancomycin **329** erhalten. Weitere Experimente führten zu einer neuen Methode, um Vancomycin **329** durch die Sequenz Silylierung, Methylesterbildung, Einführung von Cbz-Schutzgruppen und Hydrolyse in das geschützte Aglycon **338** umzuwandeln.^[139–141]

Nachdem diese Totalsynthese abgeschlossen war, entwickelten wir eine Festphasenvariante, die es erlaubte, zahlreiche interessante Analoga für biologische Untersuchungen

herzustellen. Die Festphasensynthese von Vancomycin **329** beinhaltet annähernd die gleichen, oben beschriebenen Reaktionsschritte (Schema 55).^[142a] Sehr wichtig für den Erfolg dieser Strategie war die Verwendung eines selenhaltigen Linkers: Der trägergebundene Selenoether **342** konnte mit H_2O_2 unter Bildung des Allylesters **343** vom Harz abgespalten werden, dessen Allylgruppe in der Folge in einer Pd^0 -katalysierten Umsetzung mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ entfernt wurde. Begünstigt durch diese Synthesemethode konnten in kombinatorischen Synthesen viele dimere Vancomycin-Derivate hergestellt werden und mehrere hochwirksame Antibiotika gegen Vancomycin-resistente Enterokokken entdeckt werden. Bei diesen Experimenten wurden Zielverbindungen mit der D-Ala-D-Ala-Sequenz dazu verwendet, die Geschwindigkeit der Dimerisierung monomerer Vancomycin-Analoga durch Olefinmetathese oder durch Bildung von Disulfidbrücken zu steigern.^[142b]

4.18. Everninomicin 13,384-1

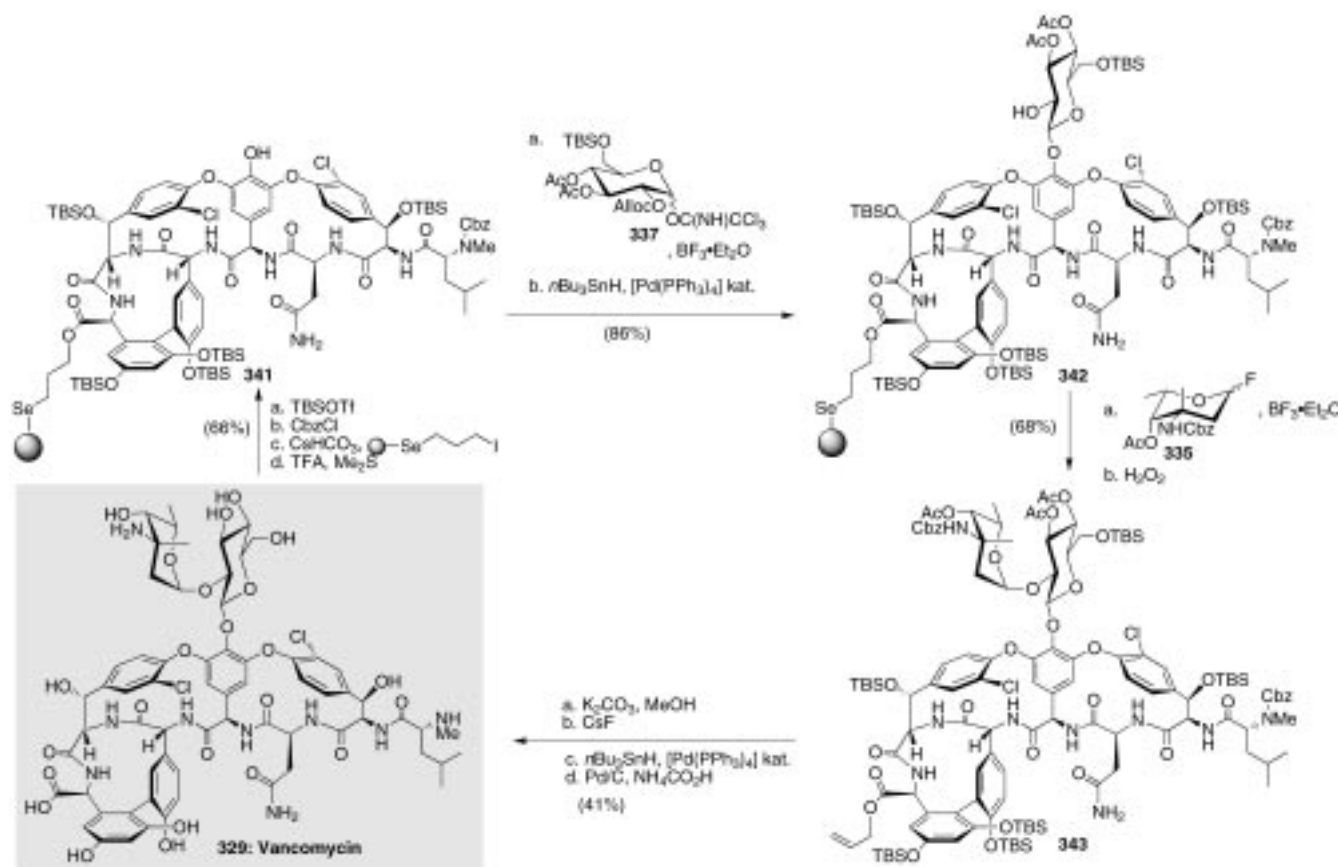
Everninomicin 13,384-1 (Ziracin) **344** gehört zu den Orthosomicin-Antibiotika und gilt als neue viel versprechende Waffe gegen Arzneimittel-resistente Bakterien wie Methicillin-resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Streptokokken und Enterokokken. Die Verbindung wurde aus



344: Everninomicin 13,384-1

Micromonospora carbonacea var *africana* (gefunden in einer Bodenprobe vom Ufer des Nyiro-Flusses in Kenia) isoliert; sie hat eine ungewöhnliche Oligosaccharidstruktur mit zwei empfindlichen Orthoestergruppen, einer 1,1'-Disaccharidbrücke, einem Nitrozucker (Evernitrose), zwei hoch substituierten, endständigen, aromatischen Estergruppen sowie 13 Cyclen und 35 stereogenen Zentren.

Nach der Retrosynthese von **344** waren das Fluorid **375** ($\text{A}_1\text{B(A)C}$ -Fragment, Schema 57) und das Diol **394** (DEFG-HA_2 -Fragment, Schema 58) die letzten Einzelbausteine der geplanten Synthese. Das größere Fragment **394** wurde durch Spaltung der EF-Glycosidbindung in die Fragmente **387** (DE, Schema 58) und **383** (FGHA_2 , Schema 58) zerlegt, die somit die Schlüsselverbindungen seiner Herstellung waren. Wichtige Reaktionsschritte dieser Totalsynthese waren die selektive Bildung der CD- und GH-Orthoester und der β -2-Desoxyglycosidbindung zwischen den Ringen B und C durch die bereits in vorangegangenen Abschnitten vorgestellten 1,2-Wanderungen von Phenylselenanyl- und Phenylsulfanylgruppen.

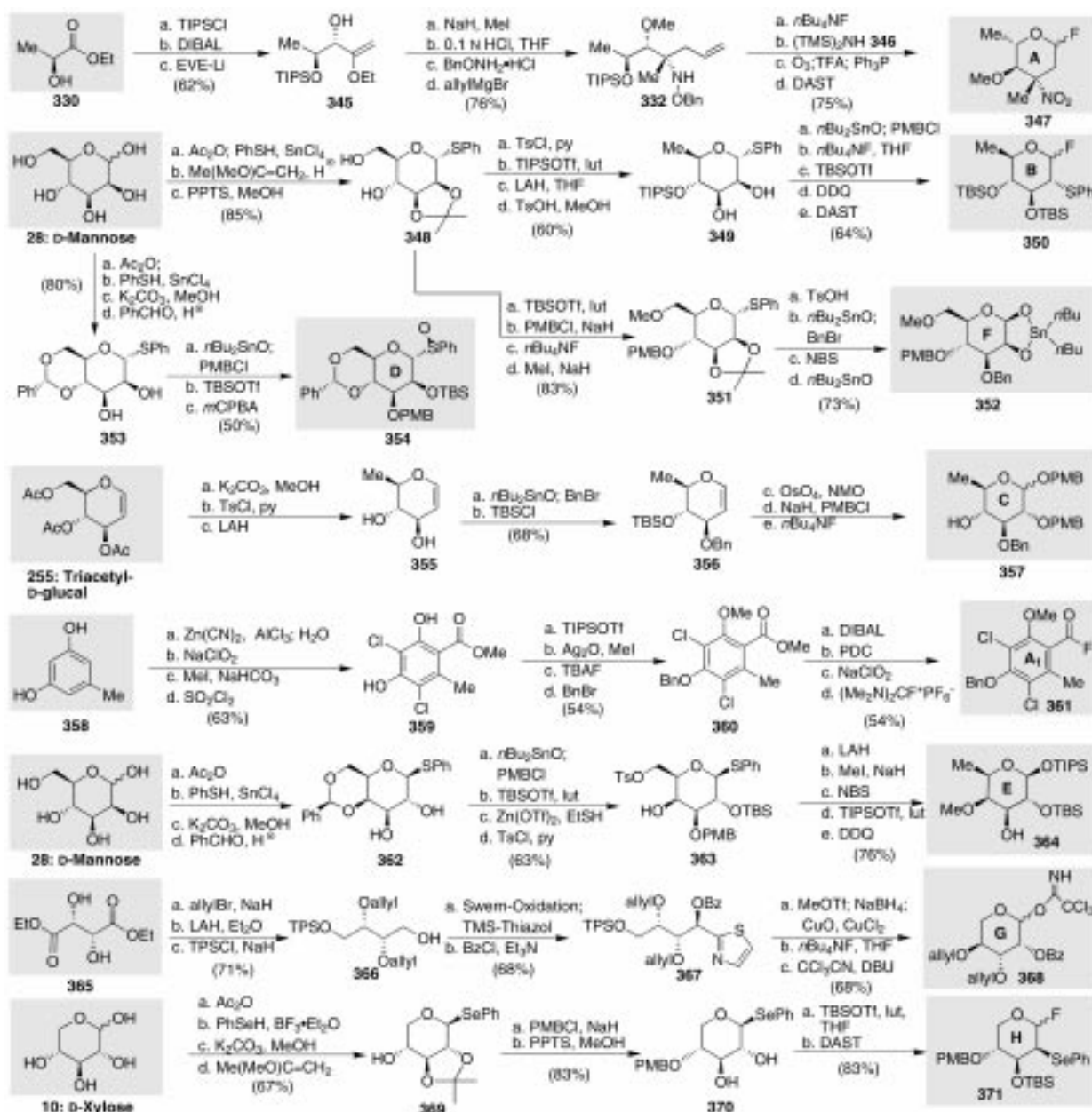


Schema 55. Festphasen-Partialsynthese von Vancomycin **329** (2000).^[142a]

In Schema 56 sind die Synthesen der erforderlichen Bausteine **347**, **350**, **352**, **354**, **357**, **361**, **364**, **368** und **371** zusammengefasst. Der Aufbau des Evernitrose-Donors **347** erfolgte nach einer verbesserten Methode unserer Originalsynthese von Evernitrose und Vancosamin.^[139] Dazu wurde der aus dem Ethyllactat **330** erhältliche Alkohol **345** mit NaH/Mel methyliert, mit HCl zum entsprechenden Keton hydrolysiert, in das Oxim überführt und durch Addition von Allylmagnesiumbromid in **332** umgewandelt (siehe Schema 54). Der Austausch der Silylgruppe (*n*Bu₄NF; (TMS)₂NH **346**, TMSCl), eine Ozonolyse und die aufeinander folgenden Reaktionen mit TFA und Ph₃P lieferten das Lactol, das mit DAST zum Glycosylfluorid **347** umgesetzt wurde. Der Ring B **350** war aus D-Mannose **28** zugänglich, die zunächst in **348** umgewandelt wurde. Die Tosylierung der primären Hydroxygruppe von **348**, die anschließende Silylierung (TIPSOTf, 2,6-

Lutidin), die Reduktion mit LAH und die saure Methanolyse (TsOH/MeOH) der Acetonidgruppe führten zum Diol **349**. Selektive Schutzgruppenreaktionen (*n*Bu₂SnO/PMBCl, Desilylierung, Silylierung, DDQ-Deblockierung) und schließlich die Umsetzung mit DAST lieferten unter 1,2-Wanderung der Phenylsulfanylgruppe das gewünschte Glycosylfluorid **350**.

Der Baustein F **352** wurde ebenfalls aus dem leicht zugänglichen Thioglycosid **348** hergestellt (Schema 56). Die Reaktionsfolge selektive Silylierung (TBSOTf/2,6-Lutidin, 97%), Einführung der PMB-Schutzgruppe (NaH/PMBCl/*n*Bu₄NF), Desilylierung und Methylierung (NaH/Mel) lieferte das Acetonid **351**. Nach saurer Methanolyse (TsOH/MeOH), selektiver Benzylierung und Abspaltung der Phenylsulfanylgruppe mit NBS/H₂O lag ein Lactol vor, das in das Zinnacetal **352** überführt wurde (*n*Bu₄SnO, MeOH, Rückfluss). D-Mannose **28** diente auch als Edukt für den Baustein D **354**,



Schema 56. Synthese der Bausteine A **347**, B **350**, C **357**, D **354**, E **364**, F **352**, G **368**, H **371** und A₁ **361**, die für die Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 **344** benötigt wurden. (1999).^[143–146]

indem sie zuerst in das Benzylidenderivat **353** überführt wurde. Die PMB-Schutzgruppe wurde regioselektiv in einer Zinnacetal-vermittelten Reaktion eingeführt ($n\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{PMBCl}/n\text{Bu}_4\text{NI}$), anschließend wurde silyliert ($\text{TBSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$) und die Phenylsulfanylgruppe mit $m\text{CPBA}$ unter Bildung des Sulfoxids **354** oxidiert. In fünf Reaktionsschritten (Zinnacetal-vermittelte Benzylierung ($n\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{BnBr}/n\text{Bu}_4\text{NI}$), Silylierung ($\text{TBSCl}/\text{Imidazol}$), Hydroxylierung (OsO_4/NMO), PMB-Etherbildung ($\text{NaH}/\text{PMBCl}/n\text{Bu}_4\text{NI}$) und Umsetzung mit $n\text{Bu}_4\text{NF}$) wurde der Baustein C **357** über **356** aus dem Glucal **355** hergestellt.

Das Acylfluorid **361** wurde ausgehend von 5-Methylresorcin **358** hergestellt, wobei nach Gattermann-Reaktion und Kernchlorierung der vollständig substituierte Benzolring vorlag. Bei der Synthese des Rings E **364** diente wiederum D-Mannose **28** als Edukt. Die Zwischenverbindung **362** wurde selektiv geschützt ($n\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{PMBCl}/n\text{Bu}_4\text{NI}$) und anschließend silyliert ($\text{TBSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$). Die Spaltung der Benzylidengruppe mit $\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{EtSH}$ und die Tosylierung der primären Hydroxygruppe lieferten **363**. Nach Reduktion (LAH), Methylierung (NaH/MeI), Abspaltung der Phenylsulfanylgruppe ($\text{NBS}/\text{H}_2\text{O}$), Silylierung ($\text{TIPSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$) und Abspaltung der PMB-Gruppe (DDQ) konnte **364** isoliert werden.

Das Trichloracetimidat **368**, Ring G, wurde ausgehend von Diethyl-L-tartrat **365** synthetisiert, indem beide Hydroxygruppen allyliert und die Estergruppen reduziert wurden. Die anschließende Monosilylierung lieferte den Silylether **366**, der durch eine Swern-Oxidation, Umsetzung mit $\text{TMS}/\text{Thiazol}$, Behandlung mit PPTS/MeOH und Benzylierung in **367** überführt wurde. Die Spaltung des Thiazolrings (MeOTf , NaBH_4 , CuO ; Eintopfreaktion) und die Desilylierung ($n\text{Bu}_4\text{NF}$) ergaben das Lactol, aus dem nach weiteren Reaktionen das Trichloracetimidat **368** erhalten wurde.

Der Baustein H **371** wurde ausgehend von D-Xylose **10** hergestellt. Dazu wurde **10** nacheinander peracetyliert ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/4\text{-DMAP}$), mit $\text{PhSeH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt, methanolysiert und mit $\text{Me}(\text{MeO})\text{C}=\text{CH}_2/\text{TFA}$ behandelt. Nachdem das resultierende 2,3-Acetonid **369** geschützt worden war ($\text{NaH}/\text{PMBCl}/n\text{Bu}_4\text{NI}$, 95 %), wurde die Acetonidgruppe unter Bildung des Diols **370** (PPTS/MeOH) gespalten. Die C3-Hydroxygruppe wurde selektiv silyliert ($\text{TBSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$, THF , -78°C), und das Produkt wurde mit DAST zum Glycosylfluorid **371** fluoriert.

Die stereoselektive Kupplung der Verbindungen **347**, **350**, **357** und **361** zum $\text{A}_1\text{B}(\text{A})\text{C}$ -Fragment **375** ist in Schema 57 beschrieben. Durch die SnCl_2 -vermittelte Reaktion des Glycosylfluorids **350** mit dem Alkohol **357** wurde ein Kupplungsprodukt erhalten, dessen Phenylsulfanylgruppe reaktiv abgespalten wurde (Raney-Nickel). Die TBS-Gruppen wurden ebenfalls entfernt ($n\text{Bu}_4\text{NF}$), und die selektive Monoallylierung ($n\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{Allylbromid}$) des entschützten Diols führte zum Alkohol **372**. Dieser reagierte mit dem Säurefluorid **361** zum Ester, der durch die Abspaltung der Allylgruppe, Silylierung, Entfernung der PMB-Gruppe und Acetylierung in das Diacetat **373** überführt wurde. Mit n -Butylamin ließ sich die Acetylgruppe an C1 selektiv spalten; das erhaltene Lactol konnte über das Trichloracetimidat in das Selenoglycosid umgewandelt werden. Nach der Abspaltung der TIPS-

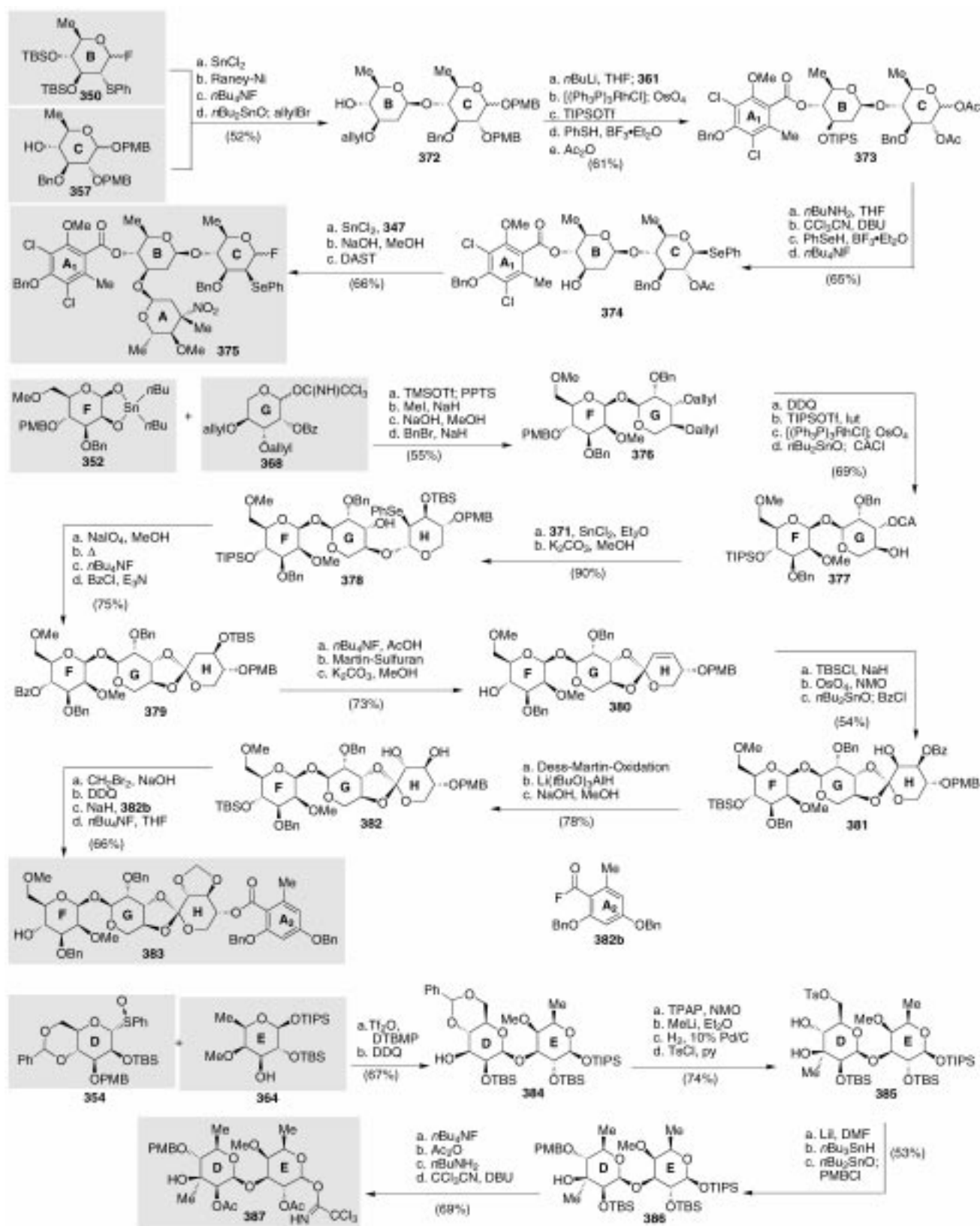
Gruppe wurde das A_1BC -Fragment **374** isoliert. Die Verknüpfung mit dem Evernitrose-Baustein **347** verlief problemlos. Die anschließende basische Hydrolyse führte zur 2-Hydroxyverbindung, die mit DAST unter Konfigurationsumkehr an C2 des Rings C zum 2-Phenylselenanylglycosylfluorid **375** reagierte.

Beim Aufbau der FGHA_2 -Verbindung **383** aus **352**, **368** und **371** wurde die in Schema 25 vorgestellte neue Methode zur Herstellung von 1,1'-Disacchariden angewandt. Hierzu wurde das Zinnacetal **352** mit dem Trichloracetimidat **368** gekuppelt (TMSOTf , CH_2Cl_2). Nach TMS -Etherspaltung, Methylierung, Debenzylierung und Benzylierung wurde das Disaccharid **376** erhalten. Nachdem die PMB-Gruppe des Rings F durch eine TIPS-Gruppe ersetzt (DDQ , 91 %; $\text{TIPSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$, 97 %) und die Allylgruppen abgespalten worden waren, wurde eine Zinnacetal-vermittelte Chloracetylierung durchgeführt. Die Kupplung des resultierenden **377** mit dem Glycosylfluorid **371** (SnCl_2 , Et_2O) verlief stereoselektiv.

Das Trisaccharid **378** wurde nach der Methode von Sinaÿ in den Orthoester überführt. Dazu wurde das durch Oxidation mit NaIO_4 erhaltene Selenoxid in einem Gemisch aus Vinylacetat, Toluol und Diisopropylamin (2:2:1) in einem verschlossenen Gefäß auf 140°C erhitzt. Hierbei wurde durch eine *syn*-Eliminierung und Ringschluss der Orthoester in 81 % Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von ca. 8:1 gebildet. Der Austausch der Schutzgruppen und die anschließende Dehydrierung mit dem Martin-Sulfuran führten zum Olefin **380**, das mit OsO_4/NMO in Gegenwart von Chinuclidin dihydroxyliert wurde. Das resultierende *cis*-1,2-Diol wurde durch eine regioselektive Benzylierung ($n\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{BzCl}$) in das Monobenzoat **381** umgewandelt. Die Konfiguration an C2 des H-Rings wurde durch eine Dess-Martin-Oxidation und die Reduktion mit $\text{Li}(\text{tBuO})_3\text{AlH}$ umgekehrt, worauf nach einer Debenzylierung das *trans*-Diol **382** vorlag. Dieses *trans*-Diol wurde in das Methylenacetal überführt, indem es bei 65°C langsam zu einer Mischung von wässrigem NaOH , CH_2Br_2 und $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ gegeben wurde. Die weiteren Schritte der Synthese von **383** waren die Abspaltung der PMB-Gruppe, die Veresterung der erhaltenen Verbindung mit dem Acylfluorid **382b** und die Abspaltung der TBS-Gruppe.

Bei der Synthese der Schlüsselverbindung **387** aus **354** und **364** wurde die Glycosylierungsmethode von Kahne angewandt (Schema 57). Das Sulfoxid **354** wurde mit dem Acceptor **364** stereoselektiv zum β -Mannosid umgesetzt (Tf_2O , DTBMP , 71 %). Durch die Abspaltung der PMB-Gruppe (DDQ , 95 %), die Oxidation zum Keton (TPAP/NMO) und dessen Methylierung (MeLi , Et_2O) wurde der gewünschte tertiäre Alkohol erhalten. Daraufhin wurde die Benzylidengruppe entfernt (H_2 , Pd/C , 97 %), die primäre Hydroxygruppe selektiv tosyliert, die Tosylatgruppe in **385** gegen Iodid ausgetauscht, mit $n\text{BuSnH}/\text{AIBN}$ reduziert und die PMB-Gruppe eingeführt. Das erhaltene **386** wurde durch Desilylierung, Peracetylierung, Abspaltung der Acetylgruppe am anomeren C-Atom und die Umsetzung mit $\text{CCl}_3\text{CN}/\text{DBU}$ in das Trichloracetimidat **387** umgewandelt.

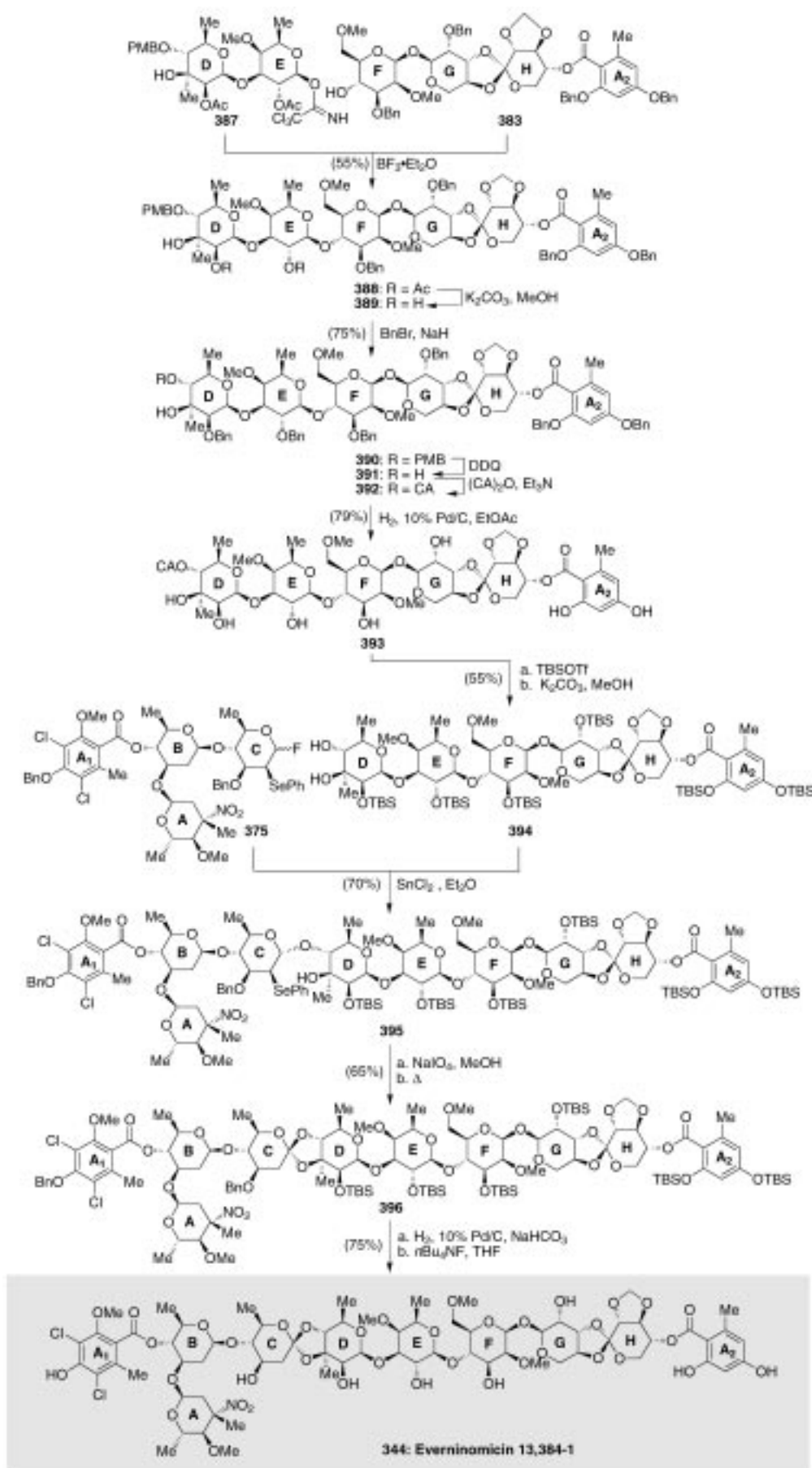
Die Kupplung von **387** mit **383** ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -20°C) lieferte das Oligosaccharid **388** mit der gewünschten β -Glycosidbindung zwischen den Ringen E und F (Schema 58). Mehrere aufeinander folgende Schutzgruppenreaktionen



Schema 57. Synthese der Fragmente A₁B(A)C **375**, FGHA₂ **383** und DE **387** von Everninomicin 13,384-1 **344** (1999).^[143-146]

fürten zum DEFGHA₂-Fragment **394**, das mit dem Glycosylfluorid **375** unter vollständiger Stereokontrolle zum 2-Phenylselyl glycosid **395** reagierte. Die anschließende Orthoesterbildung erfolgte nach der Methode von Sinay, worauf das

geschützte Everninomicin 13,384-1 **396** als einziges Isomer vorlag. Nach der Abspaltung aller Schutzgruppen konnte Everninomicin 13,384-1 **344** isoliert werden. Mit dieser Synthese^[143-146] ist die Voraussetzung geschaffen, in Festphasen-

Schema 58. Die letzten Stufen der Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 **344** (1999).^[143–146]

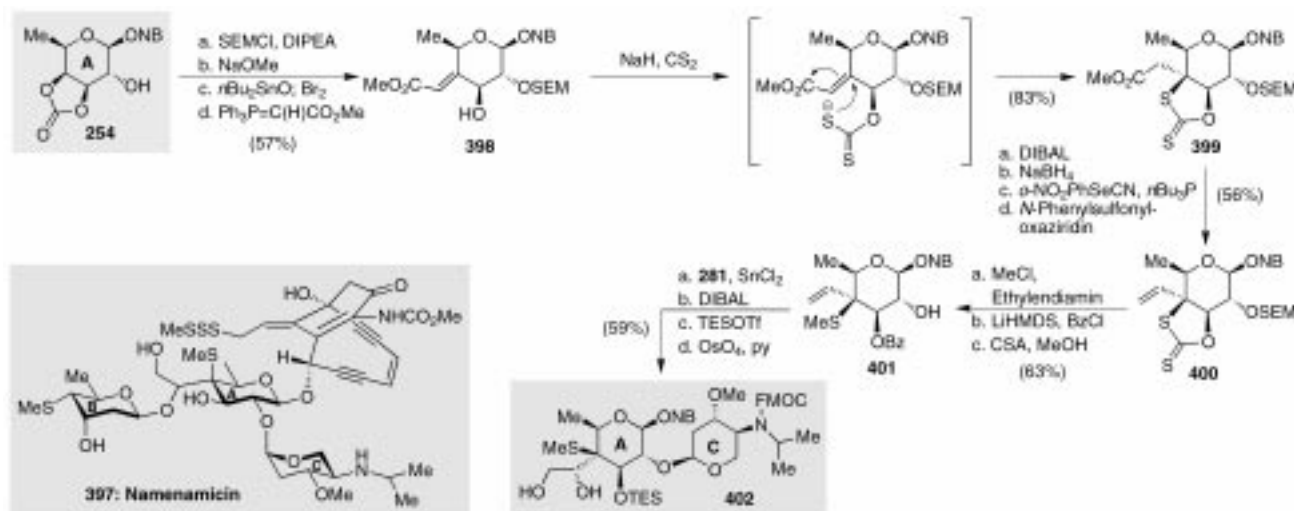
synthesen Analoga partialsynthetisch für biochemische Studien herzustellen, was sich in der Antibiotikaforschung äußerst vorteilhaft auswirken könnte.

4.19. Die Kohlenhydrat-region von Namenamicin

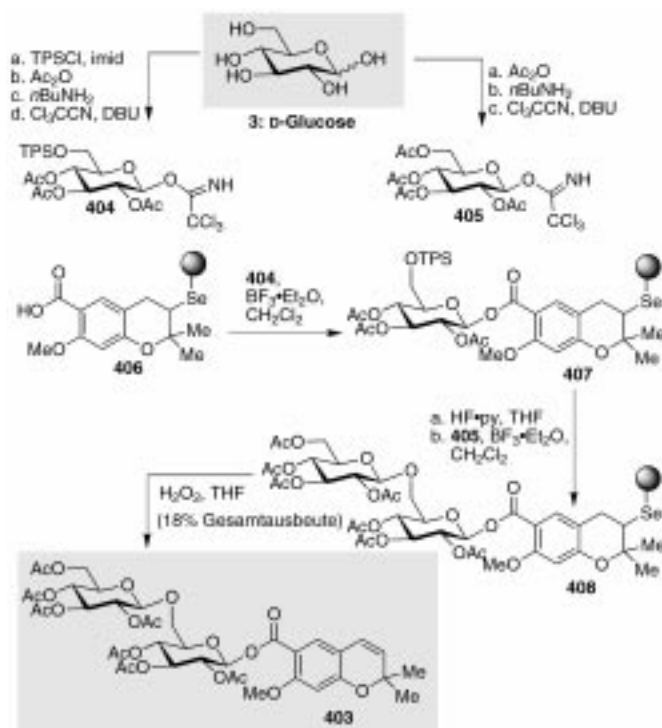
Namenamicin **397** (Schema 59), isoliert aus *Polysyncraton lithostrantum*, ist bemerkenswerterweise der einzige Endiin-Naturstoff marinen Ursprungs. Die Trisaccharid-Einheit erinnert zwar an Esperamicin A₁, doch weist **397** eine einzigartige und ungewöhnliche Verbindung der Ringe A und B auf. Als Ausgangsverbindung dieser Synthese diente die aus D-Fucose **252** zugängliche Verbindung **254**, die wir bereits bei der Synthese von Calicheamicin verwendet hatten (siehe Schema 46). Die Thioethergruppe am Ring A wurde über ein cyclisches Xanthat eingeführt. Hierzu wurde **254** in vier Reaktionsschritten in das Olefin **398** überführt, dessen Umsetzung mit NaH und CS₂ das cyclische Xanthat **399** lieferte. Der anschließende Austausch der Schutzgruppen, eine Eliminierung, die Kuppelung mit dem Fluorid **281** (hergestellt aus L-Serinmethylester-Hydrochlorid **260**; siehe Schema 47) und die Dihydroxylierung führten zum Diol **402**.^[147]

4.20. Macrophyllolid-D-heptaacetat

Um die Vielseitigkeit selenhaltiger Linker bei der Festphasensynthese von Benzopyran-Naturstoffen und verwandten Verbindungen zu demonstrieren, synthetisierten wir Macrophyllolid-D-heptaacetat **403** (Schema 60),^[148, 149] ein Derivat eines aus *Gentiana macrophylla* isolierten Chro-



Schema 59. Synthese des Namenamicin-AC-Disaccharids **402** (1999).^[147]



Schema 60. Festphasensynthese von Macrophyllolid-D-heptaacetat **403** ausgehend von D-Glucose **3** (2000).^[148, 149]

men-Glycosids, wobei der trägergebundene Selenoether **406** eingesetzt wurde. Die erforderlichen Tichloracetimidat-Donoren **404** und **405** wurden in Standardreaktionen aus D-Glucose **3** hergestellt. Die Umsetzung von **406** mit **404** in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ lieferte den Ester **407** in 91% Ausbeute. Die selektive Deblockierung mit $\text{HF} \cdot \text{py}$ (89%) und die anschließende Kupplung mit **405** führten zu **408**, das als einziges Anomer in 57% Ausbeute anfiel. Nach der Abspaltung des Disaccharids vom Harz (H_2O_2 , THF) konnte das heptaacetylierte Macrophyllolid **403** in 18% Gesamtausbeute, bezogen auf **406**, isoliert werden.

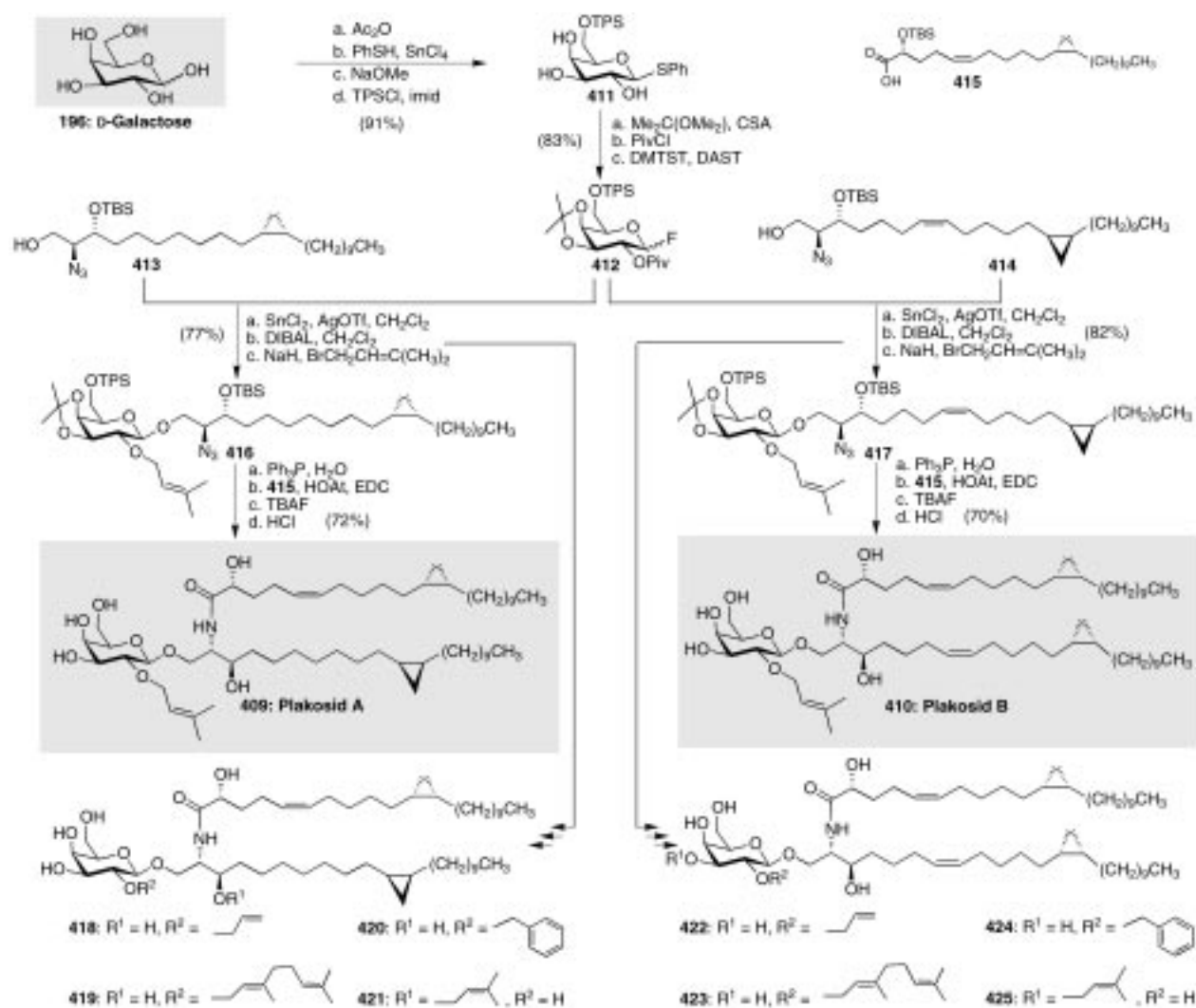
4.21. Plakosid A und Plakosid B

Die Plakoside A **409** und B **410** (Schema 61), die aus dem Schwamm *Plakortis simplex* isoliert wurden, sind potente Immunsuppressiva, und ihre Molekülstrukturen weisen interessante, für Glycosphingolipide ungewöhnliche Funktionalitäten auf. Dazu zählt ein Cyclopropanring in der Sphingosinkette und eine Prenyloxygruppe an C2 des Kohlenhydratrests. Sowohl wegen der biologischen als auch der strukturellen Eigenschaften sind diese Verbindungen reizvolle Kandidaten für Totalsynthesen, kombinatorische Synthesen und biochemische Untersuchungen. Die Totalsynthese dieser Naturstoffe haben wir kürzlich beschrieben (Schema 61).^[150] Das aus D-Galactose **196** in sieben Reaktionsschritten zugängliche Galactosylfluorid **412** reagierte mit dem Azidosphingosin **413** wie erwartet zum β -Glycosid ($\text{SnCl}_2/\text{AgOTf}$, 93%). Der Spaltung des Pivalinsäureesters mit DIBAL folgte die Einführung der Prenylgruppe unter Bildung von **416**. Mit der Reduktion der Azidgruppe, der Kupplung mit der Carbonsäure **415** und der Entfernung der Schutzgruppen wurde die Synthese von Plakosid A **409** abgeschlossen.

Plakosid B **410** und mehrere Analoga (z. B. **418**–**425**) wurden nach der gleichen Methode synthetisiert (Schema 61). Zusammen mit einer Forschungsgruppe bei Novartis untersuchten wir die immunsuppressiven (MLR und Con-A-Reaktion) sowie die cytotoxischen und cytostatischen Aktivitäten (Proliferation von Knochenmarkszellen) von Plakosid A, Plakosid B und ihrer Analoga.^[150] Die IC_{50} -Werte der synthetisierten Plakoside und zweier Referenzsubstanzen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

5. Design und Synthese neuartiger Kohlenhydrate für biochemische Studien

Eines der wichtigsten Ziele, die wir mit der Entwicklung von Synthesemethoden für Kohlenhydrate verfolgten, war, deren biologische und medizinische Erforschung zu fördern. Deshalb nutzten wir diese Techniken oft zum Aufbau von

Schema 61. Totalsynthese von Plakosid A **409** und Plakosid B **410** sowie von Analoga (2000).^[150]Tabelle 9. Inhibitorwirkung von Plakosid A **409**, Plakosid B **410**, deren Analoga **418–425** und zwei Referenzverbindungen (Tests: MLR, Con-A-Reaktion und Knochenmarkszellen-Proliferation).^[150]

Verbindung	MLR	IC ₅₀ [μM]	
		Con-A-Reaktion	Knochenmarkszellen-Proliferation
Cyclosporin A	0.014	0.14	> 1
Azathioprin	0.028	0.15	0.050
409	> 50	> 50	50
410	> 50	> 50	> 50
418	7.1	30	3.3
419	28	> 50	18
420	> 50	> 50	> 50
421	28	30	24
422	> 50	> 50	40
423	> 50	> 50	> 50
424	> 50	> 50	50
425	> 50	> 50	29

Substanzbibliotheken, mit deren Hilfe potentielle biologische Aktivitäten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht wurden, wie im Fall von Vancomycin, der Plakoside und der Verbindungen vom Benzopyran-Typ. Ein anderes Forschungsgebiet, das der DNA-bindenden Substanzen, rückte

durch die Entdeckung der Wirkungsweise von Calicheamicin γ_1^I in den Mittelpunkt des Interesses. In kaum einem anderen Gebiet wurde die strukturelle Vielfalt und die hohe Funktionalität des Kohlenhydratgerüsts so intensiv zum Design und zum Aufbau von Peptid- und Oligosaccharidmimetika genutzt wie hier. Unzählige Oligosaccharide wurden in Flüssig- und Festphasensynthesen nach verschiedensten Methoden hergestellt und biologisch getestet. Im folgenden Abschnitt wollen wir einige Beispiele vorstellen.

5.1. DNA-bindende Oligosaccharide

Sowohl aufgrund der Erkenntnis, dass die Calicheamicin- γ_1^I -Oligosaccharide hochselektiv an bestimmte DNA-Sequenzen binden, hauptsächlich an TCCT, TCTC und TTTT, als auch wegen der Bedeutung von sequenzspezifisch DNA-bindenden Molekülen in der Biologie und der Medizin setzten wir uns zum Ziel, möglichst viele Analoga des Calicheamicin- γ_1^I -Oligosaccharids für biologische Untersuchungen zu synthetisieren. Um herauszufinden, welchen Effekt der Iodsubstituent auf die Bindungseigenschaften

dieser Oligosaccharide an DNA hat, wurden einige Derivate **426** mit verschiedenen Substituenten am Ring C nach den in Schema 46 angegebenen Methoden synthetisiert. Die Tests ergaben, dass der Iodsubstituent für die hohe Affinität des Moleküls zu DNA ($I \approx Br > Cl > Me > F > H$) mit verantwortlich ist (Tabelle 10).^[126] Mit diesen Verbindungen wurden auch NMR-Studien durchgeführt, um die Art der Bindung des Oligosaccharids in der kleinen Furche des DNA-Doppelstrangs zu präzisieren.^[123, 124]

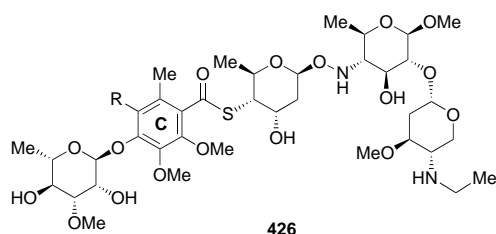


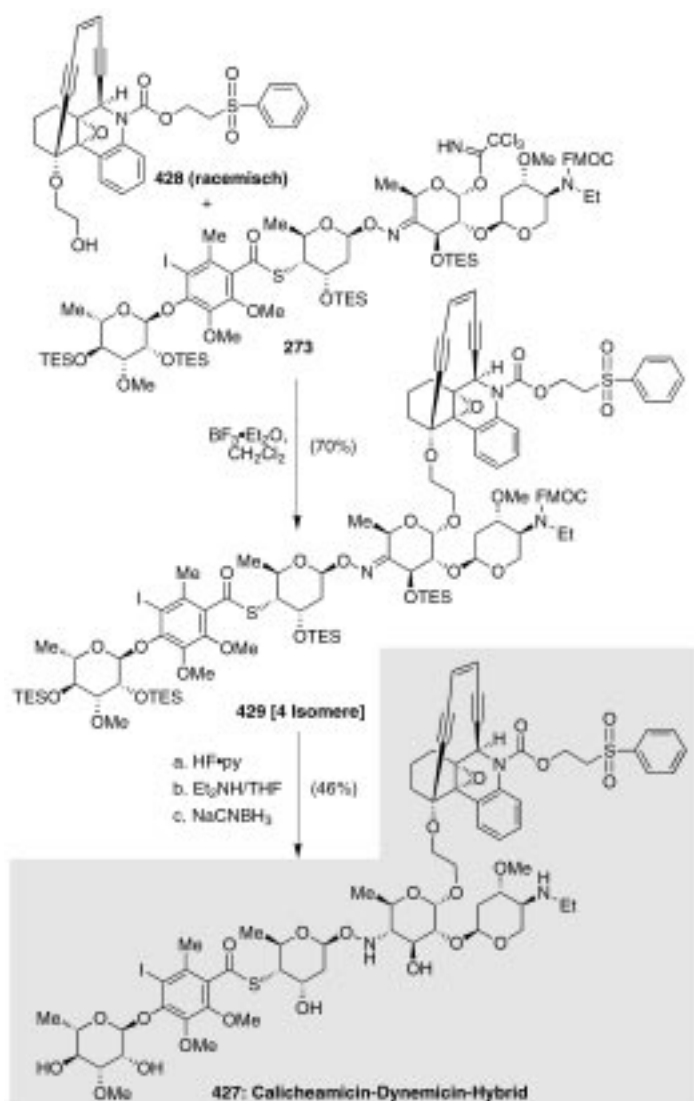
Tabelle 10. Affinität von Calicheamicin γ_1^I und verschiedenen Analoga des Calicheamicin-Oligosaccharids zu der einzigen TCCT-AGGA-Region in einer Duplex-DNA (1996).

Ligand	$K_{\text{obs}}^{[a]}$ [μM]	$\Delta G^{[b]}$ [kcal mol ⁻¹]	$\Delta\Delta G^{[c]}$ [kcal mol ⁻¹]
Calicheamicin γ_1^I 251	0.135 ± 0.006	– 9.7	–
I-Zucker (426a)	4.1 ± 0.4	– 7.6	2.1
Br-Zucker (426b)	10.0 ± 1.7	– 7.1	2.6
Cl-Zucker (426c)	32.0 ± 3.3	– 6.4	3.3
F-Zucker (426d)	44.0 ± 3.1	– 6.2	3.5
Me-Zucker (426e)	38.0 ± 5.0	– 6.3	3.4
H-Zucker (426f)	180.0 ± 19.0	– 5.3	4.4

[a] K_{obs} ist die beobachtete Dissoziationskonstante entweder von Calicheamicin (K_D) oder der Calicheamicin-Oligosaccharide (K_I). [b] $\Delta G = RT \ln K_{\text{obs}}$; $T = 310.15$ K. [c] $\Delta\Delta G$ entspricht der Differenz zwischen ΔG des Oligosaccharids und ΔG von freiem Calicheamicin γ_1^I .^[126]

Wir hofften, eine DNA-spaltende Verbindung mit hoher Sequenzspezifität zu erhalten, als wir die Eigenschaften von Calicheamicin γ_1^I mit denen von Dynemicin, einem anderen Endiin-Antibiotikum, in einer Verbindung vereinigen wollten und das DNA-spaltende Molekül **428**, das auf der Struktur und dem Wirkmechanismus von Dynemicin basiert, mit dem Calicheamicin-Oligosaccharid kuppelten (Schema 62).^[151, 152] Die Reaktion von racemischem **428** mit dem Trichloracetimidat **273** lieferte das Kupplungsprodukt **429** als Anomerenmisch. Das abgebildete α -Anomer **429** wurde in das gewünschte Calicheamicin-Dynemicin-Hybrid **427** umgewandelt, dessen Aktivitäten gegenüber DNA untersucht wurden. Bemerkenswerterweise erreichte diese Substanz weder die Wirkung noch die Selektivität von Calicheamicin γ_1^I . Dies beweist die Bedeutung der präzisen Ausrichtung des wirksamen Molekülbereichs am Rezeptor für die optimale Aktivität.

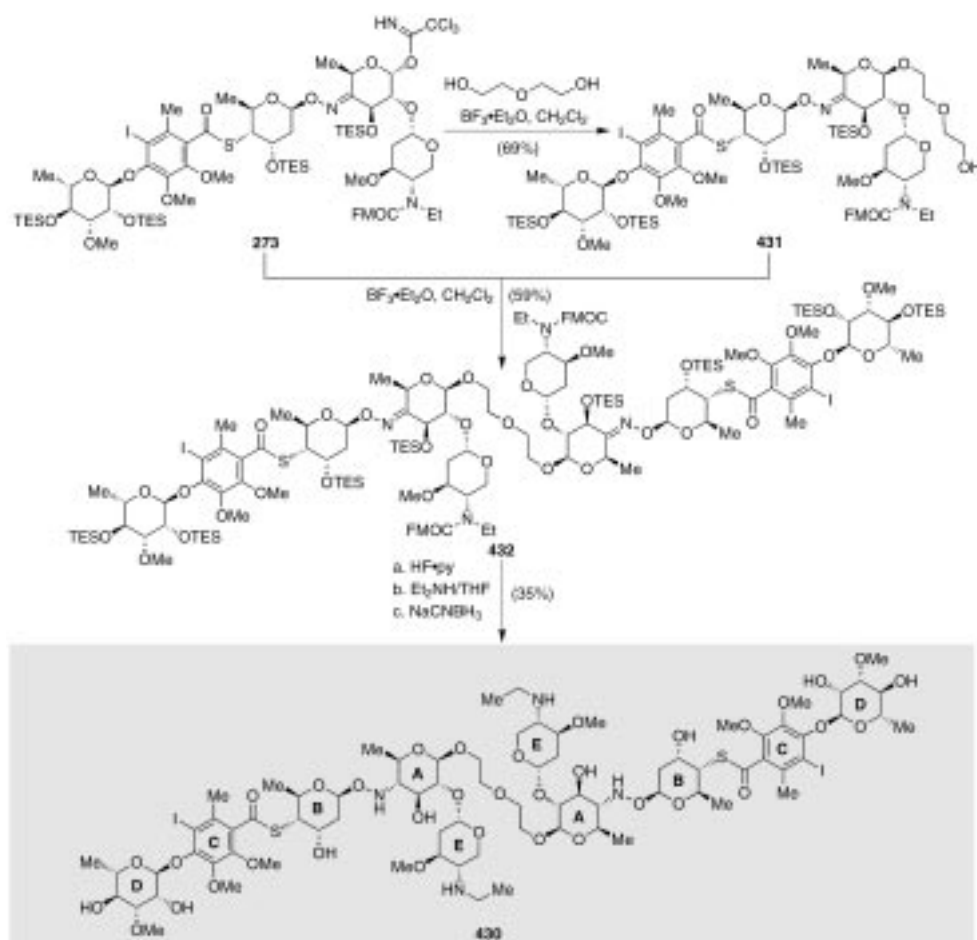
Für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden nach NMR- und Modellstudien das Kopf-Kopf-Dimer **430** (Schema 63) und das Kopf-Schwanz-Dimer **433** (Schema 64) mit entsprechenden Brückengliedern synthetisiert. Zur Herstellung von **430** (Schema 63) wurde zuerst ein Äquivalent **273** mit Diethylenglycol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zum β -Anomer **431** umgesetzt, das anschließend mit einem weiteren



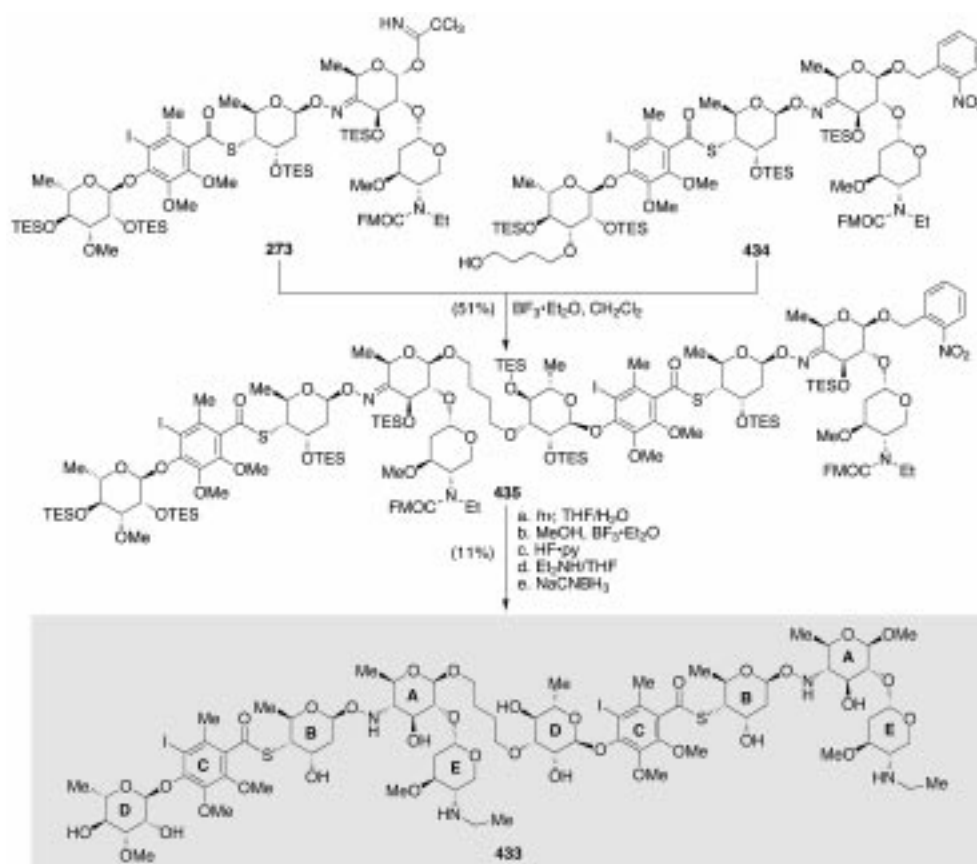
Schema 62. Synthese der Calicheamicin-Dynemicin-Hybridverbindung **427** (1992).^[151, 152] Nur eines von vier Diastereoisomeren ist abgebildet.

Äquivalent **273** zum Dimer **432** reagierte. Die Abspaltung der Schutzgruppen und die Reduktion der Oximinogruppe mit Natriumcyanoborhydrid in Gegenwart einer Lewis-Säure führten zum Kopf-Kopf-Dimer **430**. Die Synthese des Kopf-Schwanz-Dimers **433** ist in Schema 64 dargestellt. Die Glycosylierung der in Standardreaktionen hergestellten Verbindung **434** mit dem Trichloracetimidat **273** lieferte das Dimer **435**, das durch die photolytische Spaltung der Nitrobenzylethergruppe am anomeren C-Atom, die Bildung des Methylglycosids, die Abspaltung der Schutzgruppen und die Reduktion der Oximinogruppe in die Zielverbindung **433** umgewandelt wurde.^[153, 154]

Beide Dimere, **430** und **433**, zeigen bemerkenswerte Wechselwirkung mit DNA, wobei sie sich mit einer ungefähr tausendmal höheren Affinität an TCCT-reiche Regionen anlagerten als die monomeren Oligosaccharide. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen Autoradiogramme der Gele mit den Produkten der Calicheamicin-induzierten Spaltung der DNA in Gegenwart monomerer und dimerer Calicheamicin-Oligosaccharide. Die mögliche Bindungsweise der



Schema 63. Synthese des Kopf-Kopf-Dimers **430** des Calicheamicin- γ^1 -Oligosaccharids (1995).^[153–158]



Schema 64. Synthese des Kopf-Schwanz-Dimers **433** des Calicheamicin- γ^1 -Oligosaccharids (1996).^[153–158]

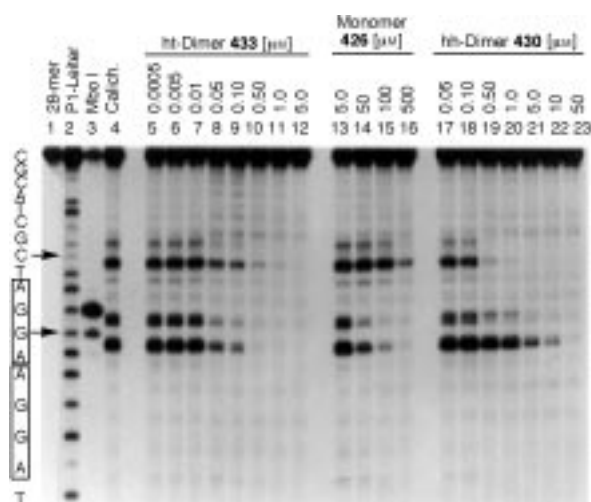


Abbildung 5. Autoradiogramm des denaturierten Polyacrylamidgels mit den Spaltprodukten einer Doppelstrang-DNA mit [5'-³²P]-markierter AGGAAGGA-Region. Die Spaltung erfolgte durch Calicheamicin in Gegenwart der Oligosaccharide **426a** (Monomer), **430** (Kopf-Kopf-Dimer, hh-Dimer) oder **433** (Kopf-Schwanz-Dimer, ht-Dimer). Spur 1: 28-mer. Spur 2: Partielle Spaltung mit P1-Nuclease. Spur 3: DNA-Spaltung mit *MboI*. Spur 4: DNA-Spaltung mit Calicheamicin (2.5 µM). Spur 5–23: DNA-Spaltung mit Calicheamicin (2.5 µM) in Gegenwart von **433** (Spur 5–12), **426a** (Spur 13–16) und **430** (Spur 17–23). (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [154].)

monomeren und dimeren Oligosaccharide in der kleinen Furche der Doppelstrang-DNA ist in Abbildung 7 dargestellt.^[153–158]

5.2. Peptidmimetika aus Kohlenhydraten

In Zusammenarbeit mit Hirschman und Smith von der University of Pennsylvania starteten wir 1988 ein Forschungsprojekt für das Design und die Synthese von Peptidmimetika

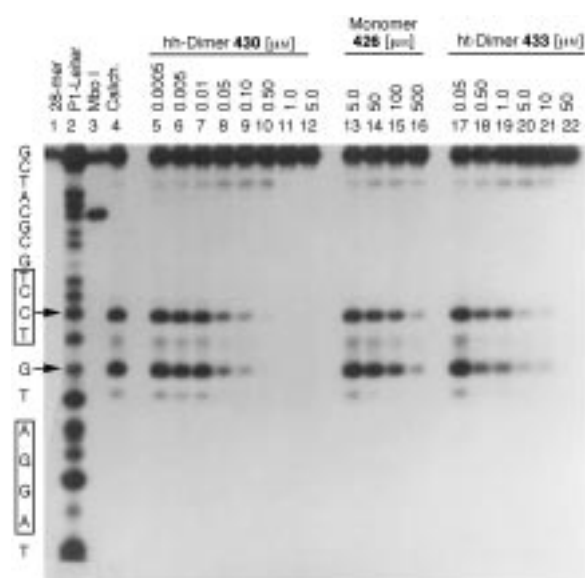
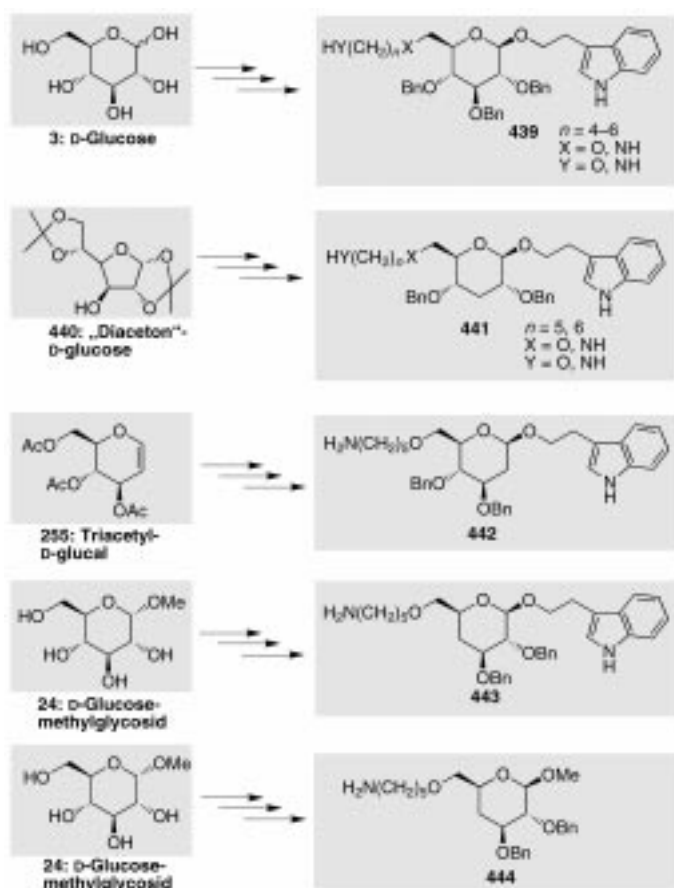


Abbildung 6. Autoradiogramm des denaturierten Polyacrylamidgels mit den Spaltprodukten der [5'-³²P]-markierten Doppelstrang-DNA CGTAGCCGTAGGATG-TCCTGCGCATGCG. Die Spaltung erfolgte durch Calicheamicin in Gegenwart der Oligosaccharide **426a** (Monomer), **430** (Kopf-Kopf-Dimer, hh-Dimer) und **433** (Kopf-Schwanz-Dimer, ht-Dimer). Spur 1: 28-mer. Spur 2: Partielle Spaltung durch P1-Nuclease. Spur 3: DNA-Spaltung durch *HhaI*. Spur 4: DNA-Spaltung mit Calicheamicin (2.5 µM). Spur 5–22: DNA-Spaltung mit Calicheamicin (2.5 µM) in Gegenwart von **430** (Spur 5–12), **426a** (Spur 13–16) und **433** (Spur 17–22). (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [154].)

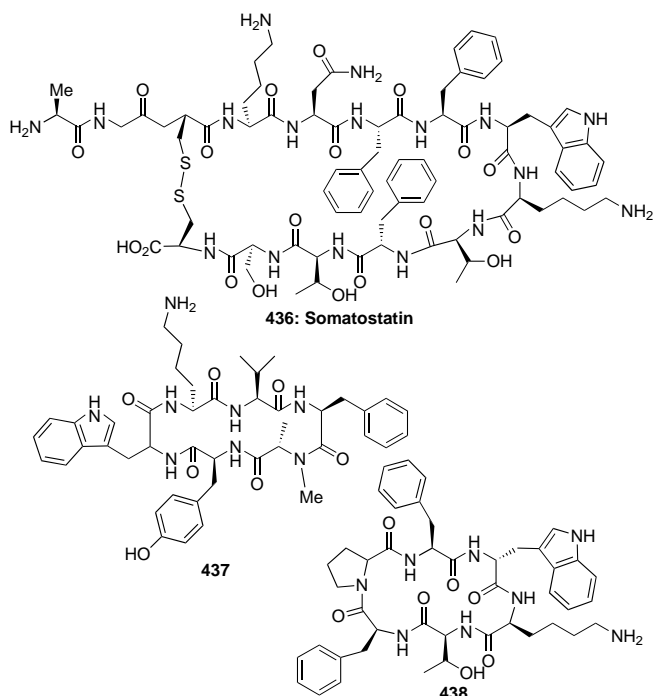
unter Verwendung von Kohlenhydrat-Templaten.^[159, 160] Hierbei konnten die Somatostatin-Analoga **439** und **441–444** ausgehend von Glucose und Glucose-Derivaten hergestellt werden (Schema 65). Diese Verbindungen enthalten wie Somatostatin **436** und die verwandten Verbindungen **437** und MK-678 **438** wichtige Aminosäureseitenketten (oder Aminosäure-analoge Seitenketten) in der anscheinend rich-



Abbildung 7. Berechnete Molekülmodelle von Oligosaccharid-DNA-Komplexen. Links: Komplex des Monomers **426a** mit 5'-TCCT-AGGA-3'. Mitte: Komplex des Kopf-Schwanz-Dimers **433** mit 5'-TCCTTCCT-AGGAAGGA-3'. Rechts: Komplex des Kopf-Kopf-Dimers **430** mit 5'-AGGATGTCCT-AGGACATCCT-3'. Die DNA-Stränge sind grün und rot dargestellt. Farbschlüssel für die Darstellung der Oligosaccharid-Atome: C schwarz, H weiß, O rot, N blau, S gelb, I violett. Die Rechnungen wurden auf einem SGI-Indigo-2-Computer mit Insight II (Biosym Technologies, Inc., San Diego, CA) durchgeführt. Die Bilddarstellung erfolgte mit AVS (AVS Inc., Waltham, MA) und selbst entwickelten Programmen auf einem DEC-Alpha-3000/500-Computer mit einer Kubota-Pacific-Denali-Graphikkarte. (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [154].)



Schema 65. Peptidmimetika und die Edukte für ihre Synthesen (1992, mit Hirschmann und Smith).^[159, 160]



tigen räumlichen Anordnung; allerdings fehlen ihnen das Peptidrückgrat und die metabolisch labilen Amidbindungen. Die Strukturen der in Schema 65 abgebildeten und anderer

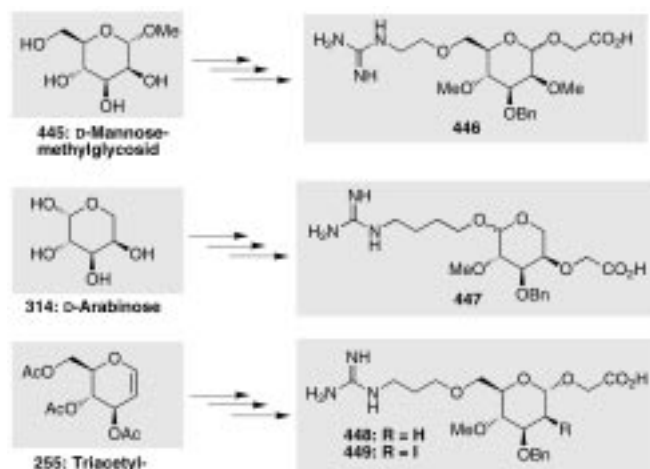
Mimetika wurden auf der Grundlage von Molecular-Modelling- und NMR-Studien entworfen. Ihre Synthese nach Standardmethoden aus den angegebenen Ausgangsverbindungen verlief glatt. In biologischen Tests konnte im μM -Maßstab die dosisabhängige Bindung dieser Substanzen an den Somatostatinrezeptor (SRIF) nachgewiesen werden (Tabelle 11). Dieser Untersuchung folgten weitere, in denen Kohlenhydrat-Template zum Aufbau von Peptidmimetika und anderen verwandten Molekülen verwendet wurden.^[161]

Tabelle 11. In vitro bestimmte Affinitäten ausgewählter Peptide und Peptidmimetika zu SRIF (1992).^[159, 160]

Verbindung			IC ₅₀ ^[a] [μM]	
Peptid				
Somatostatin 436			0.00083	
437			[b]	
MK-678 438			0.0023	
Peptidmimetikum			IC ₅₀ [μM]	
O-verknüpft	N-verknüpft	<i>n</i>	O-verknüpft	N-verknüpft
439 a	439 e	5	15.0	14.0
439 b	439 f	4	[b]	[b]
439 c	439 g	6	11.0	5.1
441 a	441 c	5	8.4	10.0
441 b	441 d	6	6.6	34.0
442		5	35.0	
443		5	47.0	

[a] ¹²⁵I-Tyr¹¹-SRFI. [b] Geringere Affinität als **439e** bei 2×10^{-5} M; keine Dosis-Wirkungs-Kurve erhalten.

Am Scripps Research Institute haben wir ausgehend von Kohlenhydraten eine Substanzbibliothek von Mimetika des cyclischen Peptids cRGDFV, eines bekannten Antagonisten von Integrin $\alpha_V\beta_3$, synthetisiert und auf Angiogenese-Inhibition hin untersucht.^[162] Einige dieser Verbindungen, **446–449**, sowie ihre Edukte, D-Mannosemethylglycosid **445**, D-Arabinose **314** und Triacetyl-D-glucal **255**, sind in Schema 66 gezeigt. Erste biologische Tests deuten darauf hin, dass diese Verbindungen im Gegensatz zu **439a** (Schema 65 und Tabelle 11) nicht an Integrin $\alpha_V\beta_3$ binden. Das Verhalten der Verbindungen **446–449** gegenüber dem Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ wurde ebenfalls untersucht, wobei **449** die durch $\alpha_{IIb}\beta_3$ vermittelte Zelladhäsion schwach inhibiert (IC₅₀-Wert: 85 μ M).



Schema 66. cRGDTV-Mimetika und die Edukte für ihre Synthese (1997).^[162]

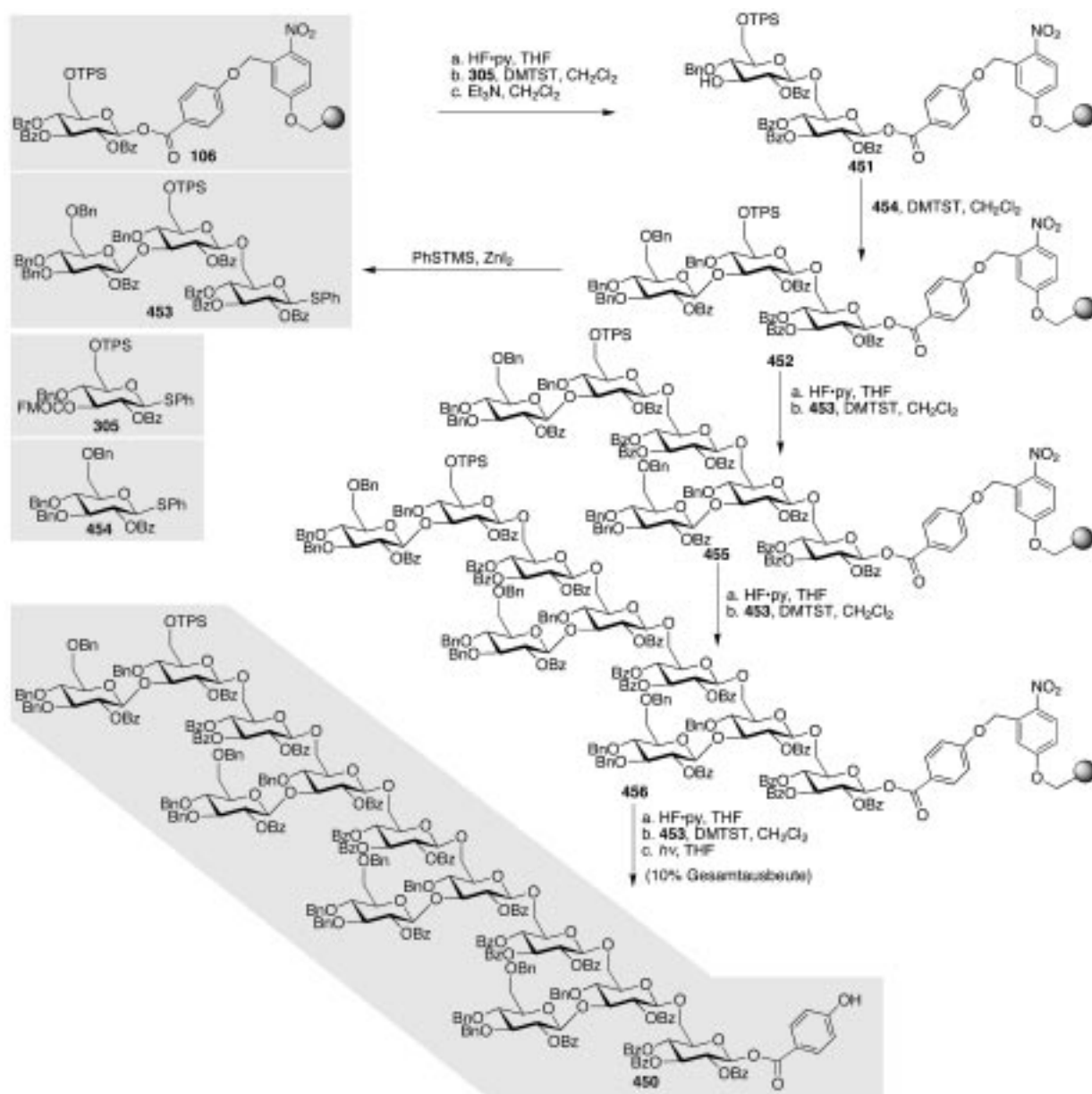
5.3. Große Oligosaccharide

In einem wagemutigen Projekt stellten wir das verzweigte Dodecasaccharid **450** in einer Festphasensynthese mit dem in Schema 27 beschriebenen photolabilen Linker her (Schema 67). Dieses Dodecasaccharid ist eines der größten Oligosaccharide, die bisher an fester Phase synthetisiert worden sind.^[88] Dazu wurde zunächst das Trisaccharid **453** hergestellt, indem aus den Monosacchariden **106** (Schema 27), **305** und **454** das trägergebundene Trisaccharid **452** aufgebaut und vom Harz abgespalten wurde. Das freie Trisaccharid **453** wurde anschließend mit seinem trägergebundenen Pendant **452** nach Entfernung von dessen Silylschutzgruppe umgesetzt. Das resultierende Hexasaccharid **455** wurde desilyliert und mit weiterem Trisaccharid **453** gekuppelt, wodurch das Nonasaccharid **456** erhalten wurde. Die Wiederholung dieser Reaktionsfolge und die abschließende photolytische Abspaltung

vom Harz führten zum Dodecasaccharid **450**. Zu den Vorteilen dieser Synthesemethode zählen die hohe Konvergenz, die hohen Ausbeuten der Glycosylierungen und die Erhaltung der Konfiguration am anomeren Zentrum während des Beladens des Harzes und der Abspaltung vom Harz. Dadurch ist diese Synthesemethode auch für größere und kompliziertere Kohlenhydratsysteme sehr gut geeignet.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben hier eine Auswahl unserer Forschungsarbeiten aus dem Bereich der Kohlenhydratchemie vorgestellt. Für alle, die sich mit diesen Arbeiten befassen haben, waren sie eine Quelle der Freude und der Belohnung. All dies wäre nicht möglich gewesen ohne die Pionierarbeiten derer, die sich zuvor diesem wichtigen Gebiet der Chemie gewidmet hatten



Schema 67. Festphasensynthese des Dodecasaccharids **450** (1998).^[88]

und uns den Rahmen und das Rüstzeug für unsere eigene Forschung lieferten, die in erster Linie auf die Synthese und Biochemie von Naturstoffen und davon abgewandelten Verbindungen ausgerichtet ist. Da wir dabei oft auf die Chemie der Kohlenhydratchemiker zurückgegriffen haben, fühlen wir uns außerordentlich glücklich, im Gegenzug durch einige neue Synthesemethoden und -verfahren wiederum zum Fortschritt auf diesem Gebiet beitragen zu können. Wir hoffen, durch diesen Aufsatz dem Leser die überwältigenden Möglichkeiten aufzeigen zu können, die die Kohlenhydratchemie für die Synthese höchst komplexer Moleküle und für die zukünftige Entwicklung in der Biochemie und Arzneimittelforschung bietet.

Trotz der großen Fortschritte sind unsere Glycosylierungsmethoden hinsichtlich der Kontrolle des stereochemischen Verlaufs noch nicht ausgereift, und sie haben auch noch nicht die Effizienz der Methoden, die zur Synthese von Peptiden und Oligonucleotiden angewandt werden. Diese Lücken müssen noch geschlossen werden, bevor wir behaupten können, wir können jedes beliebige Oligosaccharid, sei es in Lösung oder an fester Phase, schnell und bequem synthetisieren. Dann werden Automatisierungstechniken in den Syntheselabors dazu beitragen, die chemischen und biologischen Untersuchungen zu vereinfachen. Dies wäre ein großartiger Erfolg in der Chemie, und angesichts der bevorstehenden vollständigen Entschlüsselung des menschlichen Genoms stünde neben der kombinatorischen Synthese von Bibliotheken kleiner organischer Moleküle ein weiteres wichtiges Werkzeug in der Arzneimittelforschung für die Identifizierung, Validierung und Anpassung von Wirkstoffen zur Verfügung.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
AD	asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Alloc	Allyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorid
Bz	Benzoyl
CA	Chloracetyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CMPI	<i>N</i> -Methyl-2-chlorpyridiniumiodid
col	2,4,6-Trimethylpyridin (Collidin)
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	(Diethylamino)schwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat

DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPT	Diisopropyltartrat
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTST	(Dimethylthio)methylsulfoniumtriflat
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
DTBMS	Di- <i>tert</i> -butylmethylsilyl
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
EVE-Li	2-Lithioethylvinylether
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FMPTS	2-Fluor-1-methylpyridiniumtosylat
HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid
HOAt	7-Aza-1-hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
IDCP	Dicollidinyliodperchlorat
im	Imidazolyl
imid	Imidazol
KSAE	asymmetrische Epoxidierung nach Katsuki und Sharpless
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
lut	2,6-Dimethylpyridin (Lutidin)
<i>m</i> CPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure
MOM	Methoxymethyl
MOP	3-Methoxypyridyloxy
MP	4-Methoxyphenyl
Ms	Methansulfonyl
NB	Nitrobenzyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PBS	phosphatgepufferte Lösung
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PG	Schutzgruppe
Phth	Phthaloyl
Piv	Pivaloyl
PMA	Phorbol-12-myristat-13-acetat
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
py	Pyridin
Red-Al	Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid
SAE	asymmetrische Sharpless-Epoxidierung
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl

TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
TPS	Triphenylsilyl
Tr	Trityl
Ts	4-Toluolsulfonyl
UDP	Uridin-5-diphosphat

Voller Stolz danken wir unseren Mitarbeitern, deren Namen im Literaturverzeichnis genannt sind und deren Beiträge unsere hier beschriebenen Arbeiten nicht nur ermöglichten, sondern sie zu einer Freude machten. Wir danken dem Skaggs Institute for Chemical Biology, den National Institutes of Health (USA), den Firmen Abbott Laboratories, Amgen, ArrayBiopharma, Astra-Zeneca, Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CaPCURE, Dupont, Glaxo Wellcome, Hoffmann-La Roche, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Rhone-Poulenc Rorer, Schering Plough und der George E. Hewitt Foundation für die finanzielle Förderung unserer Forschungsprojekte.

Eingegangen am 31. Juli 2000 [A 421]
Übersetzt von Dr. Dieter Brunner, Weinheim

- [1] a) M. Sznajdman in *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates* (Hrsg.: S. M. Hecht), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 1–56; b) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The „Chiron“ Approach, Organic Chemistry Series, Vol. 3*, Pergamon, Oxford, **1983**; c) M. T. B. Iodeau, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380–1419; S. J. Danishefsky, J. R. Allen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 882–911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 836–863.
- [2] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531.
- [3] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- [4] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155–173; b) S. Koto, N. Morishima, S. Zen, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1983**, *41*, 701–717; c) H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.* **1984**, *13*, 15–45.
- [5] R. Lemieux, J. Hayami, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2162.
- [6] R. Lemieux, K. Hendriks, R. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056–4062.
- [7] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431–432.
- [8] a) W. Rosenbrook, Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3–4; G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5–8; b) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881; c) T. Mukaiyama, Y. Hashimoto, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1983**, 935–938; d) Y. Araki, K. Watanabe, F.-H. Kuan, K. Itoh, N. Kobayashi, Y. Ishido, *Carbohydr. Res.* **1984**, *127*, C5–C9; e) H. Kuntz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 283–287; f) M. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743–11746.
- [9] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189–4192.
- [10] S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1379–1382.
- [11] K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155–1156.
- [12] a) T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3567–3570; b) K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3571–3574.
- [13] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763–765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–732.
- [14] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212–235.
- [15] B. Helferich, E. Shimitz-Hillebrecht, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 378.
- [16] a) R. Ferrier, R. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55–61; b) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430–2434; c) F. Andersson, P. Fuegedi, P. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3919–3922; d) G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275–278; e) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334; f) S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, C17–C22.
- [17] L. F. Tietze, R. Fischer, J. Guder, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4661–4664.
- [18] a) D. Kahne, S. Walker, Y. Chang, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881–6882; b) D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435–436.
- [19] B. A. Garcia, J. L. Poole, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7597–7598.
- [20] R. Lemieux, S. Levine, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1473.
- [21] a) R. Lemieux, A. Morgan, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2190; b) R. Friesen, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6656–6660.
- [22] J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696–698.
- [23] G. Jaurand, J. Beau, P. Sinaï, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 572–573.
- [24] K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa, *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 85–104.
- [25] S. Vincent, M. Burkart, C. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264–5279.
- [26] R. Halcomb, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661–6666.
- [27] B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D. Mootoo, U. Udodong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 823–825.
- [28] a) S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 685–687; b) H. Kondo, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748–8750; c) T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123–6126.
- [29] a) J. R. Pougny, *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 529; b) H. Lonn, K. Stenvall, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 115–116.
- [30] M. Ford, J. Knight, S. Ley, S. Vile, *Synlett* **1990**, 331–332.
- [31] a) B. Lou, G. V. Reddy, H. Wang, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 389–412; b) B. Lou, E. Eckhardt, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 449–466; c) B. Lou, H. Huynh, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 413–430.
- [32] B. Lou, H. Huynh, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 431–448.
- [33] a) S. Takayama, G. J. McGarvey, C.-H. Wong, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 407–415; b) W. Fitz, C.-H. Wong in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, 485–504.
- [34] a) P. Calinaud, J. Gelas in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, 3–33; b) P. Garegg in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, 53–67.
- [35] a) S. David in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, 69–83; b) T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 17–142.
- [36] K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, S. P. Seitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2327–2330.
- [37] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, N. Petasis, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011–4013.
- [38] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1222–1224.
- [39] K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1224–1226.
- [40] K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2027–2029.
- [41] a) K. Tatsuta, A. Tanaka, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5826–5827; b) S. Omura, M. Katagiri, H. Ogura, T. Hata, *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1529–1533; c) L. A. Freiberg, R. S. Egan, W. H. Washburn, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2474–2475.
- [42] K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, R. A. Daines, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 413–416.

- [43] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2205–2208.
- [44] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2208–2210.
- [45] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2821–2822.
- [46] K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, R. A. Daines, Y. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 686–689.
- [47] K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, R. A. Daines, N. S. Simpkins, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660–4672.
- [48] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672–4685.
- [49] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685–4696.
- [50] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696–4705.
- [51] K. C. Nicolaou, W. W. Ogilvie, *Chemtracts: Org. Chem.* **1990**, *3*, 327–349.
- [52] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935–7936.
- [53] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558–3575.
- [54] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, P. K. Somers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1359–1362.
- [55] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, C. A. Veale, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321–5330.
- [56] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136–4137.
- [57] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666–6675.
- [58] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676–6682.
- [59] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682–6690.
- [60] K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C.-K. Hwang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4517–4522.
- [61] K. C. Nicolaou, J. Tiebes, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, K. Koide, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9371–9372.
- [62] K. C. Nicolaou, E. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172.
- [63] K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173–1174.
- [64] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. Bal Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227–10238.
- [65] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239–10251.
- [66] K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252–10263.
- [67] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 588–607.
- [68] A. P. Patron, P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1147–1150.
- [69] P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. Miller, A. P. Patron, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1151–1152.
- [70] K. C. Nicolaou, K. Ajito, A. P. Patron, H. Khatuya, P. K. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059–3060.
- [71] K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847–868.
- [72] K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696–4086.
- [73] K. C. Nicolaou, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 304–308; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 299–303.
- [74] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4988–4989.
- [75] K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, *392*, 264–269.
- [76] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599–617.
- [77] K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. E. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G.-Q. Shi, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 618–627.
- [78] K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 628–645.
- [79] K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G.-Q. Shi, K. A. Agrios, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 646–658.
- [80] a) K. C. Nicolaou, H. Ueno in *Prep. Carbohydr. Chem.* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, Inc., New York, **1997**, S. 313–338; b) K. C. Nicolaou, N. J. Bockovich in *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates*, (Hrsg.: S. M. Hecht), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 134–173.
- [81] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, A. Chucholowski, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1153–1154.
- [82] C. K. Hwang, W. S. Li, K. C. Nicolaou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295–2296.
- [83] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 925–926.
- [84] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466–2467.
- [85] J. L. Randall, K. C. Nicolaou, *ACS Symp. Ser.* **1988**, *374*, 13–28.
- [86] K. C. Nicolaou, F. L. van Delft, S. R. Conley, H. J. Mitchell, Z. Jin, R. M. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9057–9058.
- [87] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. DeRoose, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449–450.
- [88] K. C. Nicolaou, N. Watanabe, J. Li, J. Pastor, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1636–1638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1559–1661.
- [89] K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947–1948.
- [90] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, R. M. Rodriguez, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1134–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1089–1093.
- [91] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529.
- [92] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2030–2031.
- [93] R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1691–1694.
- [94] R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1695–1698.
- [95] R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1016–1018.
- [96] K. C. Nicolaou, *Chem. Br.* **1985**, 813–817.
- [97] K. C. Nicolaou, J. L. Randall, G. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5556–5558.
- [98] K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7910–7912.
- [99] K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 177–191.
- [100] K. C. Nicolaou, *Chemtracts: Org. Chem.* **1991**, *4*, 181–198.
- [101] S. Fiore, K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka, C. N. Serhan, *Biochem. J.* **1990**, *266*, 25–31.
- [102] K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3693–3697.
- [103] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C.-H. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *13*, 870–872.
- [104] Y.-C. Ling, C. W. Hummel, D.-H. Huang, Y. Ichikawa, K. C. Nicolaou, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5452–5454.
- [105] G. Siuzdak, Y. Ichikawa, T. C. Caulfield, B. Munoz, C.-H. Wong, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2877–2881.
- [106] G. Siuzdak, Z.-L. Zheng, J. R. Ramphal, Y. Ichikawa, K. C. Nicolaou, F. C. A. Gaeta, K. S. Chatman, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2863–2866.
- [107] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3126–3128.

- [108] K. C. Nicolaou, N. J. Bockovich, D. R. Carcanague, C. W. Hummel, L. Even, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8701–8702.
- [109] J.-J. Bono, J. Riond, K. C. Nicolaou, N. J. Bockovich, V. A. Estevez, J. V. Cullimore, R. Ranjeva, *The Plant J.* **1995**, *7*, 253–260.
- [110] N. Demont-Caulet, F. Maillet, D. Tailler, J.-C. Jacquinet, J.-C. Promé, K. C. Nicolaou, G. Truchet, J.-M. Beau, J. Dénarié, *Plant Physiol.* **1999**, *120*, 83–92.
- [111] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *18*, 1275–1277.
- [112] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4085–4086.
- [113] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schultze, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193–8195.
- [114] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1416.
- [115] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082–10084.
- [116] K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1271–1280.
- [117] R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593–7611.
- [118] A. L. Smith, E. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7612–7624.
- [119] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625–7635.
- [120] K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881–5888.
- [121] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1462–1471; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377–1385.
- [122] K. C. Nicolaou, T. Li, M. Nakada, C. W. Hummel, A. Hiatt, W. Wrasidlo, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 195–198; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 183–186.
- [123] L. Gomez-Paloma, J. A. Smith, W. J. Chazin, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3697–3708.
- [124] K. C. Nicolaou, K. Ajito, H. Komatsu, B. M. Smith, T. Li, M. G. Egan, L. Gomez-Paloma, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 614–617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 576–578.
- [125] K. C. Nicolaou, S.-C. Tsay, T. Suzuki, G. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7555–7557.
- [126] T. Li, Z. Zeng, V. A. Estevez, K.-U. Baldenius, K. C. Nicolaou, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3709–3715.
- [127] K. C. Nicolaou, D. Clark, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 926–928; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 855–857.
- [128] D. A. Clark, F. De Riccardis, K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11391–11426.
- [129] K. C. Nicolaou, N. J. Bockovich, D. R. Carcanague, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8843–8844.
- [130] C.-T. Yuen, K. Bezouska, J. O. Brien, M. Stoll, R. Lemoine, A. Lubineau, M. Kiso, A. Hasegawa, N. J. Bockovich, K. C. Nicolaou, T. Feizi, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1595–1598.
- [131] P. J. Green, C.-T. Yuen, R. A. Childs, W. Chai, M. Miyasaka, R. Lemoine, A. Lubineau, B. Smith, H. Ueno, K. C. Nicolaou, T. Feizi, *Glycobiology* **1995**, *5*, 29–38.
- [132] K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2630–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2520–2524.
- [133] K. C. Nicolaou, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Ohshima, S. Hosokawa, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1484–1487; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1418–1421.
- [134] K. C. Nicolaou, T. Ohshima, S. Hosokawa, F. van Delft, D. Vourloumis, J. Xu, J. Pfefferkorn, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8674–8680.
- [135] E. Hamel, D. L. Sackett, K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, *Biochemistry* **1999**, *38*, 5490–5498.
- [136] K. C. Nicolaou, K. Koide, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3667–3670.
- [137] K. C. Nicolaou, K. Koide, J. Xu, M. H. Izraelewicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3671–3674.
- [138] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1173–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- [139] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, F. Rübsam, R. M. Rodríguez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1975–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1871–1874.
- [140] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240–245.
- [141] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648–2667.
- [142] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, R. Hughes, C. Smethurst, S. Y. Cho, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1126–1131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1084–1088; b) K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, C. Smethurst, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3981–3986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3823–3828.
- [143] K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1977–1979; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1874–1876.
- [144] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, H. Suzuki, R. M. Rodríguez, O. Baudoin, K. C. Fylaktakidou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1523–1528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339.
- [145] K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1529–1534; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3340–3345.
- [146] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1535–1540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3345–3350.
- [147] D. A. Weinstein, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 545–558.
- [148] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 750–755; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 734–739.
- [149] K. C. Nicolaou, G.-Q. Cao, J. A. Pfefferkorn, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 755–759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 739–743.
- [150] K. C. Nicolaou, J. Li, G. Zenke, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1977–2006.
- [151] K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, W. Stahl, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 566–568; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 585–588.
- [152] K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Y. Iwabuchi, T. Suzuki, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 317–319; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 340–342.
- [153] C. Liu, B. M. Smith, K. Ajito, H. Komatsu, L. Gomez-Paloma, T. Li, E. A. Theodorakis, K. C. Nicolaou, P. K. Vogt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 940–944.
- [154] K. C. Nicolaou, B. M. Smith, K. Ajito, H. Komatsu, L. Gomez-Paloma, Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2303–2304.
- [155] K. C. Nicolaou, K. Ajito, H. Komatsu, B. M. Smith, P. Bertinato, L. Gomez-Paloma, *Chem. Commun.* **1996**, 1495–1497.
- [156] G. Bifulco, A. Galeone, L. Gomez-Paloma, K. C. Nicolaou, W. J. Chazin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8817–8824.
- [157] K. C. Nicolaou, B. M. Smith, J. Pastor, Y. Watanabe, D. S. Weinstein, *Synlett* **1997**, 401–410.
- [158] G. Bifulco, A. Galeone, K. C. Nicolaou, W. J. Chazin, L. Gomez-Paloma, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7183–7191.
- [159] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, J. Salvino, E. M. Leahy, P. A. Sprengler, G. Furst, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9217–9218.
- [160] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, B. Aryson, M. A. Cichy, P. P. Spoors, J. Salvino, W. C. Shakespeare, P. Sprengler, P. Hamley, A. B. Smith III, T. Reisine, K. Raynor, C. Donaldson, W. Vale, L. Maechler, R. M. Freidinger, C. D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550–12568.
- [161] a) R. Hirschmann, J. Hynes, M. Cichy-Knight, R. van Rijn, P. Sprengler, P. Spoors, W. Shakespeare, S. Pietranico-Cole, J. Barbosa, J. Liu, W. Yao, S. Rohrer, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1382–1391; b) R. Hirschmann, W. Yao, M. Cascieri, C. Strader, L. Maechler, M. Cichy-Knight, J. Hynes, R. van Rijn, P. Sprengler, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2441–2448.
- [162] K. C. Nicolaou, J. I. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751–8778.