

Synthese von *O*-Glycosiden und *O*-Acylglycosiden mit potentiell antiviraler Wirkung

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Achim Schiel

aus

Bergisch Gladbach

Bonn 2002

Pharmazeutische Chemie

**Synthese von *O*-Glycosiden und *O*-Acylglycosiden mit
potentiell antiviraler Wirkung**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Achim Schiel

aus

Bergisch Gladbach

Bonn 2002

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Manns
2. Referent: Prof. Dr. Ch. Müller

Tag der Promotion: 29.08.2002

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Manns danke ich für das interessante Thema sowie die wohlwollende Betreuung, seine stete Diskussionsbereitschaft und seine rege Teilnahme an der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Ch. Müller danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. G. Rücker danke ich für sein Interesse am Fortgang der Arbeit und seine Diskussionsbereitschaft.

Herrn Dr. R. Hartmann danke ich für seine Ratschläge und seine Hilfe bei der Lösung NMR-spektroskopischer Probleme.

Herrn Dr. G. Eckhardt (Chemisches Institut der Universität Bonn) danke ich für die Anfertigung der Massenspektren sowie Herrn H. Passgang (Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn) für die Durchführung der Elementaranalysen.

Frau M. Kepe, Frau I. Knoblauch, Frau Y. Otte, Herrn H. Schmidt, Frau M. Schneider und Frau S. Schulz (Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn) danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Allen Freunden und Kollegen des Arbeitskreises und des Pharmazeutischen Instituts danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie danke ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung.

*Für Kerstin
und meine Eltern*

Χωρίς μεράκι ο ντουδιάς
δεν γίνεται να ζήσει.

Ohne Leid wird die Menschheit
nicht bestehen.

(Vassilis Tsitsanis)

Abkürzungsverzeichnis

A./S.	Anisaldehyd/Schwefelsäure-Sprühreagenz										
n_D^{20}	Brechungsindex										
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl ($1/\lambda$) [cm^{-1}]										
$[\alpha]_D^{20}$	spezifische Drehung										
δ	chemische Verschiebung [ppm bzw. Hz/MHz]										
ν	IR-Spektroskopie: Valenzschwingung										
18-Krone-6	1, 4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan										
APT	<i>Attached Proton Test</i> (Variante der <i>J</i> -modulierten Spin-Echo-Technik zur Bestimmung der CH-Multiplizitäten)										
ax	axial										
Bn	Benzyl, in NMR-Spektren auch als $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ gekennzeichnet										
c	Konzentration [mg / 100,0 ml]										
CDI	N,N'-Carbonyldiimidazol										
dc, DC	dünnschichtchromatographisch, Dünnschichtchromatographie										
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en										
DEPT	<i>Distortionsless Enhancement by Polarisation Transfer</i>										
d. Th.	der Theorie										
EE	Essigsäureethylester, Ethylacetat										
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay</i> (heterogener Enzym-Immunoassay)										
eq	equatorial										
eV	Elektronenvolt										
FAB	<i>Fast Atom Bombardement</i>										
h	Stunde(n)										
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Humaner Immunschwächevirus (HI-Virus))										
HSV	Herpes Simplex Virus										
Im	Imidazol-Rest										
IR	Infrarot										
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]										
LM	Laufmittel										
MeOH	Methanol										
Min.	Minute(n)										
m/z	Quotient aus der Masse eines Ions und seiner Ladung										
m-CPBA	<i>meta-ChlorPerBenzoic Acid</i> (meta-Chlorperbenzoesäure)										
M	Multiplizität										
MS	Massenspektrometrie										
MTT	3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (Thiazolyl Blau)										
MTT-Test	Test zur Überprüfung der Cytotoxizität einer Substanz										
Multipllettkürzel:	<table> <tr> <td>s</td> <td>Singulett</td> </tr> <tr> <td>d</td> <td>Duplett</td> </tr> <tr> <td>t, "t"</td> <td>Triplett, Pseudotriplett</td> </tr> <tr> <td>q, "q"</td> <td>Quartett, Pseudoquartett</td> </tr> <tr> <td>m</td> <td>Multipllett ohne erkennbare Feinstruktur</td> </tr> </table>	s	Singulett	d	Duplett	t, "t"	Triplett, Pseudotriplett	q, "q"	Quartett, Pseudoquartett	m	Multipllett ohne erkennbare Feinstruktur
s	Singulett										
d	Duplett										
t, "t"	Triplett, Pseudotriplett										
q, "q"	Quartett, Pseudoquartett										
m	Multipllett ohne erkennbare Feinstruktur										
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>										
OES	(4S)-(-)-Oleuropeinsäure										
PAA	<i>PerAcetic Acid</i> (Peressigsäure)										
PE	Petrolether (30-60 °C)										
ppm	parts per million										
R	Rest										
R_f	Retentionsfaktor										
RT	Raumtemperatur										
sc, SC	säulenchromatographisch, Säulenchromatographie										
Smt.	Schmelzpunkt										
TCA	Trichloracetimidat-Methode: spezielle Methode zur Glycosidierung										
THF	Tetrahydrofuran										
Trt	Trityl, Triphenylmethyl, in NMR-Spektren auch als $\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ gekennzeichnet										
λ	Wellenlänge										
UV	Ultraviolett										

1	Einleitung und Problemstellung.....	5
2	Spezieller Teil.....	8
2.1	Cunilosid (C 14).....	8
2.1.1	Synthesepfad zur Darstellung des Cunilosids (C 14).....	8
2.1.1.1	Retrosyntheschema I.....	12
2.1.1.2	Retrosyntheschemata II und III.....	13
2.1.1.2.1	Retrosyntheschema II.....	15
2.1.1.2.2	Retrosyntheschema III.....	16
2.1.1.3	Aglycon (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5).....	17
2.1.2	Darstellung der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5).....	18
2.1.2.1	Syntheseweg A.....	19
2.1.2.2	Syntheseweg B.....	20
2.1.3	Darstellung der Glucosebausteine C 8 und C 10.....	21
2.1.3.1	Darstellung der 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranose (C 8).....	21
2.1.3.2	Darstellung der 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-6'- <i>O</i> -trityl-D-glucopyranose (C 10).....	23
2.1.4	Aufbau des Cunilosids (C 14).....	23
2.1.4.1	Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-6'- <i>O</i> -trityl-β-D-glucopyranosids (C 11).....	23
2.1.4.1.1	Versuche zur Retrosynthese II.....	25
2.1.4.1.2	Versuche zur Retrosynthese III.....	25
2.1.4.1.3	Versuche zur Retrosynthese I.....	26
2.1.4.2	Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-6'- <i>O</i> -trityl-β-D-glucopyranosids (C 11).....	29
2.1.4.3	Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-β-D-glucopyranosids (C 12).....	33
2.1.4.4	Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-β-D-glucopyranosids (C 12).....	34
2.1.4.5	Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-6'- <i>O</i> -((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosids (Tribenzylcunilosid) (C 13).....	38
2.1.4.5.1	Überlegungen zur Veresterung der 6'-Position.....	38
2.1.4.5.2	Durchführung.....	39
2.1.4.6	Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-6'- <i>O</i> -((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosids (Tribenzylcunilosid) (C 13).....	40
2.1.4.7	Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6- <i>O</i> -((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosids (Cunilosid) (C 14).....	45
2.1.4.7.1	Spaltung der Benzylether-Schutzgruppen.....	45
2.1.4.8	Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6- <i>O</i> -((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosids (Cunilosid) (C 14).....	47

2.1.5	Biologische Aktivität des Cunilosids (C 14)	52
2.2	Urceolid (U 18)	53
2.2.1	Syntheseplan zur Darstellung des Urceolids (U 18)	53
2.2.1.1	Darstellung der Synthesebausteine des Urceolids (U 18)	55
2.2.1.1.1	Darstellung des Glucosederivates B (U 4)	55
2.2.1.1.2	Darstellung des Apiosederivates C (U 9 und U 9a)	56
2.2.1.1.3	Darstellung des Monoterpensäurederivates A (U 11)	57
2.2.1.2	Aufbau des Urceolids (U 18)	58
2.2.1.2.1	Darstellung der Disaccharidderivate U 12 und U 13	58
2.2.1.2.2	1'-O-Alkylierung der Glucopyranose und Ringschluß	61
2.2.1.2.3	Schutzgruppenabspaltung	62
2.2.2	Durchführung der Synthese des Urceolids (U 18)	63
2.2.2.1	Darstellung der Syntheseäquivalente des Urceolids (U 18)	63
2.2.2.1.1	Darstellung des Glucopyranosederivates U 4	63
2.2.2.1.2	Synthese der 2,3-O-Isopropyliden-β-D-apio-D-furanose (U 9)	64
2.2.2.1.3	Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters (U 11)	65
2.2.2.2	Aufbau des Urceolids (U 18)	65
2.2.2.2.1	Darstellung der Disaccharide U 12 und U 13	65
2.2.2.2.2	Charakterisierung des Allyl 6'-O-(2'',3''-O-Isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosids (U 12)	68
2.2.2.2.3	Charakterisierung der 6'-O-(2'',3''-O-Isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-D-glucopyranose (U 13)	72
2.2.2.2.4	Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethyl-esters (U 14)	75
2.2.2.2.5	Charakterisierung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethylesters (U 14)	76
2.2.2.2.6	Darstellung der (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15) und Ringschluß zum 2',3',4'-Tri-O-benzyl-2'',3''-O-isopropyliden-urceolid (U 16)	80
2.2.2.2.7	Charakterisierung der (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15)	80
2.2.2.2.8	Charakterisierung des 2',3',4'-Tri-O-benzyl-2'',3''-O-isopropyliden-urceolids (U 16)	84
2.2.2.2.9	Hydrogenolyse der Benzylether zur Darstellung des 2'',3''-O-Isopropyliden-urceolids (U 17)	88
2.2.2.2.10	Charakterisierung des 2'',3''-O-Isopropyliden-urceolids (U 17)	88
2.2.2.2.11	Versuche zur Spaltung der Isopropylidengruppe der Verbindung U 17	92
2.2.3	Syntheseausblick	94
3	Experimenteller Teil	95
3.1	Allgemeine Angaben	95

3.2	Synthese des Cunilosids (C 14)	97
3.2.1	Synthese des Agylcons (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5)	97
3.2.1.1	(1S)-2,10-Epoxy-pinan (C 1)	97
3.2.1.2	(4S)-1p-Menthen-7,8-diol (C 2).....	98
3.2.1.3	(4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-al (C 3)	98
3.2.1.4	(4S)-(-)-Oleuropeinsäuremethylester (Methyl (4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-säuremethylester) (C 4) .	99
3.2.1.5	(4S)-(-)-Oleuropeinsäure ((4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-säure) (C 5).....	100
3.2.1.6	(4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5) dargestellt über direkte Oxidation des (4S)-1-p-Menthen-7,8-diols (C 2) mit Ag ₂ O	101
3.2.2	Synthese der Verbindungen C 8 und C 10	103
3.2.2.1	Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (C 6)	103
3.2.2.2	Methyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- α -D-glucopyranosid (C 7)	105
3.2.2.2.1	Reaktionsvorschrift mit NaH als Base	105
3.2.2.2.2	Reaktionsvorschrift mit KOH als Base	107
3.2.2.3	2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 8) und 6'-O-Acetyl-2',3',4'-tris-O-benzyl-D-glucopyranose (C 9)	107
3.2.2.3.1	2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 8)	107
3.2.2.3.2	6'-O-Acetyl-2',3',4'-tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 9)	110
3.2.2.4	2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-D-glucopyranose (C 10).....	110
3.2.3	Synthese des Cunilosids (C 14)	112
3.2.3.1	((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- β -D-glucopyranosid (C 11)	112
3.2.3.2	((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (C 12).....	113
3.2.3.3	Tribenzylcunilosid (((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosid) (C 13).....	114
3.2.3.4	Cunilosid (((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6-O-((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosid) (C 14)	115
3.3	Synthese des Urceolids (U 18)	116
3.3.1	Darstellung des Glucosederivates U 4	116
3.3.1.1	Allyl α -D-Glucosid (U 1).....	116
3.3.1.2	Allyl 6'-O-Trityl- α -D-glucosid (U 2).....	118
3.3.1.3	Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-D-glucosid (U 3)	120
3.3.1.3.1	Reaktionsvorschrift mit NaH als Base	120
3.3.1.3.2	Reaktionsvorschrift mit NaOH als Base	120
3.3.1.4	Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucosid (U 4).....	122
3.3.2	Synthese der Apiose	126
3.3.2.1	2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose (U 5)	126
3.3.2.2	2-C-(Hydroxymethyl)-2,3:5,6-di-O-isopropyliden-D-mannofuranose (U 6)	126
3.3.2.3	2-C-(Hydroxymethyl)-2,3-O-isopropyliden-D-mannit (U 8)	127
3.3.2.4	2",3"-O-Isopropyliden-D-apio- β -D-furanose (U 9)	127

3.3.2.5	2",3"- <i>O</i> -Isopropyliden-5"- <i>O</i> -trityl- β -D-apio-D-furanose (U 9a).....	129
3.3.3	Synthese des Aglycons U 11	130
3.3.3.1	(E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10)	130
3.3.3.2	(E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylester (U 11).....	131
3.3.4	Synthese des Urceolids (U 18).....	133
3.3.4.1	Allyl 6'- <i>O</i> -(2",3"- <i>O</i> -isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranosid (U 12)	133
3.3.4.2	6'- <i>O</i> -(2",3"- <i>O</i> -isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranose (U 13)	134
3.3.4.3	(E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'- <i>O</i> -[2",3"- <i>O</i> -isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri- <i>O</i> -benzyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethylester (U 14).....	135
3.3.4.4	(E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'- <i>O</i> -[2",3"- <i>O</i> -isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri- <i>O</i> -benzyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15)	136
3.3.4.5	2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-2",3"- <i>O</i> -isopropyliden-urceolid (U 16)	137
3.3.4.6	2",3"- <i>O</i> -Isopropyliden-urceolid (U 17).....	137
4	Zusammenfassung	139

1 Einleitung und Problemstellung

Die Vielzahl und Häufigkeit von Viruserkrankungen und das nach wie vor unzureichende therapeutische Arsenal an nicht toxischen, antiviral wirksamen Substanzen machen die Suche nach antiviral wirksamen Stoffen notwendig. Die neuen Wirkstoffe sollen möglichst selektiv in den viralen Stoffwechsel eingreifen, ohne den Wirtszellen Schaden zuzufügen. Wichtige Ansatzpunkte liefert in diesem Zusammenhang die Ethnomedizin, die für eine Reihe von Pflanzen aus der Familie der Lamiaceen therapeutische Effekte bei Erkrankungen viralen Ursprungs beschreibt. Extrakte von Arten aus dieser Familie zeigten überzeugende Ergebnisse in unterschiedlichen antiviralen Testsystemen^[1]. Besonders hervorzuheben ist, neben *Melissa officinalis*, *Cunila spicata*, eine Lamiaceae, die unter der Bezeichnung „Pojo“ in der brasilianischen Volksmedizin bei Erkrankungen viralen Ursprungs, bei grippalen Infekten und

bei entzündlichen Erkrankungen des Respirationstraktes angewendet wird. Aus dem ethanolischen Rohextrakt dieser Pflanze konnten durch „bioassay guided fractionation“ zahlreiche Terpene und Terpenglucoside aus den antiviral aktiven Teilfraktionen isoliert werden^[2]. Bei einer antiviralen Testung der Terpenglucoside konnte für das Cunilosid (C 14)^[3] (Abb. 1), einem neuen Naturstoff mit der bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Struktur eines 1,6-*O*-

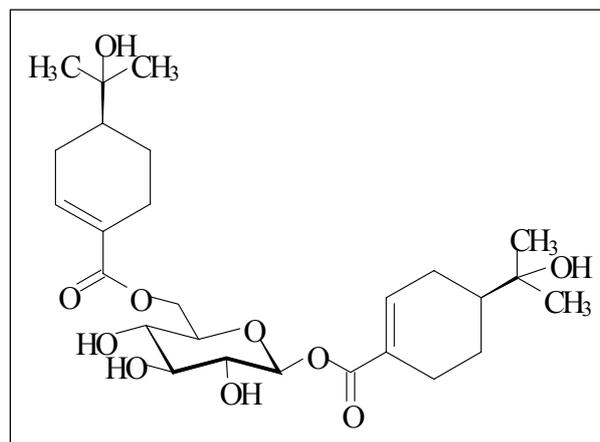


Abb. 1: Cunilosid (C 14)

Bisacylglucosids^[4,2], Aktivität gegenüber HSV-1 und Polio-Viren^[2] nachgewiesen werden. Eine weitergehende Untersuchung des Cunilosids (C 14) auf antiretrovirale Wirkung zeigte eine interessante Wirkung der Substanz gegenüber dem HI-Virus, bei einer vergleichsweise geringen Cytotoxizität. In einer ersten Testreihe zeigte das Cunilosid (C 14) in einer Konzentration von 97.7 μ M eine 85 %ige Hemmung an viralem HIV core Protein p24. Die Ergebnisse einer zweiten Testreihe korrelierten nicht mit den Ergebnissen der ersten Testreihe. Da für eine weitere Testreihe zur Klärung der anti-HIV-Aktivität kein Cunilosid (C 14) mehr zur Verfügung stand, wurde eine Synthese ausgearbeitet.

^[1] G. May, G. Willuhn, *Arzneim. Forschung* **28**, 1 (1978).

^[2] D. Manns, Habilitationsschrift, Universität Bonn, 1997.

^[3] ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6-*O*-((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosid.

^[4] D. Manns, R. Hartmann, *Planta Med.* **60**, 467-469 (1994).

Verfahrensweise, Schutzgruppenstrategie und Optimierung der Synthese werden im ersten Teil der vorliegenden Arbeit vorgestellt.

Bisher fehlende Daten über die biologische Aktivität von Acylglucosiden und die vermeintliche antiretrovirale Aktivität des 1,6-*O*-Bisacylglucosids Cunilosid (**C 14**) lenkte unsere Aufmerksamkeit auf andere in der Natur aufgefundene Acylglycoside, deren neue und ungewöhnliche Strukturen eine biologische Aktivität erwarten lassen.

Besonders interessant erschienen Acylglycoside aus Pflanzen der Familie der Caprifoliaceen mit makrocyclischer Struktur. Eine solche makrocyclische Struktur wurde bisher nur für zwei Acylglycoside, das Urceolid^[5] (**U 18**) (Abb. 2), isoliert aus *Viburnum urceolatum*, und das Lonitolid 1, isoliert aus *Lonicera nitida* (Abb. 3), beschrieben.

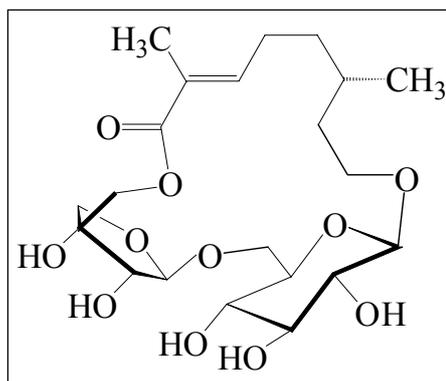


Abb. 2: Urceolid (**U 18**)

Da ähnliche macrocyclische Strukturen von einigen antimycotisch wirksamen Antibiotika, wie z.B. dem Nystatin A₁ oder dem Natamycin (Abb. 4, S.7), bekannt sind, bot es sich an, diese strukturell ähnlichen Verbindungen darzustellen und auf antimycotische Wirkung zu untersuchen.

Ein Derivat des Lonitolid 1^[6], das Methylseco-Lonitolid 1 (Abb. 3), welches im Unterschied zum Urceolid (**U 18**) als dritten Ringbaustein D-Apio-D-furanose statt L-Arabinose besitzt, ist von Brown et al.^[7] im Rahmen von Biosyntheseuntersuchungen bereits dargestellt worden.

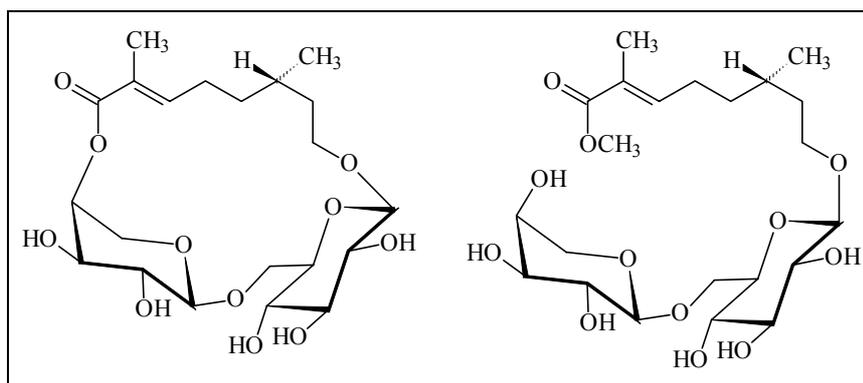


Abb. 3: Lonitolid 1 und Methylseco-Lonitolid 1

^[5] (E)-(6S)-8-[β-D-apio-D-furanosyl-(1''→6')]-β-D-glucopyranosyloxy]-2,6-dimethyloct-2-eno-1,5''-lacton.

^[6] (E)-(6S)-8-[β-L-arabinosyl-(1''→6')]-β-D-glucopyranosyloxy]-2,6-dimethyloct-2-eno-1,4''-lacton

^[7] R.T. Brown, S.P. Mayalarp, J. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1633-1637 (1997).

Daher fiel die Wahl auf das Urceolid (**U 18**), dessen primäre Hydroxygruppe der D-Apio-D-furanose eine unproblematische Cyclisierung zum Makrocyclus zulässt.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun die Synthese des Macrocyclus ausgearbeitet und die biologische Aktivität in entsprechenden Testungen untersucht werden. Die Vorgehensweise und die Schutzgruppenstrategie werden im zweiten Teil der Arbeit vorgestellt.

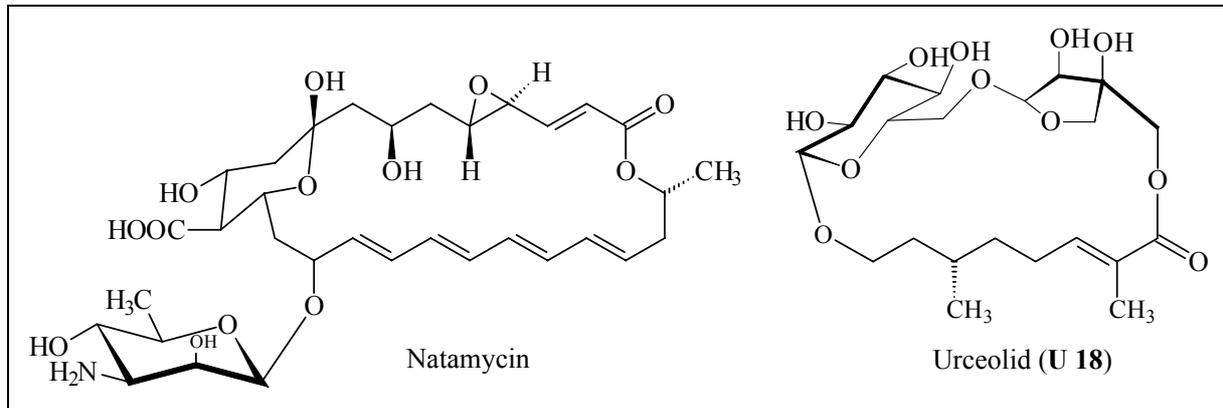


Abb. 4: Gegenüberstellung von Natamycin und Urceolid (**U 18**)

2 Spezieller Teil

2.1 Cunilosid (C 14)

2.1.1 Synthesepfad zur Darstellung des Cunilosids (C 14)

Unterwirft man das Cunilosid (C 14), einer Methanolyse erhält man zwei Moleküle (4S)-(-)-Oleuropeinsäuremethylester (C 4) und D-Glucopyranose.

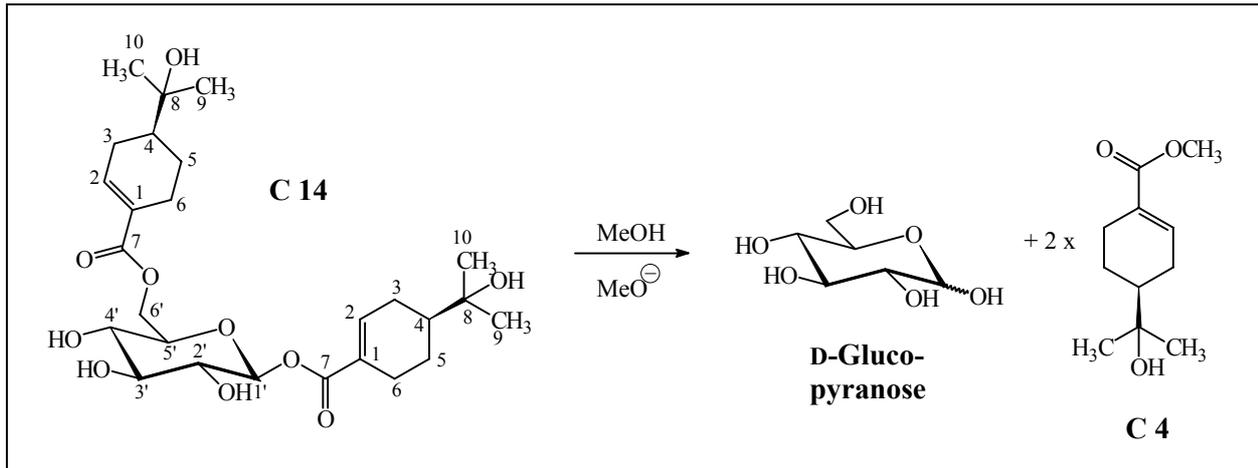


Abb. 5: Methanolyse des Cunilosids (C 14)

Betrachtet man das Cunilosid (C 14) jedoch unter retrosynthetischen Gesichtspunkten (Abb. 6, S. 9, Abb. 7, S. 9), so ist eine lineare Lösung nicht möglich:

- Durch die unterschiedlichen Verknüpfungen des Aglycons mit der Glucopyranose erhält man an verschiedenen Punkten der Retrosynthese je nach den Bedingungen die verschiedenen Synthone A' und C', da die Verknüpfung mit der 6'-Position der D-Glucopyranose als Esterbindung zu betrachten ist, wohingegen die Verknüpfung des Aglycons mit dem anomeren C-Atom eine acetalische Bindung darstellt. Da bei der Acetalisierung die konfigurationsisomeren α - und β -Produkte entstehen können, muß zur Darstellung des β -Acylglucosids Cunilosid (C 14) die 1'-O-Acylierung stereokontrolliert durchgeführt werden.
- Neben der Stereokontrolle der 1'-O-Acylierung ist durch die mangelnde Selektivität der Acylierungsreagenzien (Synthon A') gegenüber den verschiedenen OH-Gruppen der D-Glucopyranose außerdem eine Regiokontrolle der Acylierung erforderlich. Dies erfordert unterschiedlich geschützte Glucopyranosemoleküle, deren Synthone als B', B'' (Abb. 6) und B''' (Abb. 7, S. 9) in den Retrosyntheschemata I – III dargestellt sind.

In Verbindung mit der Darstellung des Aglycons Oleuropeinsäure C 5 führt die regio- und stereoselektive Acylierung der Glucopyranose zu einer konvergenten Synthese des Cunilosids (C 14).

Ideal wäre es, die Anforderungen für die stereoselektive 1'- β -*O*-Acylierung mit der Acylierung der 6'-OH-Gruppe in Einklang zu bringen, und so die Veresterungen gleichzeitig auszuführen, wie es sich aus den Retrosyntheschemata **I** und **II** (Abb. 6, S. 9) ergibt.

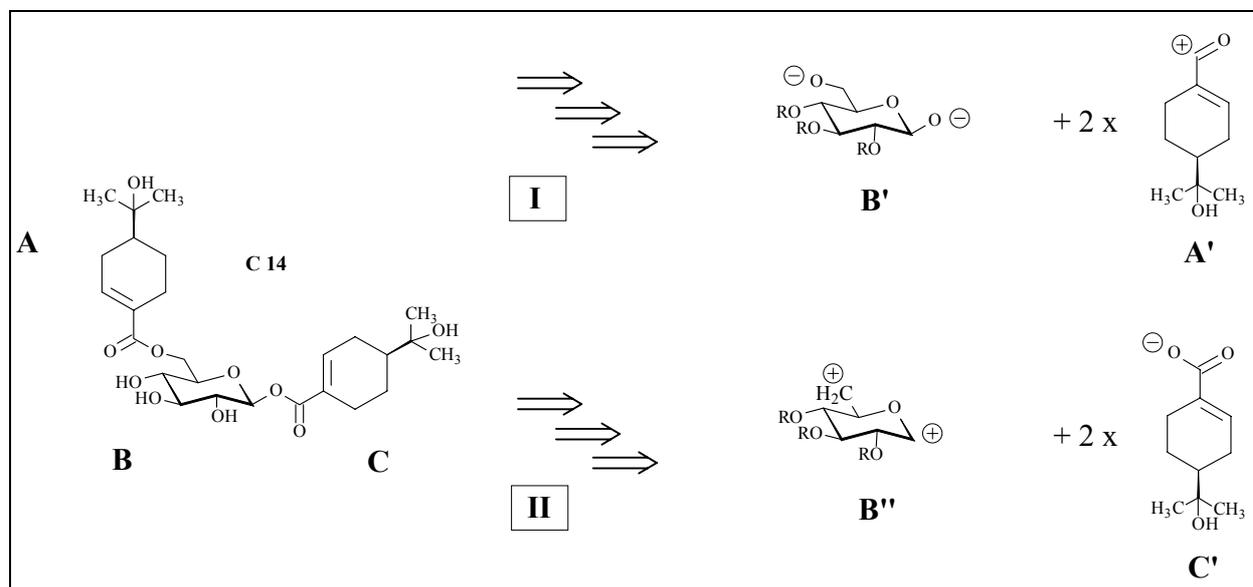


Abb. 6: Retrosyntheschemata **I** und **II** des Cunilosids (**C 14**)

Sollte die einstufige 1',6'-Di-*O*-acylierung jedoch nicht mit der benötigten Stereoselektivität ausgeführt werden können, müssen die Acylierungen sukzessive mit unterschiedlichen Reaktionen ausgeführt werden, wie es sich aus dem Retrosyntheschema **III** ergibt (Abb. 7).

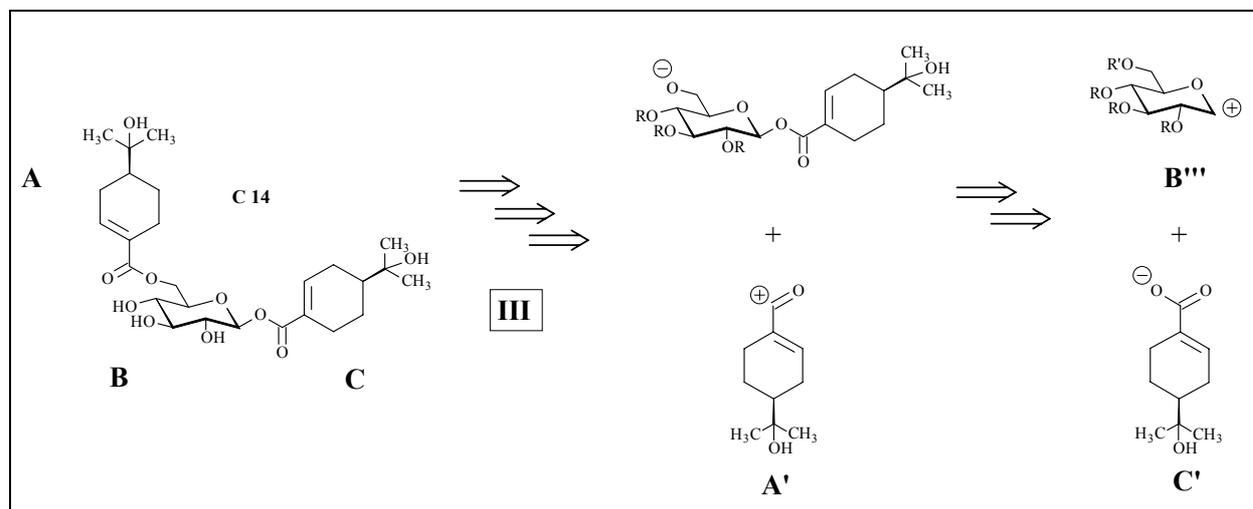


Abb. 7: Retrosyntheschema **III** des Cunilosids (**C 14**)

Die Schutzgruppenstrategien, welche zu den Syntheseäquivalenten **B'** und **B''** führen, sind bei den Retrosynthesemöglichkeiten **I** und **II** gleich.

Das Problem der geringen Selektivität der Acylierungsreagenzien gilt aber gleichermaßen bei der Einführung der Schutzgruppen, daher ist der Schutz der Hydroxy-Gruppen 2', 3' und 4' nicht in einem Schritt zu erreichen.

Die deutliche Bevorzugung bestimmter Hydroxy-Gruppen der Pyranosen und Furanosen bei Alkylierungen oder Acylierungen ist selbst unter Verwendung molarer Mengen an Reagenz nur wenigen Reaktionen vorbehalten. In erster Linie sind sterische Gründe für die Selektivität verantwortlich zu machen, in zweiter Linie Unterschiede in der Acidität der verschiedenen Hydroxygruppen^[8].

Bedingt durch die Nachbarschaft des Ringsauerstoffs, unterscheidet sich die Reaktivität der Lactolgruppe stark von allen anderen Hydroxy-Gruppen am Pyranose- oder Furanosering. Dieser begünstigt die Solvolyse durch Stabilisierung des Carbokations, was schon von Fischer^[9,10] zur Glycosidsynthese ausgenutzt wurde (Abb. 8).

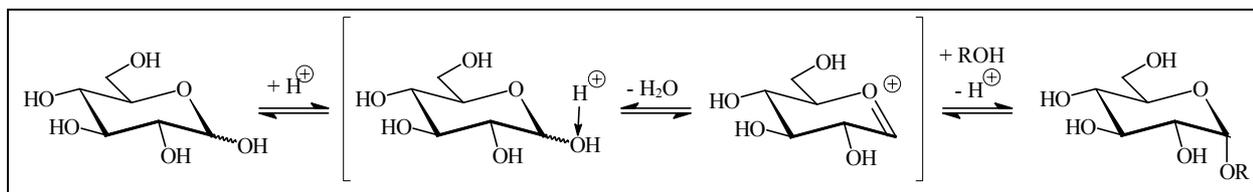


Abb. 8: Glycosidierung nach Fischer

Um die Einführung der Schutzgruppen in 2', 3' und 4' Position zu erreichen, ist aufgrund der sterischen und chemischen Unterschiede zunächst der Schutz der primären Hydroxy-Gruppe 6' und der Lactolhydroxygruppe erforderlich.

Geht man vom Methyl α -D-Glucopyranosid aus und setzt es mit dem sterisch anspruchsvollen Tritylchlorid um, erhält man selektiv das Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (**C 6**, Abb. 10, S. 11).

Bei dem so erhaltenen Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (**C 6**) können nun die Hydroxy-Gruppen 2', 3' und 4' geschützt werden.

Da bei den in Frage kommenden Methoden der stereoselektiven 1'-O-Acylierung Nachbargruppeneffekte keine Rolle spielen, ist bei der Auswahl der Schutzgruppen für die Glucosehydroxygruppen 2', 3' und 4' ausschließlich auf die Stabilität während der Synthese und auf die Abspaltbarkeit zum Abschluß der Synthese zu achten.

[8] J. Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate*, Thieme, Stuttgart, 1976.

[9] E. Fischer, *Chem. Ber.* **26**, 2405-2413 (1893).

[10] E. Fischer, M. Bergmann, *Chem. Ber.* **50**, 711-723 (1917).

Während der Synthese stellt die saure Spaltung der Lactolschutzgruppe das größte Problem dar. Bei der abschließenden Spaltung der Schutzgruppen müssen die C-O-Bindungen der Glucose zum Aglycon und die Doppelbindung des Aglycons erhalten bleiben.

Den oben angeführten Anforderungen entsprechen Benzylether-Schutzgruppen, da sie über einen weiten Bereich säurestabil sind. Eine abschließende Hydrogenolyse der Benzylether mit Pd/C als Katalysator ergibt dann bei angepassten Reaktionsbedingungen das Zielmolekül Cunilosid (**C 14**).

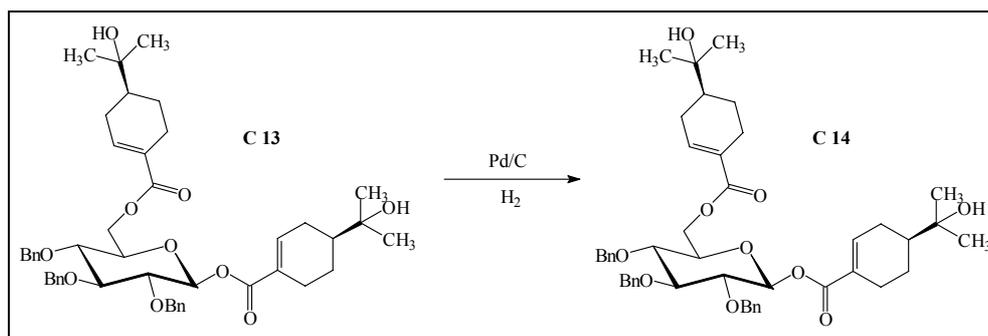


Abb. 9. Hydrogenolyse der Benzyletherschutzgruppen

Geht man vom Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (**C 6**, Abb. 10) aus und setzt dieses in Benzylchlorid mit einer Base um, erhält man Methyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**C 7**). Eine nachfolgende Behandlung mit Mineralsäuren spaltet sowohl den Methylether als auch den säureempfindlichen Tritylether. Die dabei entstandene 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) kann direkt bei den 1',6'-Veresterungen eingesetzt werden^[16] (Synthone **B'** und **B''**, Abb. 10).

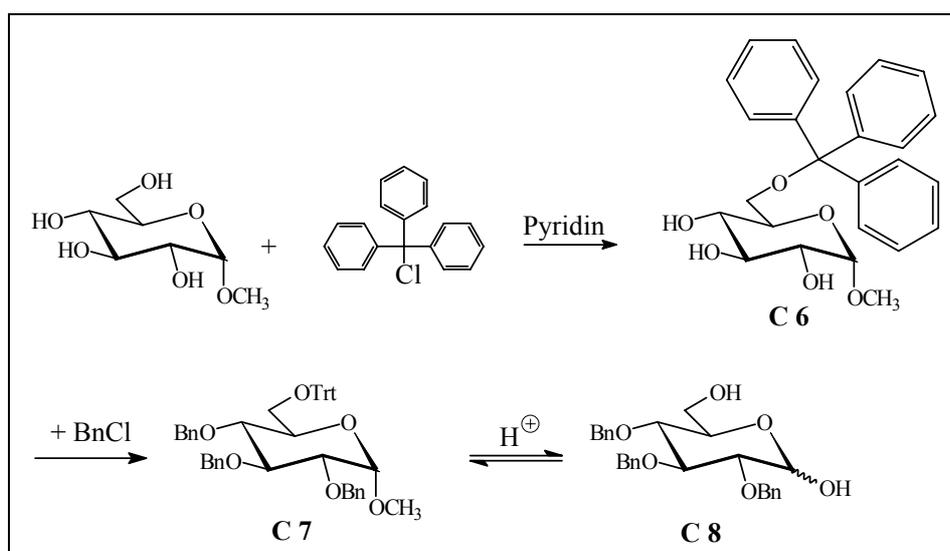


Abb. 10: Darstellung der Verbindung **C 8**

Sind die Acylierungsschritte jedoch, wie in Retrosyntheschema **III** (Abb. 7, S. 9) dargestellt, nacheinander auszuführen, muß je nach Art der Glucosidierung die 6'-OH-Gruppe geschützt werden. Der Rest R' in Synthone **B'''** wäre somit eine Schutzgruppe, welche nach erfolgter Glucosidierung selektiv entfernt werden kann. Diese Möglichkeit der selektiven Einführung, aber auch Abspaltung bietet erneut die Trityletherschutzgruppe.

Analog zur Darstellung des Tritylethers in **C 7** kann die 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) mit Tritylchlorid in Pyridin umgesetzt werden und man erhält die 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (**C 10**, Abb. 11).

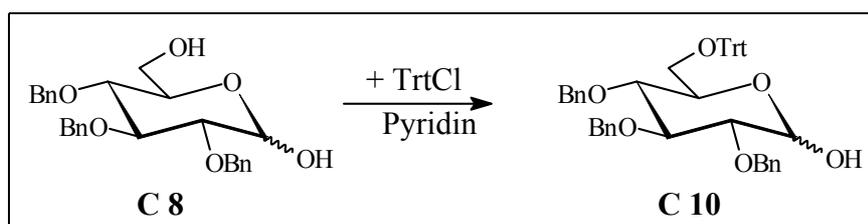


Abb. 11: Darstellung der Verbindung **C 10**

Eine an die 1'- β -*O*-Glucosidierung anschließende Spaltung des Tritylethers, z.B. mit BF_3/MeOH , ermöglicht die Veresterung der 6'-OH-Gruppe. Die Hydrogenolyse der Benzylether mit Pd/C als Katalysator ergibt bei angepaßten Reaktionsbedingungen wiederum das Zielmolekül Cunilosid (**C 14**) (Abb. 9, S. 11).

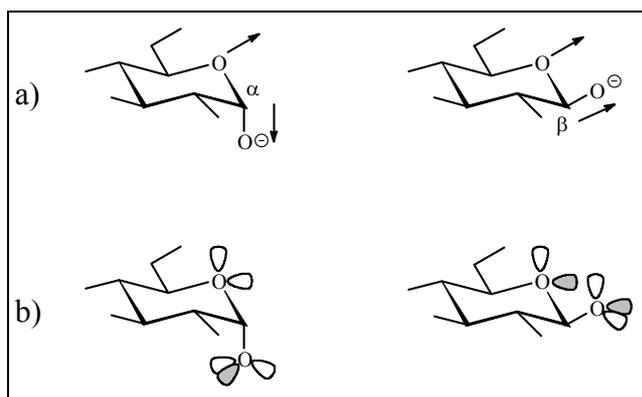
2.1.1.1 Retrosyntheschema I

Im Retrosyntheschema **I** ist das Synthone **B'** ein Di-Anion. Liegt das Dianion als β -Oxid vor, so könnte die Veresterung der Glucose in einem Schritt erfolgen (Abb. 6, S. 9).

Analog der direkten 1'-*O*-Alkylierung von Pyranosen und Furanosen mit Alkyltriflaten^[11,12] könnten aktivierte Carbonsäurederivate, z.B. Carbonsäureimidazole, für die regio- und stereoselektive 1'-*O*-Acylierung genutzt werden. Während bei den Furanosen nach den bisherigen Erkenntnissen die Stereokontrolle vor allem auf sterischen Effekten und Chelateffekten beruht, sind bei den Pyranosen die Anomerisierungsgeschwindigkeit und die unterschiedliche Nucleophilie des α - und des β -Oxid-Atoms maßgebend. Insbesondere die erhöhte Nucleophilie des β -Oxid-Atoms bei Gluco-, Galacto- und Mannopyranosen ist bemerkenswert, weil dadurch bevorzugt das thermodynamisch weniger stabile Anomer erhalten wird^[11,12].

^[11] R.R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3565-3568 (1980).

^[12] R.R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *J. Carbohydr. Chem.* **3**, 67 (1984).



- a) durch ungünstige Dipol-Dipol-Wechselwirkung,
 b) durch Abstoßung freier Elektronenpaare

Abb. 12: Erhöhte Nucleophilie des β-Oxids:

Geht man davon aus, daß die erwähnten Pyranosen überwiegend in der ⁴C₁-Konformation vorliegen, so kann die höhere Nucleophilie des β-Oxids einem sterischen Effekt in Verbindung mit einem stereoelektronischen Effekt zugeschrieben werden, der auf Dipoleffekten oder auf der Abstoßung freier Elektronenpaare beruht (Abb. 12)^[12,13,14].

Dies zugrundelegend sollte bei der Umsetzung von 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) mit Natriumbasen das Syntheseäquivalent zu Synthon **B'** (Abb. 6, S. 9) erhalten werden. Dieses kann dann bei höheren Reaktionstemperaturen zum β-Acylglucosid umgesetzt werden, bei gleichzeitiger Veresterung der 6'-OH-Gruppe (Abb. 13).

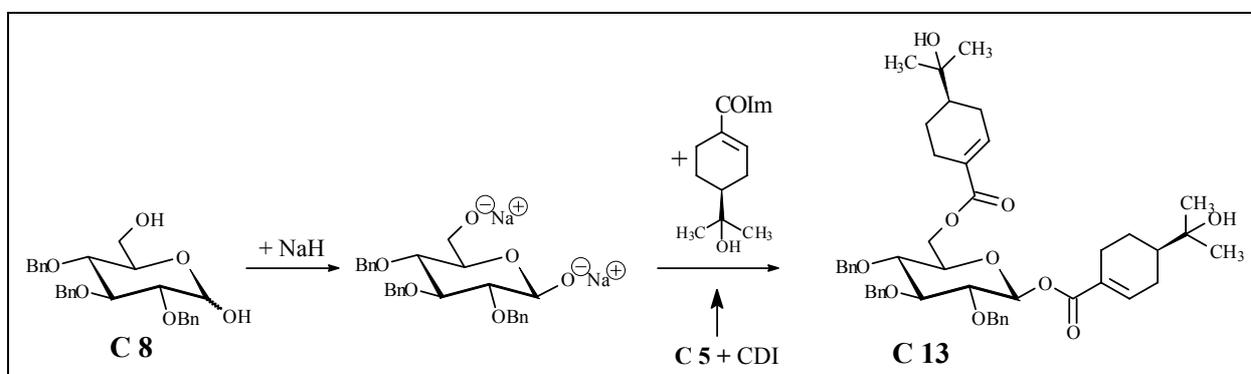


Abb. 13: Acylierung des β-Oxids

2.1.1.2 Retrosyntheseschemata II und III

Die Glucosesynthone **B''** und **B'''** in den Retrosyntheseschemata **II** und **III** liegen am anomeren Zentrum als Kation vor (Abb. 6, S. 9 u. Abb. 7, S. 9).

^[13] R.R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Chem. Ber.* **114**, 3102 (1981).

^[14] R.R. Schmidt, J. Michel, *Tetrahedron Lett.* **25**, 821 (1984).

Davon ausgehend muß zur Durchführung einer β -selektiven Glucosidierung am anomeren Zentrum das nukleophile Syntheseäquivalent des Synthons **C'** in einer S_N2 -Reaktion an der Glucose angreifen. Um dies zu erfüllen muß das Syntheseäquivalent des Synthons **B''** oder **B'''** eine Abgangsgruppe in α -Stellung haben, welche stereokontrolliert durch das Nukleophil substituiert werden kann. Dieses Syntheseäquivalent kann über die Trichloracetimidat-Methode^[15] dargestellt werden:

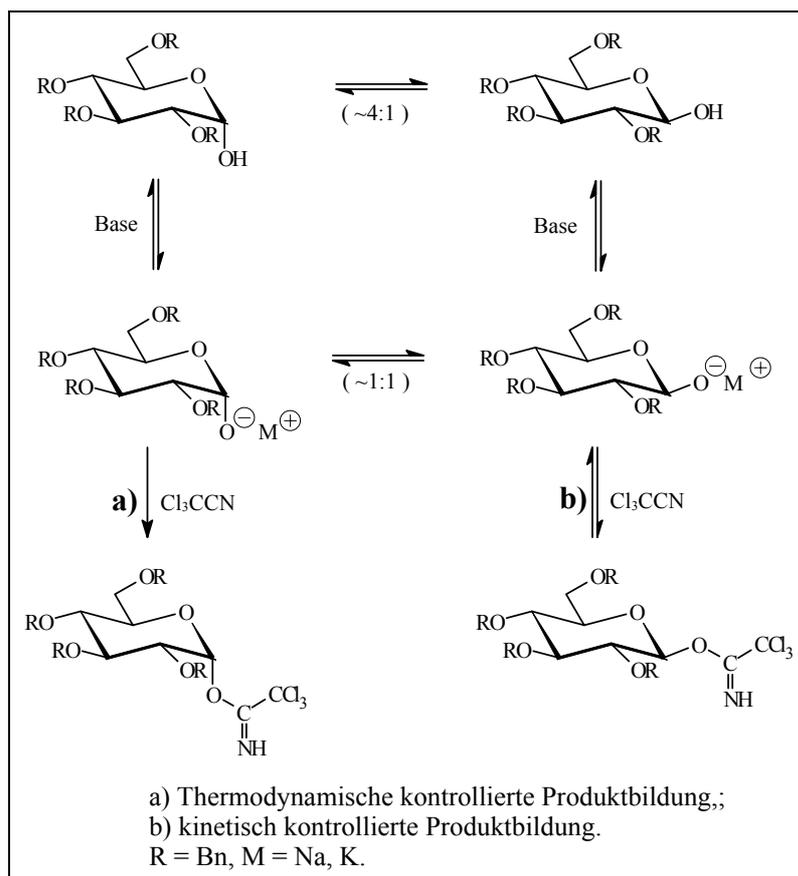


Abb. 14: Gleichgewichtslage bei thermodynamisch und kinetisch kontrollierter Bildung des Trichloracetimidates (nach R.R. Schmidt^[15])

Pyranosen und Furanosen können durch Basenkatalyse direkt und stereokontrolliert an geeignete Dreifachbindungssysteme $A=B$ oder Allensysteme $A=B=C$ addiert werden. So erhaltene stabile Zwischenstufen haben dann bei geeigneter Wahl der Zentren A und B oder A, B und C in Gegenwart von Säure gute Glycosyldonoreigenschaften. Das bei der Glycosidbildung freiwerdende Wasser wird auf diese Weise in zwei getrennten Schritten auf das aktivierende Agens übertragen, das durch die Wasseranlagerung die Energie für den Gesamtprozeß liefert. *O*-Glycosyltrichloracetimide sind geeignete Zwischenstufen, da sie unter Basenkatalyse direkt

^[15] R.R. Schmidt, *Angew. Chem.* **98**, 213-236 (1986).

aus Trichloracetonitril erhalten werden können und bei Säureeinwirkung ein hohes Glycosylübertragungspotential haben.

Zur Einführung der Abgangsgruppe wird das Glucosederivat erst mit einer Base und dann mit Trichloracetonitril umgesetzt (Abb. 14, S. 14). Untersuchungen^[13,14] haben gezeigt, daß nach dem Oxid durch eine sehr schnelle und reversible Addition bevorzugt bzw. ausschließlich das β -Trichloracetimidat gebildet wird. Dieses anomerisiert jedoch in einer langsameren basenkatalysierten Reaktion (via Rückreaktion, Oxid-Anomerisierung und erneuter Addition) praktisch vollständig zum α -Trichloracetimidat, stabilisiert durch den anomeren Effekt, mit dem elektronenziehenden 1-Substituenten in axialer Position (Abb. 14).

Die verschieden schnelle Bildung der α - und β -*O*-Glycosyltrichloracetimide, die Reversibilität der Reaktion und die unterschiedliche kinetische Stabilität der Anomeren kann zur Produktlenkung eingesetzt werden. Mit Trichloracetonitril und Natriumhydrid als Base läßt sich gezielt das α -*O*-Glycosyltrichloracetimidat darstellen.

Carbonsäuren liefern mit diesen α -*O*-Glycosyltrichloracetimidaten durch Inversion der Konfiguration am anomeren Zentrum β -*O*-Acylverbindungen (Abb. 15).

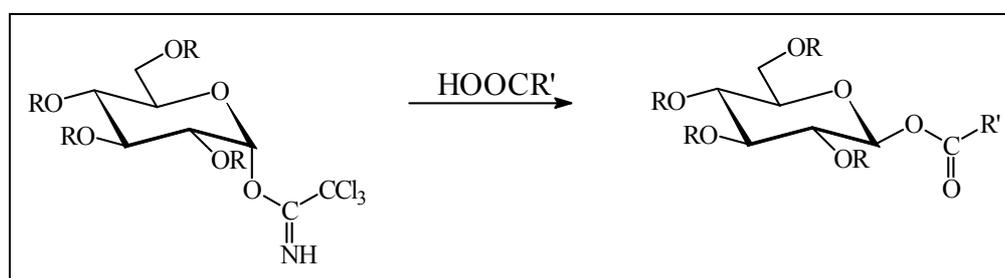


Abb. 15: Reaktion von Carbonsäuren mit α -*O*-Glycosyltrichloracetimidaten

Erste Versuche im Rahmen meiner Diplomarbeit^[16] mit einer der Oleuropeinsäure (**C 5**) verwandten Monoterpensäure, der Perillasäure (**C 5a**), zeigten jedoch, daß die oben beschriebene Methode zur Darstellung von Acylglycosiden nicht ohne Anpassungen an die Erfordernisse der Synthese eines 1,6-Di-O-acylglucosides übernommen werden kann. Um ausreichende Ausbeuten und Stereoselektivität zu erzielen, mußte das Verfahren variiert werden.

2.1.1.2.1 Retrosyntheschema II

Ausgehend vom Dikation **B''** sollte untersucht werden, ob es unter den Bedingungen der Trichloracetimidat-Reaktion neben der Bildung des 1-*O*-Trichloracetimidates auch zur Bildung

des 6-*O*-Trichloracetimidats kommt. Auf diesem Wege wäre dann, wie in Schema II (Abb. 6, S. 9) beschrieben, eine einstufige Darstellung beider Ester möglich (Abb. 16).

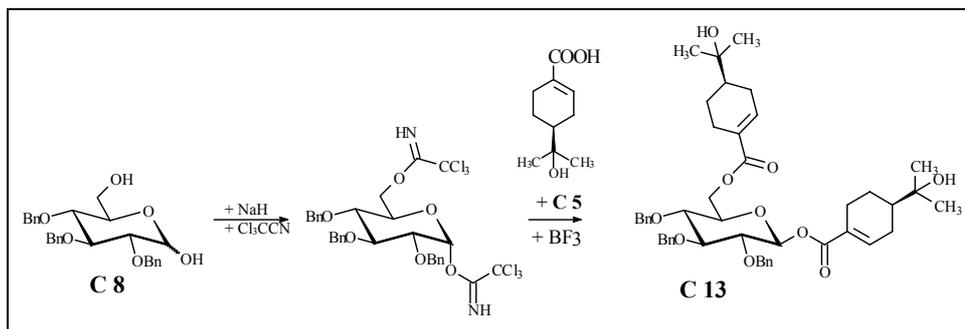


Abb. 16: Direkte Darstellung von C 13

Ausgehend von 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (C 8), soll diese basenkatalysiert mit Trichloracetonitril zum 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-1',6'-di-*O*- α -D-glycosyltrichloracetimidat umgesetzt werden. Stellt das 6-*O*-Trichloracetimidat ebenfalls eine gute Abgangsgruppe dar, dann kann durch Umsetzung mit der Carbonsäure C 5 direkt das Tribenzylcunilosid (C 13) erhalten werden (Abb. 16).

2.1.1.2.2 Retrosyntheschema III

Sollte eine einstufige Diacylierung nach den Retrosyntheschemata I und II (Abb. 6, S. 9) nicht möglich sein, muß analog Retrosyntheschema III (Abb. 7, S. 9) sukzessive acyliert werden.

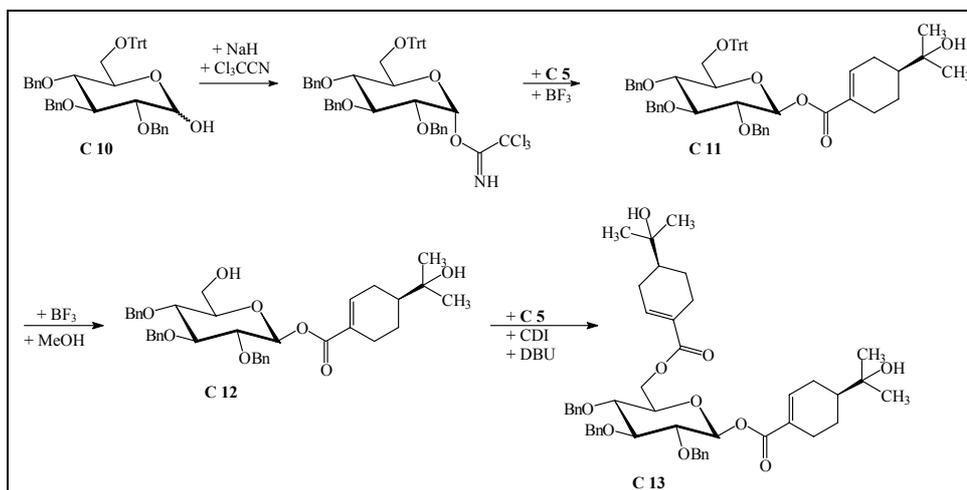


Abb. 17: Acylierung in zwei Schritten

In diesem Fall kann zumindest die stereoselektive 1'- β -*O*-Glucosidierung analog der TCA-Methode herangezogen werden. Dazu müssen aber die OH-Gruppen in Position C-2', C-3', C-4'

[16] A. Schiel, Diplomarbeit, Universität Bonn, 1996.

und unter Umständen die OH-Gruppe C-6' geschützt werden, da Alkohole mit Carbonsäuren bei der Glucosidierung in Konkurrenz treten würden.

Ausgehend von 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (**C 10**) soll diese basenkatalysiert mit Trichloracetonitril zum 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl- α -D-*O*-glycosyltrichloracetimidat umgesetzt werden. Die Umsetzung mit der Carbonsäure **C 5** ergibt das Acylglucosid **C 11**. Nach erfolgter Spaltung des Tritylethers wird durch Veresterung der 6-OH-Gruppe mit dem Imidazolid der (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) (Syntheseäquivalent zu Synthon **A'**) das Tribenzylcunilosid (**C 13**) erhalten (Abb. 17, S. 16).

2.1.1.3 Aglycon (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**)

Das Syntheseäquivalent zum Synthon **C'** ist die (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**, Abb. 6 u. Abb. 7, S. 9). Für ihre Darstellung bieten sich als Ausgangsverbindungen verschiedene Monoterpene aus dem "chiral pool" an. Verbindungen mit der passenden Stereochemie sind u.a. der (*S*)-(-)-Perillaaldehyd und das (1*S*,5*S*)-(-)- β -Pinen^[17] (Abb. 18). Beide können unter Erhalt der Stereochemie in die (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C5**) umgewandelt werden^[18,19].

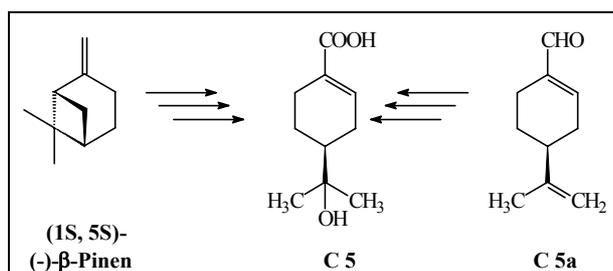


Abb. 18: Ausgangsverbindungen für die Synthese der Verbindung **C 5**

Als Syntheseäquivalent zu Synthon **A'** (Abb. 6, S.9, Abb. 7, S. 9) bietet sich das Säureimidazolid der (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) an. Säureimidazole wurden bereits von Reinefeld und Korn^[20] zur Veresterung von Glucose verwendet und zeichnen sich durch leichte Zugänglichkeit und Handhabung aus.

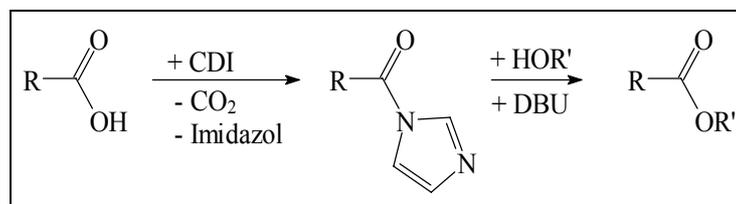


Abb. 19: Veresterung mit Säureimidazoliden

^[17] (1*S*, 5*S*)-(-)- β -Pinen 99 % von Aldrich, Kat. Nr.: 11, 209.

^[18] G. Ohloff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **63**, 76-94 (1980).

^[19] R. Pellegata, P. Ventura, M. Villa, G. Palmisano, G. Lesma, *Synth. Commun.* **15**, 165-171 (1985).

^[20] E. Reinefeld, H.-F. Korn, *Die Stärke* **6**, 181-189 (1968).

2.1.2 Darstellung der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5)

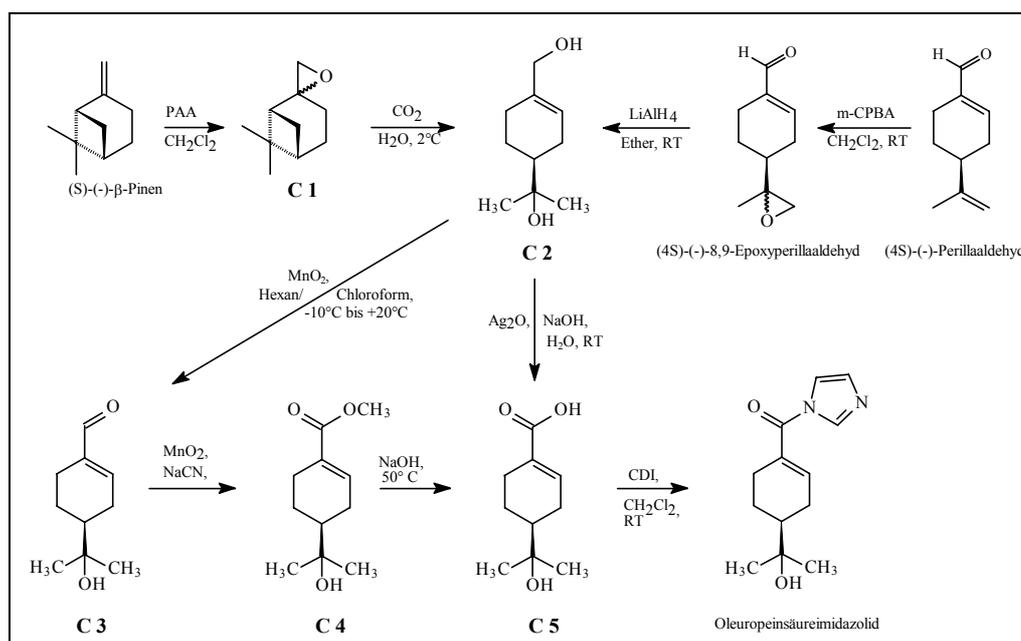


Abb. 20: Synthese der Oleuropeinsäure (C 5) und ihrer Derivate

In der Literatur wurden eine Reihe von Synthesen der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5) beschrieben, die aber alle entweder nicht stereoselektiv verlaufen^[21,22,23,24] oder aufgrund eines vielstufigen Syntheseverlaufs zu geringe Ausbeuten liefern^[25,19].

Aus Kostengründen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht die Synthese ausgehend vom (4S)-(-)-Perillaaldehyd^[2] verwendet, sondern es wurde das (S)-(-)- β -Pinen als Ausgangsverbindung gewählt.

Analog einer von Ohloff und Giersch^[18] bzw. Pellegata^[19] beschriebenen Synthese des (4S)-(-)-1p-Menthendiols (C 2) wurde zunächst (S)-(-)- β -Pinen mit gepufferter Peressigsäure (40 %) in Gegenwart von Na_2CO_3 in (1S)-2,10-Epoxypinane (C 1) überführt (Abb. 20). Das so erhaltene Epoxid C 1 konnte ohne weitere Aufarbeitung für die weitere Synthese eingesetzt werden. Die physikalischen Daten einer so gereinigten Probe waren identisch mit den Daten der Literatur^[19]. Die Ausbeute lag bei nahezu 100 %.

Der Tricyclus des (1S)-2,10-Epoxypinans (C 1) wurde in wässriger Lösung durch Zugabe von festem CO_2 (Trockeneis) regiospezifisch zum (4S)-(-)-1p-Menthendiol (C 2) geöffnet (Abb. 21,

[21] W. Herz, H.J. Wahlborg, *J. Org. Chem.* **27**, 1032-1034 (1962).

[22] C. Trogolo, *Ric. Sic., Sez. A* **8**, 1411-1415 (1965); (*C.A.* **65**, 7219a).

[23] A.A. Drabkina, O.V.Efmova, Y.S.Tsiziou, *Zh. Obshch. Khim.* **41**, 1412-1413 (1971); (*C.A.* **75**, 88770h).

[24] A.A. Drabkina, O.V.Efmova, Y.S.Tsiziou, *Zh. Obshch. Khim.* **42**, 1139-1143 (1972); (*C.A.* **77**, 88673v).

[25] G. Farges, A. Kergomard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 315 (1975).

S.19). Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen entstand bereits während der Epoxidierung das (4S)-(-)-1p-Menthendiol (**C 2**).

Die physikalischen Daten einer so gereinigten Probe des (4S)-(-)-1p-Menthendiols (**C 2**) waren identisch mit den Daten der Literatur^[16, 19, 26].

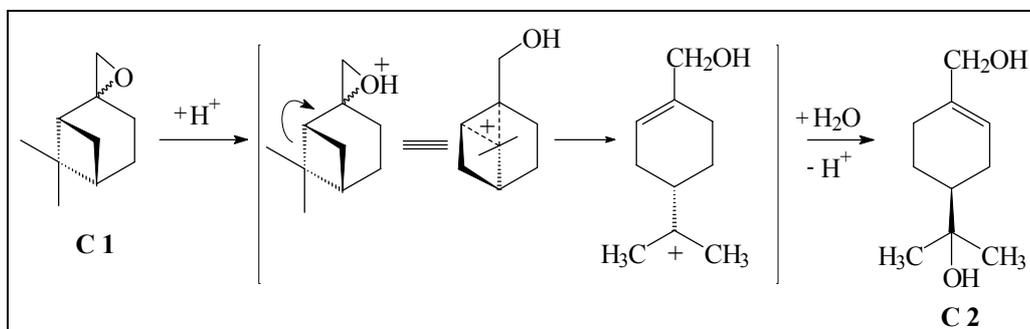


Abb. 21: Umlagerung des (1S)-2,10-Epoxypinans (**C 1**) zum (4S)-(-)-1p-Menthendiol (**C 2**)

Für die Oxidation des (4S)-(-)-1p-Menthendiols (**C 2**) zur (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) boten sich im folgenden zwei Wege (A + B) an.

2.1.2.1 Syntheseweg A

Analog einer von Corey et al.^[27] beschriebenen Synthese α,β -ungesättigter Carbonsäureester wurde das (4S)-(-)-1p-Menthendiol (**C 2**) mit Mangandioxid bei tiefen Temperaturen zunächst zum (4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-al (**C 3**)^[19] oxidiert (Abb. 20, S. 18).

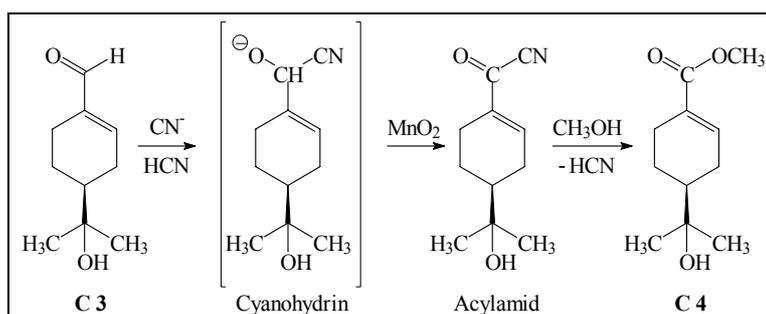


Abb. 22: Oxidation der Verb. **C 3** mit MnO_2/HCN

Bei der nachfolgenden Umsetzung von (4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-al (**C 3**) mit NaCN in Methanol kommt es durch nucleophilen Angriff des NaCN intermediär zur Bildung des entsprechenden Cyanohydrins, welches durch MnO_2 zum Acylamid oxidiert wird. Letzteres

^[26] N. Bluthe, J. Ecoto, M. Fetizon, S. Lazare, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1747 (1980).

^[27] E.J. Corey, N.W. Gilman, B.E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5616-5617 (1968).

reagierte mit dem als Lösungsmittel verwendeten Methanol zum (4S)-(-)-Oleuropeinsäuremethylester (**C 4**)^[19, 28] (Abb. 22, S. 19).

Die freie (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) wurde schließlich durch Verseifung des Esters **C 4** mit wässriger NaOH und anschließendem Ansäuern mit Salzsäure als fein verteilter Niederschlag erhalten. Nach Abfiltrieren und Trocknen fiel die (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) als feines weißes Pulver von hohem Reinheitsgrad an. Eine weitere so Aufarbeitung war nicht nötig. Die Ausbeute über alle Stufen von **C 5** bezogen auf **C 2** lag bei 53 %.

2.1.2.2 Syntheseweg B

Die Darstellung einer Carbonsäure ist auch direkt aus einem Alkohol möglich, indem dieser im alkalischen Milieu (Cannizzaro-Reaktion) mit Ag_2O oxidiert wird^[29]. Nach der Oxidation von (4S)-(-)-1p-Menthendiol (**C 2**) mit Ag_2O und anschließender Disproportionierung entstand direkt das Natriumsalz der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5'**), ohne daß der Aldehyd (**C 3**) de zu detektieren gewesen wäre (Abb. 23).

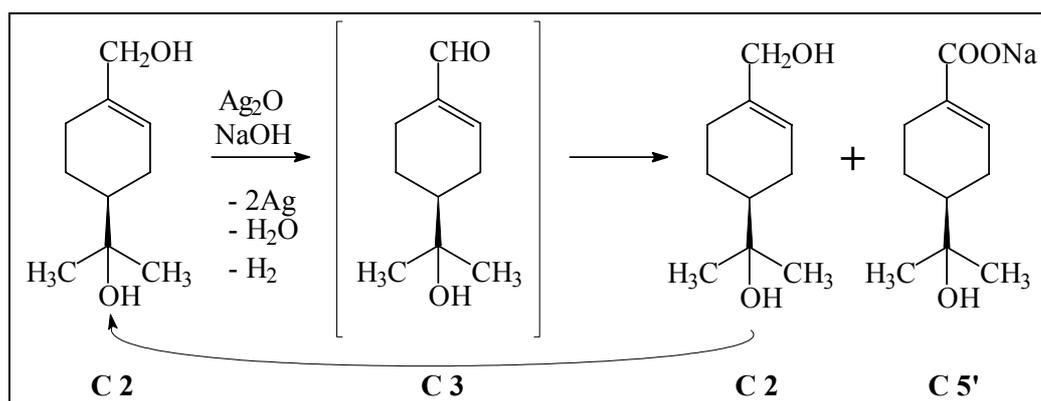


Abb. 23: Oxidation des (4S)-(-)-1p-Menthendiols (**C 2**) mit Ag_2O

Anschließendes Ansäuern, Extrahieren und Umkristallisieren ergab die (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) in Form von farblosen Kristallen. Die Ausbeute dieser Reaktion lag aufgrund des kürzeren Syntheseweges bei 74 % bezogen auf den (4S)-(-)-1p-Menthendiol (**C 2**).

Die physikalischen Daten der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) beider Synthesewege waren identisch mit den in der Literatur beschriebenen Daten^[19, 28, 30].

^[28] D. Manns, Habilitationsschrift, Universität Bonn, 1997.

^[29] I.A. Pearl, *Am. Soc.* **68**, 429-432 (1946).

^[30] R. Mechoulam, N. Danieli, Y. Mazur, *Tetrahedron Lett.* **16**, 709-712 (1962).

2.1.3 Darstellung der Glucosebausteine C 8 und C 10

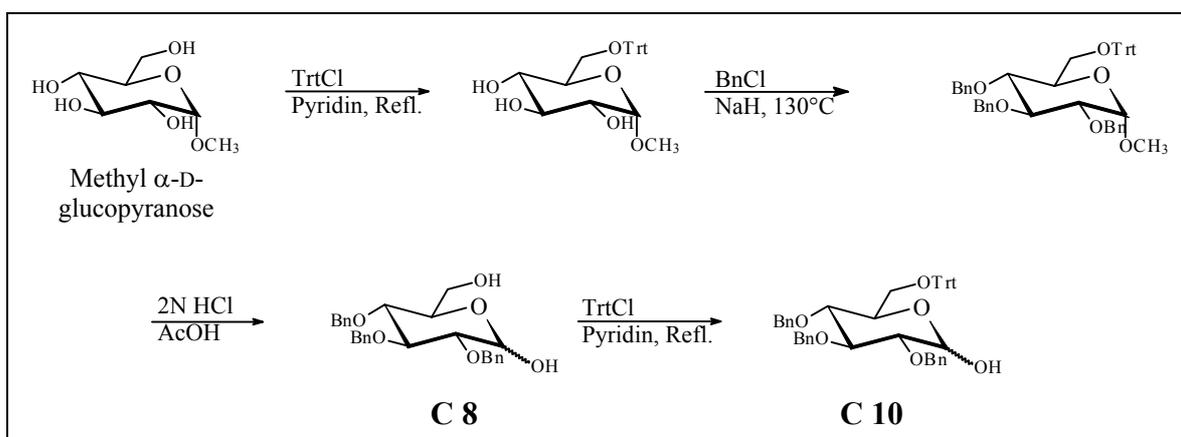


Abb. 24: Darstellung der Verbindungen C 8 und C 10

Die Verbindungen aus denen die Syntheseäquivalente **B'**, **B''** und **B'''** (Abb. 6 u. Abb. 7, S. 9) dargestellt werden sind die 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 8) und die 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-D-glucopyranose (C 10).

2.1.3.1 Darstellung der 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 8)

Ausgehend von Methyl α -D-Glucosid wurde das Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (C 6) [31, 32, 33] dargestellt. Mit Tritylchlorid in Gegenwart von Pyridin als Base^[34] erzielt man einen 90 %igen Umsatz bezogen auf den Zucker.

Die Veretherung des Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosids (C 6) mit Benzylchlorid gelang analog einer von Tate und Bishop^[35] beschriebenen Benzylierung in Gegenwart von NaH als Base.

Eine Mischung aus Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (C 6), Benzylchlorid und NaH wurde unter Rühren auf 125°C erhitzt. Nach 2 h wurde die Reaktion abgebrochen, überschüssiges NaH mit Methanol zerstört und nicht umgesetztes Benzylchlorid abdestilliert. Nach sc Reinigung des Reaktionsgemisches wurde Methyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- α -D-glucopyranosid (C 7)^[36] in 100 %iger Ausbeute erhalten.

[31] S.K. Chaudhary, O. Fernandez, *Tetrahedron Lett.* **2**, 95-98 (1997).

[32] B. Helferich, R. Becker, *Liebigs Ann. Chem.* **1** (7), 400 (1924).

[33] B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1990-2016 (1979).

[34] B. Helferich, L. Moog, A. Jünger, *Chem. Ber.* **58**, 872-879 (1925).

[35] M.E. Tate, C.T. Bishop, *Can. J. Chem.* **41**, 1801-1806 (1963).

[36] N. Yamaguchi, T. Terachi, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **50** (14), 4125-4136 (1994).

Da es bei der Verwendung von NaH als Base leicht zu einer Substitution des Tritylethers unter Bildung von Methyl 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid kam, wurde die Reaktion mit KOH^[37] als Base durchgeführt, wodurch sich diese Nebenreaktion vermeiden ließ (Abb. 25).

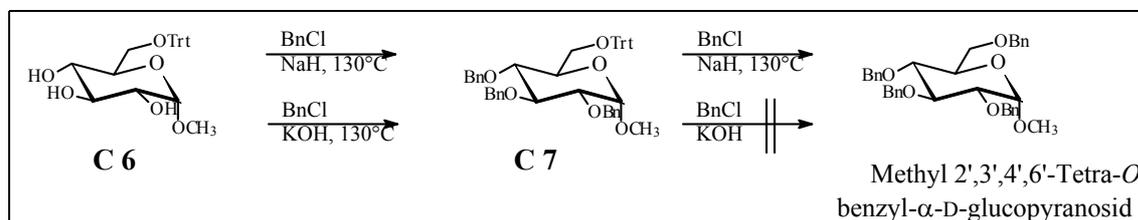


Abb. 25: Darstellung der Verbindung C 7

Für die Solvolyse des Glucosids (Abb. 26) kann man sich die Reversibilität der Fischer-Helferich-Methode zunutze machen. Nach Schmidt und Auer^[37] wird das Glucosid in Eisessig gelöst, Mineralsäure zugesetzt und dann ca. 4h auf 90 °C erhitzt. Das saure Milieu während dieser Reaktion führte neben der Spaltung des Methylethers auch zur Spaltung des Tritylethers. Neben der 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (C 8)^[38,39] bildete sich auch 6'-*O*-Acetyl-2',3',4'-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (C 9)^[40] (Abb. 26, S. 22). Die Ausbeute dieser Reaktion lag bei ca. 44 % (bez. auf C 8 u. C 9).

Ersetzte man den Eisessig mindestens zur Hälfte durch Methanol, ließ sich die Acetylierung der 6'-OH-Gruppe jedoch weitgehend zurückdrängen.

Eine Folge der Retrofischerreaktion (Abb. 8, S.10) war die Bildung der Anomeren der Verbindungen C 8 und C 9.

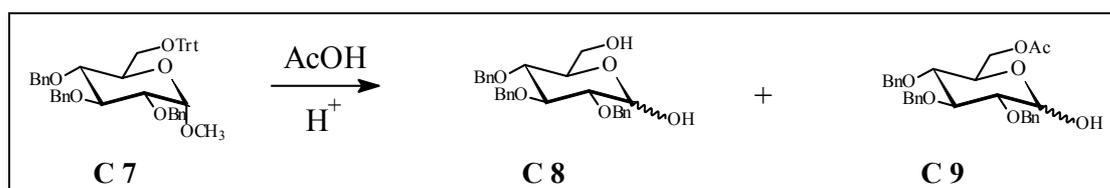


Abb. 26: Darstellung der Verbindung C 8 und C 9

[37] O.Th. Schmidt, T. Auer, H. Schmadel, *Chem. Ber.* **93**, 556-557 (1960).

[38] Holick, *Carbohydr. Res.* **50**, 215-223 (1976).

[39] Gent, Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 1835-1839 (1974).

[40] M. Hoch, E. Heinz, R.R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **191**, 21-28 (1989).

2.1.3.2 Darstellung der 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (C 10)

Das nach Retrosyntheschema III (Abb. 7, S. 9 und Kap. 2.1.1.2.2, S. 16) benötigte Glucosederivat 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (C 10) wurde aus 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (C 8) durch Umsetzung mit Tritylchlorid in Pyridin dargestellt (Abb. 24, S. 21). Die Synthese gelang in 80 %iger Ausbeute.

2.1.4 Aufbau des Cunilosids (C 14)

2.1.4.1 Darstellung des ((*S*)-8-Hydroxy-1-*p*-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl- β -D-glucopyranosids (C 11)

Erste Glucosidierungsversuche wurden mit 2',3',4'-Tri-*O*-allyl-D-glucopyranose, (4*S*)-(-)-Perillasäure (C 5a)^[41] und CH₂Cl₂ als Lösungsmittel nach der TCA-Methode durchgeführt. Bei guter α,β -Selektivität konnten jedoch nur schlechte Ausbeuten ($\sim 9\%$)^[16] erzielt werden (Abb. 27).

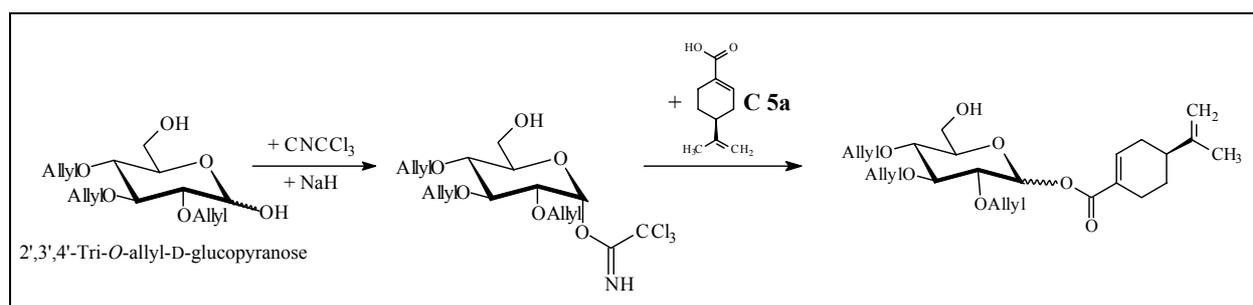


Abb. 27: Darstellung einer Modellverbindung durch Glucosidierung der 2',3',4'-Tri-*O*-allyl-D-glucopyranose mit (4*S*)-(-)-Perillasäure (C 5a)

Der Wechsel zu einem polaren Lösungsmittel wie Ethylacetat ergab eine etwas höhere Ausbeute (15 %), aber eine schlechtere α,β -Selektivität von 1:2^[16]. Eine Erklärung für die Beeinträchtigung der α,β -Selektivität wäre die Stabilisierung des übergangsweise entstehenden Kations durch Lösungsmittel steigender Polarität. Die Substitution der Abgangsgruppe verschiebt sich in Richtung einer S_N1-Reaktion und erlaubt den nukleophilen Angriff auf die α - bzw. β -Position gleichermaßen (Abb. 28, S. 24).

^[41] (4*S*)-(-)-Perillasäure (C 5a) wurde als Modellsubstanz für eine α,β -ungesättigte Monoterpensäure verwendet, da sie synthetisch leichter zugänglich ist als Oleuropeinsäure (C 5).

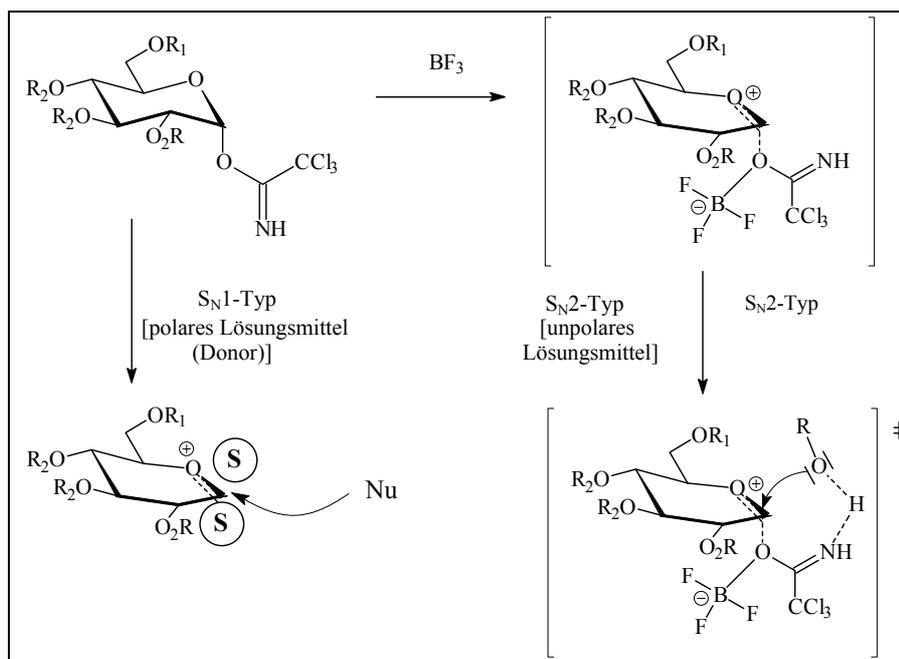


Abb. 28: Einfluß des Lösungsmittels bei der Glycosidierungsreaktion

Um das Problem der mangelnden α,β -Selektivität und der schlechten Ausbeuten zu lösen, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die leicht zugängliche 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose^[42] (**C 10a**) als Modellverbindung gewählt, um die Reaktionsbedingungen einer 1'- β -*O*-Acylierung der Glucose mit Oleuropeinsäure (**C 5**) festzulegen. Versuche unter den von Schmidt et al.^[15] beschriebenen Standardbedingungen^[43] zeigten, daß das 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-glucosyl-trichloracetimidat quantitativ gebildet wird, jedoch keine Umsetzung mit der Oleuropeinsäure (**C 5**) stattfand (Abb. 29).

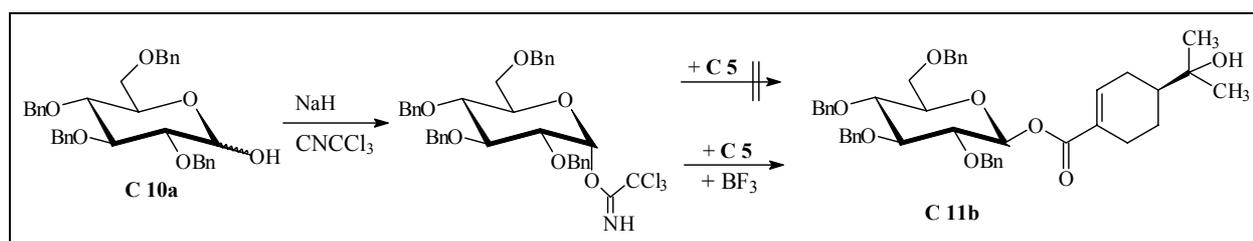


Abb. 29: Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylglucose mit Oleuropeinsäure (**C 5**)

Dies wurde auf die schlechte Löslichkeit der Verbindung **C 5** in Dichlormethan zurückgeführt. Eine Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels und damit ein Verlust der α,β -Selektivität schied aufgrund der Erfahrungen aus den Vorversuchen aus.

^[42] Darstellung erfolgte nach M.E. Tate, C.T. Bishop, *J. Can. Chem.* **41**, 1801-1806 (1963).

^[43] RT, NaH, Dichlormethan

Erst die Verbesserung der Glycosyldonoreigenschaften des 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzylglucosyltrichloracetimidates durch den Zusatz der Lewisäure Bortrifluorid (Abb. 28, S. 24) ermöglichte in unpolarem Lösungsmittel eine S_N2-Reaktion zum β-Glucosid **C 11b** (Abb. 29, S. 24).

2.1.4.1.1 Versuche zur Retrosynthese II.

Der Versuch die TCA-Methode zur direkten 1',6'-*O*-Acylierung der Verbindung **C 8** (s. Abb. 30) einzusetzen schlug fehl. Unter den gewählten Bedingungen^[43] konnte weder die Bildung des 1'-*O*-Glucosyltrichloracetimidates noch die des 1',6'-Di-*O*-glucosyltrichloracetimidates beobachtet werden.

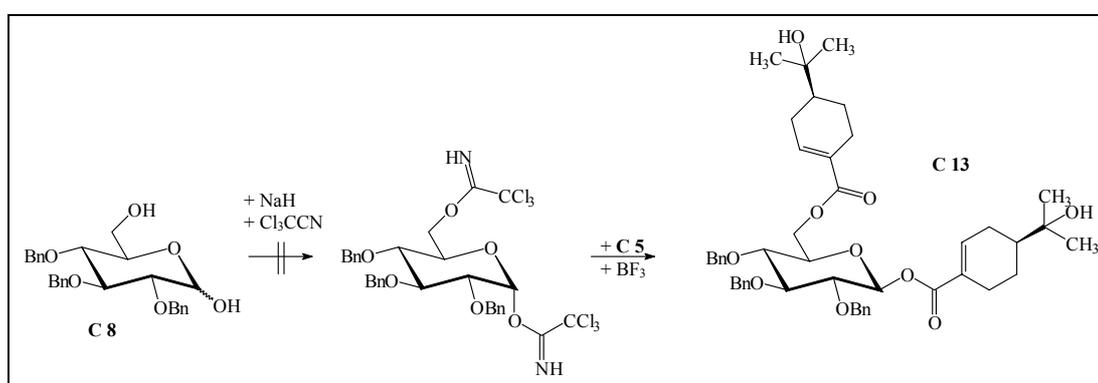


Abb. 30: Versuch der gleichzeitigen Darstellung beider Ester über das 1,6-Di-*O*-Glucosyltrichloracetimidat

2.1.4.1.2 Versuche zur Retrosynthese III.

Da die Glucosidierung der Modellverbindungen 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-D-glucose (**C 10a**) mit (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) möglich war, aber eine Darstellung des 1',6'-Di-*O*-glucosyltrichloracetimidates und damit eine direkte 1',6'-*O*-Acylierung der Verbindung **C 8** nicht durchführbar war, sollte wegen der guten Stereoselektivität zumindestens die 1'-*O*-Acylierung der Verbindung **C 8** mit der TCA-Methode durchgeführt werden.

Diese Versuche schlugen zunächst fehl, da vermutlich die freie 6'-OH-Gruppe der 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) die Umsetzung zum 1'-*O*-Glucosyltrichloracetimidat verhindert hat.

Aufgrund dieser Vermutung wurde die freie 6'-OH-Gruppe der 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) erneut als Tritylether blockiert, wodurch 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (**C 10**) erhalten wurde.

Setzte man die 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (**C 10**), gelöst in abs. Dichlormethan, in Gegenwart von NaH mit Trichloracetonitril um, erhielt man stereokontrolliert

das 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl- α -D-glucopyranosyltrichloracetimidat in nahezu quantitativer Ausbeute. Nach Entfernen des überschüssigen NaH wurde das 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl- α -D-glucopyranosyltrichloracetimidat wiederum in abs. Dichlormethan gelöst und die Oleuropeinsäure **C 5** darin suspendiert. Setzte man nun tropfenweise eine verdünnte BF₃-Etherat-Lösung in Dichlormethan (5%ig) zu, konnte beobachtet werden, wie die Oleuropeinsäure **C 5** mit dem Imidat sehr schnell abreagierte. Die Konzentration der BF₃-Etherat-Lösung durfte jedoch nicht zu hoch gewählt werden, da sonst eine Spaltung des Tritylethers erfolgte. Die unerwünschte Spaltung des Tritylethers läßt sich durch eine starke Gelbfärbung der Lösung erkennen (Farbvertiefung durch das entstehende Tritylkation). Das Verhältnis der Anomeren, abgeschätzt anhand der Signalintensitäten des ¹³C-NMR-Spektrums des aufgearbeiteten Produktes, variierte bei verschiedenen Versuchen zwischen $\alpha/\beta = 1/10$ und dem reinen β -Anomeren.

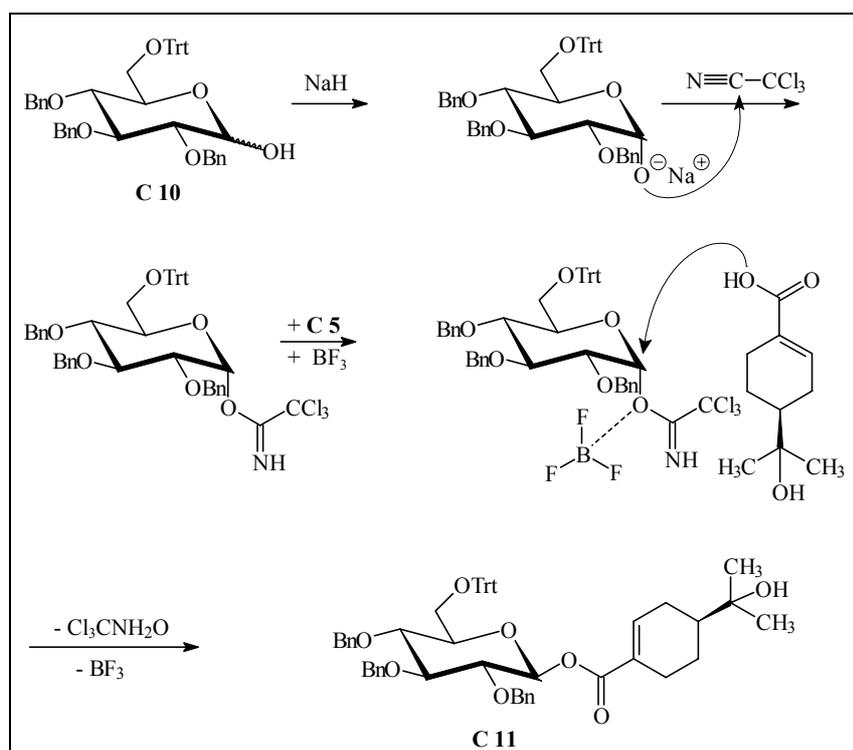


Abb. 31: Darstellung der Verbindung **C 11**

2.1.4.1.3 Versuche zur Retrosynthese I

Die Eignung von Carbonsäureimidazoliden, analog zu den Alkyltriflaten (s Kapitel 2.2.1.2.1, S. 58), zur stereoselektiven Darstellung von 1'-*O*- β -Acylglycosiden oder 1',6'-Di-*O*-acylglucopyranosiden wurde ebenfalls untersucht. Die Glucosidierungen mit Säureimidazoliden

verliefen in besseren Ausbeuten als nach der TCA-Methode, zeigten aber entgegen den Erwartungen eine starke α -Selektivität.

Unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei Verwendung eines Triflates entstand bei der Umsetzung der Modellverbindungen 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 10 a**) mit (4*S*)-(-)-Perillasäureimidazolid (**C 5a**) in Gegenwart einer Kalium-Base (KO*t*Bu) bei RT, das 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-perillosid (**C 11a**) (Abb. 32, S. 27). Ein Vergleich der Integrale der anomeren Protonenresonanzen der Glucose im ¹H-NMR-Spektrum des nicht getrennten Anomerengemisches (Abb. 33, S. 28) ergibt eine α,β -Selektivität von 5:1.

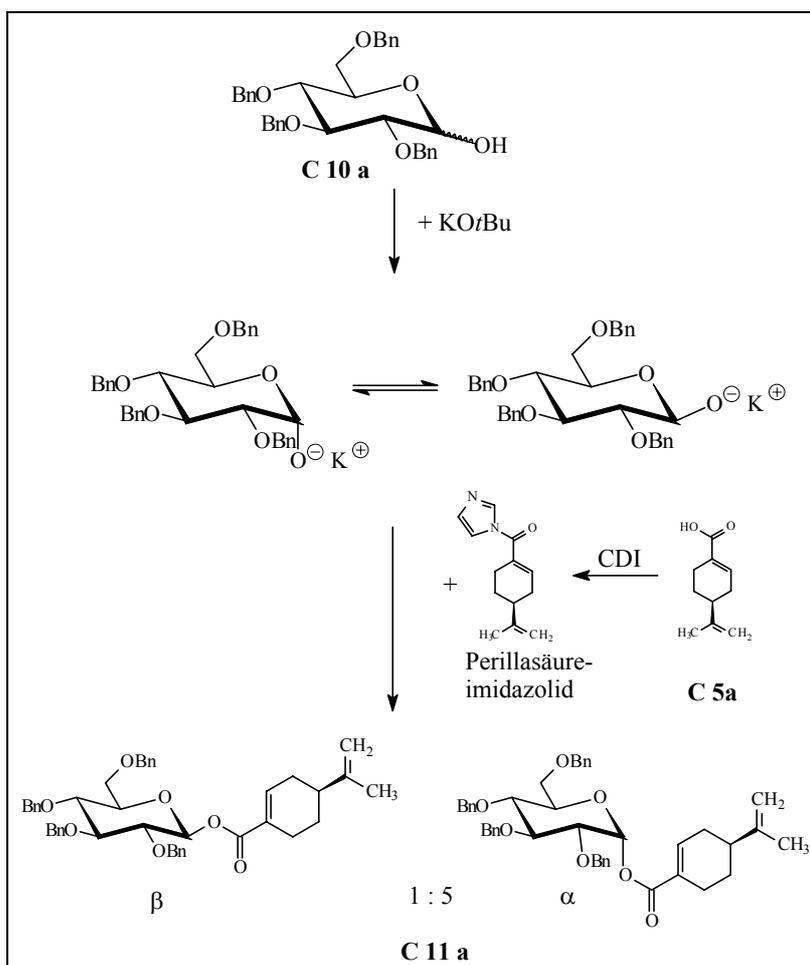


Abb. 32: Glucosidierung mit Carbonsäureimidazoliden

Der Versuch der 1',6'-Di-*O*-acylierung durch Umsetzung der 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) mit dem Imidazolid der (4*S*)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) zeigte ebenfalls eine hohe α -Selektivität. Detektiert wurde das Anomerenverhältnis über den Vergleich mit Produkten, die über die TCA-Methode dargestellt wurden.

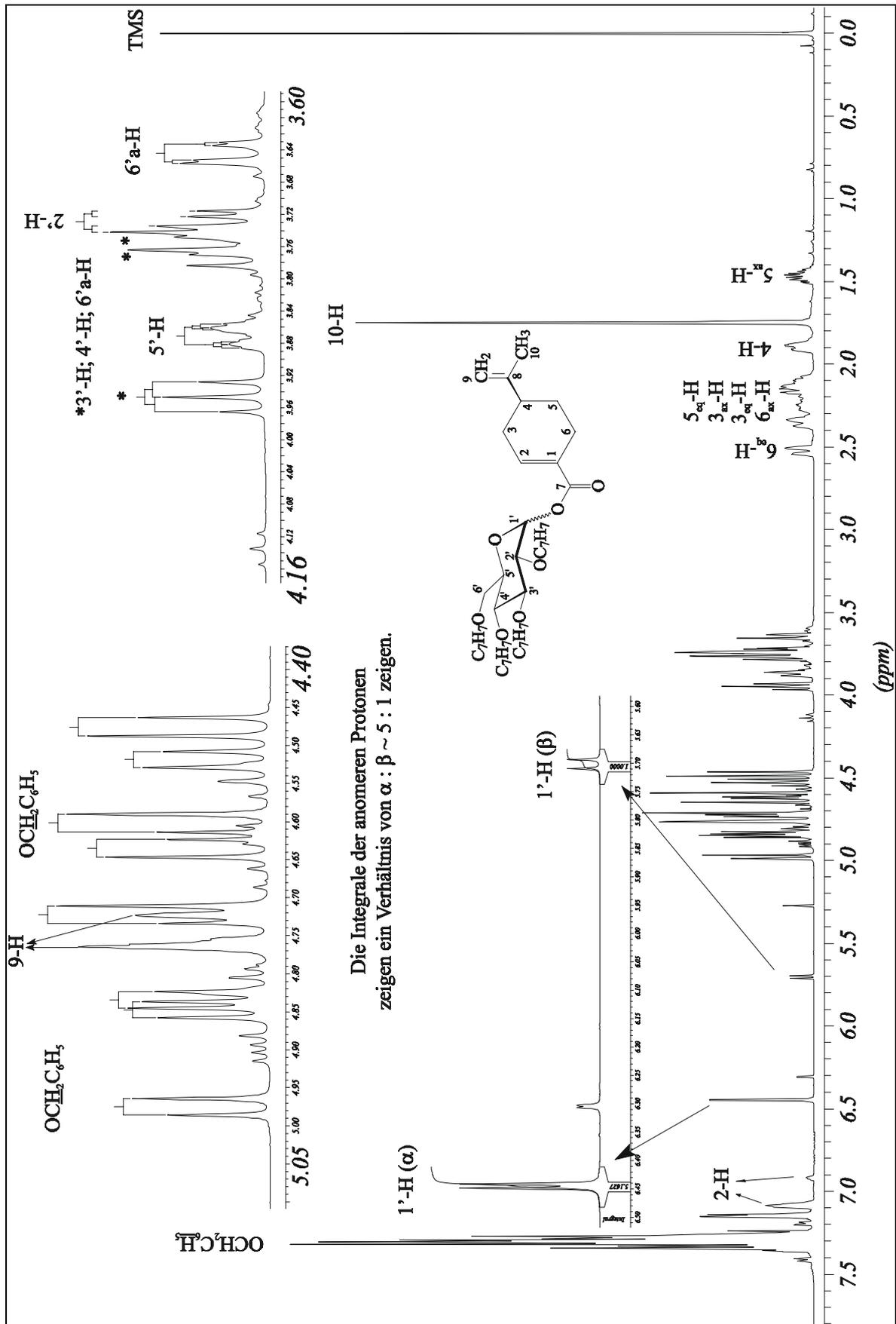


Abb. 33: ^1H -NMR-Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung **C 11a** (500 MHz, CDCl_3)

2.1.4.2 Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-β-D-gluco-pyranosids (C 11)

Die Struktur der Verbindung **C 11** wurde anhand der Massen-, IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum der Verbindung **C 11** (Abb. 34) zeigt ein Ion mit der Masse $[M+^{23}\text{Na}]^+$ bei $m/z = 881,4$ (38 %), entsprechend der Summenformel $\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{Na}$ (berechnet: 881,402). Der Basispeak des Massenspektrums, hervorgerufen durch das Tritylkation bei $m/z = 243,1$, entspricht der Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{15}$.

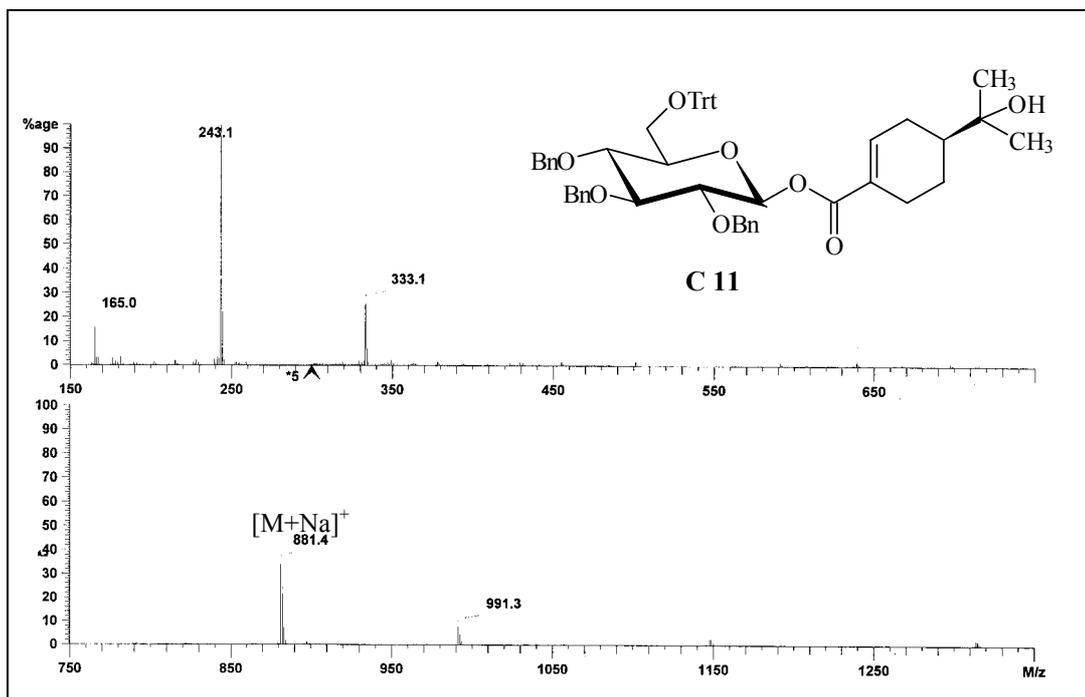


Abb. 34: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **C 11**

- Das IR-Spektrum der Verbindung **C 11** (Abb. 35, S. 30) zeigt intensive OH- und CO-Valenzschwingungen des Zuckers bei 3600-3300 bzw. bei 1100-1020 cm^{-1} . Neben den CH-Valenzschwingungen gesättigter Molekülteile bei 2900 cm^{-1} beobachtet man bei 3100-3000 cm^{-1} (CH ν), 1600 und 1490 (C=C) sowie bei 740 und 700 cm^{-1} die charakteristischen aromatischen Valenz- u. Deformationsschwingungen der Trityl- und Benzylether-schutzgruppen. Der α,β -ungesättigte Carbonsäureester macht sich durch die starke C=O-Valenzschwingung bei 1720 cm^{-1} bemerkbar.

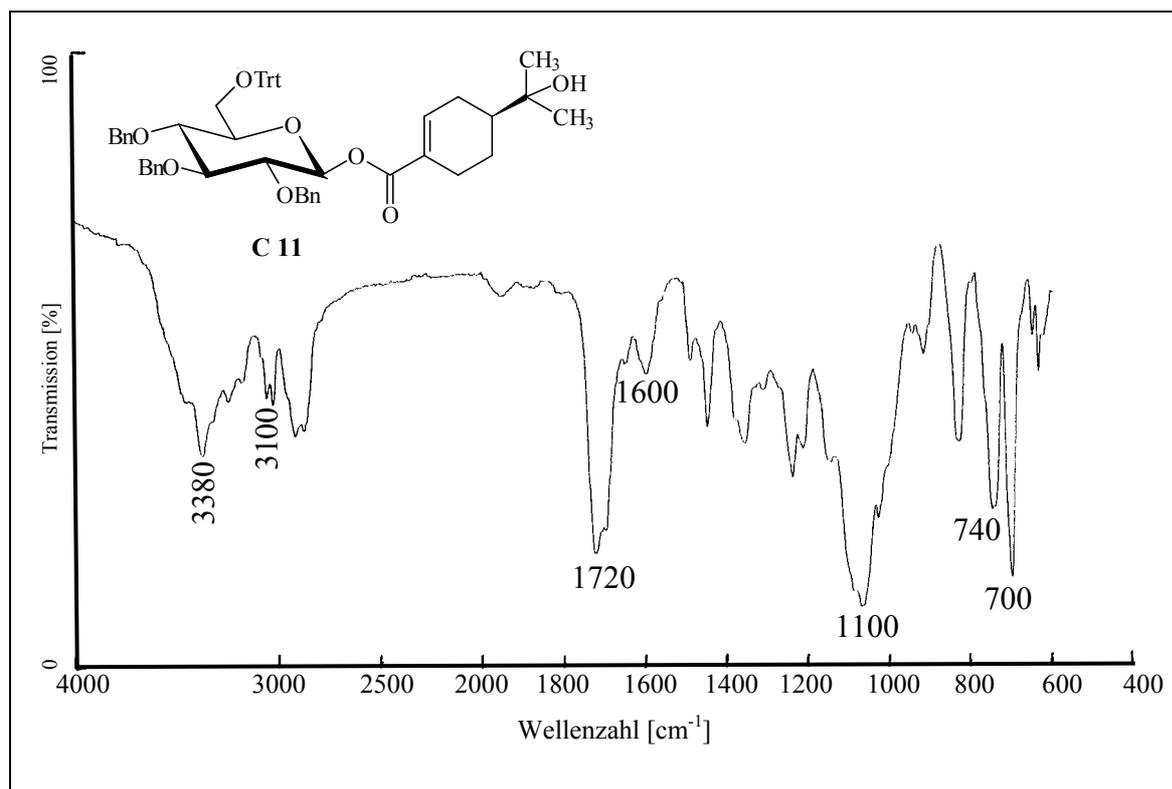


Abb. 35: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **C 11**

Die NMR-Spektren der Verbindung **C 11** (^1H : Abb. 36, S. 32, ^{13}C : Abb. 37, S. 33) zeigen infolge der stereoselektiven 1'-*O*-Acylierung ausschließlich die Resonanzen des β -Anomers.

- Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 36, S. 32) zeigt die Resonanzen der Glucose zwischen 3,13 und 5,51 ppm, welche zum Teil nicht aufgelöst sind. Das anomere Proton liegt im tieferen Feld bei $\delta_{\text{H}} = 5,67$ und zeigt die typische 3J -Kopplung des β -Anomers (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,56$ Hz). Die Resonanzen des Aglycons sind gegenüber denen der freien Säure (**C 5**) kaum verschoben (Abb. 110, S. 104). Lediglich bei $\delta_{\text{H}} = 1,45$ tritt das breite Singulett der OH-Gruppe an C-8 in Resonanz (Tab. 1, S. 31).

Die Resonanzen der Benzyl- und des Tritylethers treten zwischen 4,35 und 4,81 ppm und 6,82 und 7,44 ppm in Resonanz (Tab. 1, S. 31).

- Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **C 11** (Abb. 37, S. 33) zeigt die Resonanzen der Glucose-C-Atome C-2', 3', 4', 5' und 6' zwischen $\delta_{\text{C}} = 62,17$ und 84,78. In diesem Bereich erscheinen auch die CH_2 -Resonanzen der übrigen sauerstoffverknüpften C-Atome der Schutzgruppen ($\text{CH}_2\text{-O}$) und des C-8 des Aglycons. Das anomere C-1' tritt im tieferen Feld mit einer für β -Acylglucoside typischen Verschiebung von $\delta_{\text{C}} = 94,39$ in Resonanz.

Die Lage der Resonanzen des Aglycons ist mit Ausnahme der Carbonylresonanz ähnlich denen der freien Oleuropeinsäure (**C 5**) (Abb. 109, S. 102). Aufgrund der Acylierung beobachten man hier einen Hochfeldshift von 6,5 ppm von $\delta_{\text{C-7}} = 171,8$ (**C 5**) nach $\delta_{\text{C-7}} = 165,29$ (**C 11**).

Die Resonanzen der aromatischen C-Atome der Schutzgruppen treten zwischen 141,19 und 126,92 ppm in Resonanz (Tab. 1).

((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-β-D-glucopyranosid (C 11)					
	C	δ _C [ppm]	H	δ _H [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	129,70	-	-	-
	2	143,88	2	7,06	„t“d, J _{2,3eq} = 5; J _{2,3ax} = 2; J _{2,6ax} = 2
	3	27,59	3 a/b	ax: 1,97 eq: 2,34	m m
	4	44,12	4	1,52	„t“dd; J _{4,3ax} = 11,35; J _{4,3eq} = 11,35; J _{4,5ax} = 4,73; J _{4,5eq} = 2,21
	5	23,25	5 a/b	ax: 1,20 eq: 1,99	„q“d, J = 12,29; J = 5,04; m
	6	25,15	6 a/b	ax: 2,16 eq: 2,58	m m
	7	165,29	-	-	-
	8	72,32	-	-	-
	9	26,67; 27,33	9; 10	1,167; 1,173	s
	10				
-	-	OH	1,45	s, breit	
Glucose	1'	94,39	1'	5,67	d, J _{1',2'} = 7,56
	2'	75,22 77,56; 81,38; 84,78	2'	5,51 (2 H); 3,65 (2 H); 3,85 *	m
	3'		3'		
	4'		4'		
	5'		5'		
	6'	62,17	6' a/b	3,13; *	dd, J _{gem.} ~10; J _{5',6'b} = 4,7
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	74,93; 74,99; 75,93	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,35; 4,65; 4,73; 4,75; 4,77; 4,81	J _{gem.} ~ 10,4 J _{gem.} ~ 12,5; J _{gem.} ~ 11,3
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 137,80; 138,18; 138,36	-	-	-
		126,92 – 128,82	OCH ₂ C ₆ H ₅	7,10 – 7,44	m
Trityl	OC(C ₆ H ₅) ₃	86,38	-	-	-
		q: 141,19	-	-	-
	OC(C ₆ H ₅) ₃	126,92 – 128,82	OC(C ₆ H ₅) ₃	6,82; 7,10 – 7,44	m

Tab. 1: ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung C 11 (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

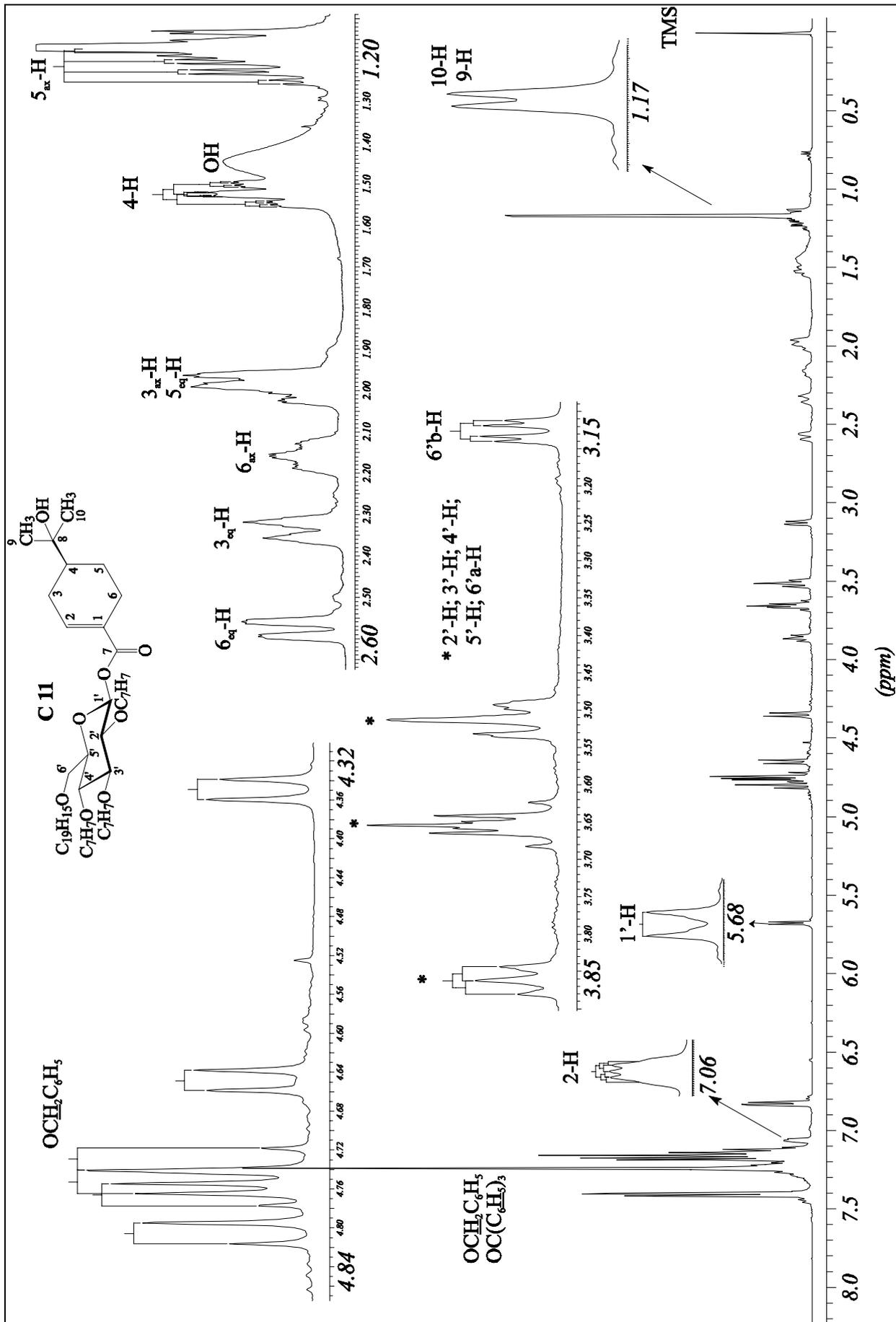


Abb. 36: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung C 11 (500 MHz, CDCl₃)

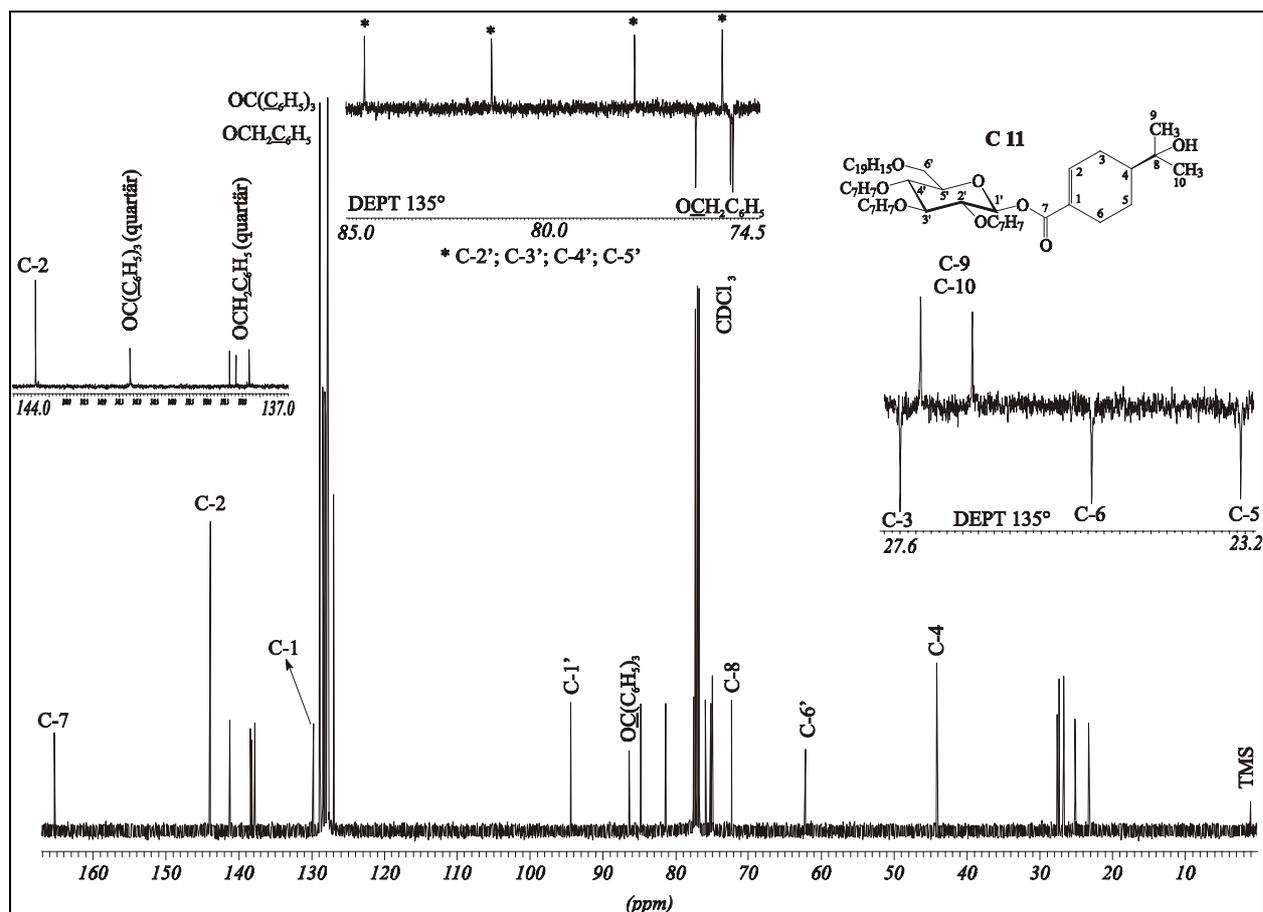


Abb. 37: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitte aus dem DEPT 135° -Experiment der Verbindung **C 11** (125 MHz, CDCl_3)

2.1.4.3 Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosids (**C 12**)

Zur nachfolgenden Veresterung muß die Tritylschutzgruppe erneut entfernt werden. Die Abspaltung des Tritylethers mit Essigsäure wurde verworfen, da je nach Reaktionsbedingungen eine Acylierung der primären 6'-OH-Gruppe erfolgt (s. Kap. 2.1.3.1, S. 21). Eine schonende Möglichkeit den Tritylether zu spalten, ist die Umsetzung mit Bortrifluorid. Das hierbei entstehende Tritylkation wird durch Zugabe von MeOH abgefangen.

Verbindung **C 11**, gelöst in absolutem Dichlormethan wurde nach Zusatz von MeOH tropfenweise mit BF_3 -Lösung versetzt (bei zu schnellem Zutropfen zeigt sich eine Farbvertiefung an der Eintropfstelle). Nach 15 Min. wurden 15 ml Wasser zugegeben, die org. Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das rohe Produkt wurde so gereinigt und in 78 %iger Ausbeute erhalten.

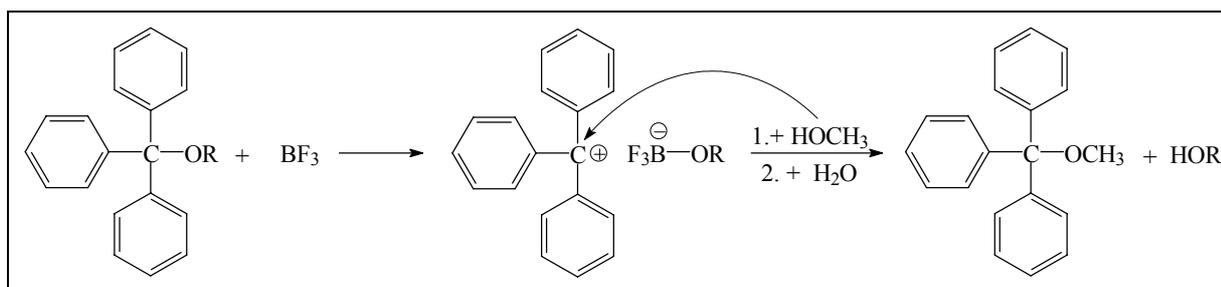


Abb. 38: Spaltung von Tritylethern mit Bortrifluorid und Methanol

2.1.4.4 Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosids (C 12)

Die Struktur der Verbindung C 12 wurde anhand der Massen-, IR-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB+NaOAc) der Verbindung C 12 (Abb. 39) zeigt das Ion mit der höchsten Masse $[\text{M} + ^{23}\text{Na}]^+$ bei $m/z = 639,3$ (9 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Na}$ (berechnet: 639,29). Der Basispeak des Massenspektrums bei $m/z = 91,1$ entsteht durch Benzylspaltung. Er entspricht der Summenformel $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

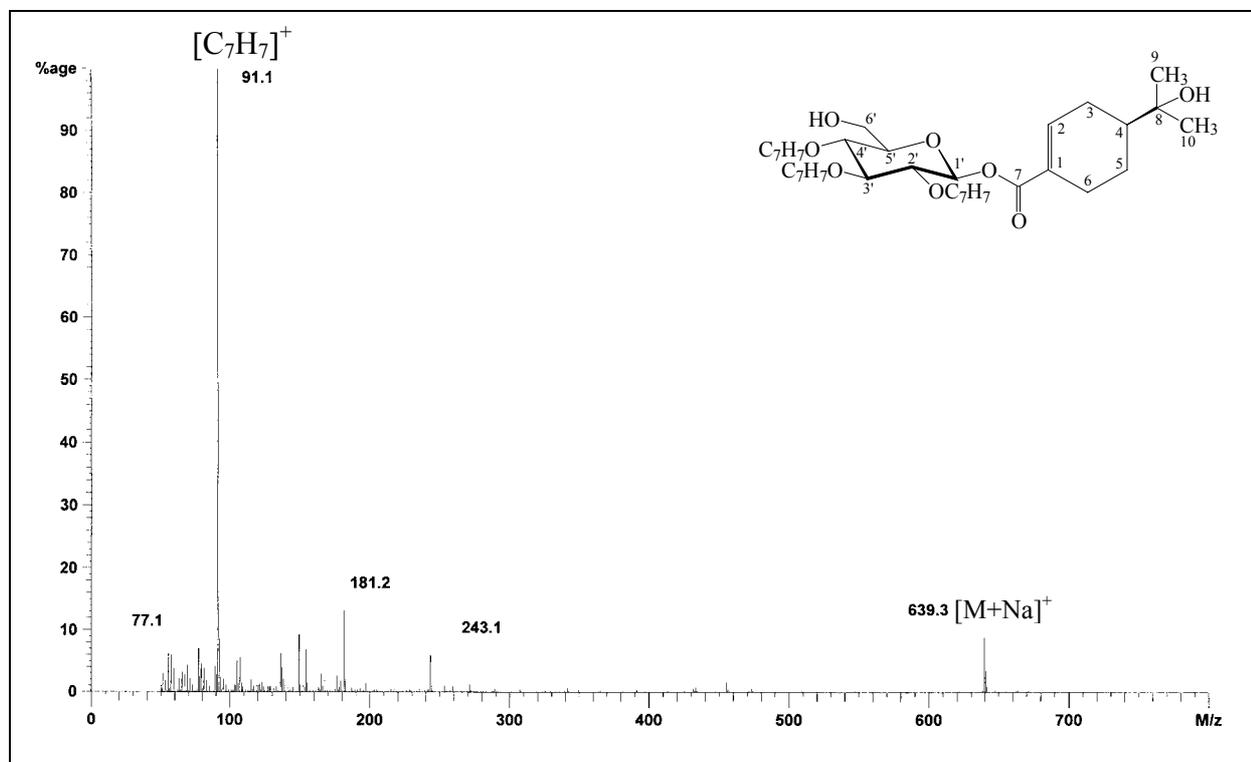


Abb. 39: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung C 12

- Das IR-Spektrum der Verbindung **C 12** (Abb. 40) zeigt qualitativ keinen Unterschied zum IR-Spektrum der Verbindung **C 11**, da sich nur die Anzahl, aber nicht die Art der funktionellen Gruppen geändert hat.

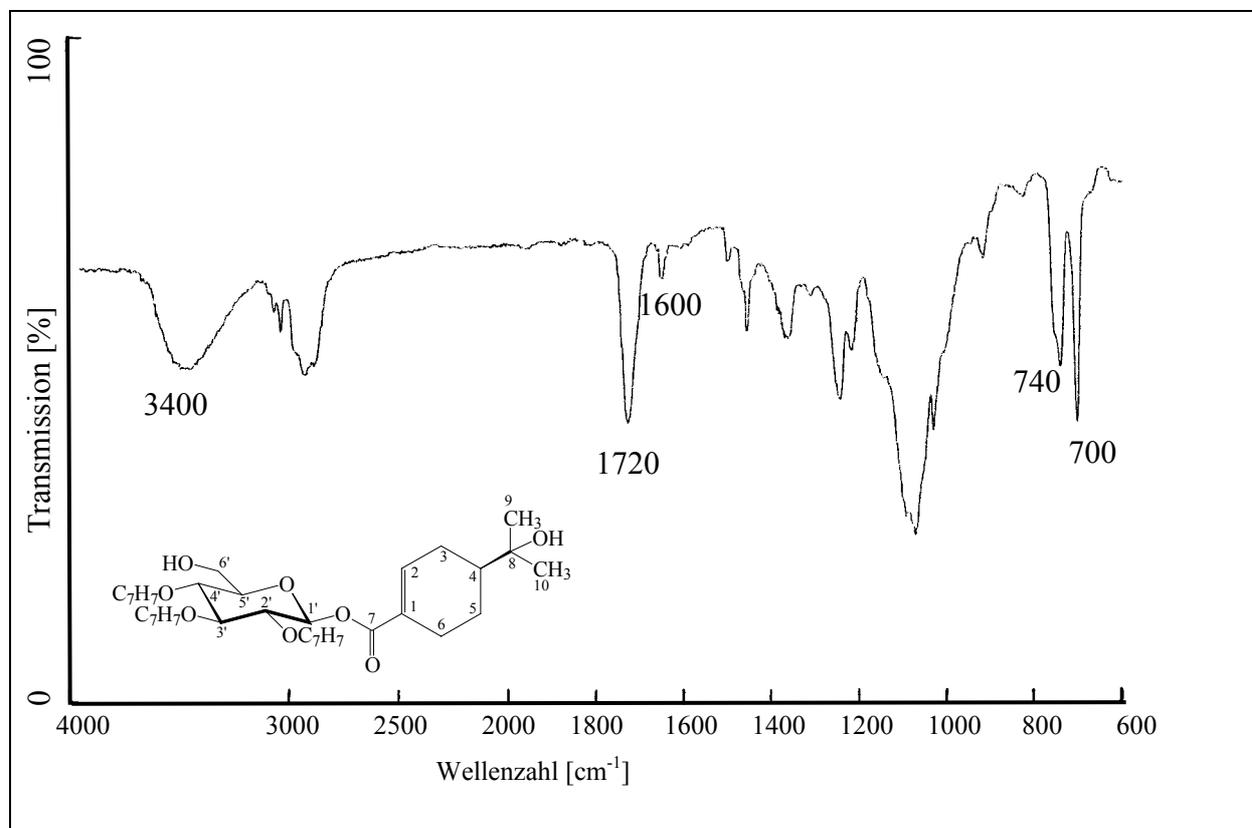


Abb. 40: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **C 12**

- Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **C 12** (Abb. 41, S. 37) entspricht dem der Verbindung **C 11**. Durch die Trityletherspaltung werden jedoch die Resonanzen der Protonen 6'a/b-H ins tiefere Feld verschoben (s. Tab. 2, S. 36). Das Integral über den aromatische Protonenresonanzen weist nur noch die 15 Benzylprotonen aus (Tab. 2, S. 36).
- Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **C 12** (Abb. 42, S. 38) entspricht bis auf die Resonanzen des fehlenden Tritylethers weitestgehend dem der Verbindung **C 11**. Die Resonanz des C-6' erfährt durch die Trityletherspaltung außerdem eine leichte Hochfeldverschiebung um 0,68 ppm auf $\delta_{\text{C}} = 61,49$ (Tab. 2, S. 36).

((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosid (C 12)					
	C	δ _C [ppm]	H	δ _H [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	129,37	-	-	-
	2	141,79	2	7,01	m
	3	27,59	3°/b	ax: 1,95 eq: 2,31	m m
	4	44,00	4	1,48	m
	5	23,19	5 a/b	ax: 1,20 eq: 1,96	m m
	6	25,01	6 a/b	ax: 2,10 eq: 2,53	m m
	7	165,16	-	-	-
	8	72,25	-	-	-
	9	26,69;	9	1,17	s
	10	27,14	10		
	-	-	OH	1,66	s, breit
Glucose	1'	94,14	1'	5,68	d, J _{1',2'} = 8,2
	2'	75,95; 76,96; 81,15; 84,61	2'	3,57; 3,60; 3,73	„t“, J ~ 9
	3'		3'		
	4'		4'		
	5'		5'	3,49	ddd, J _{5',4'} = 9; J _{5',6'b} = 4,1; J _{5',6'a} = 2,53
	6'	61,49	6'a/b	3,82; 3,65	dd, J _{gem.} = 11,98; J _{5',6'b} = 4,1; J _{5',6'a} = 2,52
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	74,91; 75,01; 75,66	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,63; 4,70; 4,74; 4,80; 4,83; 4,86	J _{gem.} = 11,03; J _{gem.} = 11,03; J _{gem.} = 11,35
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 137,85; 137,95; 138,31	-	-	-
		127,69 – 128,48	OCH ₂ C ₆ H ₅	7,20 – 7,32	m

Tab. 2: ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung C 12 (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

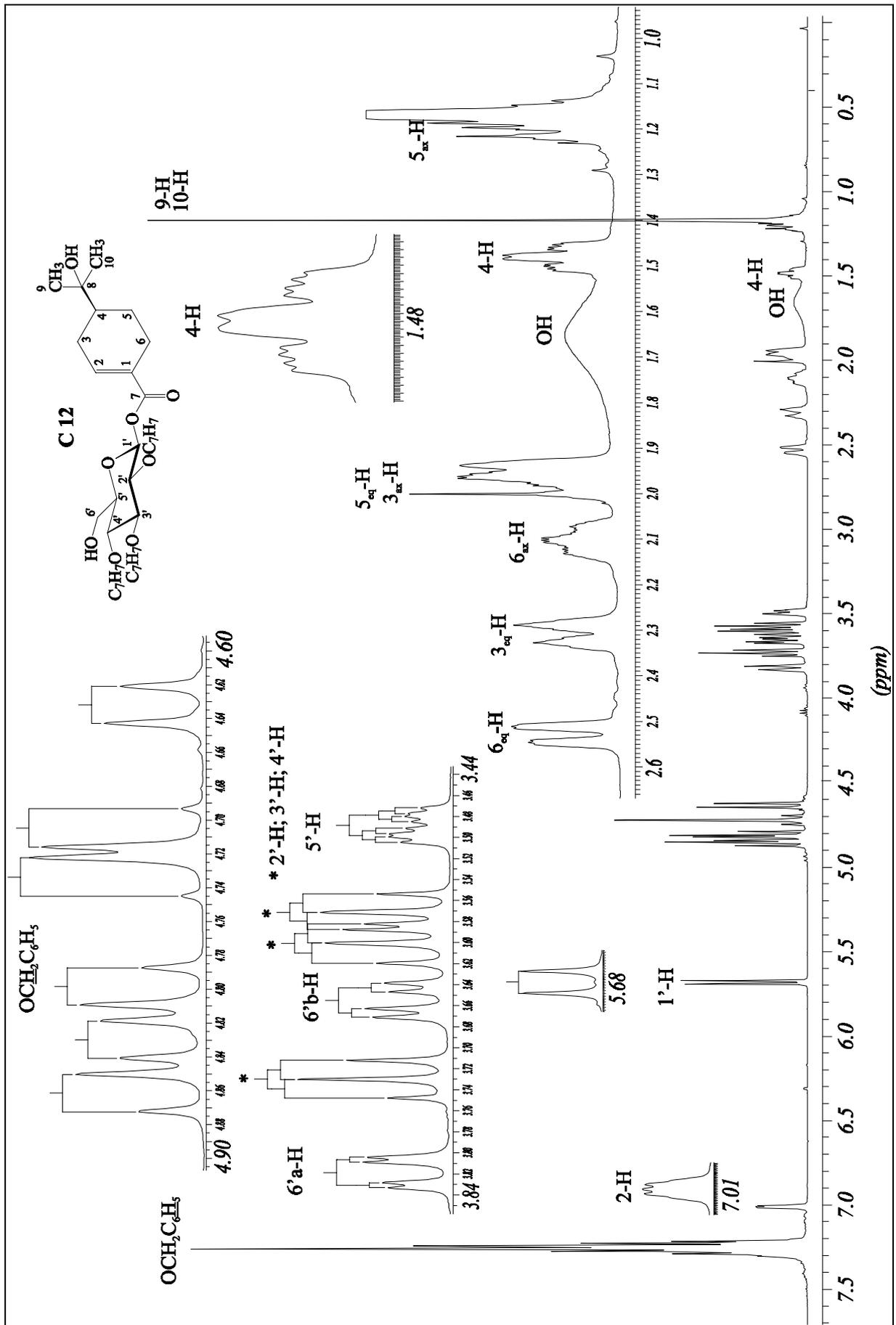


Abb. 41: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **C 12** (500 MHz, CDCl₃)

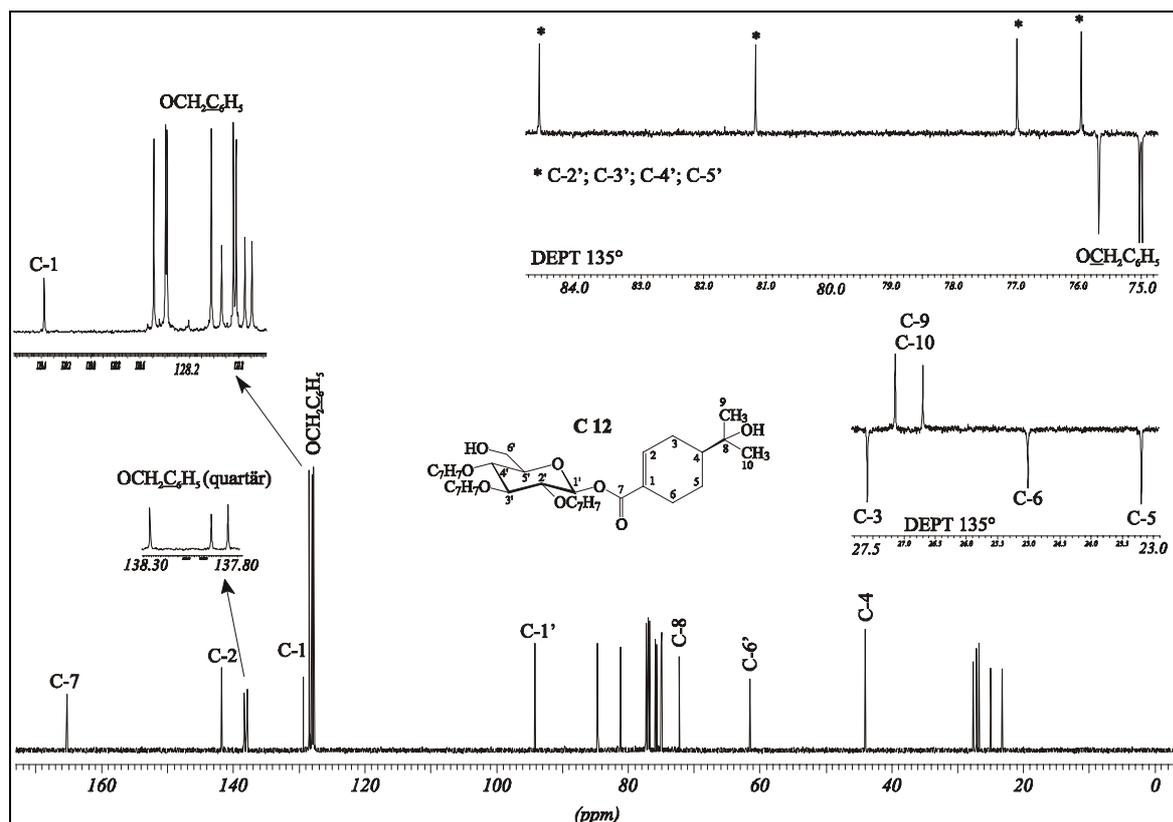


Abb. 42: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitte aus dem DEPT 135°-Experiment der Verbindung **C 12** (125 MHz, CDCl_3)

2.1.4.5 Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosids (Tribenzylcunilid) (**C 13**)

2.1.4.5.1 Überlegungen zur Veresterung der 6'-Position

Die Veresterung der 6'-OH-Gruppe der Verbindung **C 12** erfordert eine Aktivierung der Carbonsäure **C 5**, z.B. in Form eines Halogenids oder Säureimidazolids^[44]. Da es bei der Darstellung des Säurechlorids auch zur Substitution der 8-OH-Gruppe kommt fiel unsere Wahl auf das entsprechende Säureimidazolid, welches sich unter sehr milden Reaktionsbedingungen in einem eindeutig verlaufenden Reaktionsschritt darstellen läßt.

Ein weiterer Vorteil der meisten Imidazolidreaktionen liegt darin begründet, daß auf eine Aufreinigung der so erhaltenen Carbonsäureimidazole verzichtet werden kann. Von Staab und Mannschreck^[45] wurde gefunden, daß sich die Estersynthese aus Carbonsäuren und Alkoholen nach der Imidazolidmethode durch katalytische Mengen Alkoholat wesentlich beschleunigen

^[44] H.A. Staab, M. Lücking, F.H. Dürr, *Chem. Ber.* **95**, 1275-1283 (1962).

läßt, so daß die Ester schon bei Raumtemperatur und in äußerst kurzen Reaktionszeiten in sehr guten Ausbeuten entstehen.

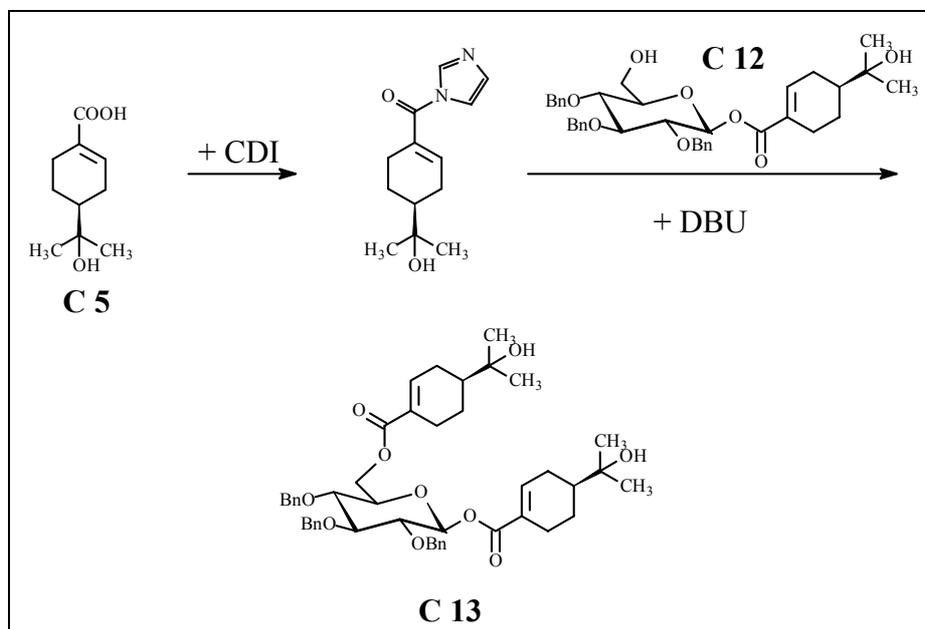


Abb. 43: Veresterung der Verbindung **C 12** mit dem Imidazolid der Oleuropeinsäure (**C 5**)

2.1.4.5.2 Durchführung

Die Oleuropeinsäure (**C 5**) wurde in Dichlormethan gelöst und mit CDI versetzt. Nach ca. 10 Min. wurde das entstandene Carbonsäureimidazolid ohne weitere Aufarbeitung der Verbindung **C 12**, gelöst in Dichlormethan, zugesetzt. Nach der Zugabe von DBU wurde 1 h refluxiert. Nach Aufarbeitung erhielt man **C 13** als weißen Feststoff in 35,7 %iger Ausbeute.

^[45] H.A. Staab, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **95**, 1284-1297 (1962).

2.1.4.6 Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosids (Tribenzylcunilosid) (C 13)

Die Struktur der Verbindung **C 13** wurde anhand von Massen-, IR-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB+NaOAc) der Verbindung **C 13** (Abb. 44, S. 41) zeigt das Ion mit der höchsten Masse $[\text{M} + ^{23}\text{Na}]^+$ bei $m/z = 805,3$ (9 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{O}_{10}\text{Na}$ (berechnet: 805,39). Der Basispeak bei $m/z = 307$ stammt aus der Matrix m-Nitrobenzylalkohol ($2 \times 153 + \text{H} = 307$).
- Das IR-Spektrum der Verbindung **C 13** (Abb. 45, S. 41) zeigt leichte Unterschiede zu den IR-Spektren der Verbindungen **C 11** (Abb. 35, S. 30) und **C 12** (Abb. 40, S. 35), da es in Lösung vermessen wurde. Infolgedessen zeigt das IR-Spektrum bei 3540 cm^{-1} die scharfe Bande einer OH-Valenz hervorgerufen durch nicht assoziierte OH-Gruppen. Die assoziierten OH- und die CO-Valenzschwingungen erscheinen bei 3300 und $1100\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$. Neben den intensiven aliphatischen CH-Valenzschwingungen bei 2900 cm^{-1} sind die aromatischen CH-Valenzschwingungen lediglich durch eine Schulter bei 3050 cm^{-1} gekennzeichnet. Die C=O-Valenz bei 1720 cm^{-1} charakterisiert die α,β -ungesättigten Ester.
- Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **C 13** (Abb. 47, S. 44) ist dem der Verbindung **C 12** sehr ähnlich. Durch die Veresterung der Position 6 erfahren jedoch die Resonanzen der Protonen 6'a/b-H eine Tieffeldverschiebung um ca. 0,5 ppm hin zu $\delta_{\text{H}} = 4,28$ und $4,37$ (s. Tab. 3, S. 42). Die ^1H -Resonanzen der beiden Oleuropeinsäureester sind nahezu identisch und werden selbst bei 500 MHz nicht aufgelöst. Nur die Resonanzen der beiden olefinischen Protonen sind gut unterscheidbar und treten bei $\delta_{\text{H}} = 6,96$ und $7,04$ in Resonanz. Das Signal der OH-Gruppen fällt mit dem Signal des 4-H Protons zusammen. Wird es durch einen D_2O -Austausch unterdrückt (s. Abb. 48, S. 45) erscheint das Signal des 4-H Protons schärfer.
- Zusätzlich zu den Resonanzen die das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **C 12** (Abb. 41, S.37) zeigt, erscheinen im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **C 13** (Abb. 47, S. 44) die Resonanzen des zweiten Aglycons. Die unterschiedliche Position der Verknüpfung und der daraus resultierende Unterschied der chemischen und magnetischen Umgebung bewirkt, daß die Signale beider Aglyca getrennt im ^{13}C -Spektrum zu beobachten sind (Tab. 3, S. 42). Die Resonanz des C-6' wird durch die Veresterung geringfügig von $\delta_{\text{C}} = 61,49$ auf $62,61$ verschoben.

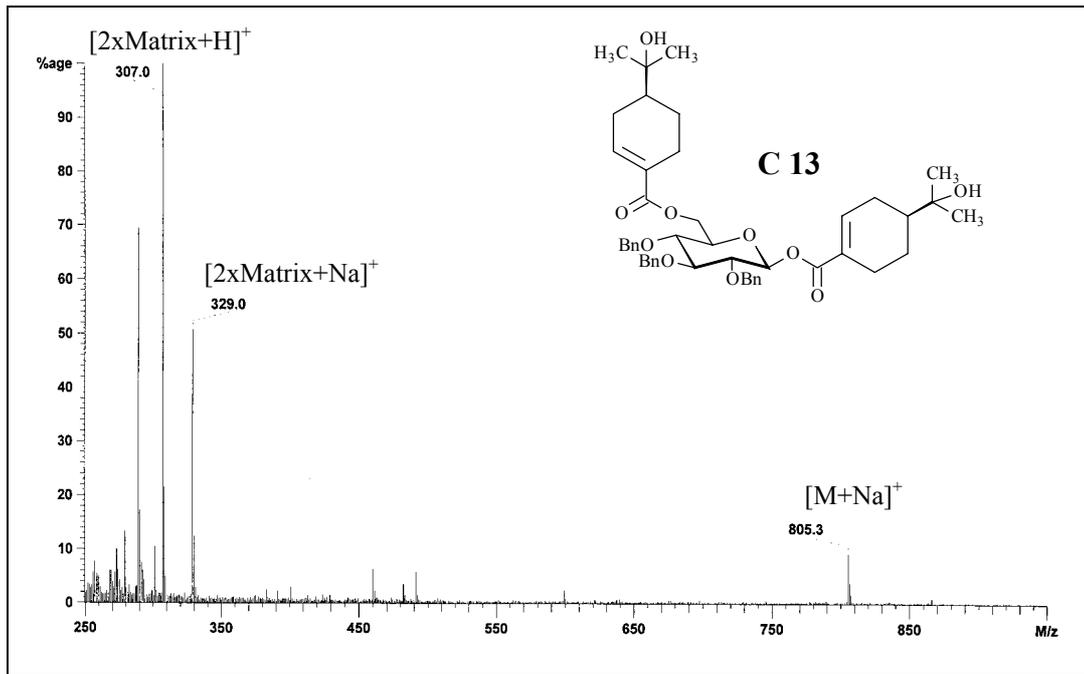


Abb. 44: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **C 13**

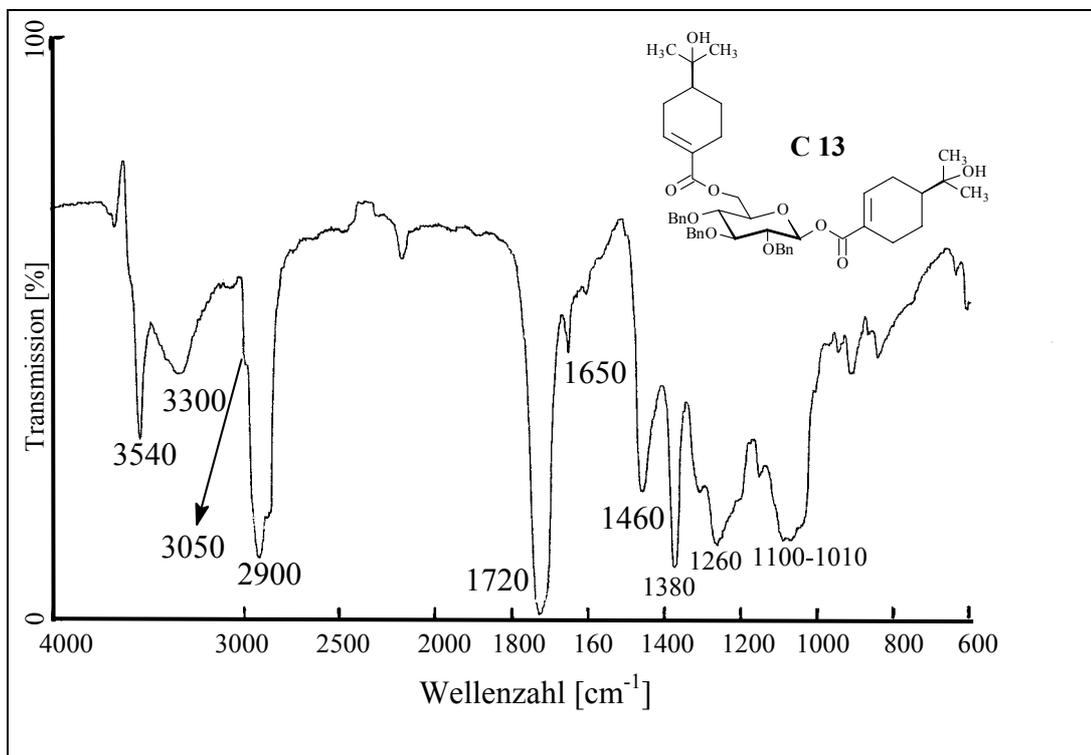


Abb. 45: IR-Spektrum ($CHCl_3$) der Verbindung **C 13**

((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosid (Tribenzylcunilosid) (C 13)					
	C	δ _C [ppm]	H	δ _H [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	129,38 ↔ 129,83	-	-	-
	2	139,96 ↔ 141,66	2	6,96 ↔ 7,04	m
	3	27,41 ↔ 27,55	3a/b	ax: 1,97 eq: 2,32	m m
	4	43,98 ↔ 44,06	4	1,48	m
	5	23,18 ↔ 23,23	5 a/b	ax: 1,19 eq: 1,97	m m
	6	25,01 ↔ 25,12	6 a/b	ax: 2,13 eq: 2,45 ↔ 2,56	m m
	7	165,02 ↔ 166,70	-	-	-
	8	72,20 ↔ 72,28	-	-	-
	9	26,58 ↔ 26,69;	9	1,19	s
	10	27,15 ↔ 27,22	10		
-	-	OH	1,51	s, breit	
Glucose	1 ^c	93,98	1 ^c	5,71	d, J _{1',2'} = 7,74
	2 ^c	73,72 77,17; 81,02; 84,72	2 ^c	3,62	„t“, J = 7,93
	3 ^c		3 ^c	3,77	„t“, J ~ 8,7
	4 ^c		4 ^c	3,62	„t“, J ~ 9
	5 ^c		5 ^c	3,72	ddd, J _{5',4'} = 9; J _{5',6'b} = 4,3; J _{5',6'a} = 1,7
	6 ^c		6 ^c a/b	4,28; 4,365	dd, J _{gem.} = 12; J _{5',6'b} = 4,3; J _{5',6'a} = 1,7
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	74,85; 74,98; 75,68	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,56; 4,73; 4,77; 4,79; 4,84; 4,88	J _{gem.} = 10,77; J _{gem.} = 10,77; J _{gem.} = 11,35
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 137,55; 137,90; 138,12	-	-	-
		127,77 – 128,46	OCH ₂ C ₆ H ₅	7,22 – 7,33	m

Tab. 3: ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung C 13 (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

↔ kennzeichnet austauschbare Resonanzen.

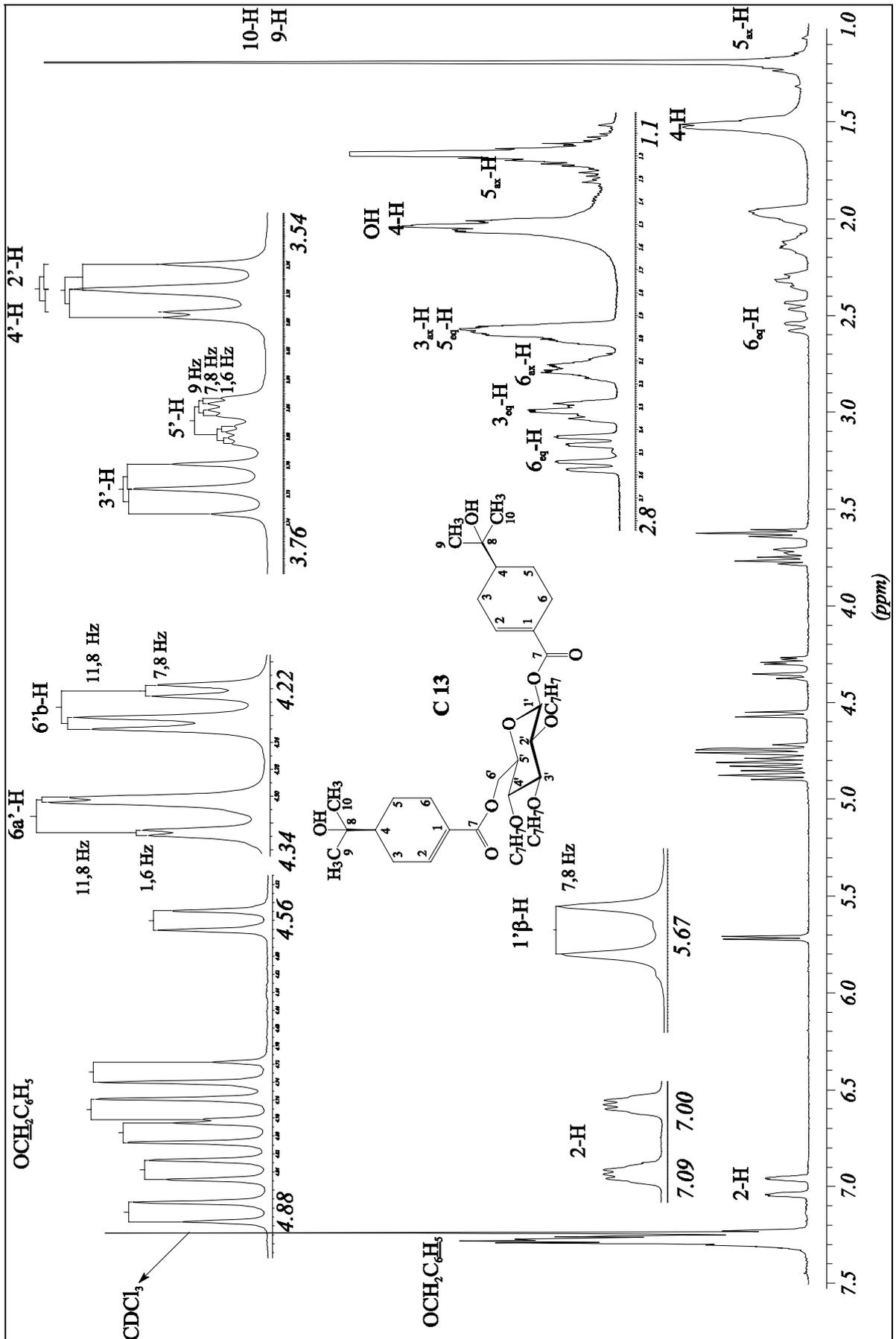


Abb. 46: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung C 13 (500 MHz, CDCl₃)

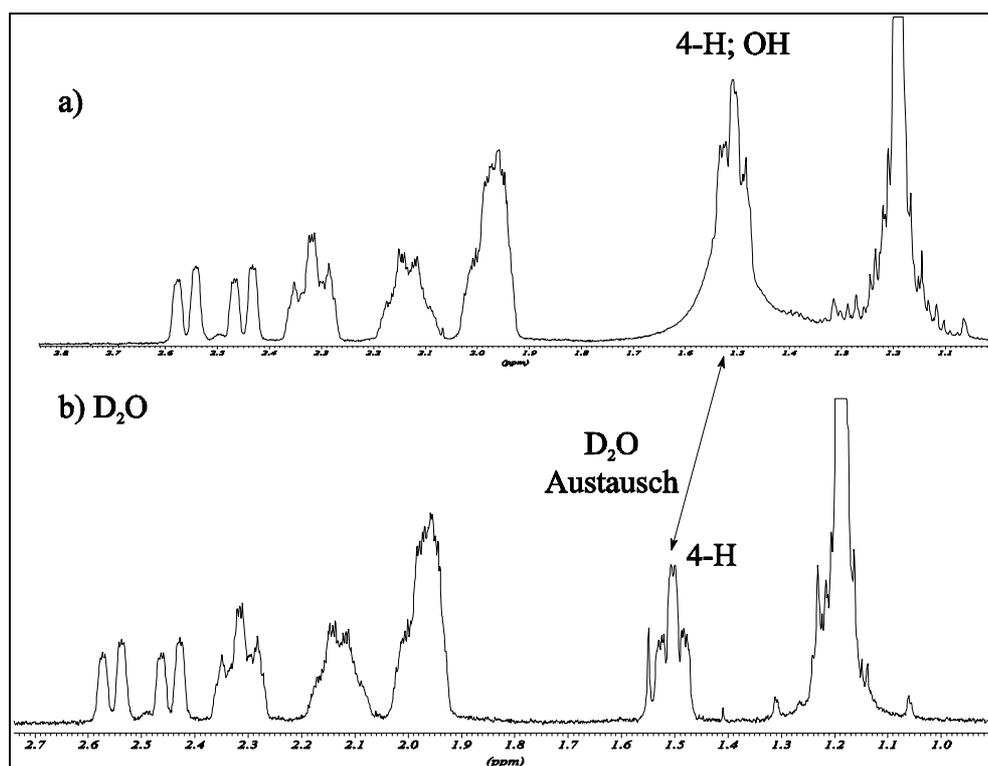


Abb. 48: D₂O-Austausch im ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, **a**) CDCl₃, **b**) CDCl₃ + D₂O) der Verbindung **C 13**

2.1.4.7 Darstellung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6-O-((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosids (Cunilosid) (**C 14**)

2.1.4.7.1 Spaltung der Benzylether-Schutzgruppen

Die Spaltung der Benzylether gelingt unter „normalen“ Bedingungen mit zahlreichen Methoden^[46]. Sind aber wie im vorliegenden Fall Doppelbindungen und andere C-O-Bindungen im Molekül enthalten, reduziert sich die Anzahl der zur Wahl stehenden Methoden drastisch.

a) Die Hydrogenolyse der Benzylether des 2'3'4'-Tri-*O*-benzylcunilosids (**C 13**) in Gegenwart von Palladiumkohle (5 %, und 10 %) mit elementarem Wasserstoff in Methanol bei Raumtemperatur durchzuführen gelang nicht. Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Produkte wurde eine partielle Hydrierung der Doppelbindungen des Aglycons festgestellt. Eine unterschiedliche Reaktivität der Benzylether-C-O-Bindung und der C=C-Doppelbindung vorausgesetzt wurde eine Apparatur verwendet, mit der bei geringen H₂-Überdruck und unter Kontrolle des H₂-Verbrauchs gearbeitet werden konnte. Die Reaktion sollte nach Verbrauch der für die Hydrogenolyse der Benzylether berechneten H₂-Menge abgebrochen werden

^[46] T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, 1991.

können. Diese Versuche führten jedoch zu keinen reproduzierbaren Ergebnissen, so daß andere Methoden der Benzyletherspaltung geprüft wurden.

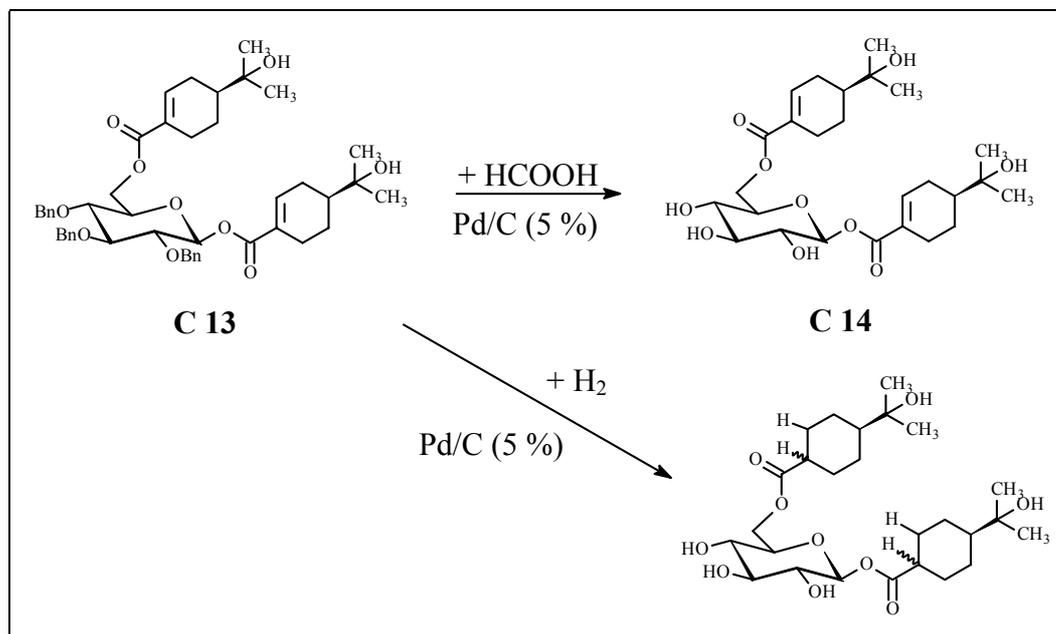


Abb. 49: Hydrogenolyse der Benzylether zur Darstellung der Verbindung **C 14**

- b) Der elektrophile Angriff auf die C-O-Bindungen der Benzylether unter Verwendung verschiedener Broensted- und Lewisäuren (CF_3COOH , BCl_3 , BBr_3) führte in allen Fällen auch zu einer Spaltung der Ester-C-O-Bindungen im Molekül.
- c) Erst eine Variation der H_2 -Quellen ermöglichte die Hydrogenolyse der Benzylether unter Erhalt der C=C-Doppelbindung. Ameisensäure, welche intermediär zu H_2 und CO_2 zerfällt, konnte als H_2 Donator für eine selektive Reaktion verwendet werden.

Die Hydrogenolyse der Benzyletherschutzgruppen konnte nun wie folgt durchgeführt werden: Tribenzylcunilosid (**C 13**) gelöst in Methanol wurde mit katalytischen Mengen Palladiumkohle (10 %) und molaren Mengen Ameisensäure versetzt. Nach ca. 1 h unter Reflux wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Sc-Reinigung ergab das Cunilosid (**C 14**) in 45 %iger Ausbeute als weißen Feststoff.

2.1.4.8 Charakterisierung des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6-O-((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosids (Cunilosid) (C 14)

Die Struktur der Verbindung **C 14** wurde anhand von Massen-, IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB+NaOAc) des Cunilosids (**C 14**) (Abb. 50) zeigt das Ion mit der höchsten Masse $[\text{M} + \text{Na}]^+$ bei $m/z = 535,3$ (16 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{Na}$ (berechnet: 535,25). Der Basispeak des Massenspektrums bei $m/z = 167,1$ entsteht durch α -Spaltung. Er entspricht der Summenformel $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ und stellt ein Kation der Oleuropeinsäure (**C 5**) dar.

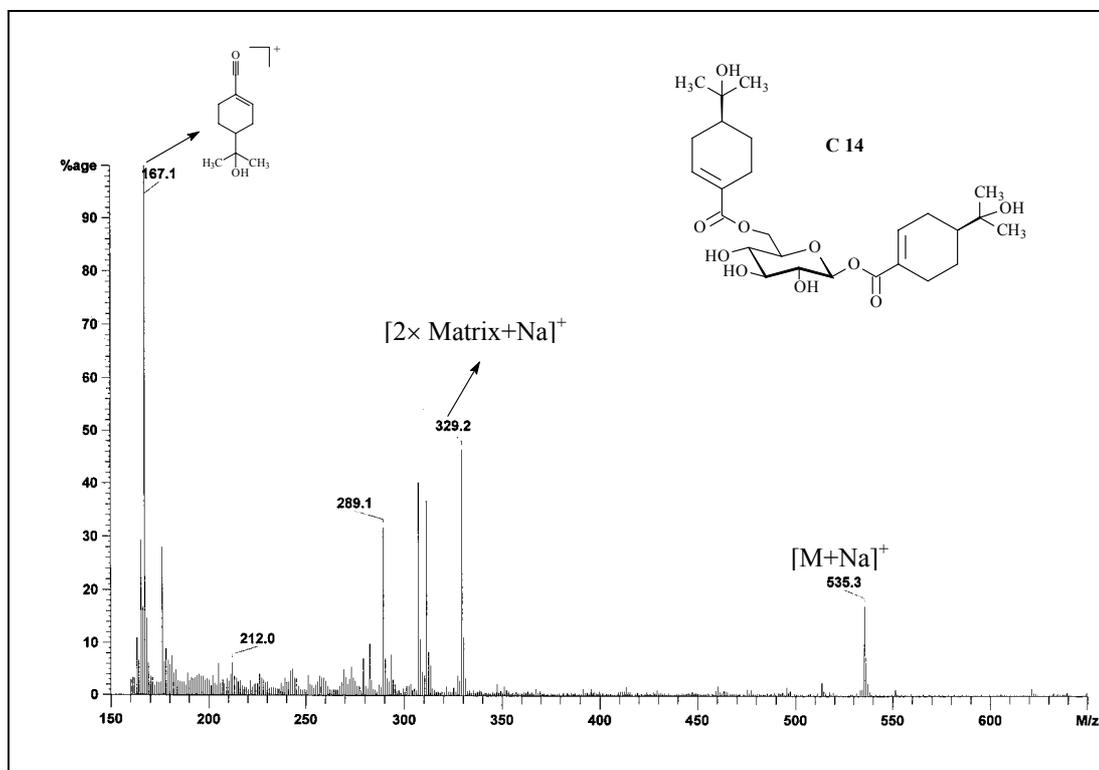


Abb. 50: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **C 14**

- Das IR-Spektrum der Verbindung **C 14** (Abb. 51, S. 48) zeigt HO-Valenzschwingungen und die zugehörigen CO-Valenzen bei $3600\text{--}3300$ bzw. 1070 cm^{-1} . Neben starken CH-Valenzen bei 2920 und 2840 cm^{-1} erkennt man bei 1650 cm^{-1} eine C=C-Valenz. Die Esterbindungen werden durch die verbreiterte Bande einer C=O-Valenz bei 1725 cm^{-1} charakterisiert.

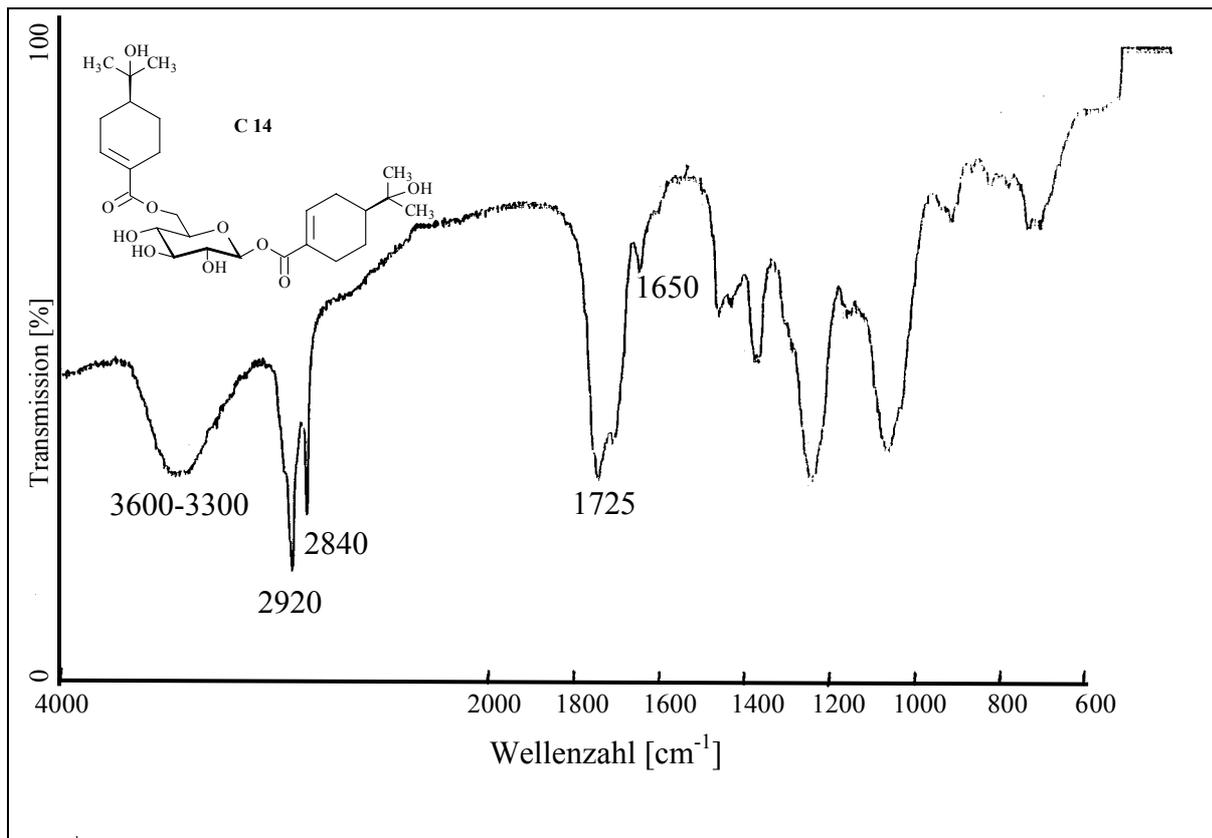


Abb. 51: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **C 14**

- Das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **C 14** (Abb. 52, S. 50) zeigt im tiefen Feld bei $\delta_{\text{H}} = 7,07$ und $7,19$ die Resonanzen der olefinischen Protonen der Aglyca. Bei $\delta_{\text{H}} = 5,55$ liegt das Duplett des anomeren Protons mit einer Kopplung von $J_{1',2'} = 7,8$ Hz. Durch die Veresterung tieffeldverschoben erscheinen bei $4,30$ und $4,45$ ppm die Doppeldupletts der Methylenprotonen 6'-H. Im Bereich von $3,44$ bis $3,66$ ppm treten die übrigen Glucoseprotonen in Resonanz. Im hohen Feld bei $1,23$ bis $1,55$ ppm liegen die Resonanzen der Aglyca (Tab. 4, S. 49).
- Das ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **C 14** (Abb. 53, S. 51) zeigt die Resonanzen aller 26 Kohlenstoffatome des Moleküls. Im Bereich der sp²-hybridisierten C-Resonanzen liegen doppelte Signalsätze der Carbonyl-C-Atome und der olefinischen C-Atome C-1 und C-2. Bei $\delta_{\text{C}} = 95,98$ tritt das anomere C-Atom in Resonanz und zwischen $78,24$ und $64,62$ ppm liegen die Resonanzen der Hydroxylgruppen tragenden C-Atome. Die restlichen Resonanzen der Aglyca treten im hohen Feld zwischen $45,81$ und $26,74$ ppm in Resonanz (Tab. 4, S. 49).

((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6-O-((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosid (Cunilosid) (C 14)					
	C	δ_C [ppm]	H	δ_H [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	130,93 \leftrightarrow 131,37	-	-	-
	2	141,93 \leftrightarrow 143,33	2	7,07 \leftrightarrow 7,19	m
	3	28,87 \leftrightarrow 28,97	3°/b	ax: 2,07 eq: 2,41	m
	4	45,73 \leftrightarrow 45,81	4	1,59	m
	5	24,78 \leftrightarrow 24,83	5 a/b	ax: 1,25 eq: 2,07	m
	6	26,49 \leftrightarrow 26,60	6 a/b	ax: 2,20 eq: 2,55	m
	7	167,49 \leftrightarrow 169,08	-	-	-
	8	73,08 \leftrightarrow 73,13	-	-	-
	9	26,74 \leftrightarrow 26,78	9	1,23	s
	10	27,31 \leftrightarrow 27,33	10		
Glucose	1'	95,98	1'	5,55	d, $J_{1',2'} = 7,8$
	2'	74,23	2'	3,44	„t“, $J = 7,8$ *
	3'	78,24	3'	3,43	„t“, $J \sim 9$; „t“, $J \sim 9$
	4'	71,60	4'	3,495	
	5'	76,52	5'	3,66	ddd, $J_{5',4'} = 9$; $J_{5',6'b} = 5,37$; $J_{5',6'a} = 1,6$
	6'	64,62	6'a/b	4,30; 4,45	dd, $J_{\text{gem.}} = 11,8$; $J_{5',6'b} = 5,37$; $J_{5',6'a} = 1,6$

Tab. 4: ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung C 14 (500 bzw. 125 MHz, CD_3OD)

\leftrightarrow kennzeichnet austauschbare Resonanzen.

Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Vergleich mit den Literaturdaten^[79, 28] des Naturstoffes.

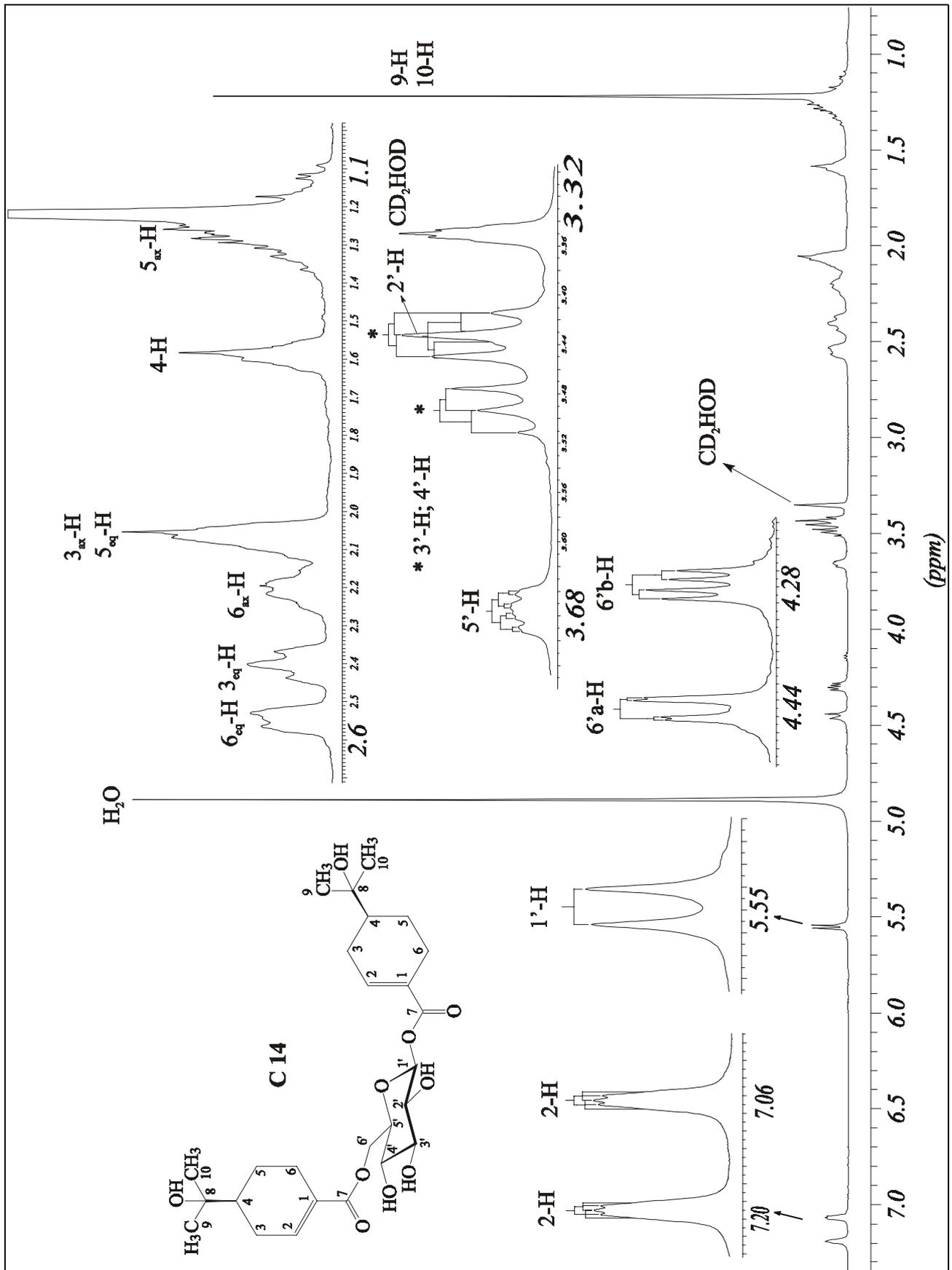


Abb. 52: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung C 14 (500 MHz, CD₃OD)

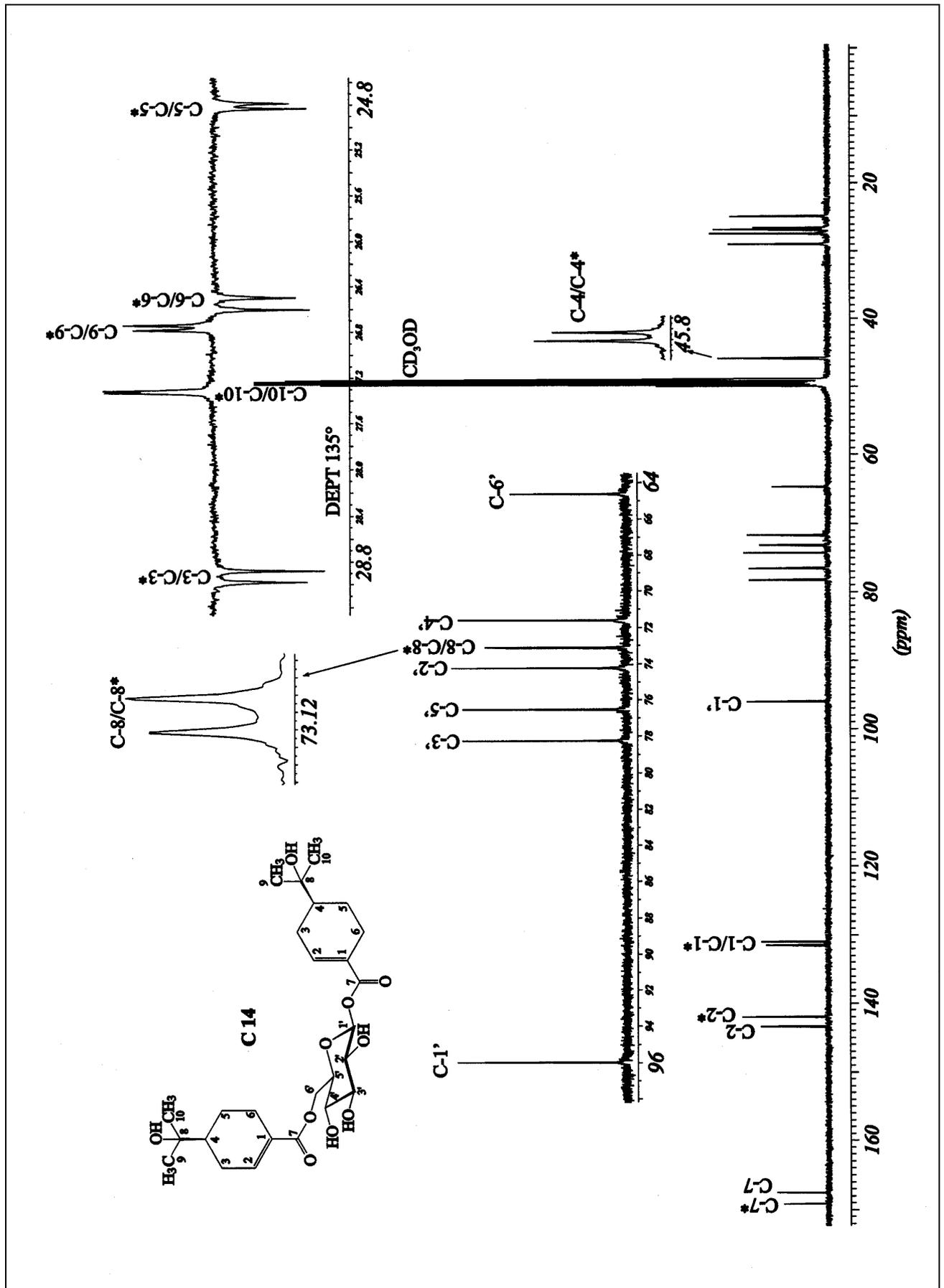


Abb. 53: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135°-Experiment der Verbindung C 14 (125 MHz, CD_3OD)

2.1.5 Biologische Aktivität des Cunilosids (C 14)

Wie eingangs erwähnt, diente die Synthese des Cunilosids **C 14** der Bereitstellung größerer Mengen dieser Verbindung zur abschließenden Bewertung der antiretroviralen Aktivität.

Im Rahmen der Habilitationsarbeit von D. Manns^[28] wurde in zwei Testreihen die Hemmwirkung des Cunilosids **C 14** auf die HIV-Replikation untersucht. Zunächst wurde Cunilosid **C 14** in Endkonzentrationen von 50, 5, 0.5 und 0.05 µg/ml im MTT-Test auf toxische Wirkung gegenüber Lymphocyten untersucht. Anschließend wurde die Substanz in einer Konzentration von 50 µg/ml auf Hemmung der HIV-Replikation getestet. Hierzu wurden humane Lymphocyten de novo mit HIV infiziert und in Gegenwart der Prüfsubstanz kultiviert. Nach drei bzw. vier Tagen wurde in den Kulturüberständen die Menge an viralem HIV core Protein p24 mittels capture-ELISA quantitativ ermittelt. Als Referenzsubstanz wurde Azidothymidin verwendet.

In der ersten Testreihe konnte eine sehr gute Wirkung des Naturstoffs bei einer vergleichsweise geringen Cytotoxizität festgestellt werden^[47]. 97.7 µM Cunilosid zeigten hier eine 85 %ige Hemmung des viralen HIV core Protein p 24, wohingegen die Hemmwirkung in einer zweiten Testreihe lediglich bei 24 % lag. Zur endgültigen Klärung der Aktivität sollte eine weitere Testreihe durchgeführt werden, wofür jedoch keine ausreichende Menge des Naturstoffes mehr zur Verfügung stand.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit Cunilosid (**C 14**) synthetisch dargestellt. Das so erhaltene Produkt, welches in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften mit dem Naturstoff übereinstimmt, ließ in einer dritten Testreihe keine Hemmung des viralen HIV core Protein p24 erkennen.

Die Ergebnisse weiterer Testungen u.a. auf Wirksamkeit gegen Tuberkulose-Bakterien stehen zur Zeit noch aus.

^[47] Die Untersuchungen auf Hemmung der HIV-Replikation wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Rübsamen-Waigmann und Dr. A. Immelmann, Chemotherapeutisches Forschungsinstitut- Georg Speyer-Haus-, Frankfurt durchgeführt.

2.2 Urceolid (U 18)

2.2.1 Synthesepfad zur Darstellung des Urceolids (U 18)

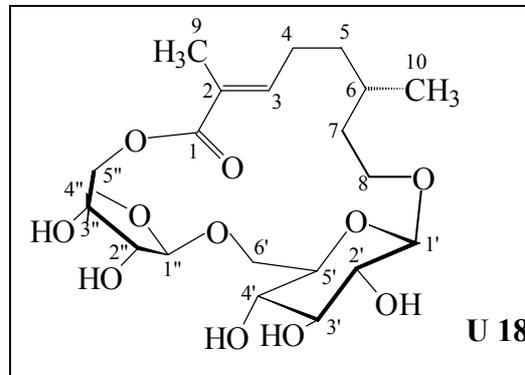


Abb. 54: Urceolid (U 18)

Das Urceolid (U 18) ist das durch die (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäure verbrückte Disaccharid, der 6-(β -D-Apio-D-furanosyl)- β -D-glucopyranose. Bei diesem Makrocyclus ist die 5''-Position der D-Apiose über eine Esterbindung und die Glucose über eine 1' β -O-Glycosidbindung mit der Monoterpensäure verknüpft (Abb. 54).

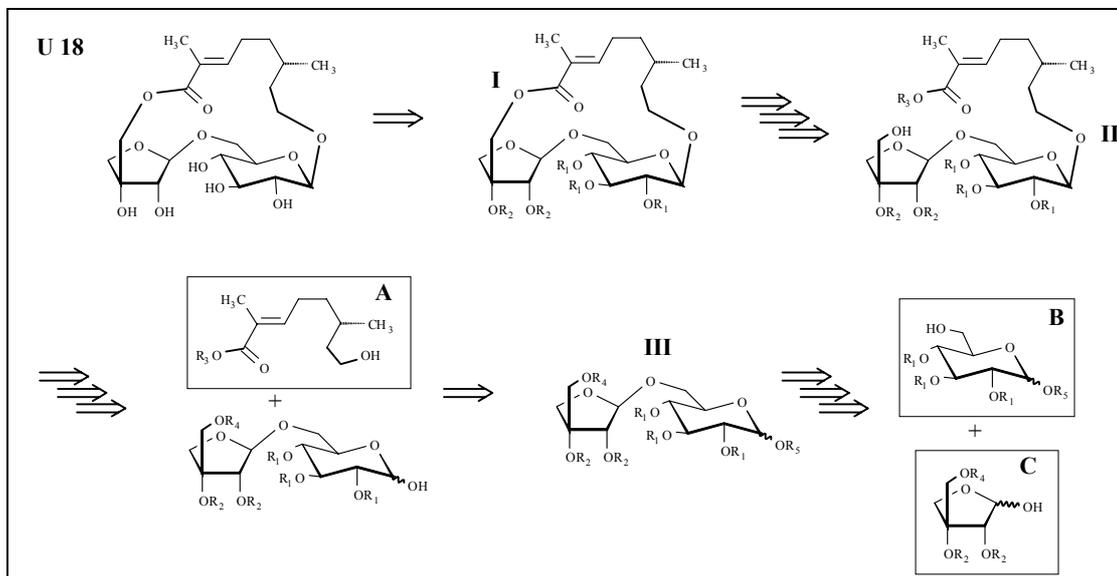


Abb. 55: Mögliche Retrosynthese des Urceolids (U 18)

Die römischen Ziffern beziehen sich auf die Bindungen aus Abb. 56, S.54

Führt man mit dem Urceolid (U 18) eine Retrosynthese durch, erhält man als einzelne Molekülbausteine Derivate der D-Glucopyranose (B), der D-Apiofuranose (C) und der (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäure (A) (Abb. 55). Von diesen Molekülbausteinen ist nur die D-

Glucopyranose käuflich zu erwerben, wohingegen das (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäurederivat und das D-Apiofuranosederivat dargestellt werden müssen.

Sowohl die Reihenfolge der Bindungsknüpfungen zum Aufbau des Urceolids (**U 18**), als auch die Methoden zur Darstellung der β -glycosidischen Bindungen **II** und **III** (Abb. 55 u. Abb. 56), sowie die des Lactols **I** bestimmen die Schutzgruppenstrategien für die einzelnen Molekülbau-
steine und die Voraussetzungen, die die zur Verknüpfung geeigneten Derivate, erfüllen müssen.

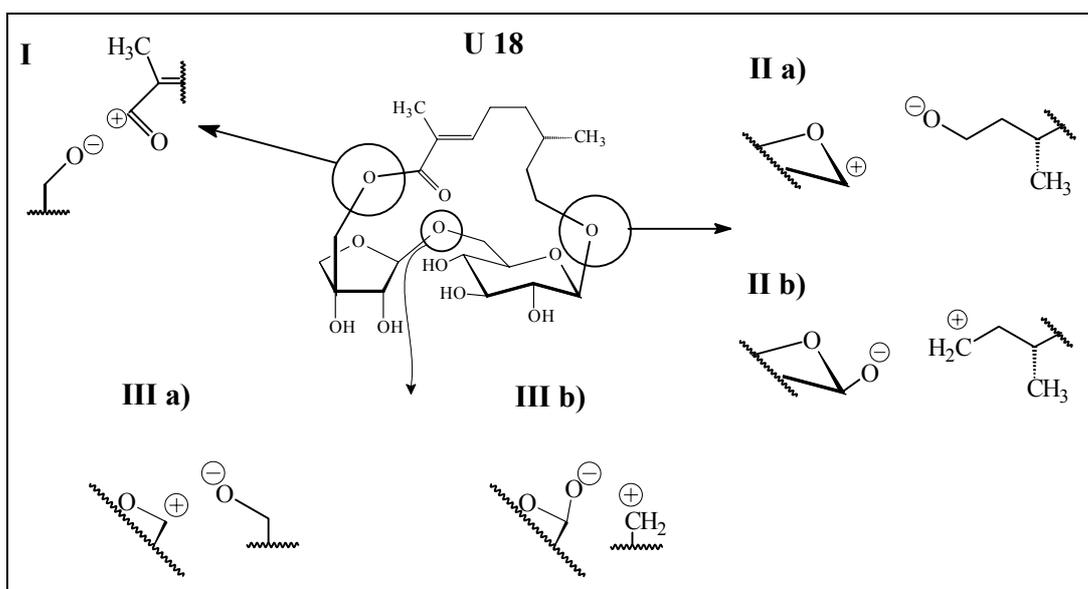


Abb. 56: Bindungstrennungen im Rahmen einer Retrosynthese des Urceolids (**U 18**)

Wie aus dem Retrosyntheschema (Abb. 55, S. 53) hervorgeht, besteht eine Möglichkeit des Aufbaus des Urceolids (**U 18**) in der Darstellung des Disaccharids aus D-Glucopyranose und D-Apio-D-furanose (vgl. Abb. 56 **III a**) u. **III b**), anschließender 1-O-Glucosidierung mit der Monoterpensäure (Abb. 55, S. 53) und nachfolgender Knüpfung der intramolekularen Esterbindung **I**. In einem letzten Schritt können dann die Schutzgruppen abgespalten werden.

Diese Vorgehensweise stellt folgende Forderungen an die Synthese:

1. Für die Synthese des Disaccharids benötigt man das Derivat **C** der D-Apio-D-furanose (Abb. 55, S. 53) mit freier Lactolgruppe, dessen primäre 5''-OH-Gruppe je nach Syntheseanforderung ebenfalls geschützt werden muß.
2. Im Glucosederivat **B** (Abb. 55, S. 53) müssen zur Darstellung des Disaccharids die Hydroxygruppen 1', 2', 3' und 4' geschützt sein. Die Lactolgruppe muß jedoch nach der Disaccharidsynthese zur Darstellung des 1'-O-Glucosids (**II**) selektiv deblockierbar sein.
3. Im Monoterpensäurederivat **A** (Abb. 55, S. 53) muß zur Darstellung der 1'-O-Glucosidbindung **II** die Carbonylfunktion geschützt werden. Die hierzu verwendete

Schutzgruppe muß jedoch zur nachfolgenden Veresterung selektiv abgespalten werden können.

Im Folgenden wird ausgeführt, welche Schutzgruppen in diesem Zusammenhang geeignet sind und wie die zum Aufbau des Urceolids (**U 18**) geeigneten Derivate dargestellt werden können.

2.2.1.1 Darstellung der Synthesebausteine des Urceolids (**U 18**)

2.2.1.1.1 Darstellung des Glucosederivates **B (U 4)**

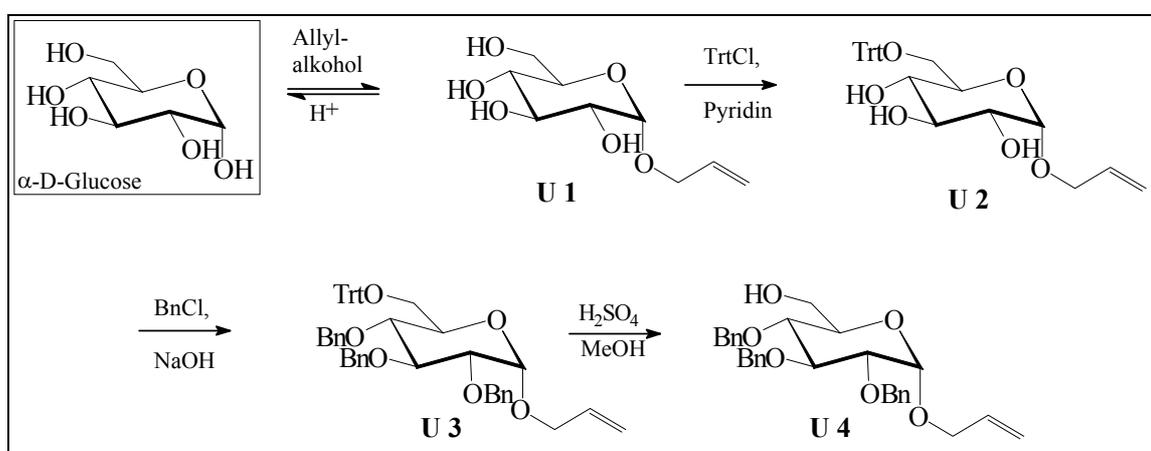


Abb. 57: Darstellung des Glucosederivates **U 4**

Die selektive Benzylierung der 2-, 3- und 4-OH-Gruppe der β -D-Glucopyranose erfordert in einem 1. Schritt den Schutz der reaktiven Lactolgruppe und der primären 6-OH-Gruppe. Zu diesem Zweck erfolgt zunächst der Schutz der Lactolgruppe als Allylether. Der Vorteil dieser Schutzgruppe liegt darin begründet, daß sie im weiteren Syntheseverlauf nicht durch die Retrofischerreaktion gespalten wird. Der Allylether kann später aus dem Disaccharid selektiv durch Umlagerung und anschließende Oxidation mit HgO/HgCl_2 entfernt werden.

Zur Darstellung des Allyl D-Glucopyranosids (**U 1**) wird D-Glucopyranose nach Fischer unter Säurekatalyse mit Allylalkohol umgesetzt.

Um nachfolgend die sekundären Hydroxygruppen schützen zu können, wird die primäre 6'-OH-Gruppe durch Umsetzung mit Tritylchlorid und Pyridin als Tritylether (**U 2**) geschützt.

Die sekundären OH-Gruppen können als Benzylether geschützt werden (**U 3**), da die Schutzgruppenstrategie und die Schutzgruppenspaltung ähnliche Anforderungen stellt wie bei der Synthese des Cunilosids (**C 14**) (Abb. 57).

Die Selektive Spaltung des Tritylethers unter Säureeinwirkung liefert das Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- α -D-Glucopyranosid (**U 4**, Abb. 57, S. 55), welches als Glucosederivat **B** (Abb. 55, S.53) zur Darstellung des Disaccharids geeignet ist.

2.2.1.1.2 Darstellung des Apiosederivates C (**U 9** und **U 9a**)

Bei der Darstellung der D-Apio-D-furanose ist zu berücksichtigen, daß es infolge der beiden diastereotopen Hydroxymethyl-Gruppen an C-3'' beim Ringschluß zur Bildung der beiden Anomeren der D-Apio-D-furanose ("D-*erythro*"-Typ **A**) bzw. der D-Apio-L-furanose ("L-*threo*"-Typ **B**) kommen kann (Abb. 58).

Unter Beachtung dieser stereochemischen Besonderheit wird ein Syntheseverfahren eingesetzt, das ausgehend von D-Mannose stereoselektiv zur gewünschten D-Apio-D-furanose führt^[48].

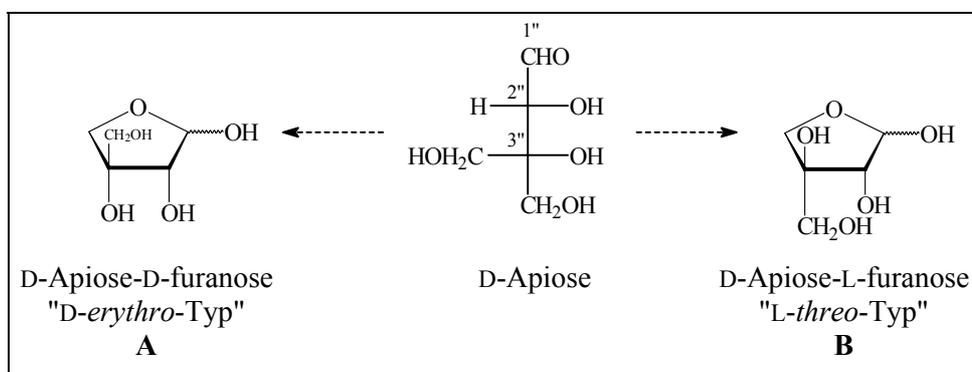


Abb. 58: Verschiedene Möglichkeiten des Ringschlusses der D-Apiose

Setzt man D-Mannose in abs. Aceton mit Schwefelsäure um, bildet sich 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (**U 5**). Diese wird aldolartig mit Formaldehyd zur 2-*C*-(Hydroxymethyl)-2,3:5,6-di-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (**U 6**) umgesetzt (Abb. 59).

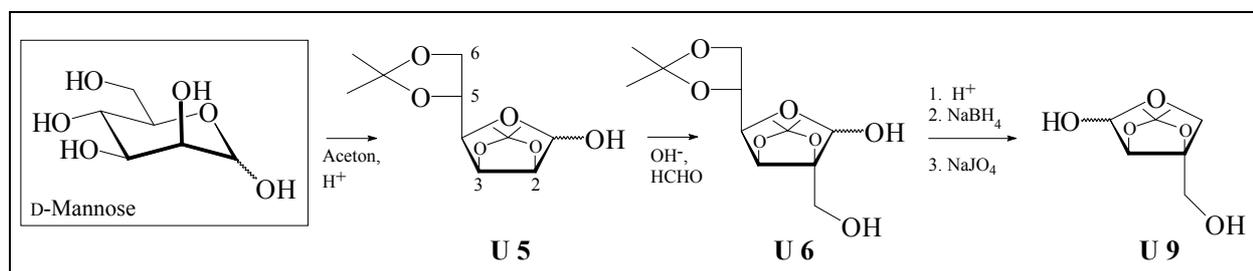


Abb. 59: Darstellung der 2'',3''-*O*-Isopropyliden-D-apiofuranose (**U 9**)

Nach partieller Hydrolyse der 5,6-*O*-Isopropylidengruppe entsteht die 2-*C*-(Hydroxymethyl)-2,3-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (**U 7**), die nach Reduktion mit Natriumtetraborat und oxidativer Glycolspaltung die 2'',3''-*O*-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (**U 9**) liefert.

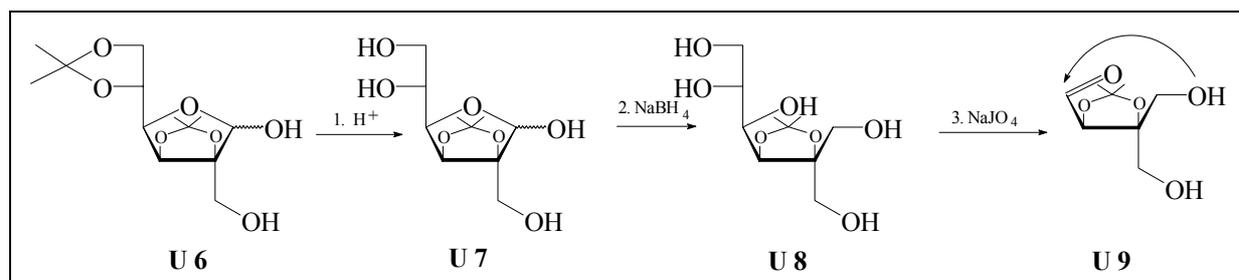


Abb. 60: Teilschritte zwischen U 6 und U 9 aus Abb. 59

Um die erforderliche D-erythro-Konfiguration am C-3“ der 2“,3“-O-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (U 9) zu erhalten, wurde die Isopropylidenschutzgruppe im Molekül belassen.

Die primäre 5“-OH-Gruppe kann durch Umsetzung mit Tritylchlorid in Pyridin als Tritylether geschützt werden, wodurch die 2“,3“-O-Isopropyliden-5“-O-trityl-D-apio-D-furanose (U 9a) (Abb. 61, S. 57) erhalten wird.

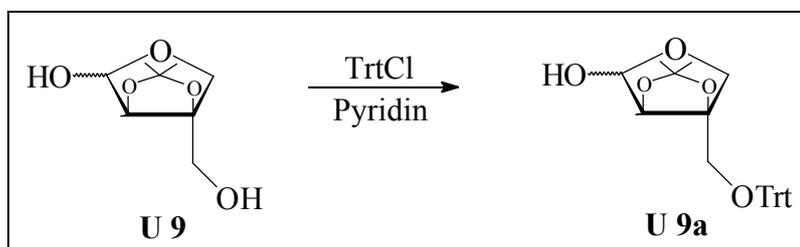


Abb. 61: Einführung der Tritylschutzgruppe

2.2.1.1.3 Darstellung des Monoterpensäurederivates A (U 11)

Wie aus dem Retrosyntheschema (Abb. 55, S. 53) hervorgeht, kann als Monoterpensäurederivat A der Methyl ester der (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäure verwendet werden.

Die Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters erfolgt ausgehend von (S)-(-)-Citronellol^[49]. Dieses wird zunächst mit Selendioxid in Ethanol zum (E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10, Abb. 62, S. 58) umgesetzt. Die Oxidation geminaler Dimethyl-Olefine mit Selendioxid ergibt durch die intermediäre Addition des Selendioxides exklusiv trans-Aldehyde^[50].

Das (E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10) kann anschließend mit Mangandioxid unter Cyanidkatalyse in Methanol zum (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylester (U 11) oxidiert werden (s. Kapitel 2.1.2.2). Der Methyl ester wird ohne Verseifung für die weitere Synthese verwendet, und dient bei der Darstellung der 1'-O-Glucosidbindung II (Abb. 56, S. 54) als Schutzgruppe für die Säurefunktion.

^[48] P. Tsun-Ho, *Cand. J. Chem.* **57**, 381 (1979).

^[49] T. Iwagawa, T. Hase, *Phytochem.* **22**, 255-258 (1983).

^[50] U.T. Bhalerao, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4835-4840 (1971).

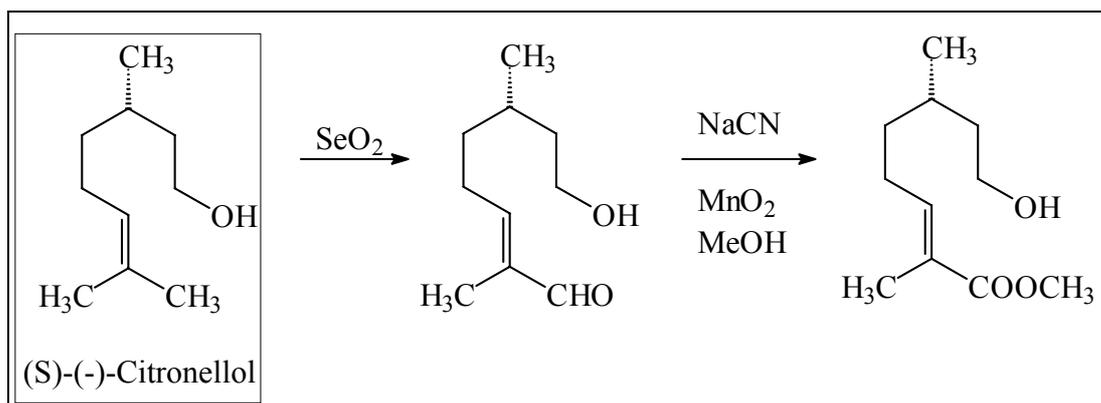


Abb. 62: Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters (**U 11**)

2.2.1.2 Aufbau des Urceolids (**U 18**)

2.2.1.2.1 Darstellung der Disaccharidderivate **U 12** und **U 13**

Für die stereoselektive Knüpfung der glycosidischen Bindung eines Disaccharids wird im allgemeinen eine Abgangsgruppe am anomeren Zentrum eines Zuckers nucleophil verdrängt^[51] (**III a**), Abb. 56, S. 54). Hierzu bietet sich, wie beim Aufbau des Cunilosids (**C 14**), die Trichloracetimidat-Methode an (s. Kap 2.1.4.1), welche bei verschiedenen Glycosidierungen von Furanosen jedoch mit unterschiedlichem Erfolg verwendet wurde^[52].

Erfolgversprechender ist die 1-*O*-Alkylierung mit Triflaten (**III b**), Abb. 56, S. 54). Wie Versuche mit Ribofuranose gezeigt haben, lassen sich mit Kalium-Basen und Donorsolventen aufgrund von Komplexbildung gezielt β -Furanoside herstellen (Abb. 64, S. 59). Entscheidende Faktoren für die β -Selektivität der Reaktion sind eine nicht geschützte primäre 5-OH-Gruppe der Ribofuranose und die *cis*-Stellung des Substituenten am C-2 zum β -Oxid im alkylierenden Komplex (Abb. 63, S. 59).

Die Reste (H oder Trityl) an der 5-*O*-Position haben nicht nur Einfluß auf die Konformation des Oxid-Komplexes (Abb. 63, S. 59), sondern steuern auch die Richtung des elektrophilen Angriffs des Triflats auf das Oxid. Räumlich anspruchsvolle Substituenten, wie z. B. die Tritylschutzgruppe, behindern den Angriff von der β -Seite (Abb. 64, S. 59) und das α -Oxid reagiert, bedingt durch das Gleichgewicht zwischen α - und β -Oxid, schneller ab.

^[51] G. Wulff, G. Röhle, *Angew. Chem.* **86**, 173 (1974).

^[52] R.R. Schmidt, M. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **23** (4), 409-412 (1982).

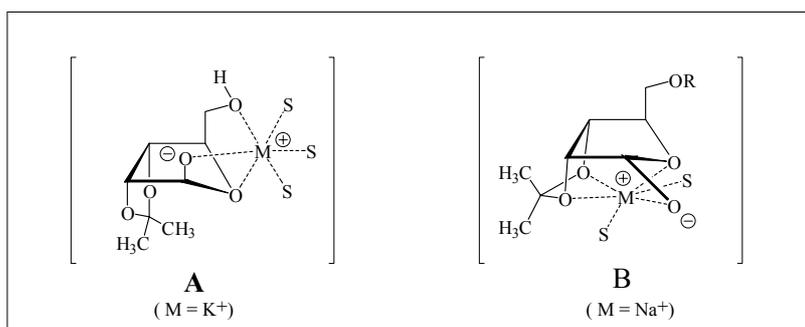


Abb. 63: Steuerung der möglichen Metall-Furanose-Oxid-Komplexe durch die unterschiedlichen Kationengrößen des Natrium- oder Kaliumions. (S = Solvensmoleküle)

Die Stellung des Sauerstoffs am C-2 hat durch seine Funktion als Ligand bei der Komplexbildung im Zusammenhang mit der Kationengröße ebenfalls eine steuernde Funktion auf die Konformation des Oxidkomplexes.

So entsteht mit einer Kaliumbase aufgrund des höheren Platzbedarfs des Kaliumions das β -Oxid **A** (Abb. 63, S. 59), welches mit einem reaktionsfähigen Elektrophil zum β -Furanosid abreagieren kann. Bei Verwendung einer Natriumbase würde das Natriumion das α -Oxid mit der „Kronenetherstruktur“ **B** bevorzugen und zum α -Furanosid abreagieren.

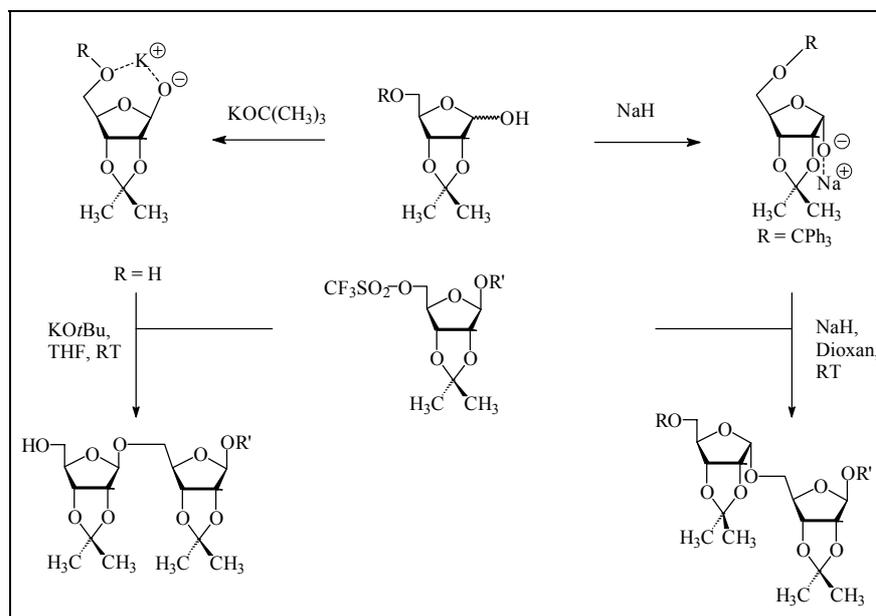


Abb. 64: 1-O-Alkylierung von Ribofuranose mit Triflaten

Als Elektrophile haben sich hierbei Trifluorsulfonsäurederivate bewährt^[53], welche durch Umsetzung von Alkoholen mit Trifluorsulfonsäureanhydrid unter Basenkatalyse gut zugänglich sind^[54].

^[53] R.R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem.* **91**, 497-499 (1979).

^[54] D.B. Berkowitz, M.-J. Eggen, Q. Shen, D.G. Sloss, *J. Org. Chem.* **58**, 6174-6176 (1993).

Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit zwischen Apiofuranose und Ribofuranose sollten sich die Ergebnisse übertragen lassen (Abb. 65, S. 60).

Zur Darstellung des Disaccharids **U 12** wird 2'',3''-Di-*O*-Isopropyliden-D-apiofuranose (**U 9**) mit Kalium-*tert*-Butanolat zum Kaliumsalz **U 9'** umgesetzt und dann mit dem Triflat **U 4'** alkyliert (Abb. 65, S. 60).

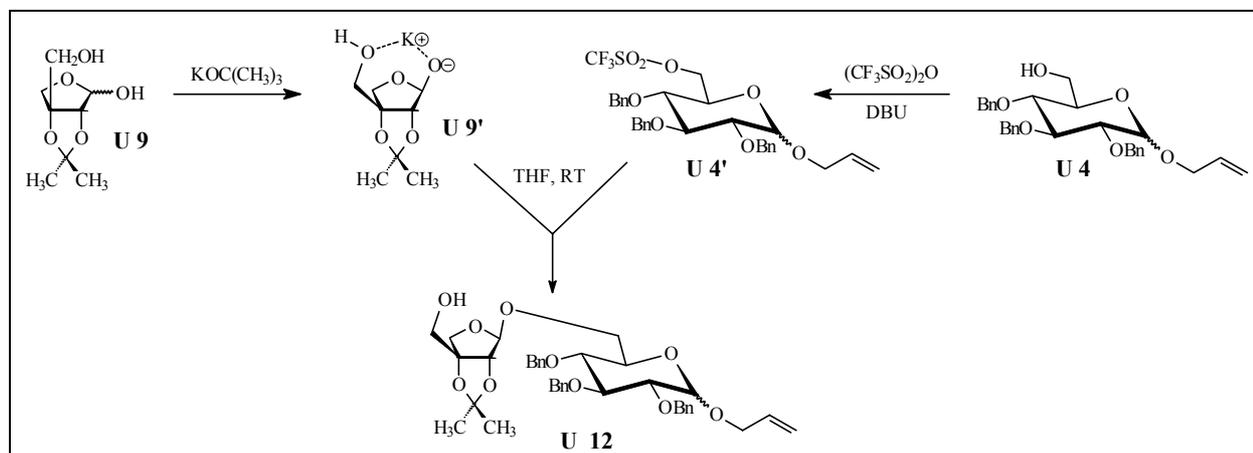


Abb. 65: Darstellung des Disaccharids **U 12**

Zum weiteren Aufbau des Urceolids wird als nächstes im Disaccharid **U 12** die Allylschutzgruppe abgespalten. Dazu wird der Allylether mit $\text{Rh}(\text{P}(\text{Ph})_3)_3\text{Cl}$ zum Enolether umgelagert, welcher dann mit HgO und HgCl_2 oxidiert wird. Das so entstandene Halbacetal zerfällt im wässrigen Milieu^[55] (Abb. 66). Es entsteht das Anomerengemisch der Verbindung **U 13** mit einer freien Lactolhydroxygruppe.

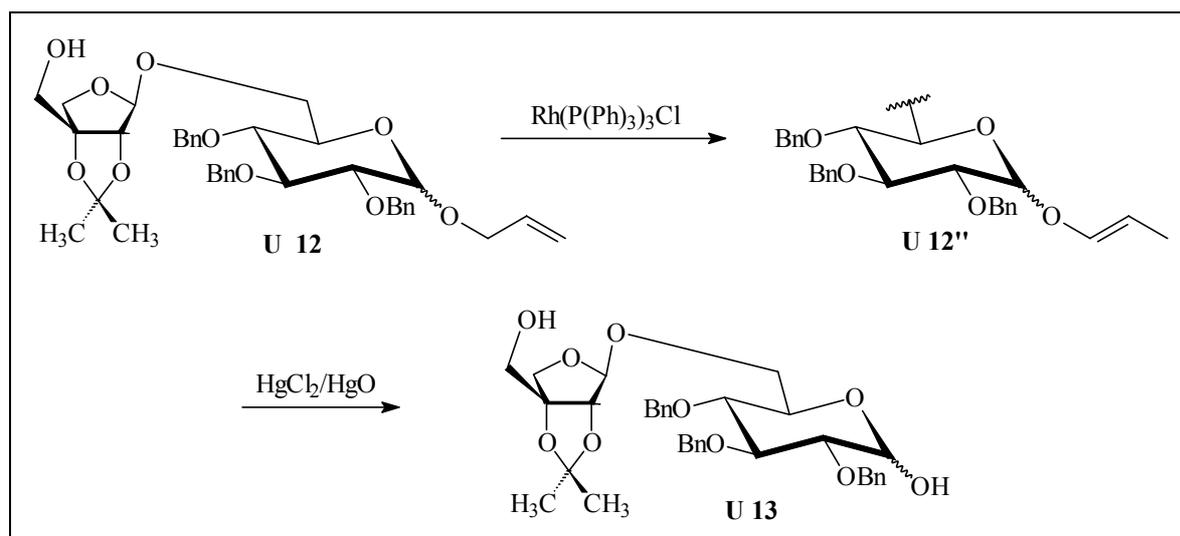


Abb. 66: Abspaltung des Allyl ethers

^[55] P. Welzel, H.-P. Bulian, A. Maulshagen, D. Müller, G. Snatzke, *Tetrahedron* **49** (19), 3657-3666 (1984).

2.2.1.2.2 1'-O-Alkylierung der Glucopyranose und Ringschluß

Die 1'-O-Alkylierung der Glucopyranoseeinheit des Disaccharids **U 13** mit dem (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäure-methylester (**U 11**) ist auf verschiedenen Wegen möglich, von denen zwei in Betracht gezogen wurden.

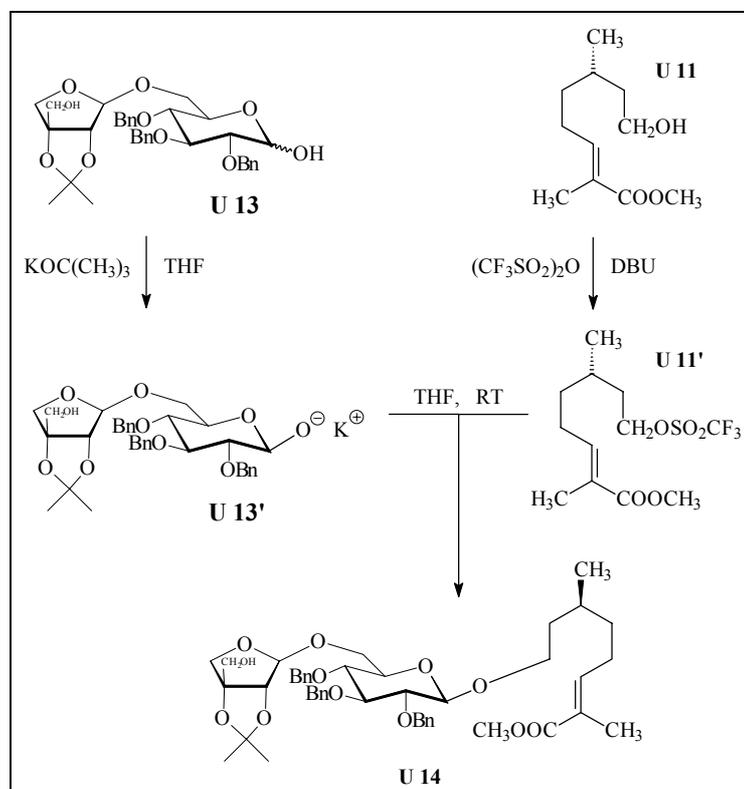


Abb. 67: Darstellung der Verbindung **U 14**

1. Die Verknüpfung kann grundsätzlich nach der TCA-Methode erfolgen (**II. a**), Abb. 56, S. 54). Dies setzt aber voraus, wie sich bei der Synthese des Cunilosids (**C 14**) gezeigt hatte, daß keine anderen freien OH-Gruppen im Zucker vorhanden sein dürfen. Ein Schutz der 5'-OH-Gruppe der Apioseinheit des Disaccharids (**U 13**) wäre deshalb erforderlich.
2. Günstiger erschien uns, die 1'-O-Alkylierung des Disaccharids **U 13** mit dem Triflat des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters (**U 11**) vorzunehmen (**II.b**), Abb. 56, S. 54), da sich die Methoden der β -selektiven 1-O-Alkylierung der Furanosen gut auf die Pyranosen übertragen lassen^[56,57]. Die stereoselektive Glucosidierung ist bei Verwendung molarer Mengen des Alkylierungsreagenzes auch bei freier 5'-OH-Gruppe der Apiose möglich (Abb. 67, S. 61).

^[56] R.R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3565-3568 (1980).

^[57] Y.E. Tsetkov, W. Klotz, R.R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, 371-375 (1992).

Zum nachfolgenden Ringschluß wird nun der Methylester **U 14** verseift. Dabei entsteht bei Behandlung mit NaOH und anschließendem Ansäuern die Carbonsäure **U 15**, die mit CDI zum Carbonsäureimidazolid **U 15'** umgesetzt wird, welches dann unter Basenzugabe (DBU) intramolekular zu **U 16** verestert. Diese Reaktion wird bei geringer Substratkonzentration vorgenommen, um intermolekulare Konkurrenzreaktionen zu unterdrücken (Abb. 68).

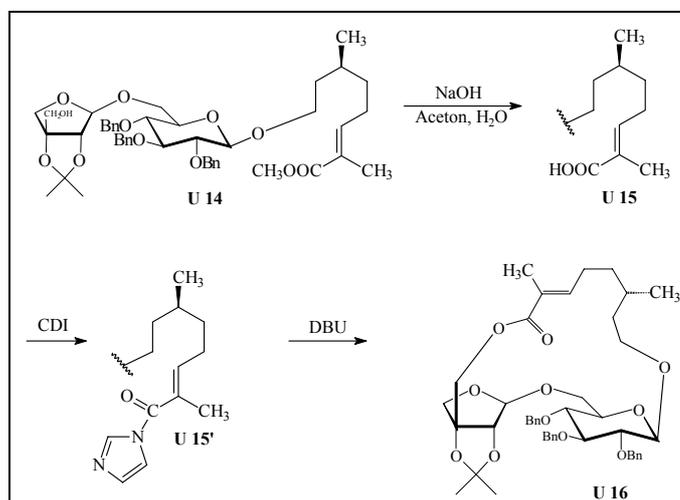


Abb. 68: Intramolekulare Veresterung und Ringschluß zu **U 18**

2.2.1.2.3 Schutzgruppenabspaltung

Zum Abschluß der Synthese werden die Benzyletherschutzgruppen analog zur Synthese des Cunilosids (**C 14**) hydrogenolytisch abgespalten. Setzt man **U 16** in Methanol mit Ameisensäure und Palladiumkohle um, erhält man **U 17** (Abb. 69, S. 62).

Im letzten Syntheseschritt erfolgt die Spaltung der Isopropylidenschutzgruppe durch saure Hydrolyse, wobei die Reaktionsbedingungen so gestaltet werden müssen, daß die glycosidischen Bindungen intakt bleiben. Alternativ käme die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe mit Iod in Methanol in Frage^[58].

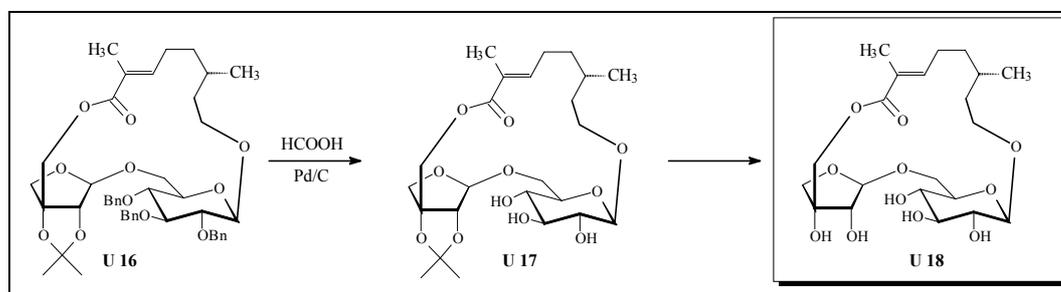


Abb. 69. Schutzgruppenabspaltung

^[58] W.A. Szarek, A. Zamojski, K.N. Tiwari, E.R. Ison, *Tetrahedron. Lett.* **27**, 3827-3830 (1986).

2.2.2 Durchführung der Synthese des Urceolids (U 18)

2.2.2.1 Darstellung der Syntheseäquivalente des Urceolids (U 18)

2.2.2.1.1 Darstellung des Glucopyranosederivates U 4

Ausgangspunkt der Synthese ist die Darstellung des Allyl α -D-Glucopyranosids (U 1, Abb. 70). Unter den Bedingungen einer Fischerglucosidierung wurde D-Glucose in HCl-gesättigten Allylalkohol 4 h bei 70 °C gerührt. Nach Extraktion mit Aceton und Umkristallisation wurde das Allyl α -D-Glucopyranosid (U 1) als reines α -Anomer in ca. 50 %iger Ausbeute erhalten.

Anschließend wurde die primäre Hydroxygruppe des Allyl α -D-Glucopyranosids (U 1) als Tritylether geschützt. Das Produkt, Allyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (U 2), wurde in 55 %iger Ausbeute erhalten.

Im nächsten Schritt wurden die sekundären Hydroxygruppen als Benzylether geschützt. Allyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (U 2) wurde in Benzylchlorid mit NaH als Base umgesetzt. Da auch hier erneut das Problem der Substitution des Tritylethers auftrat (vergl Kap. 3.2.2.4, S.110), wurde nachfolgend NaOH verwendet. Nach Abtrennen der Base und Abdampfen des Benzylchlorids lag die Ausbeute an Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- α -D-glucopyranosid (U 3) zwischen 80 und 90 %.

Löst man das Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- α -D-glucopyranosid (U 3) in Eisessig und Methanol und behandelt die Lösung bei Raumtemperatur mit Schwefelsäure erfolgt die Abspaltung des Tritylethers. Nach sc Aufarbeitung wurde das Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranosid (U 4) in 70 %iger Ausbeute erhalten.

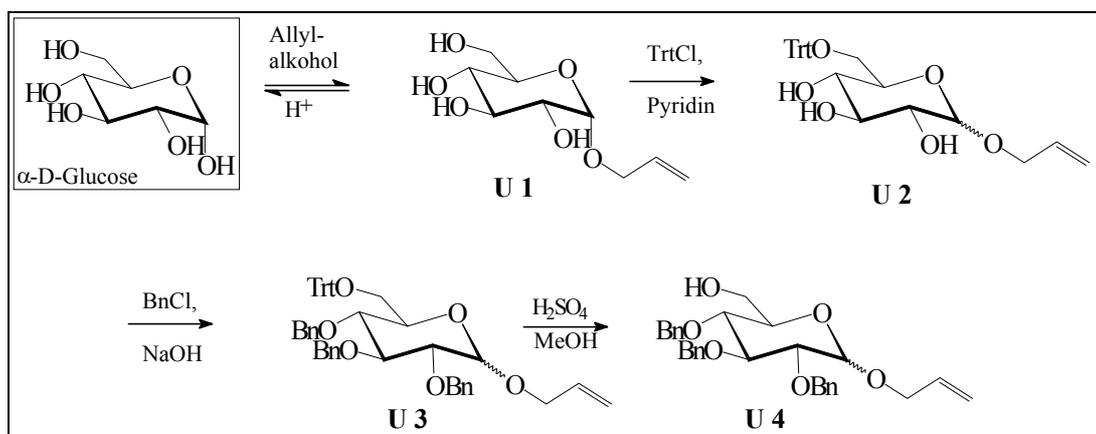


Abb. 70: Synthese der Verbindung U 4

Es ist anzumerken, daß das Produkt der Fischerreaktion U 1 zwar als reines α -Anomer erhalten wurde, daß jedoch bei den nachfolgenden Reaktionen durch Mutarotation Anomerisierung eintritt. Die NMR-Spektren der Produkte U 2, U 3 und U 4 lassen beide Anomere erkennen.

2.2.2.1.2 Synthese der 2,3-*O*-Isopropyliden- β -D-apio-D-furanose (U 9)

Setzt man D-Mannopyranose mit Aceton um erhält man in 56 %iger Ausbeute 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranose (U 5). Die nachfolgende Kondensation mit Formaldehyd lieferte 2-*C*-(Hydroxymethyl)-2,3:5,6-di-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (U 6), welches nach partieller Hydrolyse der 5,6-*O*-Isopropylidengruppe, Reduktion mit Natriumtetrahydroborat und oxidativer Glycolspaltung mit Natriumperjodat die 2^{''},3^{''}-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (U 9) in 10 %iger Ausbeute (bezogen auf die D-Mannopyranose) ergab (Abb. 71).

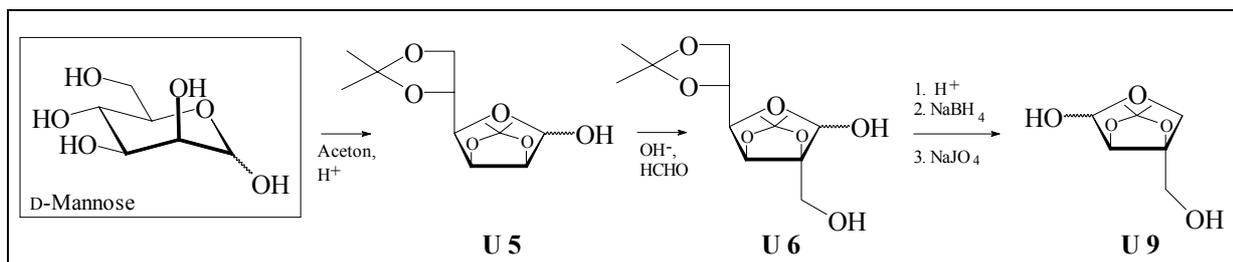


Abb. 71: Darstellung der 2^{''},3^{''}-Di-*O*-isopropyliden-D-Apiofuranose (U 9)

Um die *D-erythro*-Konfiguration am C-3^{''} des Apiosederivates U 9 zu erhalten, wurde die Isopropylidenschutzgruppe nicht entfernt.

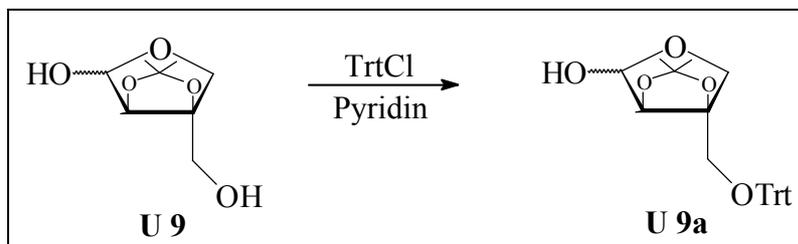


Abb. 72: Einführung der Tritylschutzgruppe

Die primäre OH-Gruppe kann nun durch Umsetzen mit Tritylchlorid in Pyridin als Tritylether geschützt werden, wodurch das Apiosederivat U 9a erhalten wird (Abb. 72).

2.2.2.1.3 Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters (U 11)

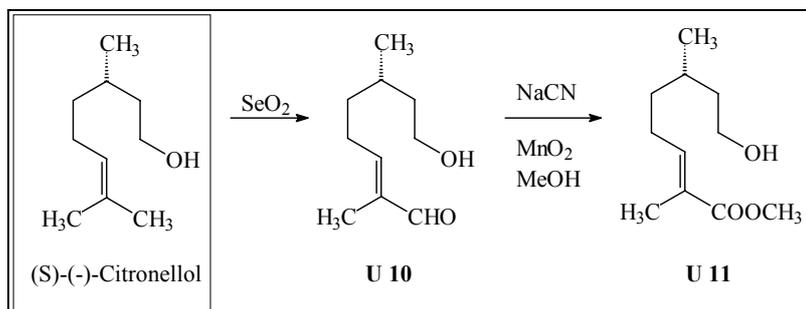


Abb. 73: Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters (U11)

Die Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters (U 11) erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde (S)-(-)-Citronellol zum (E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10) oxidiert. Hierzu wurde (-)- β -Citronellol in Ethanol gelöst, Selendioxid zugegeben und anschließend 12 h auf 50 °C erwärmt. Das Produkt wurde als gelbes Öl in 40 %iger Ausbeute erhalten. Ein Vergleich der NMR-Daten und des Drehwertes mit den Literaturdaten^[49,50] zeigte, daß ausschließlich das (E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10) gebildet wurde.

In einem zweiten Schritt wurde der Aldehyd U 10 mit Mangandioxid unter Cyanidkatalyse in Methanol zum (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylester (U 11) oxidiert (s. Kap. 2.1.2). Das Produkt konnte ohne weitere Aufarbeitung in 94 %iger Ausbeute erhalten werden.

2.2.2.2 Aufbau des Urceolids (U 18)

2.2.2.2.1 Darstellung der Disaccharide U 12 und U 13

Unsere Erfahrungen mit der TCA-Methode bei der Darstellung des Cunilosids (C 14) zusammen mit den von Schmidt^[52] beschriebenen Glycosidierungen von Furanosen mit dieser Methode veranlaßte uns zunächst zum erneuten Einsatz dieses Verfahrens.

Der Einsatz der TCA-Methode erfordert den Schutz der 5''-OH-Gruppe der 2'',3''-*O*-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (U 9), um anschließend aus der 2'',3''-*O*-Isopropyliden-5''-*O*-trityl-D-apio-D-furanose (U 9a) das 2'',3''-*O*-Isopropyliden-5''-*O*-trityl-D-apio-D-furanosyl-trichloracetimidat (U 9a') darzustellen (Abb. 74, S. 66).

Unter den Standardreaktionsbedingungen (abs. Dichlormethan, NaH, RT) ließ sich dc kein Trichloracetimidat detektieren. Da auch eine Variation der Basen und eine Überprüfung der

Spezifikation der Ausgangsverbindungen keine Lösung des Problem ergab, wurde zum Aufbau des Disaccharids die basenkatalysierte 1-*O*-Alkylierung mit Triflaten genutzt.

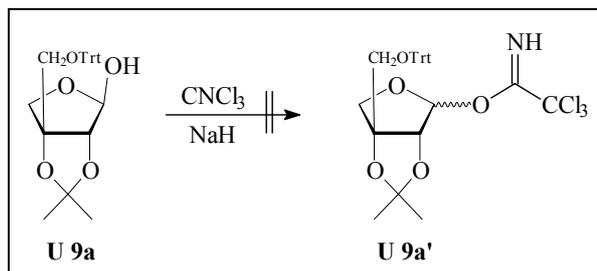


Abb. 74: Darstellung des Trichloracetimidates der Verbindung **U 9**

Die 2^{''},3^{''}-*O*-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (**U 9**) wurde in THF mit äquimolaren Mengen Kalium-*t*-Butylat umgesetzt. Nach der Zugabe des Triflates **U 4'** bei 0 °C in äquimolaren Mengen bildete sich das Disaccharid **U 12** in 62 %iger Ausbeute (Abb. 75).

Zur Untersuchung der Stereoselektivität der Reaktion wurden im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **U 12** die Signale der Protonen 1^{''}-H und 2^{''}-H der Apioseeinheit untersucht. Bei einer β-glycosidischen Verknüpfung der Apioseeinheit mit der Glucoseeinheit stehen die Protonen 1^{''}-H und 2^{''}-H trans zueinander und bilden im Furanosering einen Winkel von 90°. Eine Kopplung ist bei diesem Dieder-Winkel nach der Karplus Conroy-Beziehung nicht zu erwarten und konnte im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **U 12** auch nicht beobachtet werden.

Für die Untersuchung der α/β-Stereoselektivität bei der Darstellung des Apiosids **U 12** wurde für die Glycosidierung der Apiose **U 9** anomerenreines Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranosid (**U 4 (α)**) verwendet, um bei der anschließenden spektroskopischen Untersuchung der Apiosidbindung nicht zusätzlich zwischen den Resonanzen der verschiedenen Glucosidanomeren unterscheiden zu müssen. Die weitere Synthese und die Darstellung größerer Mengen der Verbindung **U 12** wurden mit dem Anomerengemisch von **U 4** unternommen .

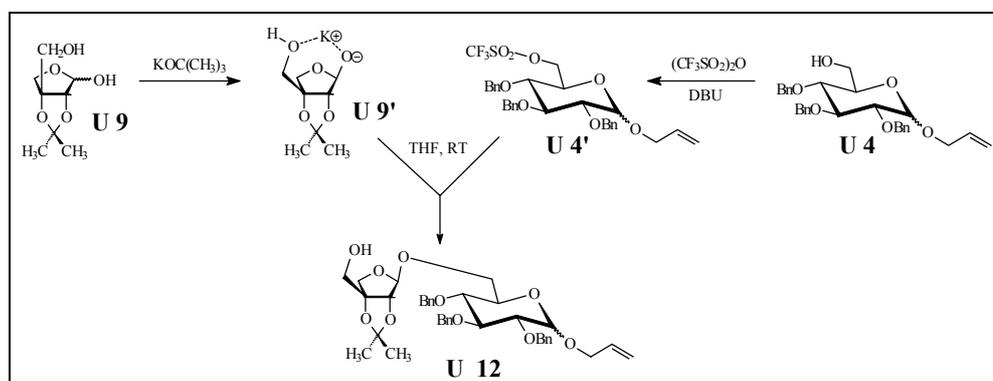


Abb. 75: Darstellung des Disaccharids **U 12**

Unter den Reaktionsbedingungen der Triflatakylierung entfällt der Schutz der primären 5''-OH-Gruppe der Apiose, da die Lactolgruppe der Apiose bevorzugt reagiert. Auf diese Weise kann die Reaktion auf der Stufe des Disaccharids **U 12** gestoppt werden.

Wird jedoch die Temperatur nicht eingehalten und werden Base und Triflat im Überschuss zugesetzt, kommt es zur Bildung des Trisaccharids **U 12 b** (Abb. 76).

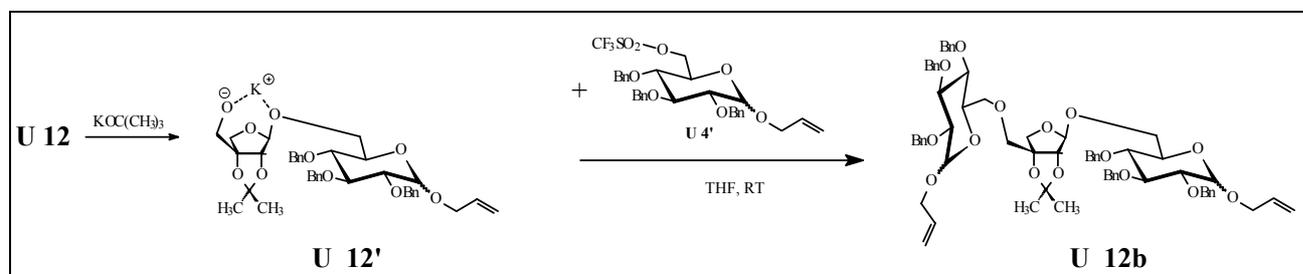


Abb. 76: Nebenreaktion bei der Glycosidierung der 2'',3''-O-Isopropyliden-D-apio-D-furanose **U 9**

Zur Spaltung des Allylethers wurde das Disaccharid **U 12** mit Wilkinsonkatalysator und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan zum Enolether **U 12''** umgesetzt, der in Gegenwart von Quecksilber(II)-salzen oxidiert wurde. Dabei entsteht ein Halbacetal, welches im wässrigen Milieu^[59] zur 6'-O-(2'',3''-O-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-D-glucopyranose (**U 13**) zerfällt.

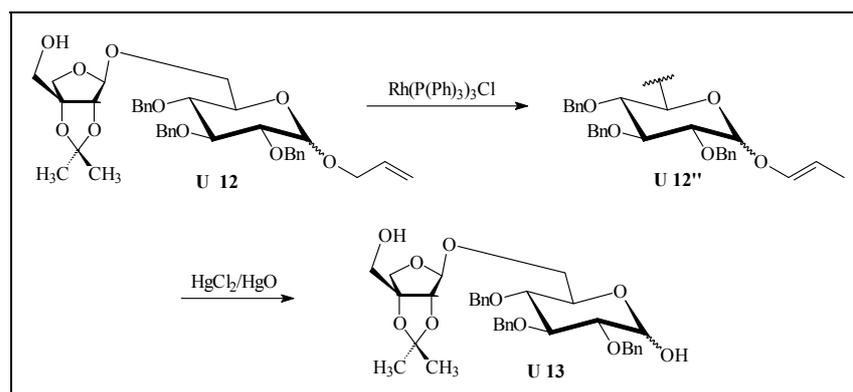


Abb. 77: Abspaltung des Allylethers

^[59] P. Welzel, H.-P. Bulian, A. Maulshagen, D. Müller, G. Snatzke, *Tetrahedron* **49** (19), 3657-3666 (1984).

2.2.2.2.2 Charakterisierung des Allyl 6'-O-(2'',3''-O-Isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosids (U 12)

Die Struktur der Verbindung **U 12** wurde anhand der Massen-, IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 12** (Abb. 78) zeigt das Ion mit der höchsten Masse [M + Na]⁺ bei $m/z = 685,4$ (70 %). Das entspricht der Summenformel C₃₈H₄₆O₁₀Na. Der Basispeak des Massenspektrums bei $m/z = 173,1$ entsteht durch α-Spaltung. Er entspricht der Summenformel [C₈H₁₃O₄]⁺ und stellt ein Kation der 2'',3''-O-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (**U 9**) dar.

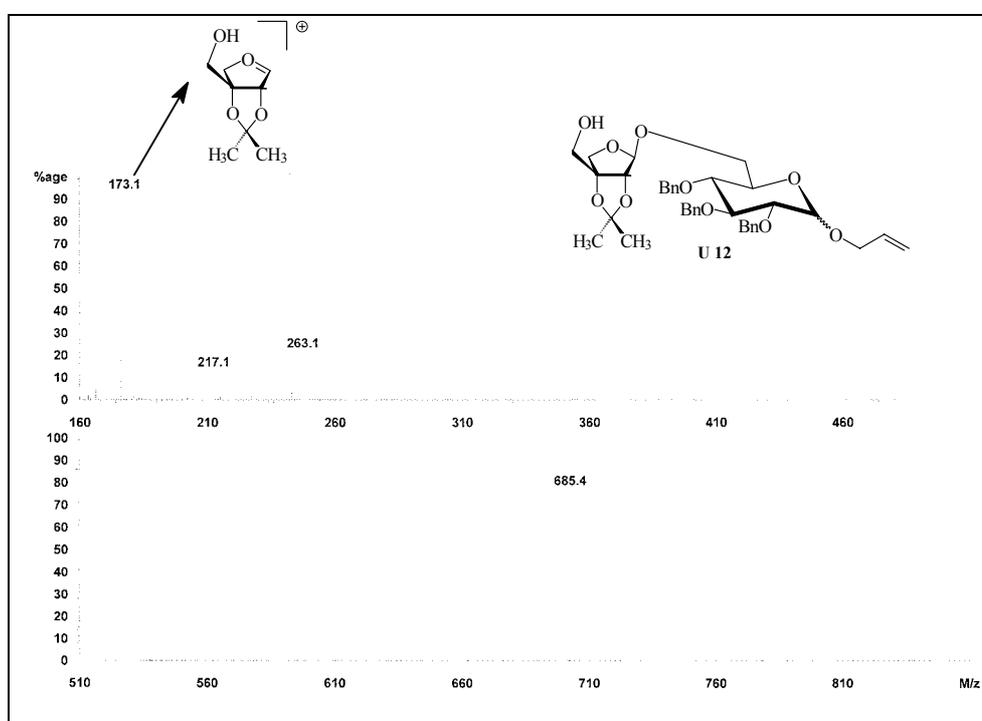


Abb. 78: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) des Anomerengemisches der Verbindung **U 12**

- Das IR-Spektrum (Abb. 79, S. 68) zeigt intensive OH- und CO-Valenzschwingungen der Zucker bei 3480 und zwischen 1160 bzw. 1000 cm⁻¹. Im Bereich von 3100 bis 2880 cm⁻¹ liegen starke aromatische und aliphatische CH-Valenzschwingungen. Die Allyl- und Benzylether-Schutzgruppen werden durch C=C-Valenzen bei 1600 (s) und 1500 cm⁻¹, aromatische Oberschwingungen um 1900 cm⁻¹ und CH out-of-plane-Schwingungen monosubstituierter Aromaten bei 750 und 700 cm⁻¹ charakterisiert.

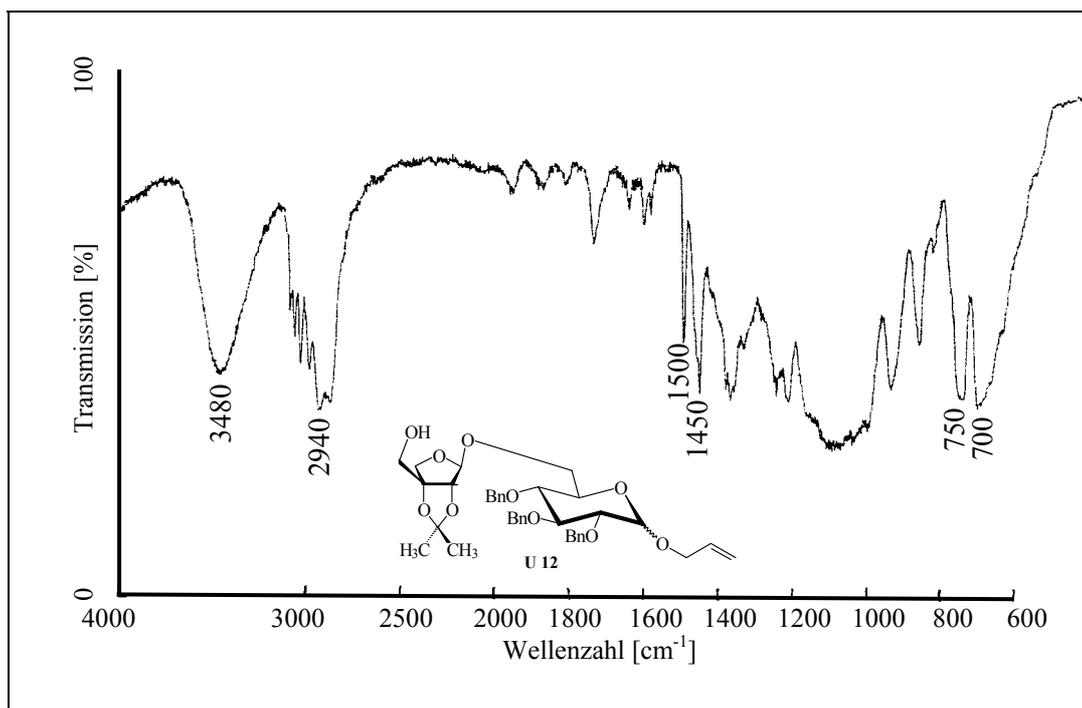


Abb. 79: IR-Spektrum (KBr) des Anomerengemisches der Verbindung **U 12**

Zur Beurteilung der Stereoselektivität der Glycosidierungsreaktion der Apiose wurden die NMR-Spektren herangezogen. Das ^1H - und das ^{13}C -Spektrum zeigen nur die Resonanzen eines Anomers. Die Apioseprotonen $1''$ - und $2''$ -H treten bei $\delta_{\text{H}} = 4,99$ und $4,28$ als Singulett in Resonanz, wodurch eine stereoselektive 1-O-Alkylierung der Apiose zum β -Glycosid belegt wird.

- Darüber hinaus zeigt das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 80, S. 71) der Verbindung **U 12** bei 1,38 und 1,47 ppm die Singulett der Isopropylidenmethylgruppen. Zwischen 3,3 und 5 ppm liegen die Resonanzen der Protonen der sauerstoffverknüpften C-Atome der Benzyl- und Allylether sowie die Resonanzen der Glucose- und der Apioseeinheit. Im tieferen Feld treten die olefinischen Allyletherprotonen in Resonanz. Die Signale der aromatischen Benzyletherprotonen liegen zwischen 7,24 und 7,36 ppm (Tab. 5, S. 70).
- Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **U 12** (Abb. 81, S. 71) zeigt 38 C-Resonanzen. Die chemischen Verschiebungen entsprechen denen der Ausgangsverbindungen **U 4** (α) und **U 9**. Nur die Resonanzen der durch die Glycosidierung direkt betroffenen C-Atome C-6' und C-1'' erfahren eine Tieffeldverschiebung. Die Resonanz von C-6' wird von $\delta_{\text{C-6}'} = 62,25$ (freie 6-OH-Gruppen in **U 4**) nach 65,33 ppm verschoben und die Resonanz von C-1'' von $\delta_{\text{C-1}''} = 101,43$ (freie Lactolgruppe in **U 9**) nach 106,33 ppm (Tab. 5, S. 70).

Allyl 6'-O-(2'',3''-O-Isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosid (U 12) (α)					
	C	δ _C [ppm]	H	δ _H [ppm]	M, J [Hz]
Glucose	1'	95,48	1'α	4,76	d, J _{1',2'} = 4,13
	2'	80,15	2'	3,48	dd, J _{2',1'} = 4,13; J _{2',3'} = 9,46
	3'/4'	81,95 / 77,69	3' / 4'	4,0 / 3,43	„t'', J _{gem.} = 9,77
	5'	70,04	5'	3,77	m
	6'	65,33	6'a/b	3,77 / 3,51	6'b:dd, J _{6'b,6'a} = 11,35 J _{6'b,5'} = 5,05 6'a: m
Apiose	1''	106,33	1''β	4,99	s
	2''	86,07	2''	4,28	s
	3''	91,96	-	-	-
	4''	73,96	4''a/b	3,90 / 3,80	d, J _{gem.} = 10,5
	5''	64,23	5'' a/b	3,72 / 3,68	d, J _{gem.} = 11,6
Allyl	1 _{al}	68,22	1 _{al} a/b	4,12 / 3,98	J _{gem.} = 12,92; dd''t'', J _{1aal,2al} = 5,36; J _{1aal,3al} ~ 1,3; dd''t'', J _{1bal,2al} = 6,62; J _{1bal,3al} ~ 1,3
	2 _{al}	133,70	2 _{al}	5,91	dddd, J _{2al,3al(trans)} = 17,34; J _{2al,3al(cis)} = 10,04; J _{2al,1aal} = 5,36; J _{2al,1bal} = 6,62
	3 _{al}	118,13	3 _{al} a/b	5,20 / 5,33	J _{gem.} ~ 1,3; dd''t'', J _{3al(trans),2al} = 17,34; J _{3al,1al} ~ 1,3; dd''t'', J _{3al(cis),2al} = 10,41; J _{3al,1al} ~ 1,3
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	75,70; 75,06; 73,19	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,98 / 4,79 ; 4,87 / 4,55; 4,74 / 4,64	d, J _{gem.} = 10,7; d, J _{gem.} = 10,0; d, J _{gem.} = 12,0
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 138,72; 138,15; 138,06;	-	-	-
		127,6 – 128,5	OCH ₂ C ₆ H ₅	7,24 – 7,36	m
Isopropyl	O ₂ C(CH ₃) ₂	113,32	-	-	-
	O ₂ C(CH ₃) ₂	27,54 / 27,49	O ₂ C(CH ₃) ₂	1,38; 1,47	s

Tab. 5: ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung U 12 (α) (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

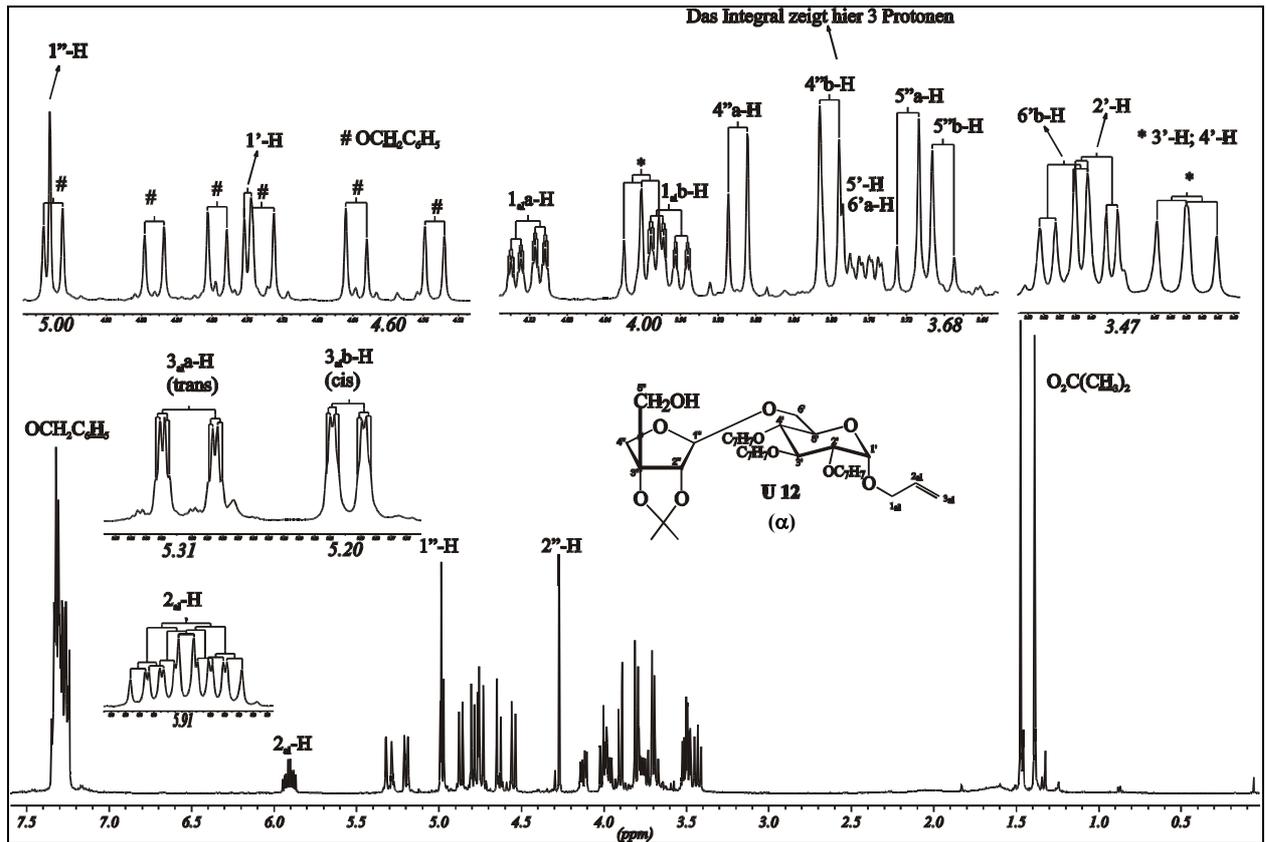


Abb. 80: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung U 12 (α) (500 MHz, CDCl_3)

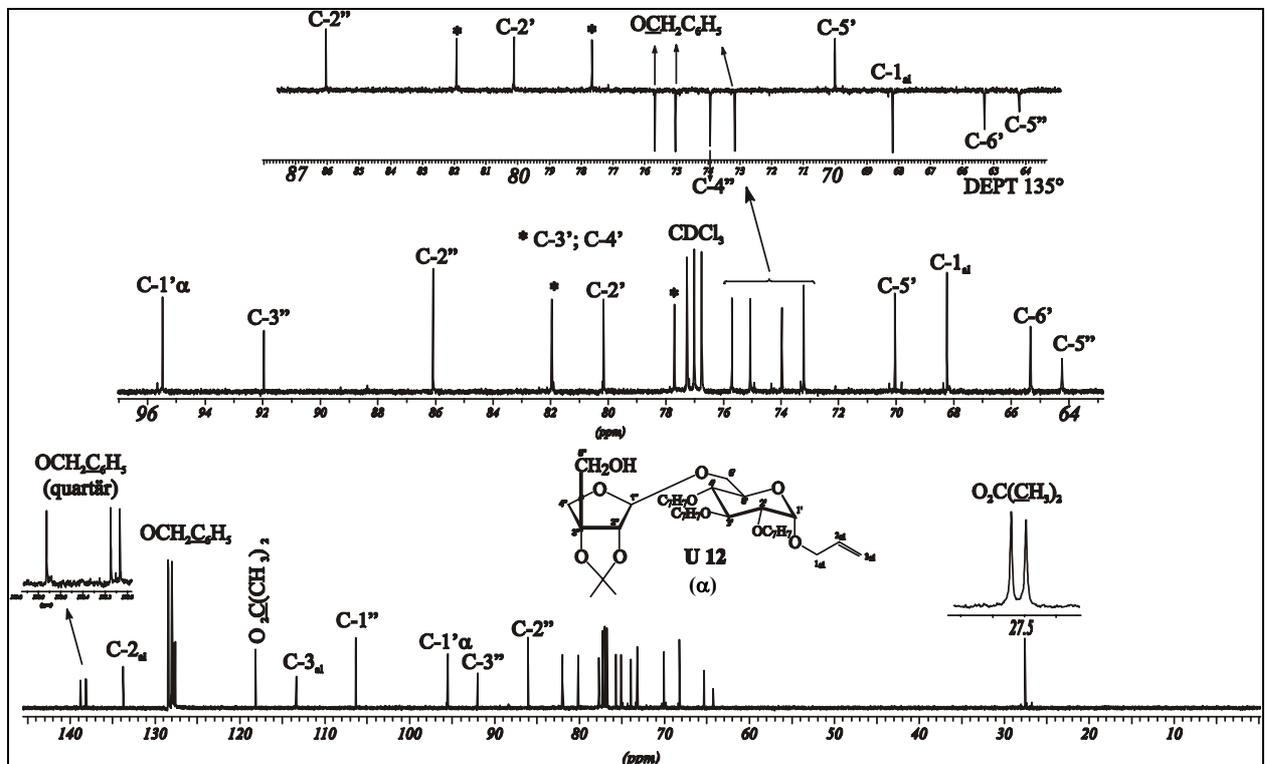


Abb. 81: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135° -Experiment der Verbindung U 12 (α) (125 MHz, CDCl_3)

2.2.2.2.3 Charakterisierung der 6'-O-(2'',3''-O-Isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2'',3'',4''-tri-O-benzyl-D-glucopyranose (U 13)

Die Struktur der Verbindung **U 13** wurde anhand der Massen-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 13** (Abb. 82) zeigt als Molpeak/Basispeak das Ion mit der Masse $[\text{M}+^{23}\text{Na}]^+$ bei $m/z = 645.2$ (100 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_{10}\text{Na}$.

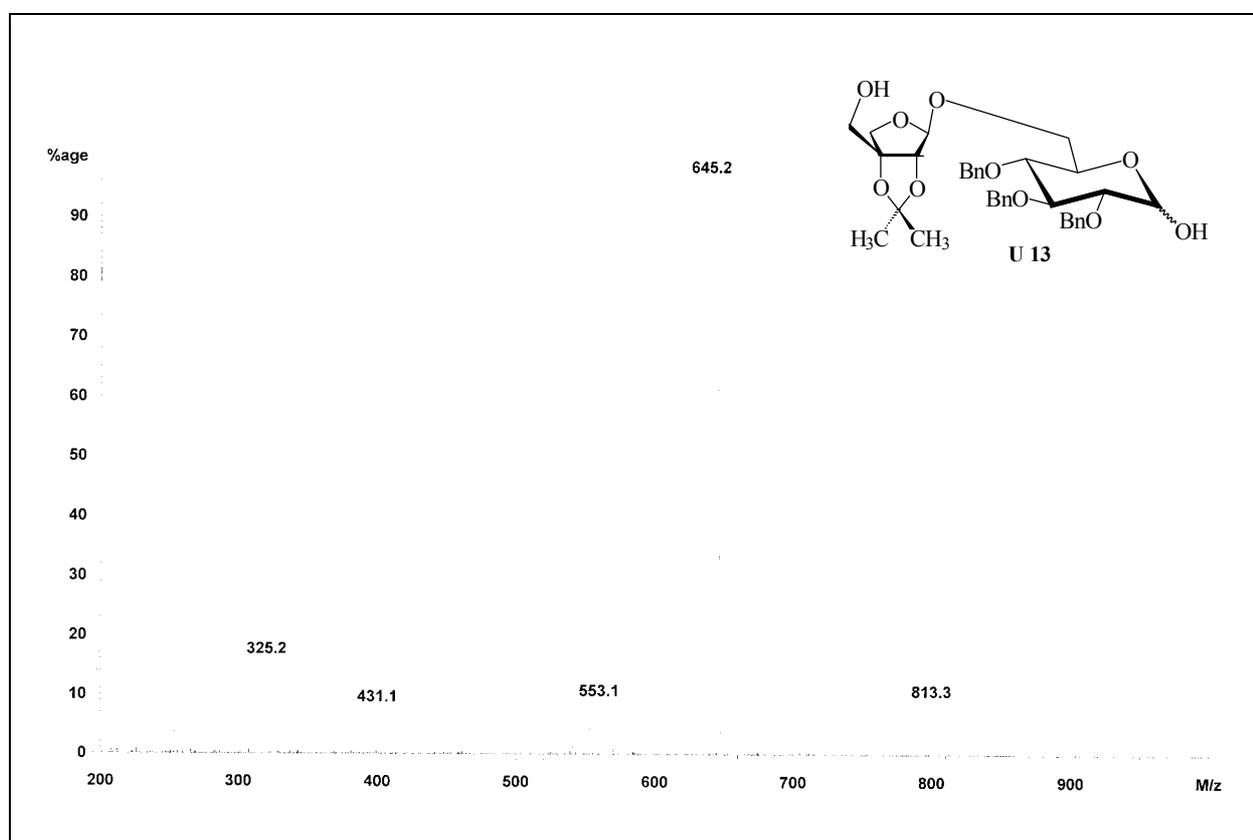


Abb. 82: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) des Anomerengemisches der Verbindung **U 13**

In der Verbindung **U 13** liegt die Glucoseeinheit als Anomerengemisch vor, wodurch speziell das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 83, S. 74) sehr unüberschaubar wird. Erkennbar ist aber das Fehlen der olefinischen Resonanzen des Allylethers **U 12** bei $\delta_{\text{H}} = 5.20, 5.33$ und 5.91 (Vergleichsdaten aus dem Spektrum der Verbindung **U 12**). Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 84, S. 74) ist ebenfalls das Fehlen der Resonanzen des Allylethers erkennbar und die Resonanzen der anomeren C-Atome der Glucose zeigen mit $\delta_{\text{C}} = 91,01(\alpha)$ und $97,35(\beta)$ die chemische

Verschiebung einer freien Lactolgruppe (Vergleichsdaten aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **C 8**: $\delta_{\text{C}} = 91,18(\alpha)$ und $97,35(\beta)$) (Tab. 6, S. 73).

6'-O-(2'',3''-O-Isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-D-glucopyranose (U 13)					
	C	δ_{C} [ppm]	H	δ_{H} [ppm]	M, J [Hz]
Glucose	1'	α : 91,01; β : 97,35	1' α	α : 5,18; β : 3,3 - 4,05	d, $J_{1\alpha,2} = 3,78$
	2', 3', 4'	88,28; 84,58; 84,50; 83,28; 81,65;	2', 3', 4'	3,3 - 4,05	m
	5'	81,59; 80,16; 77,75; 77,52; 75,73; 75,71; 75,68; 75,02; 75,00; 74,80; 74,06; 74,01; 73,95; 73,26; 69,93 *	5'	3,3 - 4,05	m
	6'	65,50; 65,28	6'a/b		m
Apiose	1''	106,30; 106,28	1'' β	4,85;	s
	2''	86,09; 86,07	2''	4,32; 4,35	s
	3''	91,90; 91,84		3,3 - 4,05	m
	4''	*	4''a/b		m
	5''	64,18; 64,09	5''a/b		m
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	*	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,54 - 4,98	m
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 138,56; 138,43; 138,31; 137,99; 137,85; 137,78	-	-	-
		127,66 - 128,52	OCH ₂ C ₆ H ₅	7,24 - 7,31	m
Isopropylidene	O ₂ C(CH ₃) ₂	113,31; 113,29	-	-	-
	O ₂ C(CH ₃) ₂	27,53; 27,51; 27,44; 27,30	O ₂ C(CH ₃) ₂	1,47; 1,38	s

Tab. 6: ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des Anomerengemisches der Verbindung **U 13** (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

* Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen

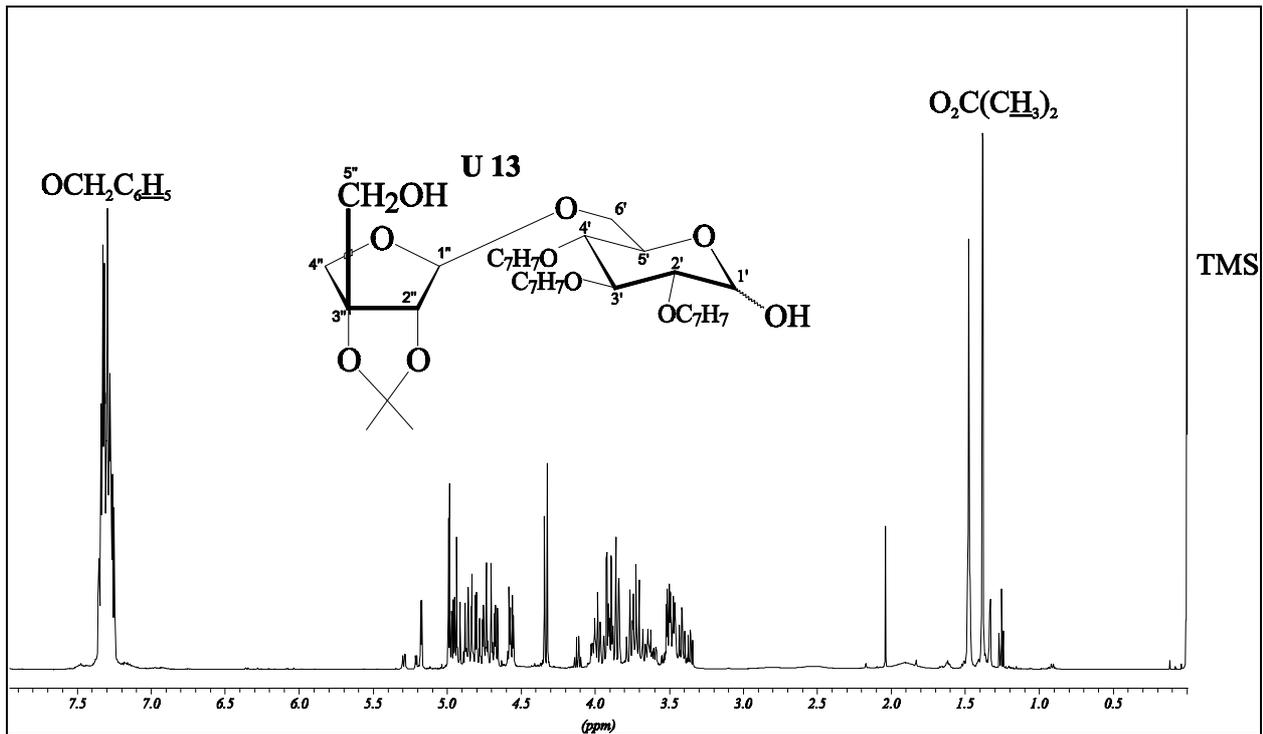


Abb. 83: ^1H -NMR-Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung **U 13** (500 MHz, CDCl_3)

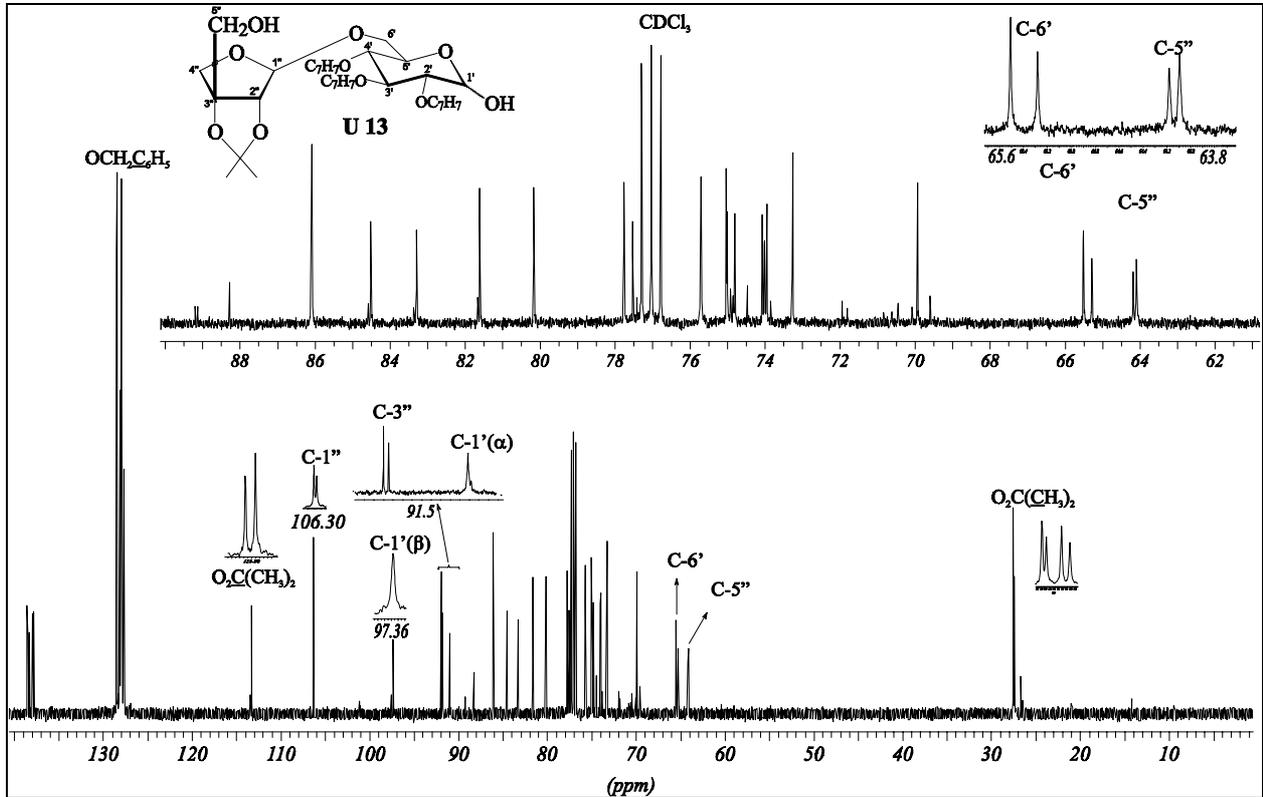


Abb. 84: ^{13}C -NMR-Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung **U 13** (125 MHz, CDCl_3)

2.2.2.2.4 Darstellung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethyl-esters (U 14)

Zur 1'-O-Alkylierung des anomeren Zentrums der Glucopyranose in Verbindung **U 13** standen verschiedene Methoden zur Auswahl. Da eine Alkylierung mittels der TCA-Methode eine Blockierung der primären 5''-OH-Gruppe der Apiose erforderlich gemacht hätte, sollte zunächst untersucht werden ob sich die gute Regio- und Stereoselektivität der Alkylierung eines β-O-Oxids mit Triflaten von der Apiose (2.2.2.2.1) auf die Glucose übertragen läßt. Obwohl nach der Literatur^[60,61] Natriumhydrid als Base verwendet wird, wurde nach den Erfahrungen bei der Alkylierung der Apiose (Kalium-*tert*-Butanolat, RT) eine Kaliumbase verwendet, da bei der 1-O-Alkylierung der Pyranosen der Einfluß der höheren Nucleophilie des β-Oxids größer ist als der Einfluß des Kations der Base auf die Struktur des Oxids.

Die Umsetzung des Disaccharides **U 13** mit Kalium-*tert*-Butanolat ergab das Oxid **U 13'**, welches mit dem Triflat des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylesters **U 11'** bei RT zu **U 14** abreagierte (Abb. 85). Die Reaktion verlief stereospezifisch. Die NMR-Spektren lassen nur das β-Anomer der Verbindung **U 14** erkennen (Abb. 88, S. 79). Da zur Kontrolle der Regioselektivität mit äquimolaren Mengen gearbeitet wurde, lag die Ausbeute der Reaktion nur bei ca. 50 %.

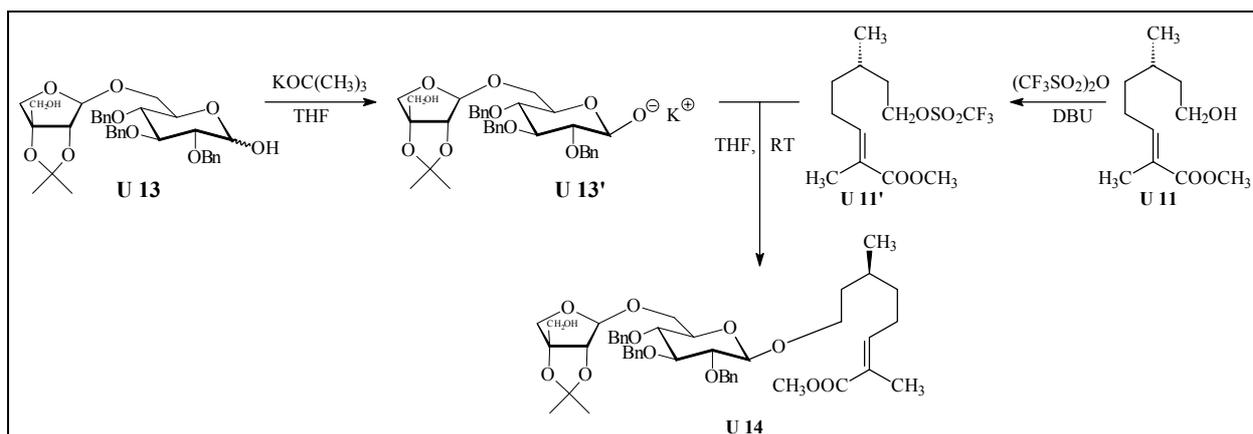


Abb. 85: Darstellung der Verbindung **U 14**

^[60] R.R Schmidt, *Angew. Chem.* **98**, 213-236 (1986).

^[61] R.R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *J. Carbohydr. Chem.* **3**, 67 (1984).

2.2.2.2.5 Charakterisierung des (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethylesters (U 14)

Die Struktur der Verbindung **U 14** wurde anhand von Massen-, IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 14** (Abb. 86, S. 76) zeigt das Ion mit der höchsten Masse $[M + Na]^+$ bei $m/z = 827,3$ (65 %). Das entspricht der Summenformel $C_{46}H_{60}O_{12}Na$. Der Basispeak des Massenspektrums bei $m/z = 173,1$ entspricht dem Kation der 2'',3''-O-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (**U 9**), einem Fragment der α-Spaltung.

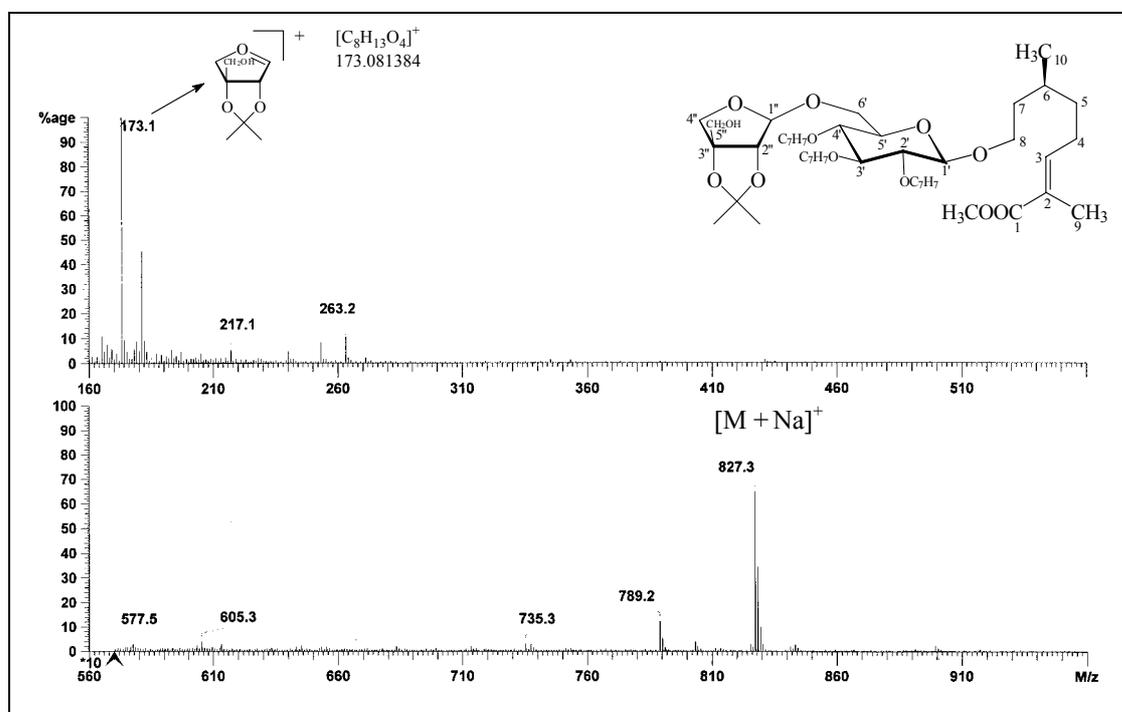


Abb. 86: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 14**

- Ein Vergleich der IR-Spektren der Verbindungen **U 14** (Abb. 87, S. 77) und **U 12** (Abb. 79, S. 69) läßt bei **U 14** lediglich die zusätzliche C=O-Valenzschwingung eines α,β-ungesättigten Carbonsäureesters bei 1710 cm^{-1} erkennen.

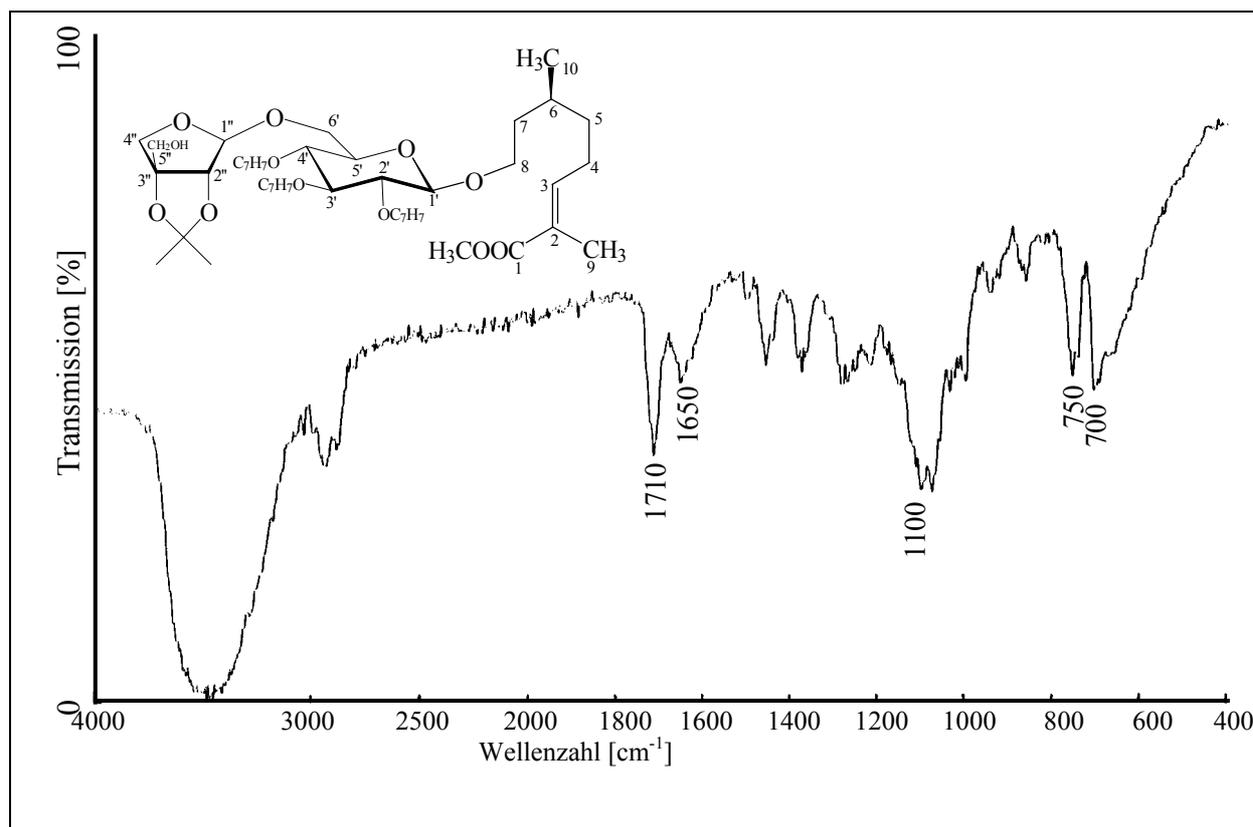


Abb. 87: IR-Spektrum (Film auf KBr) der Verbindung **U 14**

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen ausschließlich die Resonanzen des β -Glucosids. Die chemischen Verschiebungen sind mit denen der Ausgangsverbindungen **U 13** und **U 11** vergleichbar. Nur die durch die Glucosidierung direkt betroffenen Molekülteile weisen stärkere ^1H - bzw. ^{13}C -Verschiebungen auf.

- Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **U 14** (Abb. 88, S. 79) zeigt das anomere Proton ($\delta_{1'-\text{H}} = 4,36$) ein Duplett mit einer für β -Glucoside typischen Kopplungskonstante von $^3J_{\text{H}} = 7,56$ Hz. Die chemische Verschiebung ist mit $\delta_{\text{H}} = 4,36$ vergleichbar mit der chemischen Verschiebung des anomeren Protons des Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- β -D-glucosids (**U 4**; $\delta_{1'-\text{H}} = 4,42$). Die Resonanzen der Protonen 8a/b-H, die in der Ausgangsverbindung **U 11** eine ähnliche chemische Verschiebung ($\delta_{\text{H}} = 3,63$) zeigen, liegen nun bedingt durch die gehinderte Rotation deutlich getrennt bei $\delta_{\text{H}} = 3,55$ und $3,96$ (Tab. 7, S. 78).
- Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **U 14** (Abb. 89, S. 79) weist das anomere C-Atom der Glucose mit $\delta_{\text{C}} = 103,55$ eine ähnlich Verschiebung wie im Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- β -D-glucosid (**U 4**) ($\delta_{\text{C}} = 103,26$) auf. Die Resonanz des C-8 des Aglycons erfährt durch die Glucosidierung eine Tieffeldverschiebung um $7,22$ ppm von $\delta_{\text{C}} = 60,81$ (**U 11**) nach $\delta_{\text{C}} = 68,08$ (Tab. 7, S. 78).

(E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethylester (U 14)					
	C	δ _C [ppm]	H	δ _H [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	168,69	-	-	-
	2	~ 127 (liegt unter den Aromaten Signalen)	-	-	-
	3	142,62	3	6,73	m
	4	26,15; 35,83; 36,59*	4a/b, 5a/b, 6, 7a/b	2,16 (2 H); 1,73 (1H); 1,63 (1 H); 1,46 (2 H); 1,28 (1 H)	m
	5	*			m
	6	29,53			m
	7	*			m
	8	68,03	8a/b	3,55; 3,96	m; ddd, $J_{\text{gem.}} = 9,46$; $J_{8b,7a} = 7,25$; $J_{8b,7b} = 5,68$
	9	12,37	9	1,82	d, $J_{9,3} = 1,26$
	10	19,14	10	0,92	d, $J_{10,6} = 6,62$
OCH ₃	51,67	OCH ₃	3,70	s	
Glucose	1'	103,55	1'β	4,36	d, $J_{1',2'} = 7,56$
	2'	77,76; 82,39;	2'	3,38	dd, $J_{2',1'} = 7,56$; $J_{2',3'} = 9,45$
	3'	84,64	3'	3,45; 3,63	,,t'', $J \sim 9$
	4'		4'		,,t'', $J \sim 9$
	5'	74,25	5'	3,40	ddd, $J_{5',4'} \sim 9$; $J_{5',6'a} \sim 5$; $J_{5',6'b} \sim 1,5$;
	6'	65,32	6'a/b	3,56 / 3,88	ddd, $J_{\text{gem.}} = 11,03$; $J_{6\alpha,5'} \sim 5$; $J_{6'b,5'} \sim 1,5$
Apiose	1''	106,48	1''β	5,05	s
	2''	86,07	2''	4,31	s
	3''	92,11	-	-	-
	4''	74,83	4''a/b und 5''a/b	3,92; 4,85 3,76; 3,72	d, $J_{\text{gem.}} = 10,9$ d, $J_{\text{gem.}} = 9,60$
	5''	64,21			
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	73,96; 75,05; 75,70	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,56; 4,70; 4,78; 4,85; 4,91; 4,92	d, $J_{\text{gem.}} \sim 11$
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 137,96; 138,48; 138,52 127,42 – 128,50	-	-	-
Iso-propyliden	O ₂ C(CH ₃) ₂	113,32	-	-	-
	O ₂ C(CH ₃) ₂	27,55; 27,58	O ₂ C(CH ₃) ₂	1,40; 1,49	s

Tab. 7: ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung **U 14** (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

* Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen

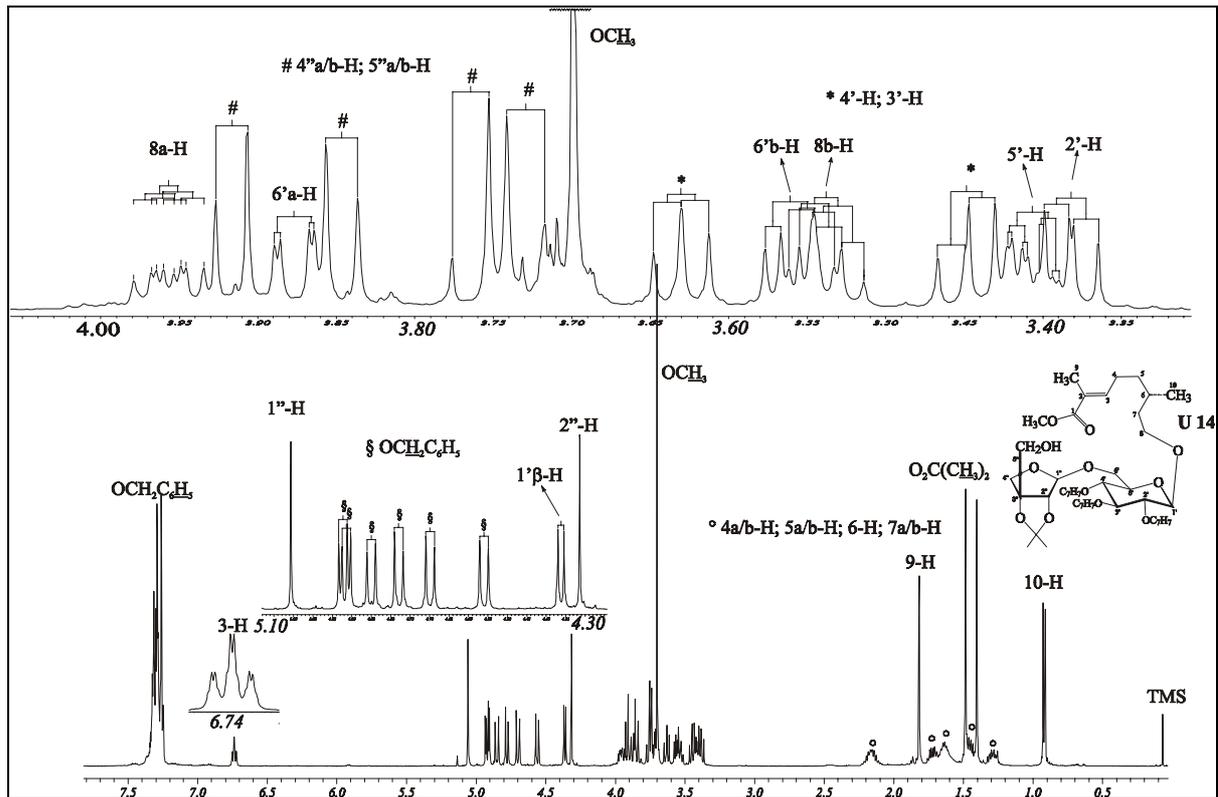


Abb. 88: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung U 14 (500 MHz, CDCl_3)

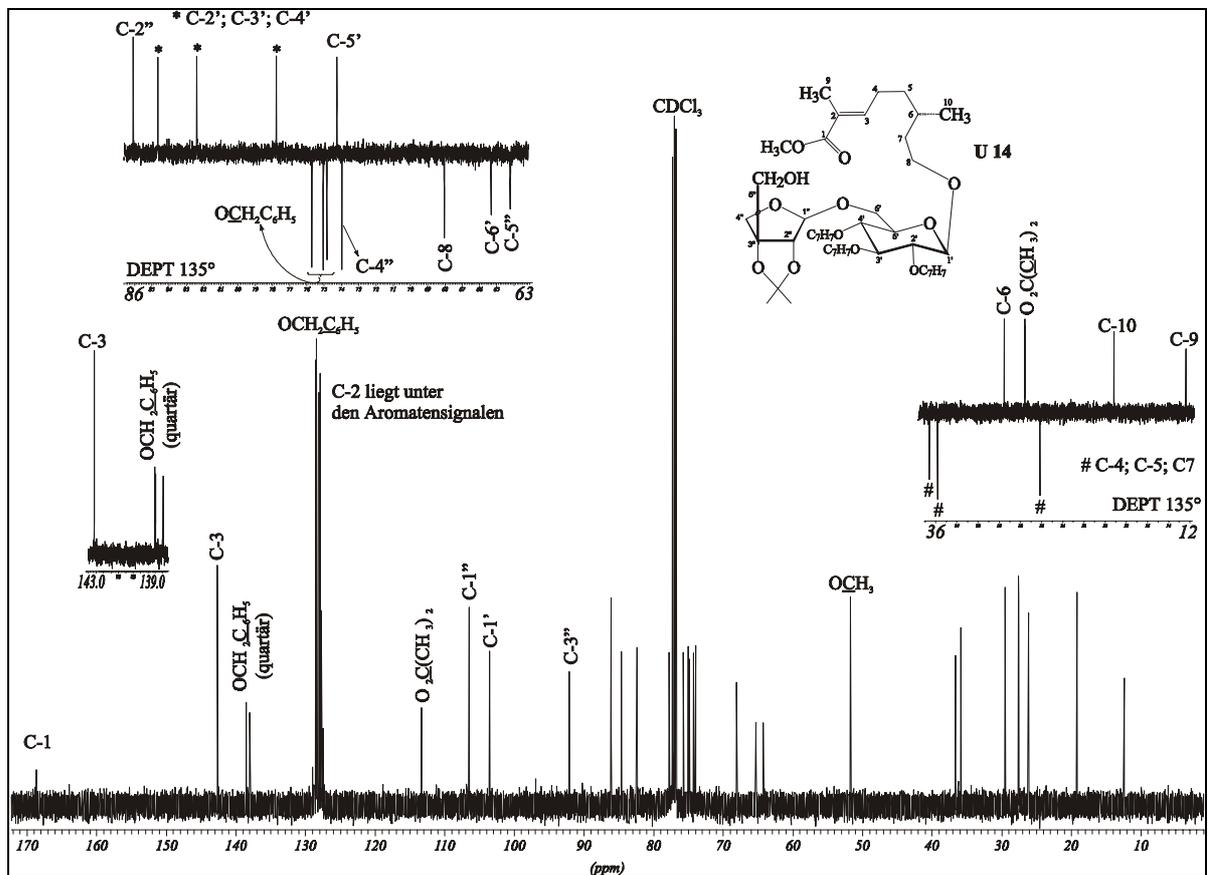


Abb. 89: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum und Ausschnitte aus dem DEPT 135°-Experiment der Verbindung U 14 (125 MHz, CDCl_3)

2.2.2.2.6 Darstellung der (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15) und Ringschluß zum 2',3',4'-Tri-O-benzyl-2'',3''-O-isopropyliden-urceolid (U 16)

Der Ringschluß setzt die Spaltung des Methylesters der Verbindung **U 14** voraus. Hierzu wurde **U 14** mit wässriger NaOH verseift und die Carbonsäure **U 15** in 70 %iger Ausbeute erhalten.

Die Carbonsäure **U 15** wurden mit CDI zum Carbonsäureimidazolid **U 15'** umgesetzt, welches dann unter Basenzugabe (DBU) intramelekular zu **U 16** veresterte. Diese Reaktion wurde bei geringer Substratkonzentration (5 mmol/l) durchgeführt, um intermolekulare Veresterungen zu unterdrücken (Abb. 90).

Die Veresterung über das Imidazolid verlief lediglich in 46 %iger Ausbeute.

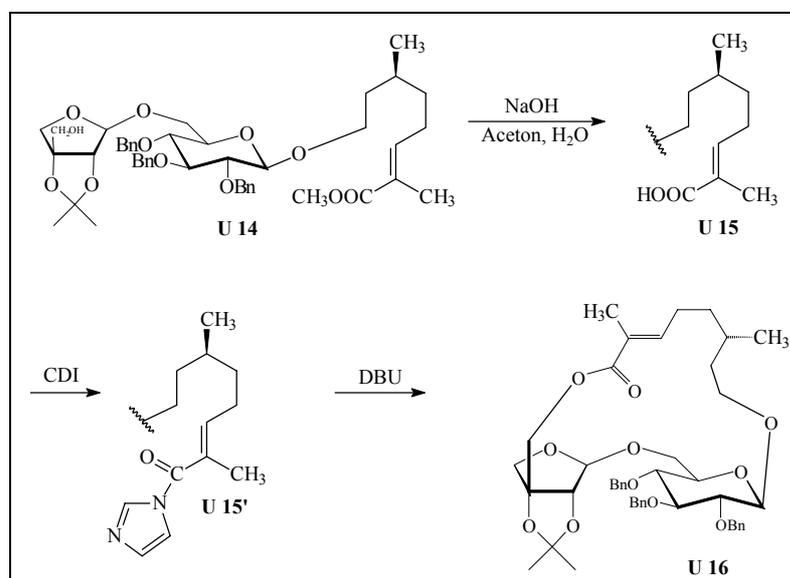


Abb. 90: Verseifung des Esters und Ringschluß

2.2.2.2.7 Charakterisierung der (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden-β-D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15)

Die Struktur der Verbindung **U 15** wurde anhand der Massen-, IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 15** (Abb. 91, S. 81) zeigt ein Ion mit der Masse $[M+^{23}\text{Na}]^+$ bei $m/z = 813.3$ (85 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{O}_{12}\text{Na}$. Der Basispeak des Massenspektrums bei $m/z = 173.0$ entspricht dem Kation der 2'',3''-O-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (**U 9**), dem Fragment einer α-Spaltung.

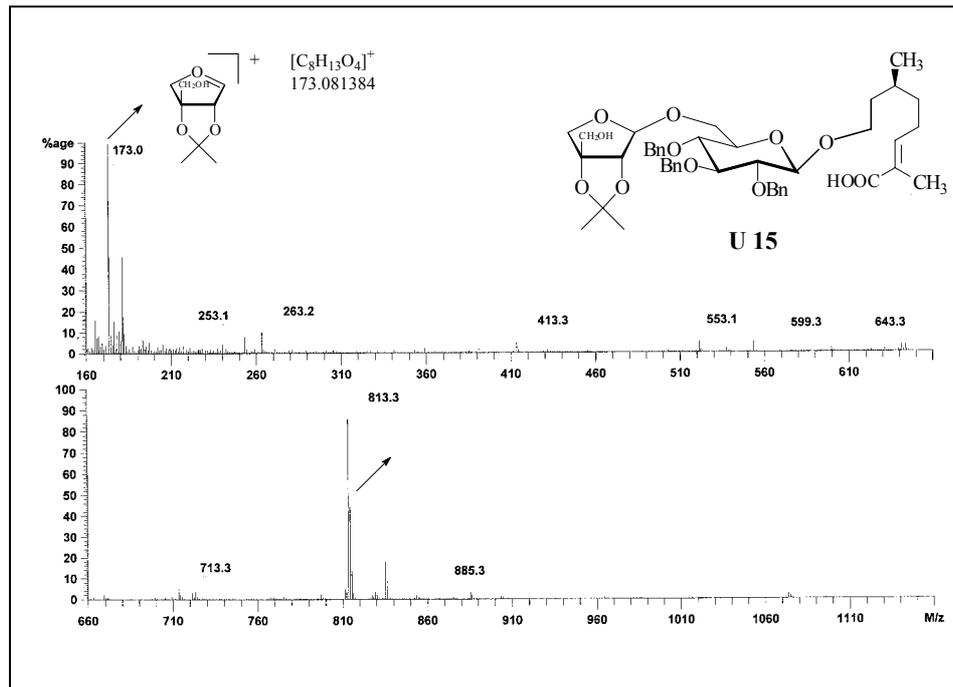


Abb. 91: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 15**

- Vergleicht man die IR-Spektren der Verbindungen **U 14** (Abb. 87, S. 77) und **U 15** (Abb. 92, S. 81) so liegt der wesentliche Unterschied in den intensiven und stark verbreiterten OH-Valenzschwingungen des „Säurebauchs“ ($3500 - 2000 \text{ cm}^{-1}$) der Verbindung **U 15**. Außerdem erscheint die C=O Valenzschwingung α,β -ungesättigter Carbonsäuren und die zugehörige C=C Valenzschwingung bei kleineren Wellenzahlen (1690 cm^{-1} , 1640 cm^{-1}) als die entsprechenden Banden des Esters **U 14**.

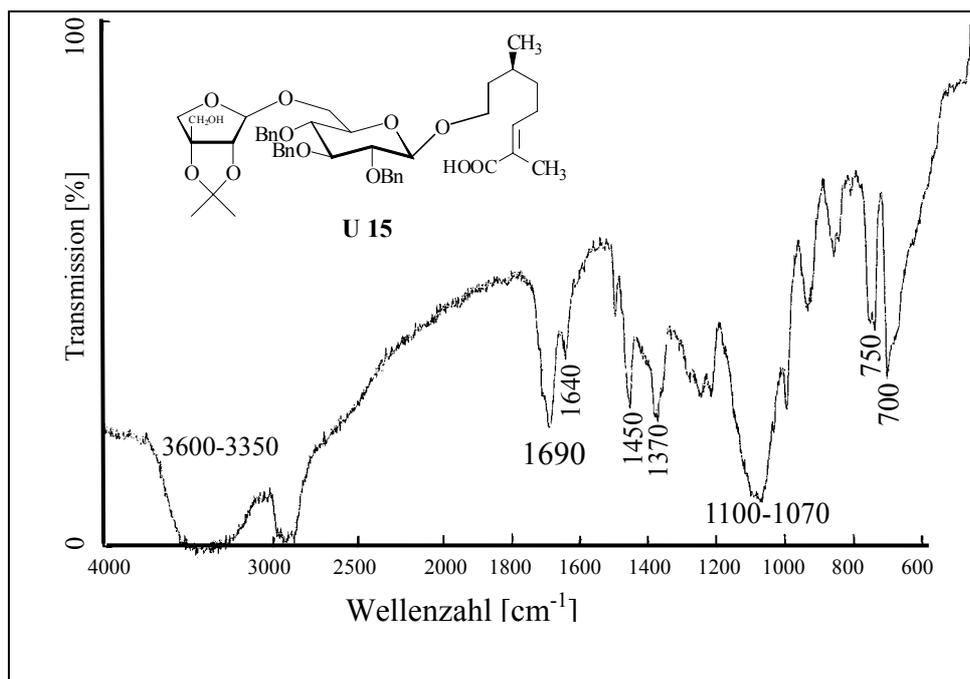


Abb. 92: IR-Spektrum (Film auf KBr) der Verbindung **U 15**

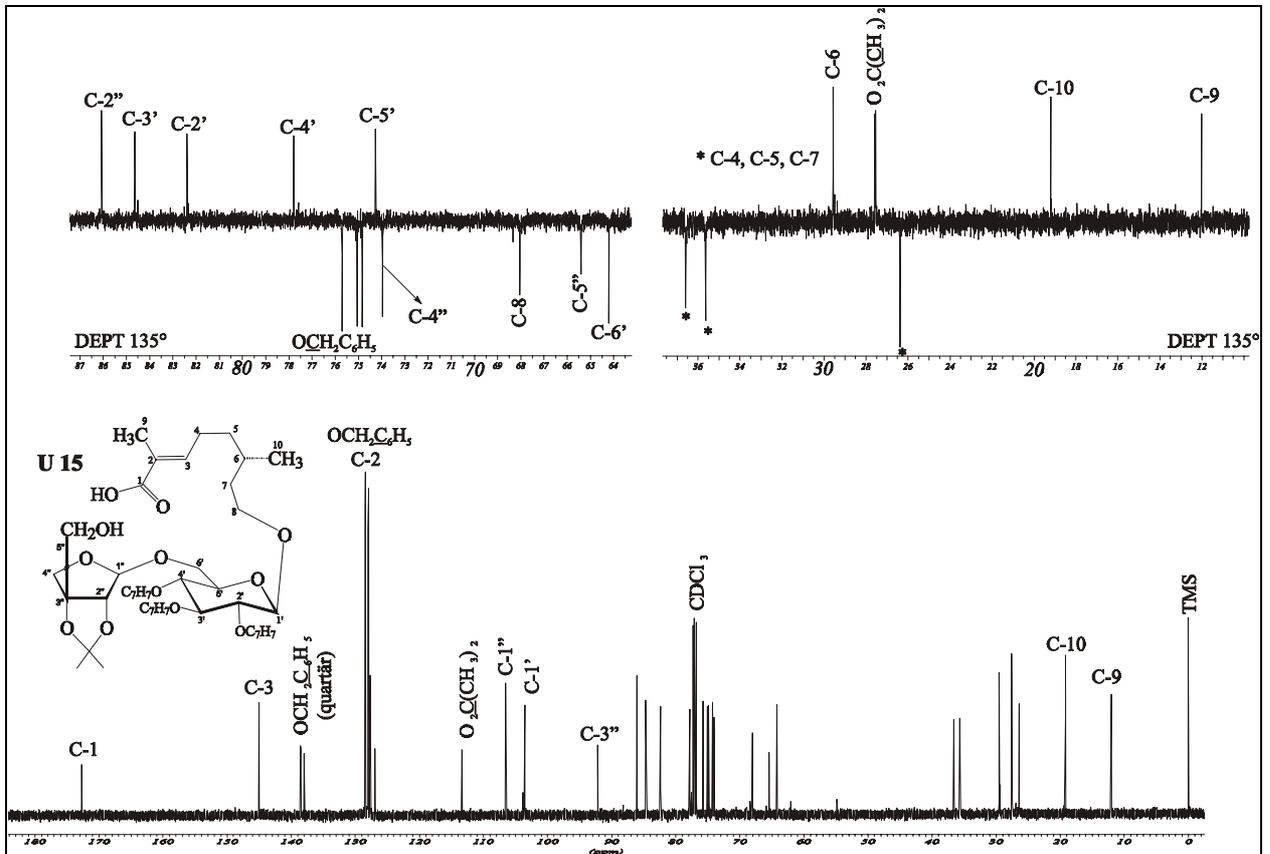
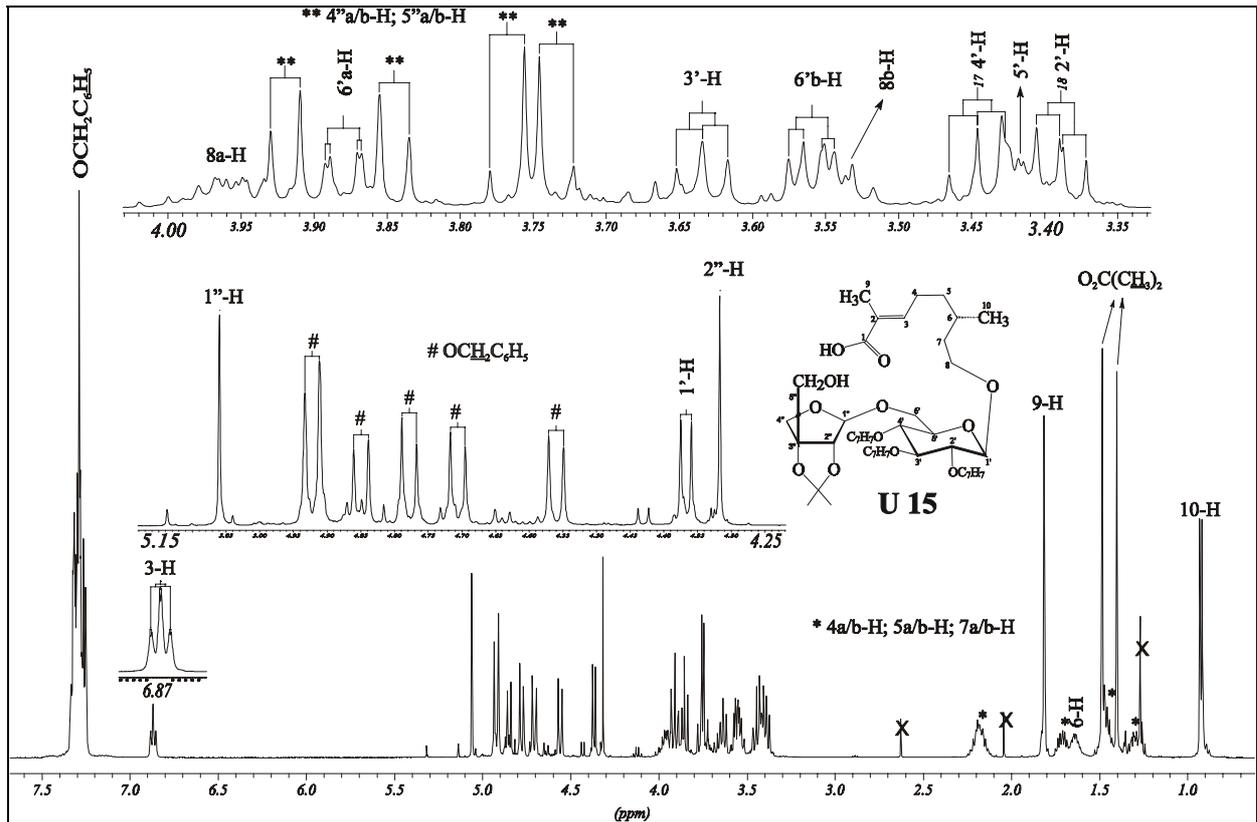
- Die NMR-Spektren der Verbindung **U 15** sind den NMR-Spektren der Verbindung **U 14** sehr ähnlich. Im Vergleich zu **U 14** fehlt hier jedoch das Signal der Methoxygruppe des Esters im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 93, S. 83) und das dazugehörige Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 94, S. 83). Die chemische Verschiebung des Carbonyl-C-1 von 168,69 ppm (Ester) nach 172,67 ppm kennzeichnet das Vorliegen der freien Säure (Tab. 8).

(E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15)					
	C	δ_{C} [ppm]	H	δ_{H} [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	172,67	-	-	-
	2	~ 127 §	-	-	-
	3	145,03	3	6,87	m
	4	26,37; 35,63; 36,59*	4°/b	1,29 (2 H); 1,46 (1 H); 1,71(1 H); 2,18 (2 H)	m
	5	*	5a/b	1,29 (2 H); 1,46 (1 H); 1,71(1 H); 2,18 (2 H)	m
	6	29,55	6	1,64 (1 H)	m
	7	*	7a/b	1,29 (2 H); 1,46 (1 H); 1,71(1 H); 2,18 (2 H)	m
	8	68,03	8a/b	3,54; 3,96	m
	9	12,01	9	1,81	s
	10	19,20	10	0,92	d, $J_{10,6} = 6,51$
Glucose	1'	103,54	1'β	4,37	d, $J_{1',2'} = 7,89$
	2'	82,38	2'	3,39	dd; $J_{2',1'} = 7,89$; $J_{2',3'} = 9,06$
	3'	84,63	3'	3,64	„t“; $J = 8,87$
	4'	74,26;	4'	3,445	„t“; $J = 8,84$
	5'	77,78	5'	3,41	m
6'	65,40	6'a/b	3,56 / 3,88	ddd, $J_{\text{gem.}} = 11,04$; $J_{6a,5} = 4,92$; $J_{6b,5} = 1,77$	
Apiose	1''	106,53	1''β	5,06	s
	2''	86,06	2''	4,32	s
	3''	92,13	-	-	-
	4''	73,95	4''a/b	3,77; 3,73; 3,92; 3,85	d, $J_{\text{gem.}} = 10,05$
	5''	64,19	5''a/b	3,92; 3,85	d, $J_{\text{gem.}} = 11,83$
Benzyl	OCH ₂ C ₆ H ₅	73,69; 75,05; 74,83	OCH ₂ C ₆ H ₅	4,55 / 4,85; 4,70 / 4,92; 4,78 / 4,92	d, $J_{\text{gem.}} = 10,04$; d, $J_{\text{gem.}} = 11,04$; d, $J_{\text{gem.}} = 10,04$
	OCH ₂ C ₆ H ₅	q: 137,96; 138,48; 138,52	-	-	-
	OCH ₂ C ₆ H ₅	126,91 – 128,50	OCH ₂ C ₆ H ₅	7,24 – 7,34	m
Iso-propyliden	O ₂ C(CH ₃) ₂	113,35	-	-	-
	O ₂ C(CH ₃) ₂	27,54; 27,5 7	O ₂ C(CH ₃) ₂	1,40; 1,48	s

Tab. 8: ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **U 15** (500 bzw. 125 MHz, CDCl_3)

§ Dieses Signal liegt unter den Aromaten Signalen.

* Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen



2.2.2.2.8 Charakterisierung des 2',3',4'-Tri-O-benzyl-2'',3''-O-isopropyliden-urceolids (U 16)

Die Struktur der Verbindung **U 16** wurde anhand der Massen-, IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 16** (Abb. 95, S. 84) zeigt das Ion mit der höchsten Masse $[\text{M}+^{23}\text{Na}]^+$ bei $m/z = 795.2$ (30 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{O}_{11}\text{Na}$. Die Differenz von 18 Masseneinheiten gegenüber dem Peak $[\text{M}+^{23}\text{Na}]^+$ der Verbindung **U 15** zeigt den Verlust eines Moleküls Wasser hervorgerufen durch die interne Veresterung an. Der Basispeak des Massenspektrums liegt bei $m/z = 181.1$.

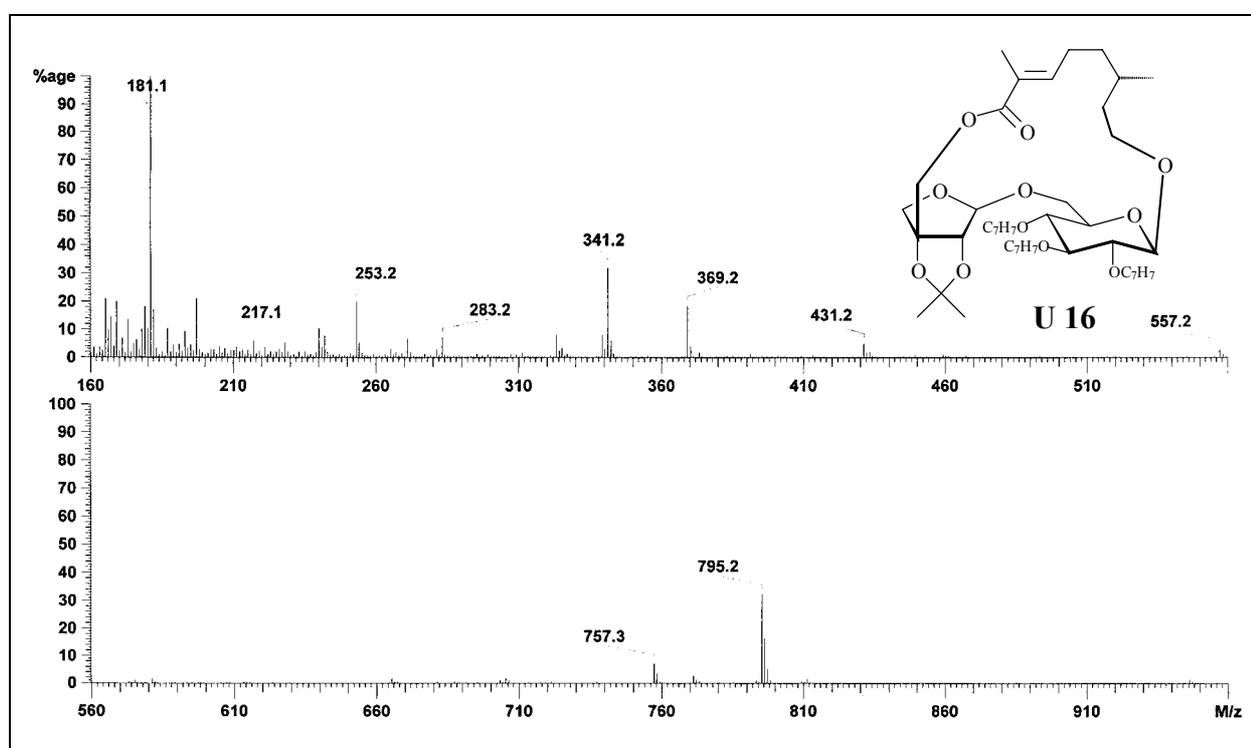


Abb. 95: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung **U 16**

- Das Fehlen des Säurebauchs und der OH-Valenzen über 3000 cm^{-1} , sowie die Bande eines α,β -ungesättigten Carbonsäureesters bei 1710 cm^{-1} im IR-Spektrum der Verbindung **U 16** (Abb. 96, S. 85) belegen den Ringschluß. Bis auf schwächer ausgeprägte Aromaten-CH-Valenzschwingungen bei 3100 cm^{-1} und die fehlenden CH out-of-plane-Schwingungen der Benzylether bei 750 und 700 cm^{-1} entspricht die Lage der übrigen Schwingungen denen der Verbindung **U 14** (Abb. 87, S. 77).

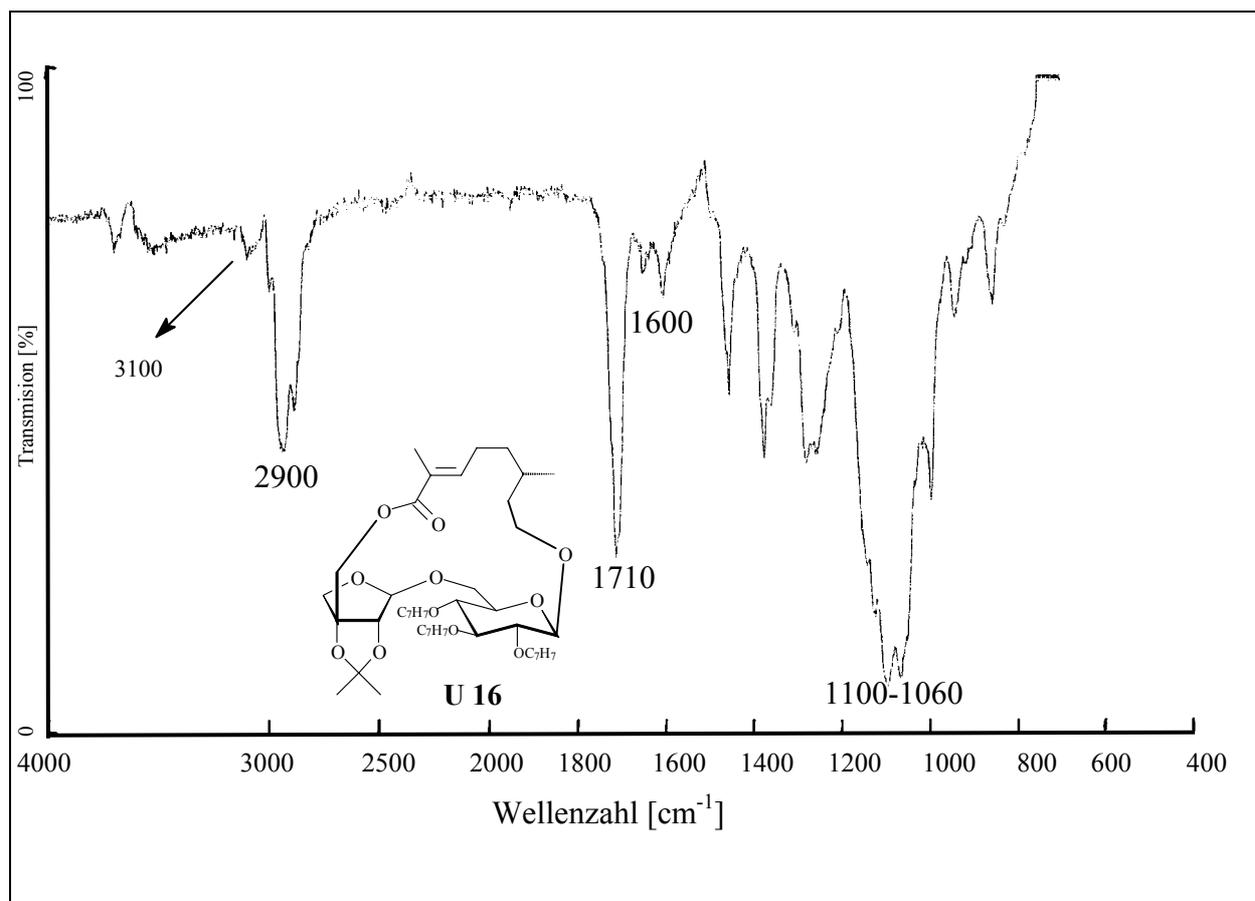


Abb. 96: IR-Spektrum (in CHCl_3 , $c = \sim 0,9\%$) der Verbindung **U 16**

- Bedingt durch die intramolekulare Acylierung zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **U 16** (Abb. 97, S. 87) gegenüber dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **U 15** (Abb. 93, S. 83) einige Differenzen. Am deutlichsten ist die Tieffeldverschiebung der Resonanzen der Protonen 5''-H der Apiose um ca. 0,5 ppm nach $\delta_{\text{H}} = 4,295$ und 4,36. Die Resonanzen der Protonen 4''-H erfahren eine geringe Tieffeldverschiebung um 0,2 ppm auf $\delta_{\text{H}} = 3,97$ und 4,17, wohingegen einige Protonenresonanzen des Aglycons eine leichte Hochfeldverschiebung erfahren (Tab. 9, S. 86).
- Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **U 16** (Abb. 98, S. 87) zeigt trotz der intramolekularen Veresterung nur wenige Veränderungen gegenüber dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **U 15** (Abb. 94, S. 83). Die Carbonylresonanz (C-1) wird um 4,82 ppm nach $\delta_{\text{C}} = 167,55$ hochfeldverschoben und zeigt damit eine vergleichbare Verschiebung wie im Methyl ester **U 11** ($\delta_{\text{C-1}} = 168,7$), wohingegen die Resonanz des C-5'' des Esters gegenüber der freien Alkoholfunktion um 1,86 ppm nach $\delta_{\text{C}} = 66,05$ tieffeldverschoben wird (Tab. 9, S. 86).

2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-2'',3''- <i>O</i> -isopropyliden-urceolid (U 16)					
	C	δ_C [ppm]	H	δ_H [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	167,55	-	-	-
	2	~ 127 §	-	-	-
	3	144,15	3	6,73	m
	4	26,36; 33,81; 35,88*	4°/b	0,89; 1,32; ~1,5; 2,25	m
	5	*	5a/b		m
	6	28,04	6		m
	7	*	7a/b		m
	8	66,91	8a/b	3,48; 3,88	m
	9	12,44	9	1,85	s
	10	21,16	10	0,92	d, $J_{10,6} = 6,30$
Glucose	1'	103,12	1'β	4,34	d, $J_{1',2'} = 7,57$
	2'	82,41;	2'	3,32	dd, $J_{2',1'} = 7,57$; $J_{2',3'} = 9,14$;
	3'	84,61	3'	3,51	„t“, $J_{3',4'} \sim 9$; $J_{3',2'} \sim 9$
	4'	77,44;	4'	3,615	„t“, $J_{4',3'} \sim 9$; $J_{4',5'} \sim 9$
	5'	73,75	5'	3,37	ddd, $J_{5',4'} \sim 9$; $J_{5',6a'} = 4,41$; $J_{5',6b'} = 1,89$
	6'	65,04	6'a/b	3,57 / 3,95	ddd, $J_{\text{gem.}} = 10,72$; $J_{6a',5'} = 4,41$; $J_{6b',5'} = 1,89$
Apiose	1''	106,91	1''β	4,98	s
	2''	87,14	2''	4,36	s
	3''	90,05	-	-	-
	4''	73,37	4''a/b	3,97; 4,17	d, $J_{\text{gem.}} = 9,78$
	5''	66,05	5''a/b	4,295; 4,36	d, $J_{\text{gem.}} = 11,35$
Benzyl	<u>O</u> CH ₂ C ₆ H ₅	74,90; 75,09; 75,59	<u>O</u> CH ₂ C ₆ H ₅	4,57 / 4,85; 4,77 / 4,86 4,93 / 4,68	d, $J_{\text{gem.}} = 10,72$; d, $J_{\text{gem.}} = 11,04$; d, $J_{\text{gem.}} = 11,04$
	<u>O</u> CH ₂ <u>C</u> ₆ H ₅	q: 138,06; 138,51; 138,64	-	-	-
		127,83 – 128,46	<u>O</u> CH ₂ C <u>H</u> ₅	7,24 – 7,34	m
Iso-propyli- den	O _{2<u>C</u>(CH₃)₂}	113,81	-	-	-
	O ₂ C(<u>C</u> H ₃) ₂	27,46; 27,42	O ₂ C(CH ₃) ₂	1,40; 1,48	s

Tab. 9: ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung U 16 (500 bzw. 125 MHz, CDCl₃)

Die Zuordnung der Signale erfolgte durch den Vergleich mit zweidimensionalen NMR-Experimenten.

§ Dieses Signal liegt unter den Aromaten Signalen.

* Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen

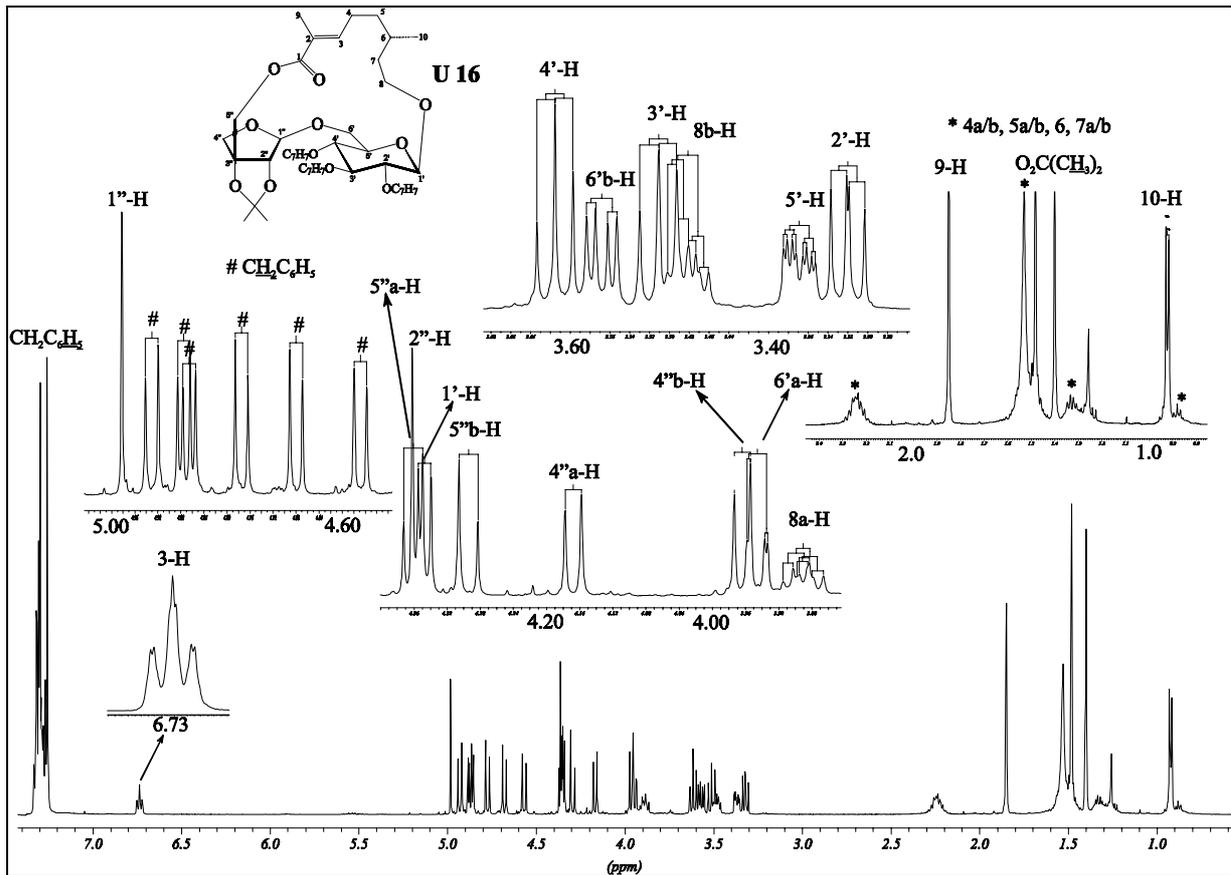


Abb. 97: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung U 16 (500 MHz, CDCl_3)

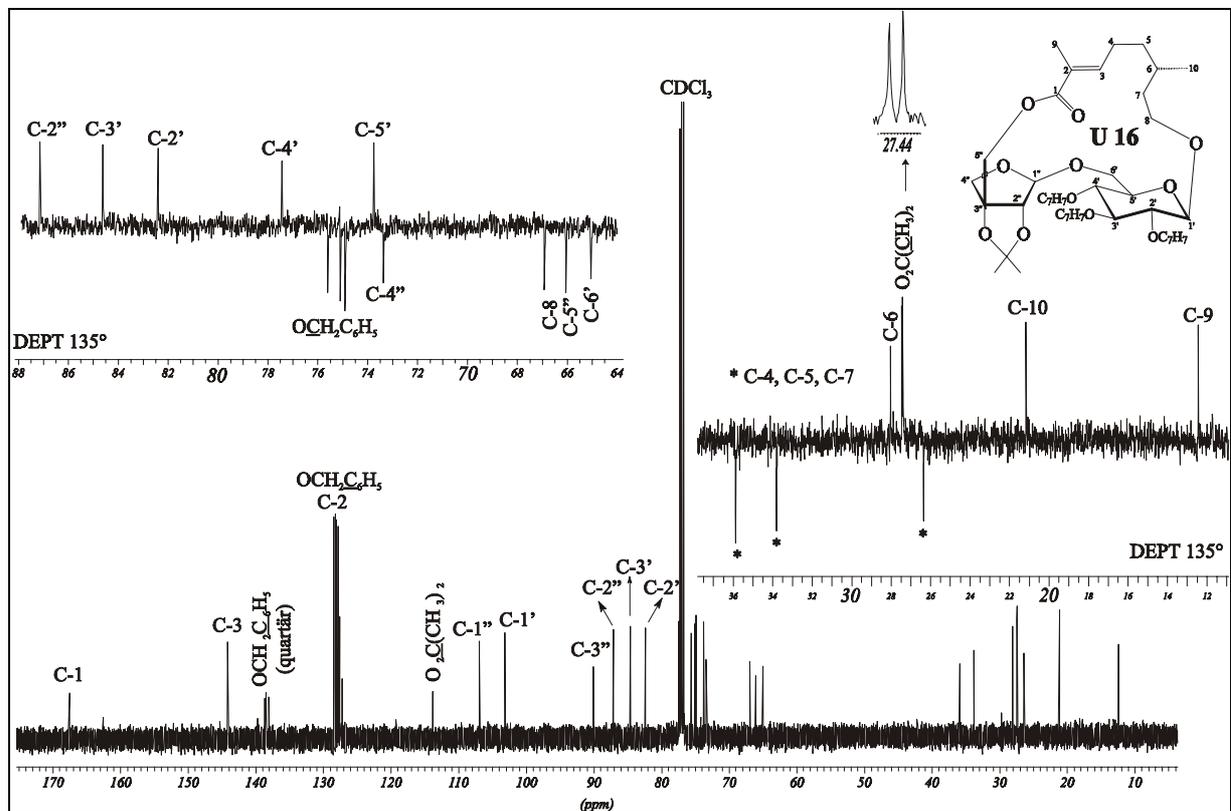


Abb. 98: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitte aus dem DEPT 135° -Experiment der Verbindung U 16 (125 MHz, CDCl_3)

2.2.2.2.9 Hydrogenolyse der Benzylether zur Darstellung des 2'',3''-*O*-Isopropyliden-urceolids (U 17)

Zur Darstellung des 2'',3''-*O*-Isopropyliden-urceolids (U 17) wurden analog der Darstellung des Cunilosids (C 14) die Benzylether durch Transferhydrogenolyse abgespalten.

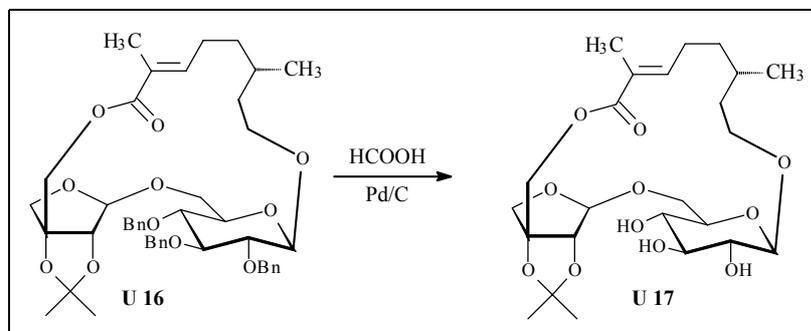


Abb. 99: Hydrogenolyse der Benzylether zur Darstellung des 2'',3''-*O*-Isopropyliden-urceolids (U 17)

Verbindung U 16 wurde, gelöst in Methanol, mit Ameisensäure und Pd/C (10%) als Katalysator in der Siedehitze umgesetzt. Die Verbindung U 17 wurde in 46 %iger Ausbeute als weißer Feststoff gewonnen (Abb. 99).

2.2.2.2.10 Charakterisierung des 2'',3''-*O*-Isopropyliden-urceolids (U 17)

Die Struktur der Verbindung U 17 wurde anhand der Massen-, IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren belegt.

- Das Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung U 17 (Abb. 100, S. 89) zeigt das Ion mit der Masse $[M+^{23}\text{Na}]^+$ als Basispeak bei $m/z = 525.2$ (100 %). Das entspricht der Summenformel $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_{11}\text{Na}$.
- Das IR-Spektrum der Verbindung U 17 (Abb. 101, S. 89) ist dem IR-Spektrum der Verbindung U 16 (Abb. 96, S. 85) sehr ähnlich. Die Abspaltung der Benzylether wird durch OH-Valenzen zwischen 3600 und 3350 cm^{-1} belegt.

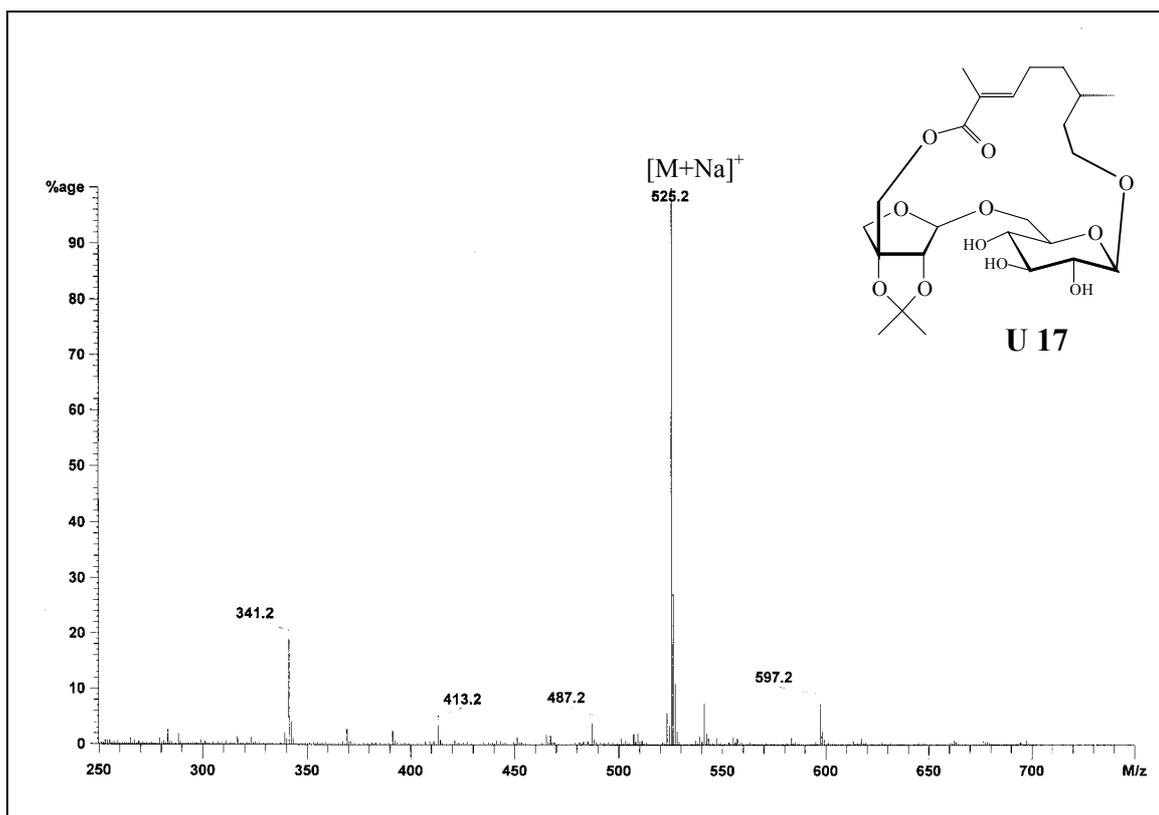
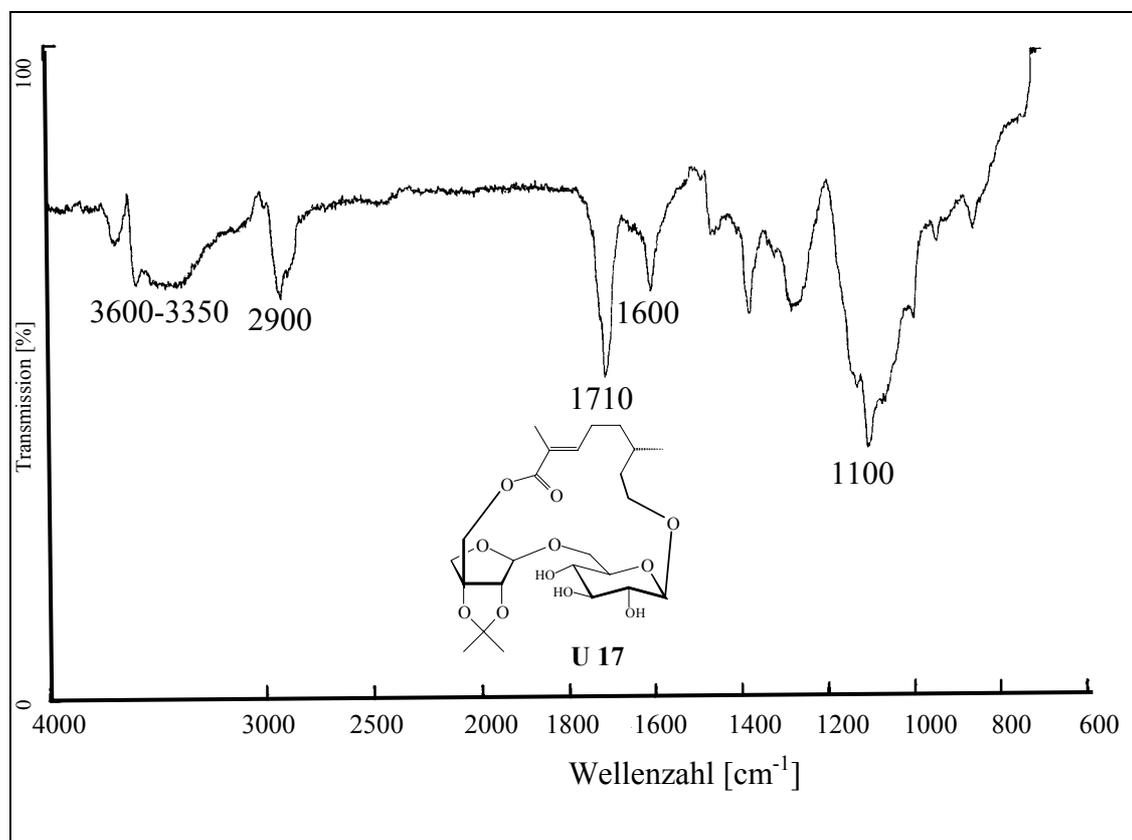


Abb. 100: Massenspektrum ((+)-FAB + NaOAc) der Verbindung U 17

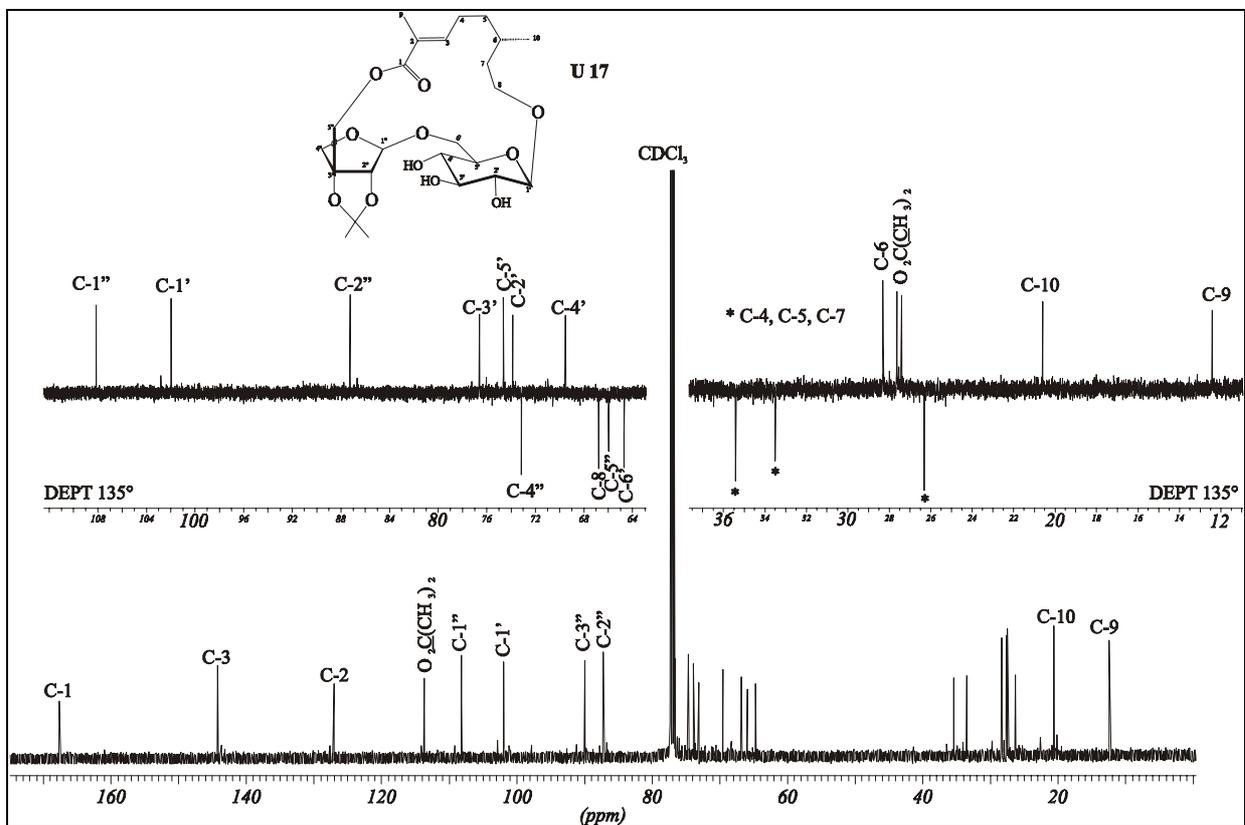
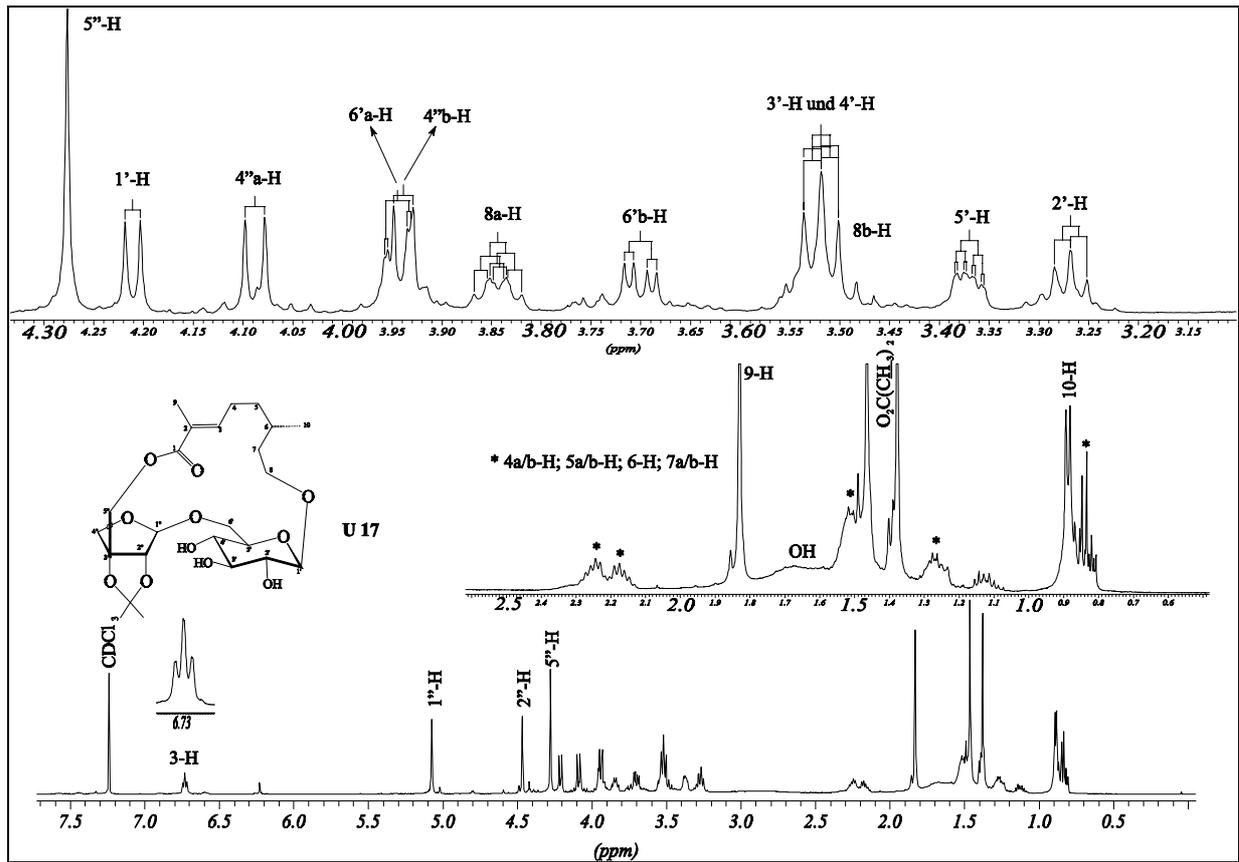
Abb. 101: IR-Spektrum (in Lösung: $CHCl_3$) der Verbindung U 17

- Die NMR-Spektren der Verbindung **U 17** (Abb. 102, S. 91 und Abb. 103, S. 91) belegen die Abspaltung der Benzylether durch das Fehlen der aromatischen und aliphatischen Benzyletheresonanzen. Darüber hinaus zeigt sich die Debenzylierung im ^{13}C -NMR-Spektrum durch einen Hochfeldshift der Glucoseresonanzen C-2', C-3' und C-4'. Im ^1H -NMR-Spektrum treten die 5'-Methylenprotonen D-Apiose infolge der veränderten räumlichen Umgebung als Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 4.27$ in Resonanz.

2'',3''-O-Isopropyliden-urceolid (U 17)					
	C	δ_{C} [ppm]	H	δ_{H} [ppm]	M, J [Hz]
Aglycon	1	167,55	-	-	-
	2	127,03	-	-	-
	3	144,21	3	6,73	m
	4	26,30; 33,49; 35,40*	4a/b	0,82; 0,83; 1,13; 1,27; 1,52; 2,17; 2,24	m
	5	*	5a/b		m
	6	28,29	6		m
	7	*	7a/b		m
	8	66,76	8a/b	3,51; 3,84	m
	9	12,41	9	1,83	s
	10	20,60	10	0,88	d, $J_{10,6} = 8,81$
Glucose	1'	101,95	1' β	4,21	d, $J_{1',2'} = 7,67$
	2'	73,81	2'	3,27	„t“, $J \sim 8$
	3'	76,59; 69,53	3'	3,51; 3,51	„t“, $J = 8,68$
	4'		4'		
	5'	74,64	5'	3,37	ddd, $J_{5',4'} \sim 9$; $J_{5',6'a} = 4,64$; $J_{5',6'b} = 3,02$
	6'	66,02	6'a/b	3,70 / 3,94	dd, $J_{\text{gem.}} = 11,50$; $J_{6'a,5'} = 4,64$; $J_{6'b,5'} = 3,02$
Apiose	1''	108,14	1'' β	5,07	s
	2''	87,23	2''	4,47	s
	3''	89,92	-	-	-
	4''	73,13	4''a/b	3,94; 4,08	d, $J_{\text{gem.}} = 9,89$
	5''	64,64	5''a/b	4,27	s
Isopro- pyl- iden	O ₂ C(CH ₃) ₂	113,68	-	-	-
	O ₂ C(CH ₃) ₂	27,41; 27,62	O ₂ C(CH ₃) ₂	1,38; 1,47	s

Tab. 10: ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des 2'',3''-O-Isopropyliden-urceolids (**U 17**) (500 bzw. 125 MHz, CDCl_3)

* Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen



2.2.2.2.11 Versuche zur Spaltung der Isopropylidengruppe der Verbindung U 17

Die meisten in der Literatur^[62] beschriebenen Verfahren zur Spaltung von Acetalen und Ketalen verwenden in Umkehrung ihrer Darstellung je nach Stabilität mehr oder weniger konzentrierte Säuren (z.B. Schwefelsäure oder Ameisensäure). Eine Spaltung anderer säureempfindlicher Bindungen ist daher unvermeidbar. Einige wenige Verfahren wurden zur gezielten Acetalspaltung entwickelt und sollten zur Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe des 2“,3“-*O*-Isopropyliden-Urceolids (**U 17**) untersucht werden. Die besondere Problematik besteht darin eine Methode auszuwählen, welche die glycosidischen Bindungen intakt läßt.

Folgende Verfahren wurden angewendet:

- Die Spaltung von Acetal- u. Ketalschutzgruppen mittels an Kieselgel adsorbiertem Eisen(III)-chlorid^[63]. Es handelt sich um ein Verfahren, welches speziell zur selektiven Schutzgruppenspaltung in komplexen Molekülen mit anderen säurelabilen Funktionen, wie z.B. Trityl- oder *tert*-Butyldimethylsilylether, entwickelt wurde. Mit diesem Verfahren, das bereits erfolgreich bei verschiedenen Sacchariden (Abb. 104) angewendet wurde, und sich durch leichte Handhabung und Aufarbeitung auszeichnet, konnte jedoch bei 2“,3“-*O*-Isopropyliden-Urceolid (**U 17**) selbst nach zweitägiger Reaktionsdauer keine Umsetzung festgestellt werden.

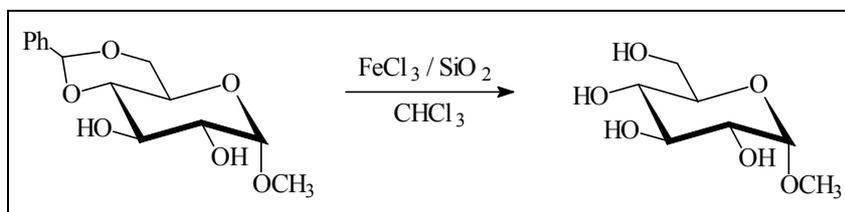


Abb. 104: Acetalspaltung mit FeCl₃ (adsorbiert auf Kieselgel)

- Die Spaltung mit katalytischen Mengen eines Palladium(II)-Salzes in Gegenwart von Acetonitril bzw. Aceton^[64] (Abb. 105, S. 93) ist eine andere Möglichkeit der Acetalspaltung in Gegenwart von säurelabilen Bindungen. Bei der Umsetzung von Verbindung **U 17** nach diesem Verfahren konnte jedoch ebenfalls keine Spaltung der Isopropylidengruppe beobachtet werden.

[62] T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981.

[63] K.S. Kim, Y.H. Song, B.H. Lee, C.S. Hahn, *J. Org. Chem.* **51**, 404-407 (1986).

[64] B.H. Lipshutz, D. Pollart, J. Montforte, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **26** (6), 705-708 (1985).

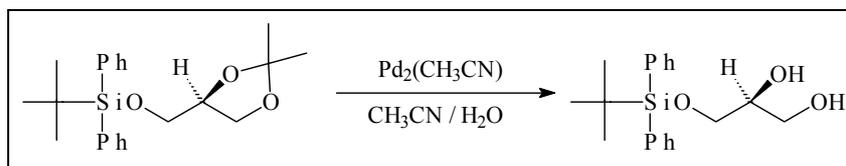


Abb. 105: Acetalspaltung mit Pd(II)-Salzen und Acetonitril

- Die Umsetzung speziell von Saccharid- und Disaccharidacetalen mit 0,5 – 1 %igen methanolischen Iodlösungen (Abb. 106) wird als weitere Möglichkeit der selektiven Acetalspaltung unter Erhaltung der glycosidischen Bindungen beschrieben^[65]. Es wird ausgeführt, daß diese Reaktion die glycosidischen Bindungen nicht angreift. Bei der Umsetzung der Verbindung **U 17** mit methanolischer Iodlösung ließ sich jedoch auch hier dc keine Umsetzung detektieren.

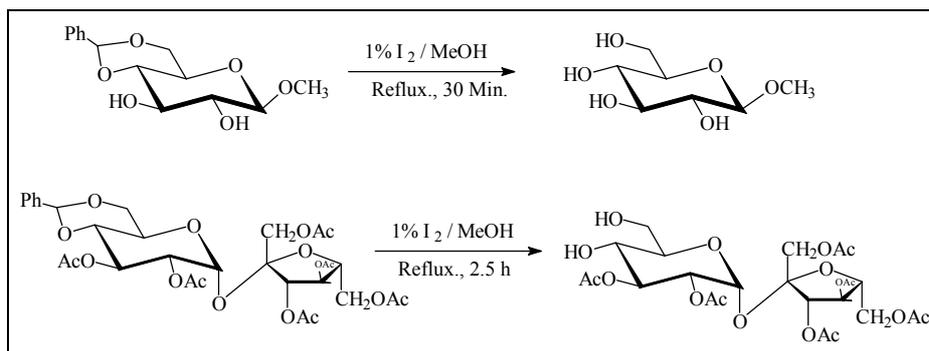


Abb. 106: Acetalspaltung mit Iod in Methanol

Da die Menge an zu Verfügung stehendem Isopropylidenurceolid (**U 17**) begrenzt war und keine weitere Substanz zur Verfügung stand, mußte die Synthesesequenz vorläufig mit dem Urceoliderivat **U 17** abgeschlossen werden.

2.2.3 Syntheseausblick

Um die Synthese des Urceolids (**U 18**) vollständig ausführen zu können, muß die Isopropylidengruppe gegen ein Schutzgruppe ausgetauscht werden, welche die selektive Abspaltung am Ende erleichtert. Dieser Austausch muß vor der Knüpfung der glycosidischen Bindungen erfolgen. Der Erhalt der D-erythro-Konfiguration am C-3“ der D-Apio-D-furanose stellt zusätzliche Anforderungen an die Schutzgruppe und ihre Einführung.

Diese Bedingungen werden von der Benzylidenschutzgruppe erfüllt, welche als Acetal, wie die Isopropylidengruppe, die Konfiguration am C-3“ stabilisiert. Außerdem ist sie zusammen mit den Benzylethern in einem Schritt hydrogenolytisch abspaltbar.

Bei der Einführung der Benzylidenschutzgruppe wäre zur Erhaltung der D-erythro-Konfiguration am C-3“ der D-Apio-D-furanose zur Unterbindung einer Anomerisierung als erster Schritt die Veresterung der primären Hydroxygruppen notwendig. Die anomere OH-Gruppe wird dabei ebenfalls verestert. Die anschließende säurekatalysierte Abspaltung der Isopropylidengruppe und die nachfolgende Umsetzung des 1,2-Diols mit Benzaldehyd führt zur Bildung der Benzylidengruppe. Die Behandlung mit einer Base ergibt 2“,3“-O-Benzyliden-D-apio-D-furanose, welche nun zum Aufbau des Disaccharids verwendet werden kann (Abb. 107).

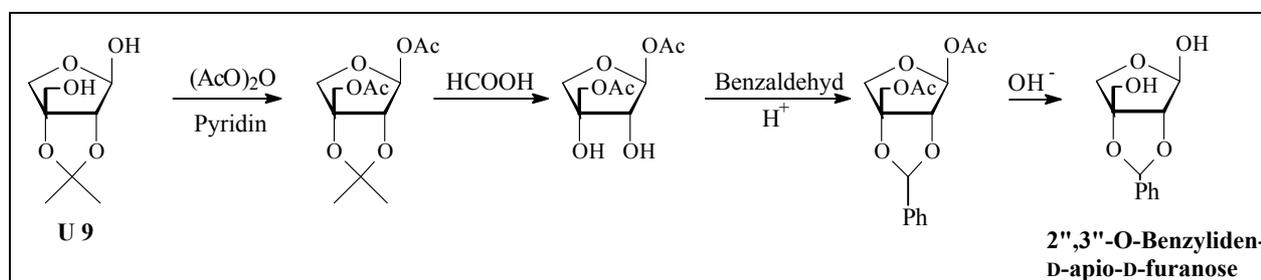


Abb. 107: Darstellung der 2“,3“-O-Benzyliden-D-apio-D-furanose

[65] W.A. Szarek, A. Zamojski, K.N. Tiwari, E.R. Ison, *Tetrahedron Lett.* **27** (33), 3827-3830 (1986).

3 Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Angaben

Die Messungen der Spektren und physikalischen Daten wurde mit folgenden Geräten durchgeführt:

NMR-Spektren	NMR-Spektrometer XL 300 ($^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz), Fa. Varian, Darmstadt ^[66] NMR-Spektrometer Avance DRX 500 ($^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz), Fa. Bruker, Rheinstetten ^[66] NMR-Spektrometer AMX 500 ($^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz), Fa. Bruker, Rheinstetten ^[67]
Massenspektren	Elektronenstoßionisationsmassenspektrometer MS 50, Fa. Kratos, Manchester/UK Elektronenenergie: 70 eV FAB: Kratos Concept, Matrix: m-Nitrobenzylalkohol (mNBA) FAB-Quelle: Ion. Tech. FAB Gun ^[68]
IR-Spektren	IR-Spektrometer PE 298, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen IR-Spektrometer PE 1310, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen
Schmelzpunkte	Schmelzpunktbestimmungsgerät, Fa. Gallenkamp Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.
Refraktometer	Fa. Carl Zeiss N 32143
Elementaranalysen	Elementar vario EL ^[69]
Optische Drehung	Polarimeter 241, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen

^[66] M. Kepe, I. Knoblauch, Y. Otte, H. Schmidt, M. Schneider, S. Schulz, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, danke ich für die Aufnahme der Spektren.

^[67] R. Hartmann, Chemische Institute der Universität Bonn, danke ich für die Aufnahme der Spektren.

^[68] Dr. G. Eckhardt, Chemische Institute der Universität Bonn, danke ich für die Aufnahme der Spektren.

^[69] H. Passgang, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, danke ich für die Messung der Elementaranalysen.

**Dünnschicht-
chromatographie** DC-Fertigplatten (Glas), Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck
DC-Fertigplatten (Aluminium), Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck
Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm (Fluoreszenz-
löschung) und durch Ansprühen mit Anisaldehyd / Schwefelsäure-
Reagenz^[70, 71] mit nachfolgender Erwärmung auf 100-105 °C bis zur
max. Farbintensität der Flecken.

Anisaldehyd / Schwefelsäure-Reagenz:	Anisaldehyd	1 ml
(allgemeines Sprühreagenz für Terpene und Zucker)	konz. Schwefelsäure	2 ml
	Eisessig	50 ml
	Ethanol	50 ml

Die Angaben zur Detektion befinden sich jeweils in eckigen Klammern hinter den R_f -Werten:
[UV-Löschung/keine UV-Löschung, Farbe nach Entwickeln mit Anisaldehyd/Schwefelsäure
Sprühreagenz (A./S.)]

**Säulen-
chromatographie** Hydrostatische Säulen: Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm), Fa. Merck

Lösungsmittel Alle Lösungsmittel wurden, wenn nötig, vor Gebrauch über
Füllkörperkolonnen destilliert. Die Verwendung absolutierter Lösungs-
mittel ist bei dem jeweiligen Experiment angegeben. Der verwendete
Petrolether hatte einen Siedebereich von 30 – 60 °C.
Dichlormethan wurde durch Refluxieren über Natriumhydrid, Methanol
durch Refluxieren über Magnesium und Aceton über Phosphorpentoxid
getrocknet.

^[70] E. Merck, Anfärbereagentien für Dünnschicht- und Papierchromatographie (Nr. 21), Darmstadt, 1984.

^[71] H. Jork, W. Funk, W. Fischer, H. Wimmer: Dünnschicht-Chromatographie, Reagenzien und Nachweismethoden,
Band 1a, VCH, Weinheim, 1989.

3.2 Synthese des Cunilosids (C 14)

3.2.1 Synthese des Agylcons (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5)

3.2.1.1 (1S)-2,10-Epoxy-pinan (C 1)

In einer Lösung von 9.76 g (77.1 mmol) (1S,5S)-(-)- β -Pinen^[17] in 50 ml Dichlormethan wurden 10 g Natriumcarbonat suspendiert. Die Suspension wurde sodann bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit 14.8 g 40 %iger Peressigsäure versetzt. Nach 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 ml einer wässrigen 10 %igen Natriumsulfit-Lösung abgebrochen. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3x mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das Produkt wurde als dünnflüssiges, farbloses Öl erhalten.

Eine weitere Aufarbeitung des Produktes war für den nächsten Reaktionsschritt nicht notwendig. Für eine spektroskopische Charakterisierung wurde eine geringe Menge sc aufgearbeitet. **C 1** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10.5 g (100 % d. Th.), dünnflüssiges farbloses Öl.

R_f -Werte: (1S, 5S)-(-)- β -Pinen 0.756 (PE/EE (1/1)); [keine UV-Löschung, blau mit A./S.],

(1S)-2,10-Epoxy-pinan (**C 1**) 0.648 (PE/EE (1/1)); [keine UV-Löschung, blau mit A./S.].

Sc Reinigung von 400 mg **C 1** zur spektroskopischen Untersuchung: 40 g Kieselgel, LM: PE/EE (99/1), R_f -Wert (PE/EE (99/1)): 0.093 (**C 1**).

$n_D^{20} = 1.4772$.

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = 8.2^{\circ}$ ($c = 0.904$, CHCl_3).

MS (70 eV); m/z (%): 152 (2) $[\text{M}]^+$, 137 (19) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2975 (aliph. CH), 1450 (CH), 1385 und 1365 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.91 und 1.23 (s, 6H, 8 und 9-H), 2.58 (d, 1H, $J_{10a,10b} = 5$ Hz, 10a-H), 2.55 (d, 1H, $J_{10b,10a} = 5$ Hz, 10b-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 21.22 und 26.15 (C-8 und C-9), 22.36 (C-4), 23.60 (C-3), 25.22 (C-7), 40.16 (C-5), 40.75 (C-6), 48.90 (C-1), 56.43 (C-10), 61.46 (C-2) (Lit.^[72]).

3.2.1.2 (4S)-1p-Menthen-7,8-diol (C 2)

Einer eiskalten wässrigen Lösung von CO₂, wurden 10 g (65.8 mmol) (1S)-2,10-Epoxy-pinan (C 1) tropfenweise unter starkem Rühren zugesetzt. Nach 2 h wurde die wässrige Reaktionslösung 3x mit je 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte wurden mit einer gesättigten Ammoniumsulfat-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt C 2 wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11.5 g (100 % d. Th.), farbloses Öl (Rohprodukt).

R_f-Wert: 0.2 (EE) [keine UV-Lösung, blau mit A./S.].

Sc Reinigung von 240 mg C 2 zur spektroskopischen Untersuchung: 24 g Kieselgel, LM: CHCl₃/MeOH (96/4), R_f-Wert: 0.11 (CHCl₃/MeOH (96/4)).

n_D²⁵ = 1.5008.

spezifische Drehung: [α]_D²⁰ = - 65.7° (c = 1.01, CHCl₃).

MS (70 eV); m/z (%): 152.2 (18) [M-H₂O]⁺, 122 (17), 109.1 (27), 109.1 (27), 94.1 (23), 79.1 (97), 59.1 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (OH), 2975 (aliph. CH), 1650 (C=C), 1380 (CH), 1150 (CO).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.18 (s, 2H, 9-H, 10-H), 1.28 (m, 1H, 5_{ax}-H), 1.58 (m, 1H, 4-H), 1.77-2.2 (m, 5H, 3_{ax}-H, 3_{eq}-H, 5_{eq}-H, 6_{ax}-H und 6_{eq}-H), 3.99 (m, 1H, 7-H), 5.68 (m, 1H, 2-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 23.56 (C-5), 26.30 (C-9), 26.31 (C-6), 26.51 (C-3), 27.33 (C-10), 45.05 (C-4), 67.02 (C-7), 72.63 (C-8), 122.35 (C-2), 137.43 (C-1).

3.2.1.3 (4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-al (C 3)

10.5 g (0.62 mol) (4S)-1-p-Menthen-7,8-diol (C 2) gelöst in einer Mischung bestehend aus 250 ml Hexan und 50 ml Chloroform wurden mit 118 g (1.35mol) aktivem Mangandioxid versetzt und bei 0 °C 30 Min. gerührt. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten. Sc Reinigung einer geringen Menge zur spektroskopischen Untersuchung ergab ebenfalls ein gelbes Öl.

Ausbeute: 9.44 g (90.9 % d. Th.), gelbes Öl.

[72] J.M. Coxon, G.J. Hydes, P.J. Steel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1351-1355 (1984).

R_f -Wert: 0.35 (PE/EE (3/7)) [UV-Löschung, rot/braun-violett mit A./S.].

Sc Reinigung von 220 mg **C 3** zur spektroskopischen Untersuchung: 20 g Kieselgel, LM: PE / EE (3/7), R_f -Wert **C 3**: 0.35.

$n_D^{20} = 1.5129$.

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -71.9^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃).

MS (70 eV); m/z (%): 150 (18) [M-H₂O]⁺, 110.1 (50), 107 (11), 95 (15), 79.1 (40), 59 (100) [C₃H₇O]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (OH), 2950 (aliph. CH), 1675 (C=O), 1250 (CO).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.18 (m, 1 H, 5_{ax}-H), 1.22 (s, 6 H, 9-H, 10-H), 1.62 (m, 1 H, 4-H), 2.00-2.04 (m, 2 H, 5_{eq}-H, 3_{ax}-H), 2.18 (m, 1 H, 6_{ax}-H), 2.44 (m, 1 H, 3_{eq}-H), 2.53 (m, 1 H, 6_{eq}-H), 6.82 (m, 1 H, 2-H), 9.42 (s, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 22.18 (C-6), 22.69 (C-5), 26.93 und 27.17 (C-9 und C-10), 28.16 (C-3), 44.76 (C-4), 72.23 (C-8), 141.24 (C-1), 151.05 (C-2), 193.73 (C-7).

3.2.1.4 (4S)-(-)-Oleuropeinsäuremethylester (Methyl (4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-säuremethylester) (C 4)

Zu einer Lösung von 9.2 g (54.7 mmol) (4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-al (**C 3**), 13.76 g (0.28 mol) Natriumcyanid und 5.06 g (0.084 mol) Essigsäure in 250 ml Methanol wurden 97.7 g (1.12 mol) Mangandioxid gegeben und diese Lsg. 12 h bei 20-25 °C gerührt. Nach dem Abdampfen des Methanols im Vakuum wurde der weiße Rückstand in 200 ml Diethylether und 200 ml Wasser gelöst. Die wässrige Phase wurde 3x mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das Produkt blieb als farbloses Öl zurück.

Ausbeute: 10.6 g (98 % d. Th.), farbloses Öl.

R_f -Wert: 0.52 (CHCl₃/MeOH (97/3)) [UV-Löschung, blau mit A./S.].

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -88.7^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃) {Lit. ^[19]: $[\alpha]_D^{20} = -89.0^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)}.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3500 (OH), 2930 (aliph. CH), 1710 (C=O), 1650 (C=C), 1460 (CO).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 1.16 (s, 6 H, 9-H, 10-H), 1.22 (dddd, 1 H, $J_{5\text{ax},4} = 12.4$ Hz, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 12.4$ Hz, $J_{5\text{ax},6\text{ax}} = 12.4$ Hz, $J_{5\text{ax},6\text{eq}} = 5.1$ Hz, 5_{ax}-H), 1.53 (dddd, 1 H, $J_{4,2} = 0.2$ Hz, $J_{4,3\text{ax}} = 11.2$ Hz, $J_{4,3\text{eq}} = 5.1$ Hz, $J_{4,5\text{ax}} = 12.4$ Hz, $J_{4,5\text{eq}} = 2.4$ Hz, 4-H), 1.99 (dddd, 1 H, $J_{5\text{eq},3\text{eq}} = 2.0$ Hz, $J_{5\text{eq},4} = 2.4$ Hz, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 12.4$ Hz, $J_{5\text{eq},6\text{ax}} = 5.5$ Hz, $J_{5\text{eq},6\text{eq}} = 2.0$ Hz, 5_{eq}-H), 2.01 (dddd, 1H, $J_{3\text{ax},2} = 2.7$ Hz, $J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 19.2$ Hz, $J_{3\text{ax},4} = 11.2$ Hz, $J_{3\text{ax},6\text{ax}} = 5.0$ Hz, $J_{3\text{ax},6\text{eq}} = 2.7$ Hz, 3_{ax}-H), 2.13 (dddd, 1 H, $J_{6\text{ax},2} = 2.7$ Hz, $J_{6\text{ax},3\text{ax}} = 5.0$ Hz, $J_{6\text{ax},3\text{eq}} = 2.7$ Hz, $J_{6\text{ax},5\text{ax}} = 12.4$ Hz, $J_{6\text{ax},5\text{eq}} = 5.5$ Hz, $J_{6\text{ax},6\text{eq}} = 17.7$ Hz, 6_{ax}-H), 2.33 (dddd, 1 H, $J_{3\text{eq},2} = 5.6$ Hz, $J_{3\text{eq},3\text{ax}} = 19.2$ Hz, $J_{3\text{eq},4} = 5.1$ Hz, $J_{3\text{eq},5\text{eq}} = 2.0$ Hz, $J_{3\text{eq},6\text{ax}} = 2.7$ Hz, $J_{3\text{eq},6\text{eq}} = 0.8$ Hz, 3_{eq}-H), 2.48 (dddd, 1 H, $J_{6\text{eq},2} = 0.8$ Hz, $J_{6\text{eq},3\text{ax}} = 2.7$ Hz, $J_{6\text{eq},3\text{eq}} = 0.8$ Hz, $J_{6\text{eq},5\text{eq}} = 2.0$ Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}} = 17.7$ Hz, 6_{eq}-H), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 6.99 (dddd, 1 H, $J_{2,3\text{ax}} = 2.7$ Hz, $J_{2,3\text{eq}} = 5.6$ Hz, $J_{2,4} = 0.6$ Hz, $J_{2,5\text{eq}} = 0.6$ Hz, $J_{2,6\text{ax}} = 2.7$ Hz, $J_{2,6\text{eq}} = 0.8$ Hz, 2-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 24.54 (C-5), 26.43 und 27.02 (C-9 und C-10), 28.54 (C-3), 45.52 (C-4), 50.18 (OCH_3), 72.80 (C-8), 131.13 (C-1), 141.22 (C-2), 169.45 (C-7).

3.2.1.5 (4S)-(-)-Oleuropeinsäure ((4S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-säure) (C 5)

6.0 g (30.1 mmol) des Methyl (4S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-säuremethylesters (C 4) wurden mit 200 ml wässriger NaOH (8 %) versetzt und ca. 1 h bei 50 °C gerührt (bis kein öliger Rückstand mehr auf der Wasseroberfläche zu erkennen war). Nach dem Abkühlen wurde die basische Lösung zum Entfernen lipophiler Verunreinigungen 3x mit je 30 ml EE extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 2M Salzsäure angesäuert und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das Produkt C 5 wurde als feiner weißer Niederschlag abfiltriert und über CaCl_2 getrocknet bis kein Gewichtsverlust mehr eintrat.

Ausbeute: 3.29 g (59.1 % d. Th.), weißes Pulver.

R_f -Wert: 0.19 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (97/3)) [UV-Löschung, blau mit A./S.].

Smt.: 157-159 °C (Lit.^[19] 160-163 °C).

spezifische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110.9^\circ$ (c = 1.09, Ethylacetat) {Lit.^[19]: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -113^\circ$ (c = 0.5, Methanol)}.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184.23): ber. C 65.19, H 8.75, gef. C 65.04, H 8.59.

MS (70 eV); m/z (%): 166,1 (18) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 126,0 (60) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$, 108,0 (25), 79,0 (30), 59.1 $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}]^+$.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3220-2500 (OH), 3000-2800 (aliphatic CH), 1690 (C=O), 1650 (C=C), 1250 (CO), 930.

^1H NMR (Abb. 107, S. 94, 500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1,17 und 1,17 (9-H und 10-H), 1,22 (5_{ax} -H), 1,55 (4-H), 2,00 (5_{eq} -H), 2,05 (3_{ax} -H), 2,15 (6_{ax} -H), 2,36 (3_{eq} -H), 2,52 (6_{eq} -H), 7,11 (2-H).

^{13}C NMR (Abb. 108, S. 102, 125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 23,22 (C-5), 24,78 (C-6), 26,64 und 27,24 (C-9 und C-10), 27,75 (C-3), 44,01 (C-4), 72,41 (C-8), 129,55 (C-1), 142,01 (C-2), 171,83 (C-7).

Hz	2-H	3_{ax} -H	3_{eq} -H	4-H	5_{ax} -H	5_{eq} -H	6_{ax} -H	6_{eq} -H
2-H		2,3	5	-	-	-	2	-
3_{ax} -H	2,3		19,24	12,3	-	-	5,2	2,7
3_{eq} -H	5	19,24		5	-	2	2	-
4-H	-	12,3	5		12,3	2,5	-	-
5_{ax} -H	-	-	-	12,3		12,3	12,6	5,1
5_{eq} -H	-	-	2	2,5	12,3		5,2	2,0
6_{ax} -H	2	5,2	2	-	12,6	5,2		17,3
6_{eq} -H	-	2,7	-	-	5,1	2,0	17,3	

Tab. 11: Kopplungskonstanten J (Hz) der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5) (500 MHz, CDCl_3)

3.2.1.6 (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (C 5) dargestellt über direkte Oxidation des (4S)-1-p-Menthen-7,8-diols (C 2) mit Ag_2O

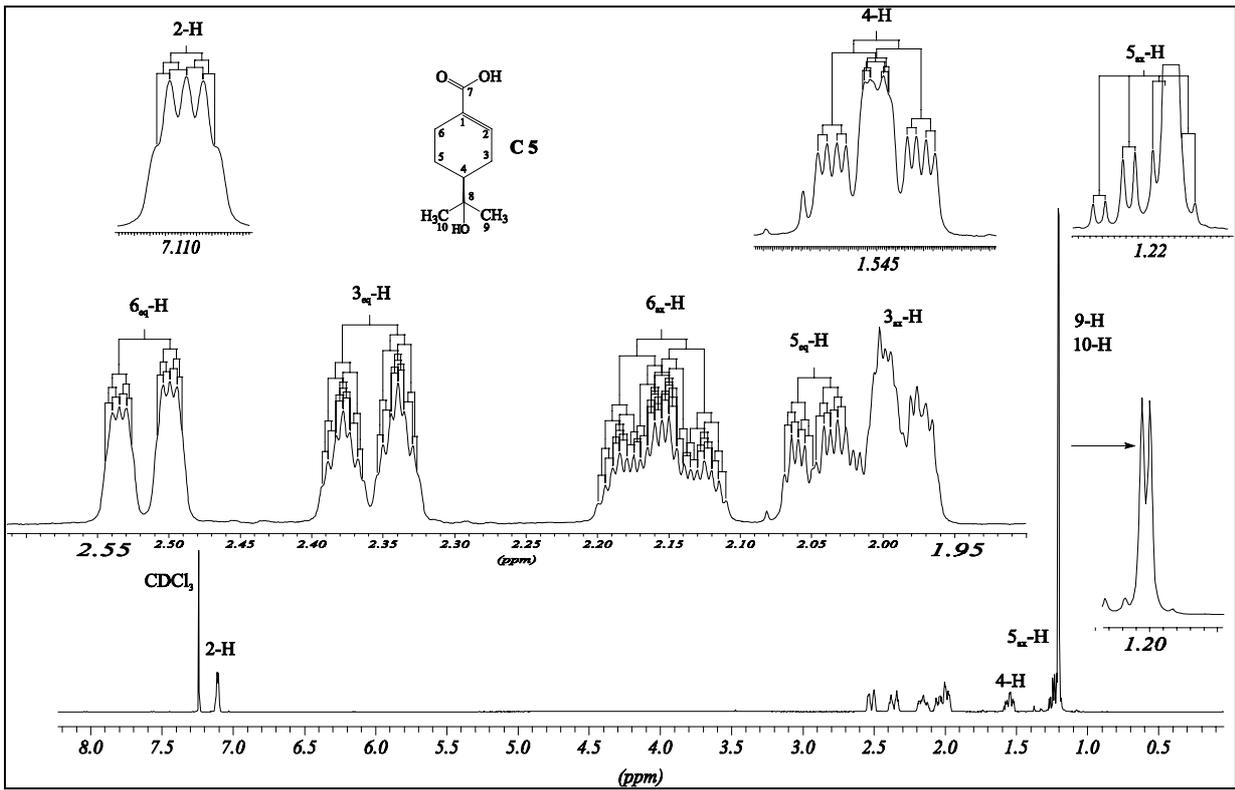
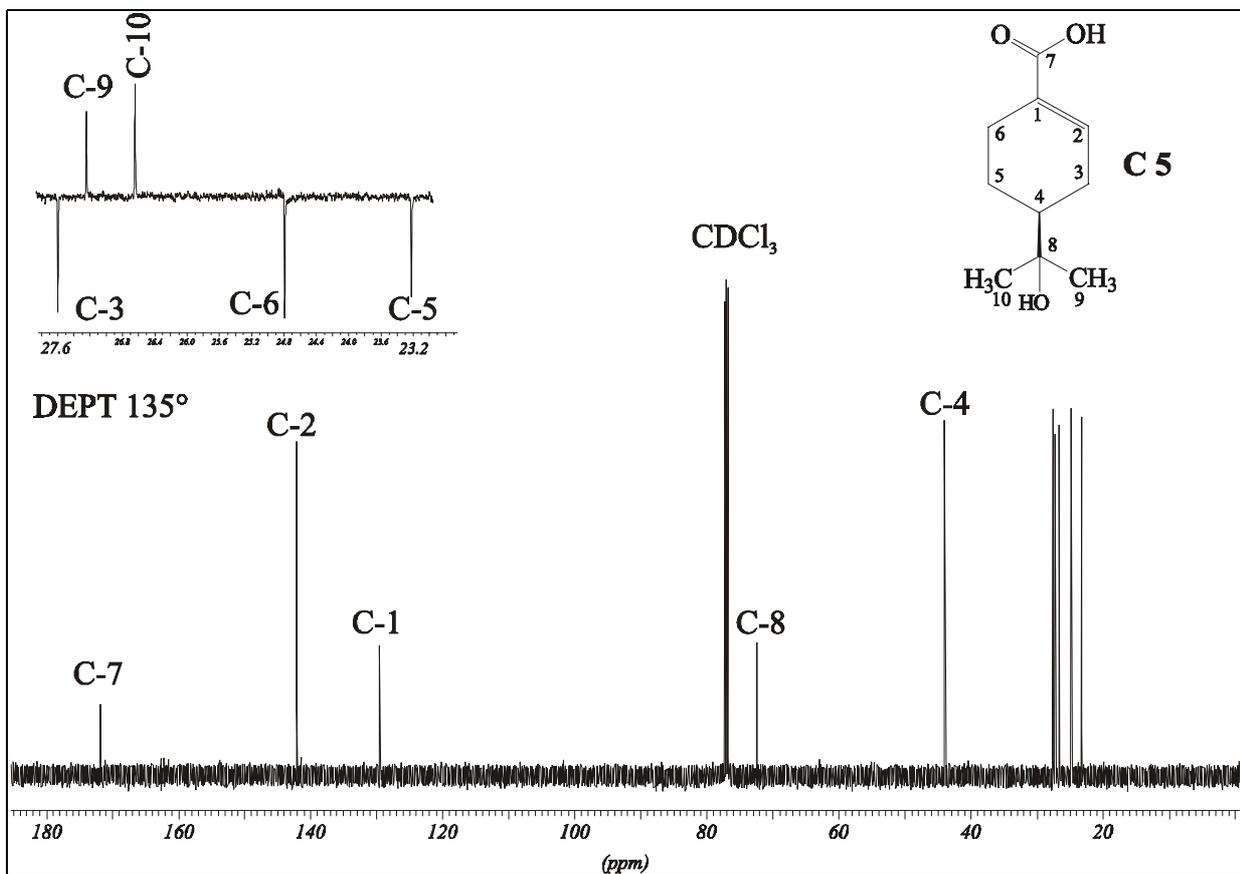
Eine Suspension von 272 mg (1.17 mmol) Ag_2O in 10 ml Wasser wurde mit 235 mg (5.9 mmol) NaOH versetzt. Zu dem auf 75 °C erwärmten Reaktionsgemisch wurden 200 mg (1.17 mmol) (4S)-1-p-Menthen-7,8-diol (C 2) gegeben. Nach 2 h wurde Silber und Silberoxid abfiltriert, mit 2M HCl angesäuert und 3x mit je 30 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde ein gelber Feststoff erhalten. Umkristallisation aus CHCl_3 / Hexan (3/1) ergab farblose Kristalle.

Ausbeute: 160 mg (74 % d. Th.), farblose Kristalle.

Physikalische Daten identisch mit C 5 –vgl. Kap. 3.2.1.5.

Smt.: 159-160 °C (Lit.^[19] 160-163 °C).

spezifische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108.3^\circ$ ($c = 1.09$, Ethylacetat) {Lit.ref.^[19]: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -113^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol)}.

Abb. 108: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **C 5** (500 MHz, CDCl_3)Abb. 109: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135° -Experiment der Verbindung **C 5** (125 MHz, CDCl_3)

3.2.2 Synthese der Verbindungen C 8 und C 10

3.2.2.1 Methyl 6'-O-Trityl- α -D-glucopyranosid (C 6)

10 g (51 mmol) Methyl α -D-Glucopyranosid^[73] und 21.2 g (76,5 mmol) Tritylchlorid wurden in 100 ml Pyridin gelöst und 3 h Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Pyridin im Vakuum abgedampft wurde ergab die sc Reinigung des Rückstandes (1500 g Kieselgel, LM: CHCl₃/MeOH (96/4), R_f (CHCl₃/MeOH (96/4)): 0.12 (C 6)) das Produkt C 6.

Ausbeute: 14.35 g (64 % d. Th.), gelbbrauner Feststoff.

R_f -Wert: 0.56 (CHCl₃/MeOH/H₂O (83/16/1)) [UV-Löschung, erst gelb, dann braun mit A./S.].

Smt.: 154-155 °C (Lit.^[31] 154.5-155.5 °C; Lit.^[74] 151-152 °C).

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = + 86.3^\circ$ (c = 1.0 in Pyridin).

MS (70 eV); m/z (%): 436 (6) [M]⁺, 359 (37) [M - C₆H₅]⁺, 404 (11), 243 (100), 183 (14), 165 (51).

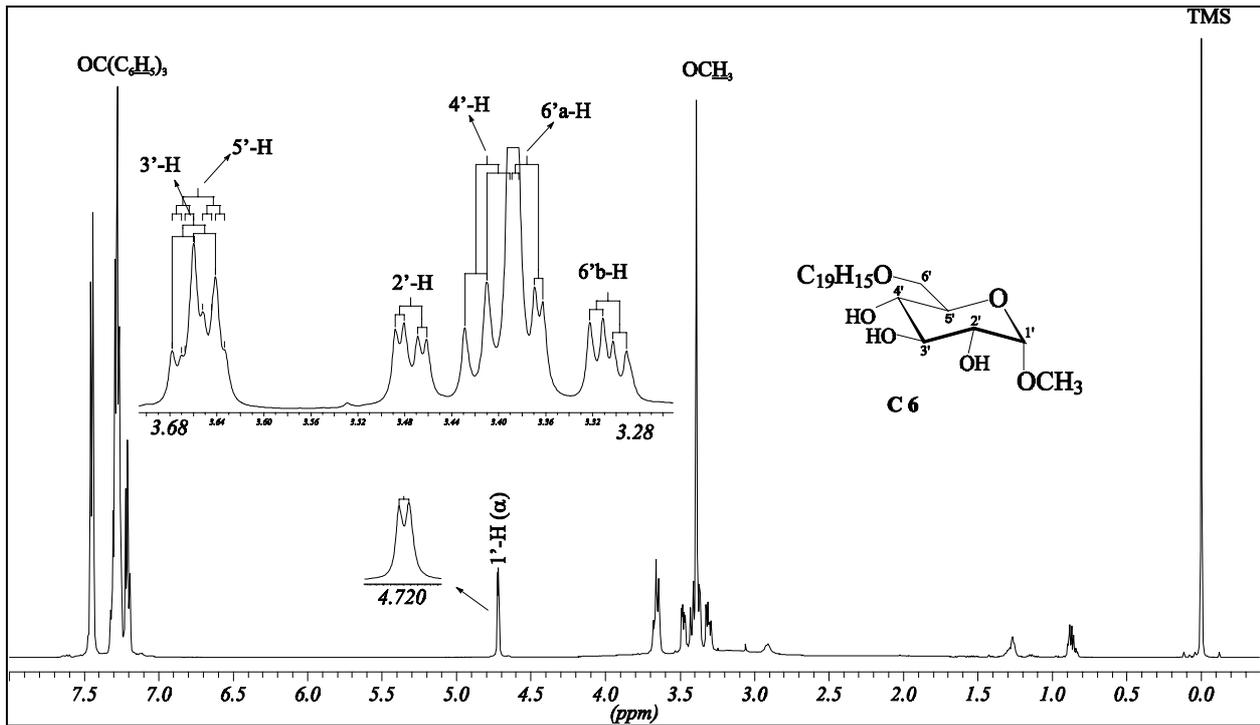
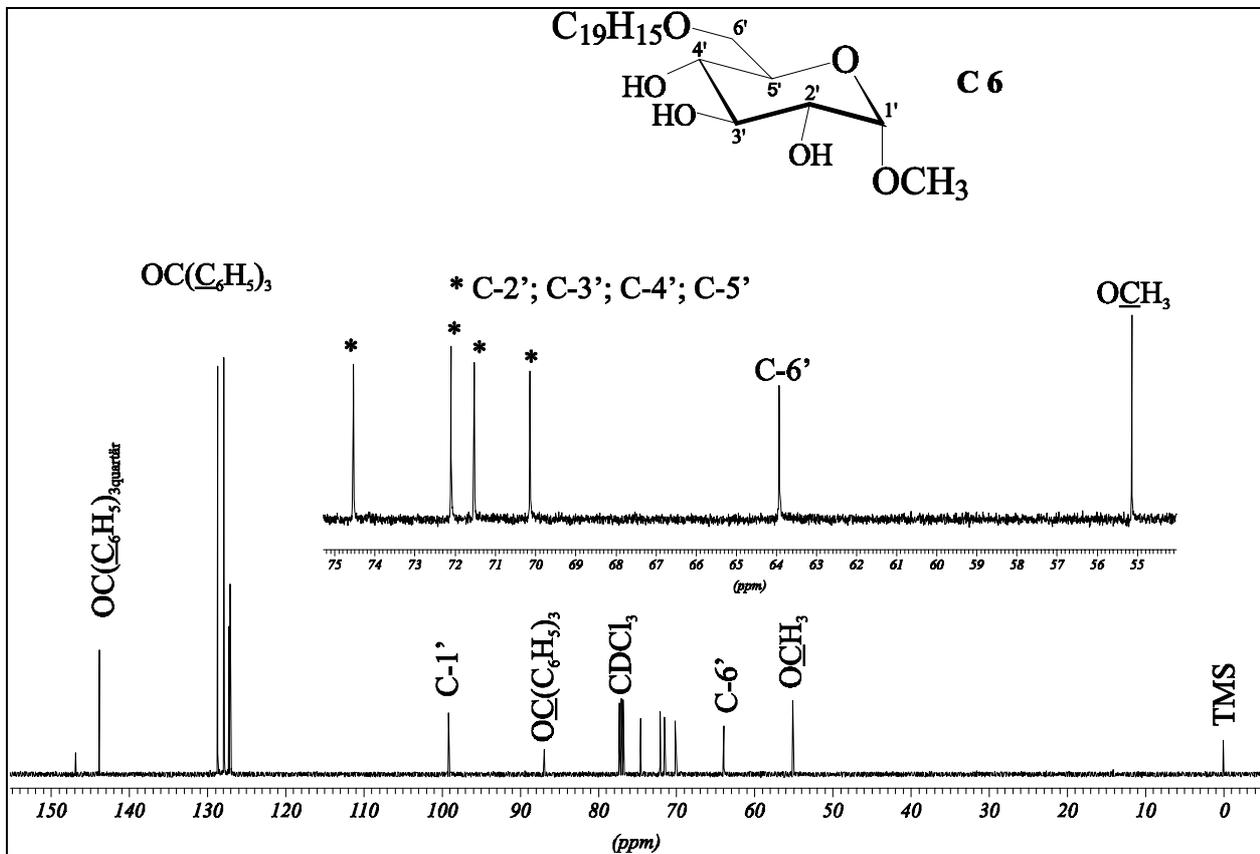
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (OH), 3100-3000 (aromat. CH), 2900 (aliph. CH), 1600 (aromat. C=C), 1050 (CO).

¹H-NMR (Abb. 110, S. 104, 500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 3.37 und 3.31 (dd, 1 H, $J_{gem.} = 9.88$, $J_{5',6'a} = 3.4$, $J_{5',6'b} = 5.68$, 6'a/b-H), 3.41 und 3.66 („t“, 2 H, $J = 9.38$, 3'-H und 4'-H), 3.47 (dd, 1 H, $J_{2',1'} = 3.70$, $J_{2',3'} = 9.38$, 2'-H), 3.66 (ddd, 1 H, $J_{5',4'} \sim 9$, $J_{5',6'b} = 3.4$, $J_{5',6'a} = 1.55$, 5'-H), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 4.73 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 3.70$, 1'-H), 7.18 – 7.48 (m 15 H, OC(C₆H₅)₃).

¹³C-NMR (Abb. 111, S. 104, 125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 55.14 (OCH₃), 63.92 (C-6'), 70.14, 71.53, 72.09 und 74.53 (C-2', C-3', C-4' und C-5'), 86.88 (OC(C₆H₅)₃), 99.12 (C-1'), 127.10 – 128.67 und 143.80 (OC(C₆H₅)₃).

^[73] Fluka, Kat. Nr.:66940

^[74] B. Helferich, J. Becker, *Liebigs Ann. Chem.* **440**, 1-18 (1924).

Abb. 110: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung C 6 (500 MHz, CDCl_3)Abb. 111: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung C 6 (125 MHz, CDCl_3)

3.2.2.2 Methyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (C 7)

3.2.2.2.1 Reaktionsvorschrift mit NaH als Base

Eine Mischung von 10 g (22.90 mmol) Methyl 6'-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (C 6), 100 ml Benzylchlorid und 3.2 g (133.44 mmol) Natriumhydrid wurde 3 h bei 130 °C gerührt. Gegen Ende der Reaktion nahm das Reaktionsgemisch eine gelatineartige Konsistenz und eine dunkelrote Farbe an. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 40 ml Methanol durch den Rückflußkühler abgebrochen. Nach der Zugabe von 100 ml Petrolether, wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das Rohprodukt C 7 wurde als gelbbraunes, harziges Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung für den folgenden Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 16 g (99 % d. Th.), leuchtend gelbes, harzartiges Öl.

R_f -Wert: 0.3 (PE/EE (85/15)) [UV-Löschung, erst gelb, dann braun mit A./S.].

Smt.: 45-46 °C.

$C_{47}H_{46}O_6$ (706.87): ber. C 79.86, H 6.558, gef. C 79.59, H 6.585.

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 729 (28) [$M + ^{23}Na$]⁺, 333 (67), 243 (100) [$C_{19}H_{15}$]⁺.

IR (Film auf KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3020 (aromat. CH), 2920 (aliph. CH), 1600 (aromat. C=C), 1455 (CH), 1050 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar.).

¹H-NMR (Abb. 112, S. 106, 500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 3.21 und 5.51 (dd, 2 H, $J_{gem.} \sim 10$, $J_{5',6'a} = 1.55$, $J_{5',6'b} = 4.7$, 6'a/b-H), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 3.63 (dd, 1 H, $J_{2',1'} = 3.47$, $J_{2',3'} \sim 9$, 2'-H), 3.64 und 3.99 ("t", je 1 H, $J \sim 9$, 3'-H und 4'-H), 3.83 (ddd, 1 H, $J_{5',4'} \sim 9$, $J_{5',6'b} = 4.7$, $J_{5',6'a} = 1.55$, 5'-H), 4.31 – 4.97 (t, 6 H, OCH₂C₆H₅), 7.1 – 7.5 (m, 30 H, OCH₂C₆H₅ und OC(C₆H₅)₃).

¹³C-NMR (Abb. 113, S. 106, 125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 54.76 (OCH₃), 62.50 (C-6'), 70.14, 77.99, 80.10 und 82.11 (C-2', C-3', C-4' und C-5'), 73.13, 74.80, 75.78 (OCH₂C₆H₅), 86.18 (OC(C₆H₅)₃), 97.73 (C-1'), 126.67 – 128.62, 143.79 und 137.7 – 138.5 (OCH₂C₆H₅ und OC(C₆H₅)₃).

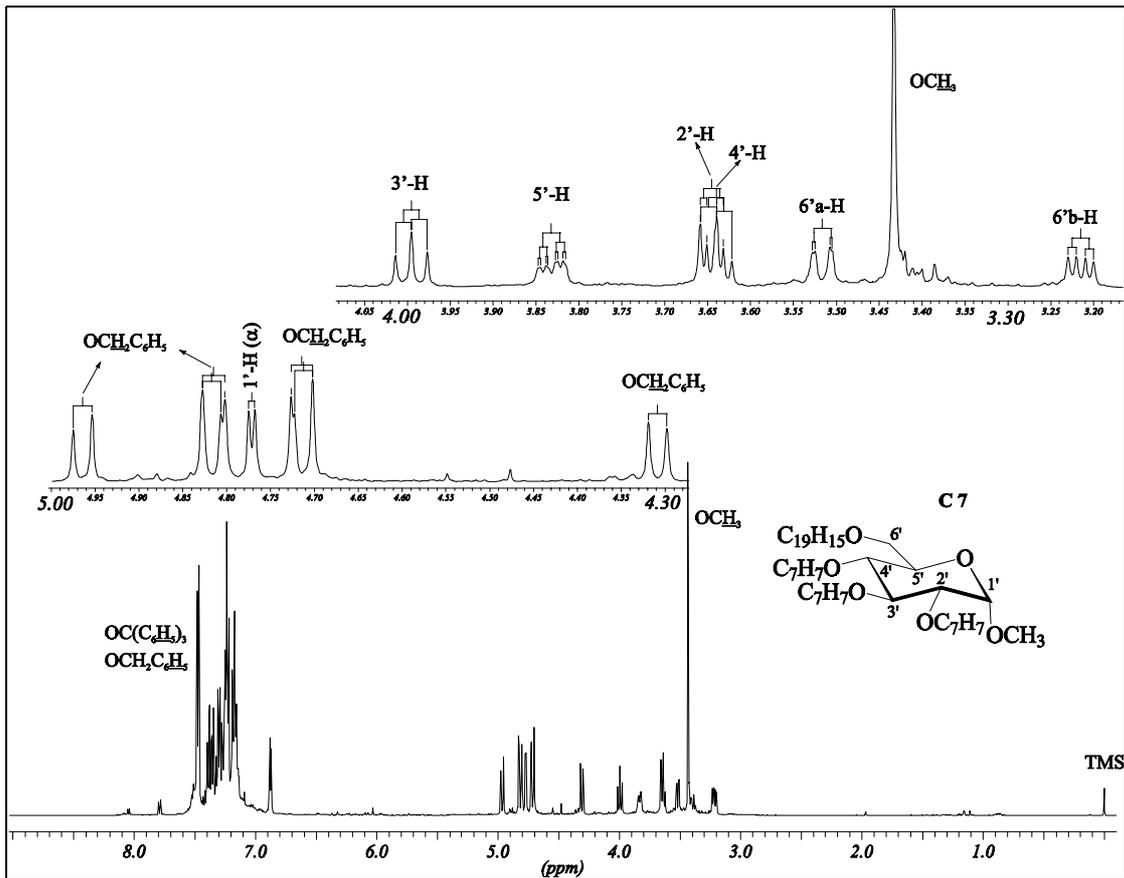


Abb. 112: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **C 7** (500 MHz, CDCl_3)

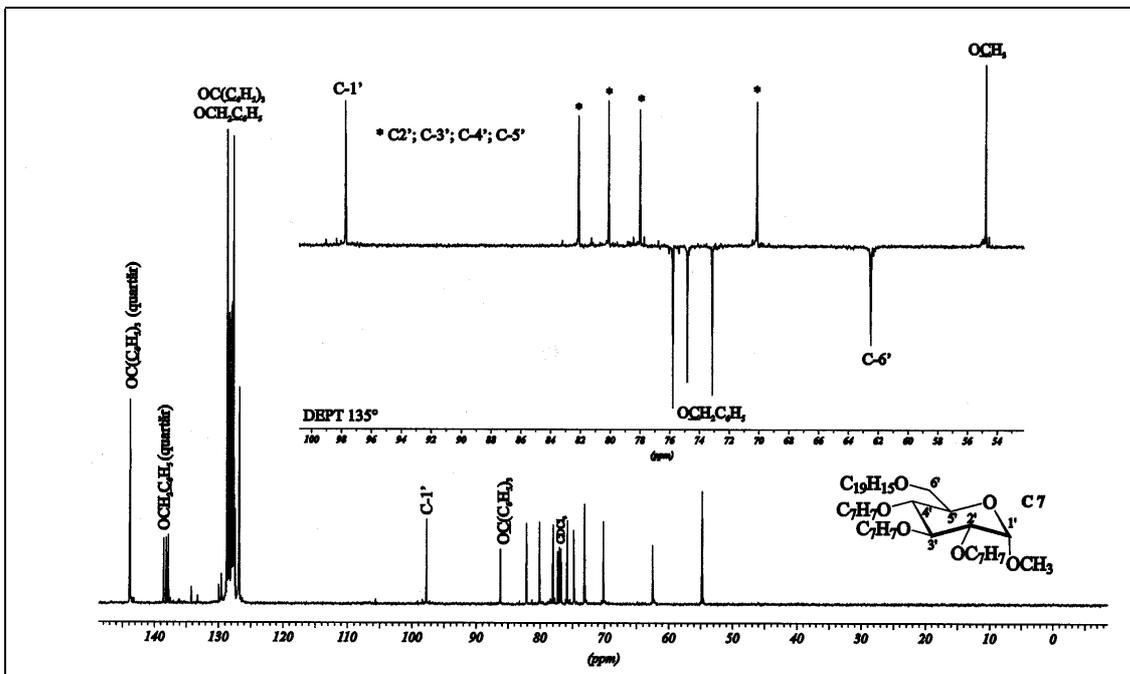


Abb. 113: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135°-Experiment der Verbindung **C 7** (125 MHz, CDCl_3)

3.2.2.2 Reaktionsvorschrift mit KOH als Base

Eine Mischung von 5 g (11.5 mmol) Methyl 6'-*O*-trityl-D-glucopyranosid (**C 6**), 72 ml Benzylchlorid und 40 g (0.71 mol) fein gemörstertes Kaliumhydroxid wurde 4 h bei 100 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung auf 100 ml Wasser gegossen und die wässrige Phase 3x mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Chloroform und das Benzylchlorid im Vakuum abgedampft. Das Produkt **C 7** war dc identisch mit dem oben beschrieben Produkt (vgl. Kap. 3.2.2.2.1) und wurde ohne Aufarbeitung für die weitere Synthese eingesetzt.

Ausbeute: 7.7 g (95 % d. Th.), leuchtend gelber, harzartiger Feststoff.

3.2.2.3 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**) und 6'-*O*-Acetyl-2',3',4'-tris-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 9**)

Zu einer auf 90 °C erhitzten und gerührten Lsg. von 16 g (22.6 mmol) Methyl 2',3',4'-tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (**C 7**), gelöst in 300 ml Eisessig, wurden 120 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei 90 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Hydrolysat auf Eiswasser gegossen wobei sich ein gelbliches Öl abschied. Die wässrige Phase wurde 3x mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach der Vereinigung der org. Phasen mit dem Öl, wurden diese über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde sc an Kieselgel (s. unten) gereinigt. Es wurden die Produkte **C 8** und **C 9** als weiße Feststoffe erhalten.

1000 g Kieselgel, LM: PE/EE (7/3 → 1/1).

R_f-Werte: **C 8**: ~ 0, **C 9**: 0.1 (PE/EE (7/3)),
C 8: 0.07, **C 9**: 0.24 (PE/EE (6/4)),
C 8: 0.15, **C 9**: 0.4 (PE/EE (1/1)).

Ausbeute: **C 8**: 2.1 g (20.6 % d. Th.), weißer Feststoff,
C 9: 2.65 g (23.8 % d. Th.), weißer Feststoff.

3.2.2.3.1 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**C 8**)

R_f-Wert: 0.15 (PE/EE (1/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

Smt.: 92-94 °C (Lit.^[75]: 90-91 °C, Lit.^[76]: 82-84 °C, Lit.^[77]: 90-92 °C).

^[75] Eby et al., *Carbohydr. Res.* **73**, 273-274 (1979).

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 473 (100) [$M + {}^{23}\text{Na}^+$], 433 (6), 289 (6), 253 (17), 181 (64).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3400 (OH), 3100-3010 (aromat. CH), 2900 (aliph. CH), 1270 (CO), 1050 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar).

${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Abb. 114, S. 109; Tab. 12, S. 108.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): Abb. 115, S. 109; Tab. 12, S. 108.

2',3',4'-Tri- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranose (C 8)					
α/β -Gemisch ~5:4					
	C	δ_{C} [ppm]	H	δ_{H} [ppm]	M, J [Hz]
Glucose	1'	α : 91,18; β : 97,35	1'	α : 5,18; β : 4,69	d, $J_{1'\alpha,2'\alpha} = 3,47$; d, $J_{1'\beta,2'\beta} = 7,5$
	2'	α : 77,43; 77,54; 80,11; ## β : 83,18	2'	α : 3,54; β : 3,37	dd, $J_{2'\alpha,1'\alpha} = 3,47$; $J_{2'\alpha,3'\alpha} \sim 9$; dd, $J_{2'\beta,1'\beta} = 7,5$; $J_{2'\beta,3'\beta} = 9,14$
	3'	α : 81,56; β : 84,46	3'	α : 3,99; β : 3,67	„t“, $J_{3',2'} = 9,14$; $J_{3',4'} = 9,14$
	4'	α : ## β : ##	4'	α : 3,51; β : 3,53	„t“, $J_{4',3'} = 9,14$; $J_{4',5'} = 9,44$
	5'	α : 71,02; β : 75,38	5'	α : 3,94; β : 3,40	ddd, $J_{5',4'} = 9,45$; $J_{5',6a'} = 4,41$; $J_{5',6b'} = 2,52$
	6'	61,87 (diese Signale fallen aufeinander)	6'a/b	α : 6'a: 3,79; 6'b: 3,67; β : 6'a: 3,84; 6'b: 3,65;	dd, $J_{\text{gem.}} = 11,98$; $J_{6a',5'} = 4,41$; $J_{6b',5'} = 2,52$
	-	-	OH	2,05 und 4,2 (breit)	s
Benzyl	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	73,28; 74,81; 75,02; 75,03; 75,68; 75,69	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	4,62; 4,64; 4,68; 4,75; 4,752; 4,82; 4,85; 4,86 (2 H); 4,92; 4,921; 4,94	d, $J_{\text{gem.}} = 11,03$; d, $J_{\text{gem.}} = 11,35$; d, $J_{\text{gem.}} = 10,72$
	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	q: 137,76; 137,90; 138,02; 138,26; 138,41; 138,57	-	-	-
		127,68 – 128,54	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	7,22 – 7,38	m

Tab. 12: ${}^1\text{H}$ - und ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Verbindung C 8 (500 bzw. 125 MHz, CDCl_3)

: nach der CH-Korrelation nicht zuzuordnen, da die Signale zu eng beieinander liegen.

[76] Holick et al., *Carbohydr. Res.* **50**, 215-223 (1976).

[77] A. Gent; R. Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 1835-1839 (1974).

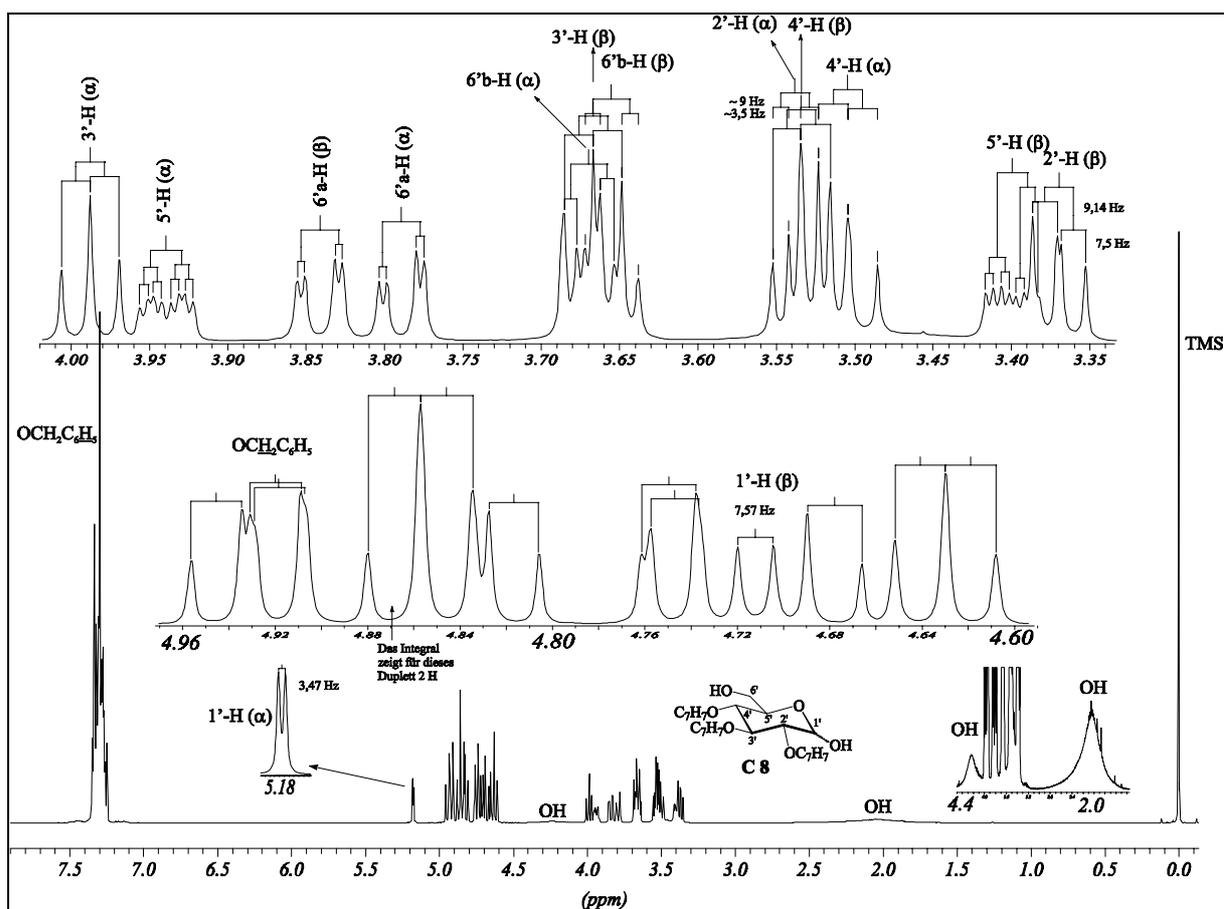


Abb. 114: ^1H -NMR-Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung C 8 (500 MHz, CDCl_3)

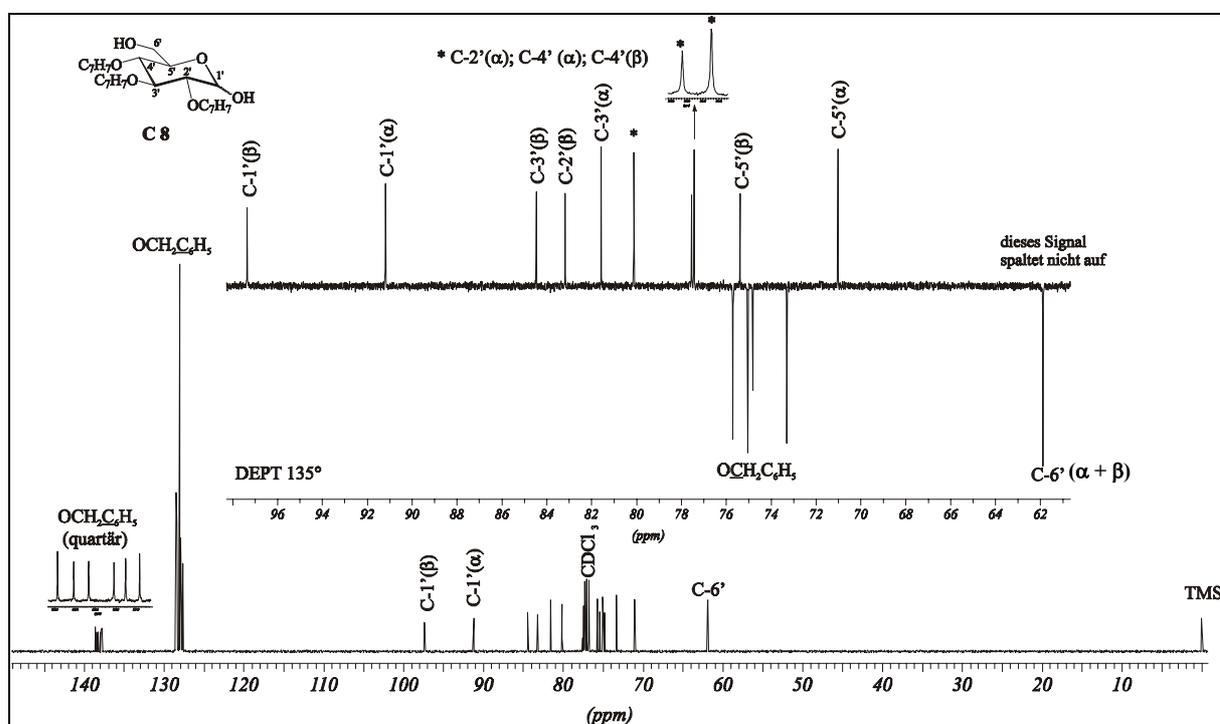


Abb. 115: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135° -Experiment des Anomerengemisches der Verbindung C 8 (125 MHz, CDCl_3)

3.2.2.3.2 6'-O-Acetyl-2',3',4'-tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 9)

R_f -Wert (PE/EE (1/1)): 0.38 (UV-Löschung, braun).

Smt.: 90-93 °C (Lit. ^[78]: 99,5-100 °C).

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 515 (100) $[M + {}^{23}\text{Na}]^+$, 475 (4), 423 (6), 367 (5), 253 (12), 181 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3400 (OH), 3100-3010 (aromat. CH), 2900 (aliph. CH), 1710 (C=O), 1270 (CO), 1070 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.01/2.02 (s, 3 H, CH_3COO), 3.15/3.63 (s(br.), 1 H, OH), 3.56/3.40 (dd, je 1 H, dd, $J_{2'\alpha,1'\alpha} = 3.45$, $J_{2'\alpha,3'\alpha} = 9$, dd, $J_{2'\beta,1'\beta} = 8$, $J_{2'\beta,3'\beta} = 9$, 2'-H α/β), 3.68, 4.00, 3.47 – 3.55, 4.09 (m, 3'-H, 4'-H, 5'-H α und β); 5.19/4.71 (d, je 1 H, d, $J_{1'\alpha,2'\alpha} = 3.45$, d, $J_{1'\beta,2'\beta} = \sim 8$, 1'-H α/β), 4.29, 4.24/4.36, 4.18 (m, 6'a/b α/β), 4.97, 4.95 (2 H), 4.87, 4.86, 4.86, 4.81, 4.76 (2 H), 4.67, 4.57 (2H) (d, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.23 – 7.37 (m, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 20.86 (CH_3COO), 63.16/ 63.09 (C-6' α/β), 68.85/73.03 (C-5' α/β), 80.02, 77.26, 77.22, 83.03, 81.64, 84.53 (C-2', C-3' und C-4' α und β), 75.76, 75.72, 75.04, 75.01, 74.79 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 91.16/97.44 (C-1' α/β), 127.74 – 128.56 und 138.46, 138.31, 138.21, 137.78, 137.71, 137.64 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 170.83/170.86 (CH_3COO).

3.2.2.4 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-D-glucopyranose (C 10)

1.92 g (4.26 mmol) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (C 8) und 3.55 g (12.8 mmol) Tritylchlorid wurden in 80 ml Pyridin gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Pyridin im Vakuum abgedampft worden war, wurde der Rückstand sc an 250 g Kieselgel (LM: 1. CH_2Cl_2 , 2. CHCl_3 , R_f -Werte s. u.) gereinigt, wurde C 10 als gelbbrauner Feststoff erhalten. Ausbeute: 2.38 g (80 % d. Th.), gelbbrauner Feststoff.

R_f -Werte: (PE/EE (1/1)): C 10: 0.66 [UV-Löschung, braun mit A./S.],

(CH_2Cl_2): C 10: 0.14 (α) u. 0.2 (β), C 8: ~ 0 , Tritylchlorid 0.4 [UV-L., gelb mit A./S.],

(CHCl_3): C 10: 0.44 (α u. β), C 8: ~ 0 .

Smt.: 58-60 °C.

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 715.3 (50) $[M + {}^{23}\text{Na}]^+$, 333 (43), 243 (100) $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}]^+$.

^[78] Sh. Koto, N. Morishima, Y. Kihara, H. Suzuki, Sh. Kosugi, Sh. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**, 188-191 (1983).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3400 (OH), 3100-3010 (aromat. CH), 2900 (aliphatic. CH), 1270 (CO), 1070 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar).

$^1\text{H-NMR}$ (Abb. 116, S. 111, 500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.9 (s 1 H, OH), 3.22 und 3.55 (dd, 2 H, $J_{\text{gem.}} = 10$, $J_{6a',5'} \sim 3$, $J_{6b',5'} = 1.7$, 6'a/b-H), 3.69 (dd, 1 H, $J_{2',\alpha,1'\alpha} = 3.47$, $J_{2',\alpha,3'\alpha} \sim 9$, 2'-H), 3.81 und 3.94 ("t", je 1 H, $J_{3',2'} \sim 9$, $J_{3',4'} \sim 9$, 3'-H und 4'-H), 4.04 (ddd, 1 H, $J_{5',4'} \sim 9$, $J_{5',6a'} \sim 3$, $J_{5',6b'} = 1.7$, 5'-H), 4.91, 4.83 (2H), 4.76, 4.70, 4.34 (d, 6 H, $J_{\text{gem.}} \sim 11$, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.37 (d, 1 H, $J_{1',\alpha,2'\alpha} = 3.47$, 1'-H), 7.14 – 7.50 (m, 30 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), (die Intensitäten der Protonen-Resonanzen des β -Anomers sind relativ gering. Auf eine Auflistung wurde daher verzichtet.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Abb. 117, S. 112, 125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 62.22 und 62.52 (C-6' (α und β)), 73.33 - 75.97 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 77.78, 80.48, 83.47, 81.86, 84.65, 70.60 und 74.59 (C-2', C-3', C-4' und C-5' (α und β)), 85.50/86.31 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ (α/β)), 91.29 und 97.64 (C1' (α und β)), 116.9 – 128.9, 137.83 – 138.58 und 143.91/143.83 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ und $\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ (α/β)).

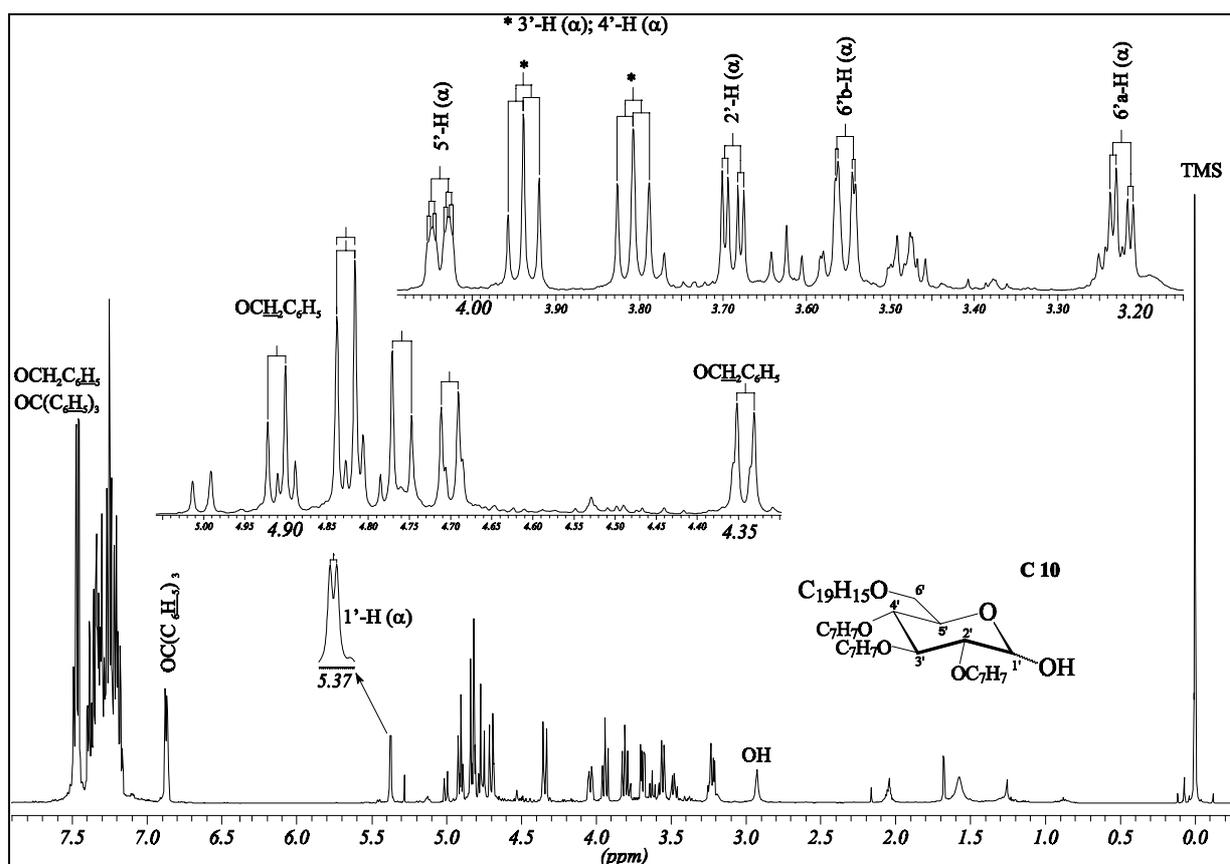


Abb. 116: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung C 10 (500 MHz, CDCl_3)

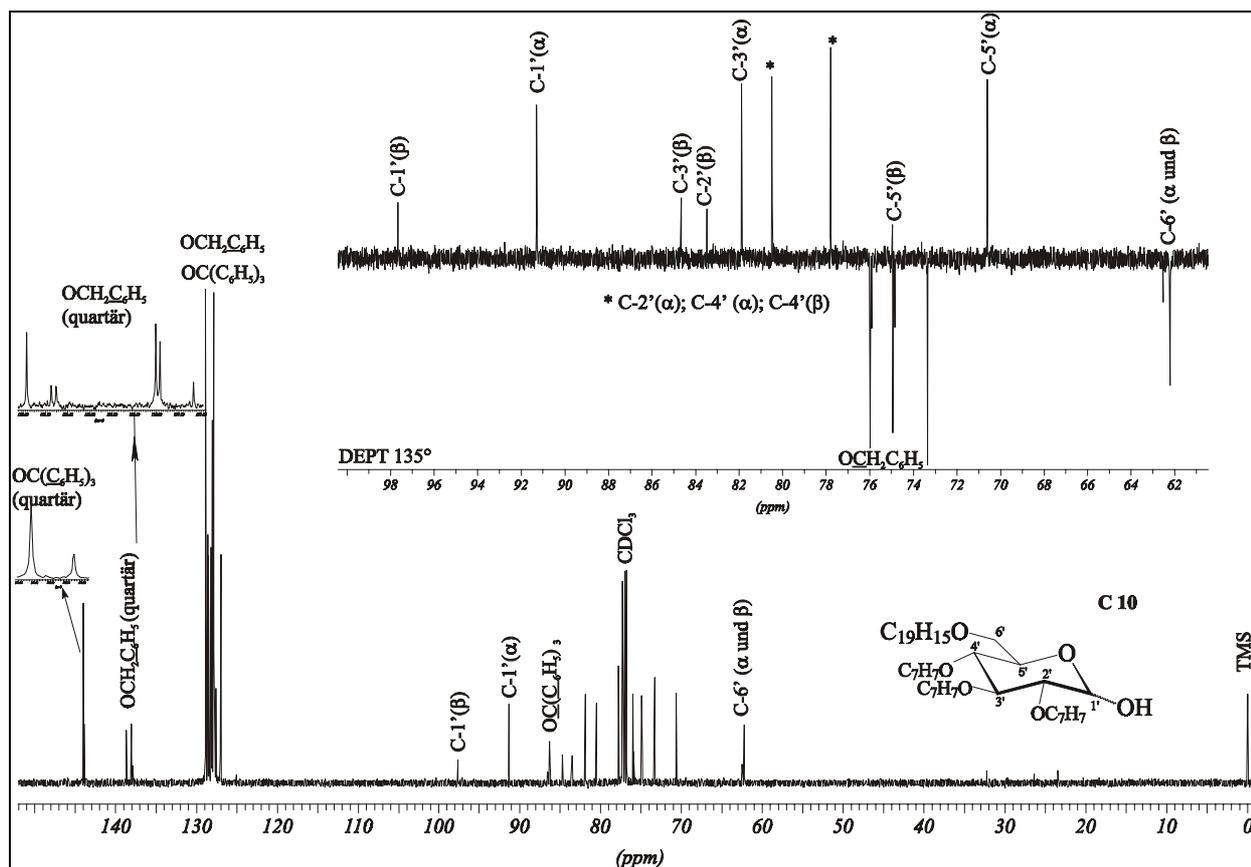


Abb. 117: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitte aus dem DEPT 135° -Experiment des Anomerengemisches der Verbindung **C 10** (125 MHz, CDCl_3)

3.2.3 Synthese des Cunilosids (**C 14**)

3.2.3.1 ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl- β -D-glucopyranosid (**C 11**)

2.0 g (2.88 mmol) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-trityl-D-glucopyranose (**C 10**) gelöst in 60 ml Dichlormethan (abs.), versetzt mit 160 mg (6.6 mmol) Natriumhydrid und 1.5 ml (15 mmol) Trichloracetonitril, wurden 30 Min. bei RT gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das entstandene Imidat wurde zusammen mit 650 mg (3.5 mol) Oleuropeinsäure ((4S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-säure) (**C 5**) in 50 ml Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert. Die Reaktionslösung wurde auf -10°C gekühlt. Eine Lösung von 0.5 ml Bortrifluoridetherat ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) in 5 ml Dichlormethan wurde langsam über 30 Min. zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurden 100 ml Wasser zugesetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Sc an Kieselgel (160 g Kieselgel, LM: CH_2Cl_2 , R_f -Werte s. u.) ergab das Produkt **C 11** als gelben Feststoff.

Ausbeute: 1.12 g (45.3 % d. Th.), gelber Feststoff.

R_f -Werte: 0.19 (PE/EE (2/1)) [UV-Löschung, erst gelb, dann blau, am Schluß braun mit A./S.],
0.15 (CH₂Cl₂).

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{22}$: - 30.3° (c = 1.25, CHCl₃).

Smt.: 66.6 – 70.0 °C.

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 991 (12), 881.4 (38) [M + ²³Na]⁺, 333 (25), 243 (100) [C₁₉H₁₅]⁺, 165 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (OH), 3100-3000 (aromat. CH), 2910 (aliph. CH), 1725 (C=O, Ester), 1650 und 1455 (aromat. C=C), 1370 und 1260 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Abb. 36, S. 32; Tab. 1, S. 31.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Abb. 37, S. 33; Tab. 1, S. 31.

3.2.3.2 ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosid (C 12)

950 mg (1.1 mmol) des ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-tri-O-benzyl-6'-O-trityl-β-D-glucopyranosids (C 11) wurden in 65 ml absolutiertem Dichlormethan gelöst. Nach Zusatz von 0.65 ml Methanol (abs.) und 0.19 ml Bortrifluoridetherat (BF₃·OEt₂) wurde die Reaktionslösung ca. 1 h bei 20 °C gerührt. Anschließend wurden 50 ml Wasser zugesetzt, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase 3 x mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden anschließend über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Sc Reinigung an Kieselgel (60 g Kieselgel, LM: PE/EE (2/1 und 0/1), R_f -Werte s. u.) ergab das Produkt C 12 als weißen Feststoff.

Ausbeute: 532 mg (78 % d. Th.), weißer Feststoff.

R_f -Werte: (PE/EE (1/1)): C 12: 0.22 [UV-Löschung, erst blau, dann braun mit A./S.],
(PE/EE (2/1)): C 12: 0.02, Methyltrityether 0.66,
(EE): C 12: 0.57.

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{19}$: - 50.2° (c = 0.72, CHCl₃).

Smt.: 118.9 – 119.5 °C.

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 639.3 (8) [M + ²³Na]⁺, 243 (5), 181 (13), 91 (100) [C₇H₇]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (OH), 3100-3000 (aromat. CH), 2910 (aliph. CH), 1725 (C=O, Ester), 1650 und 1455 (aromat. C=C), 1370 und 1260 (CO).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Abb. 41, S. 37; Tab. 2, S. 36.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Abb. 42, S. 38; Tab. 2, S. 36.

3.2.3.3 Tribenzylcunilosid (((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosid) (C 13)

230 mg (1.4 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol wurden zu einer Lösung von 180 mg (0.97 mmol) Oleuropeinsäure (C 5) in 22 ml absoluten Dichlormethan gegeben und 30 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurden 407 mg (0.66 mmol) 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)-β-D-glucopyranosids (C 12) und DBU (100 mg, 0.66 mmol) zugesetzt und 3 h unter Rückfluß gerührt.

Nach Zugabe von 50 ml Ether wurde die Lösung mit je 10 ml 10 %iger wässriger Salzsäure, 10 ml Wasser und 10 ml einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die org. Phase wurde anschließend abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Sc-Reinigung (50 g Kieselgel, LM: PE/EE (1/1)) ergab das Produkt C 13 als weißen Feststoff.

Ausbeute: 391 mg (35.7 % d. Th.), weißer Feststoff

R_f-Wert: 0.13 (PE/EE (1/1)) [UV-Löschung, erst blau, dann braun mit A./S.].

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{19} = -41.3^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃).

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 805.3 (9) [M + ²³Na]⁺, 329 (51) [2 × Matrix + Na]⁺, 307 (100) [2 × Matrix + H]⁺.

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3540 (OH), 3350 (OH), 3100-3000 (aromat. CH), 2910 (aliph. CH), 1725 (C=O), 1650 und 1455 (aromat. C=C), 1370 und 1260 (CO).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Abb. 46, S. 43; Tab. 3, S. 42.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Abb. 47, S. 44; Tab. 3, S. 42.

3.2.3.4 Cunilosid (((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 6-O-((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosid) (C 14)

290 mg (0.37 mmol) ((S)-8-Hydroxy-1-p-menthen-7-oyl) 2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-((S)-8-hydroxy-1-p-menthen-7-oyl)- β -D-glucopyranosid (C 13) wurden in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Ameisensäure und 120 mg Palladiumkohle (10 %) wurde die Reaktionslösung unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 h wurde die Palladiumkohle abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Sc-Reinigung (10 g Kieselgel, LM: CHCl₃/MeOH (8/2), R_f -Wert (CHCl₃/MeOH (8/2)): 0.14) an Kieselgel ergab das Produkt C 14 als weißen Feststoff. Ausbeute: 84 mg (44.3 % d. Th.), weißer Feststoff.

R_f -Wert: 0.28 (CHCl₃/MeOH/H₂O (83/16/1)) [UV-Löschung, erst blau, dann braun mit A./S.].

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -63.2^\circ$ (c = 2.1, CHCl₃) {Lit.^[79]: -67.6° (c = 2.4, CHCl₃)}.

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 535.3 (17) [M + ²³Na]⁺, 329.2 (48), 312 (36), 308 (42), 289.1 (32), 177 (29), 167.1 (100) [C₁₀H₁₅O₂]⁺.

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3600 (OH), 3400 (OH), 2920 (aliph. CH), 1725 (C=O), 1650 und 1450 (C=C), 1370 und 1255 (CO), 1070.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Abb. 52, S. 50; Tab. 4, S. 49.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Abb. 53, S. 51; Tab. 4, S. 49.

^[79] D. Manns, R. Hartmann, *Planta. Med.* **60**, 467-469 (1994).

3.3 Synthese des Urceolids (U 18)

3.3.1 Darstellung des Glucosederivates U 4

3.3.1.1 Allyl α -D-Glucosid (U 1)

In 250 ml (3.68 mol) Allylalkohol wurde 10 Min. lang HCl-Gas eingeleitet. Danach wurden 80 g (0.44 mol) D-Glucose zugesetzt und die Reaktionslösung 4 h lang bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Reaktionslösung mit Ammoniumcarbonat neutralisiert und der Allylalkohol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit 100 g Kieselgel versetzt und das Gemisch mehrmals mit je 100 ml Aceton extrahiert. Das Aceton wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 49 g (50 % d. Th.), weißer Feststoff.

R_f -Wert: 0.14 (CHCl₃/MeOH/H₂O (83/16/1)) [keine UV-Lösung, braun mit A./S.].

Smt.: 92-94 °C (Lit. ^[80]: 95-97 °C, Lit. ^[81]: 97-99 °C).

MS ((+)-FAB + NaOAc): m/z (%): 329,0 (40, Matrix), 307,0 (18, Matrix), 243,1 (100) [M + ²³Na]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (OH), 2900 (aliph. CH), 1650 (allyl. C=C), 1270 (CO), 1040 (CO).

¹H-NMR (Abb. 118, S. 117, 300 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 3.40 (dd, 1 H, $J_{2',3'} = 9.9$; $J_{2',1'} = 3.7$, 2'-H), 3.29 und 3.67 („t“, je 1 H, $J = 9.9$, 3'-H und 4'-H), 3.57 (ddd, 1 H, $J_{5',4'} = 9.9$; $J_{5',6a'} = 5.3$; $J_{5',6b'} = 2.3$, 5'-H), 3.64 und 3.80 (dd; 2 H, $J_{\text{gem.}} = 11.8$; $J_{6a',5'} = 5.3$; $J_{6b',5'} = 2.3$, 6'a-H und 6'b-H), 4.03 und 4.23 (m, 2 H, OCH₂CH=CH₂), 4.83 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 3.7$, 1'-H), 5.16 und 5.34 (m, OCH₂CH=CH₂), 5.96 (m, OCH₂CH=CH₂).

¹³C-NMR (Abb. 119, S. 117, 75 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 62.59 (C-6'), 69.20 (OCH₂CH=CH₂), 71.69, 73.40, 73.66, 74.98 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 99.05 (C-1'(α)), 117.39 (OCH₂CH=CH₂), 135.42 (OCH₂CH=CH₂).

^[80] Talley et al., *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 2037 (1945).

^[81] Wing; BeMiller, *Carbohydr. Res.* **10**, 441-446 (1969).

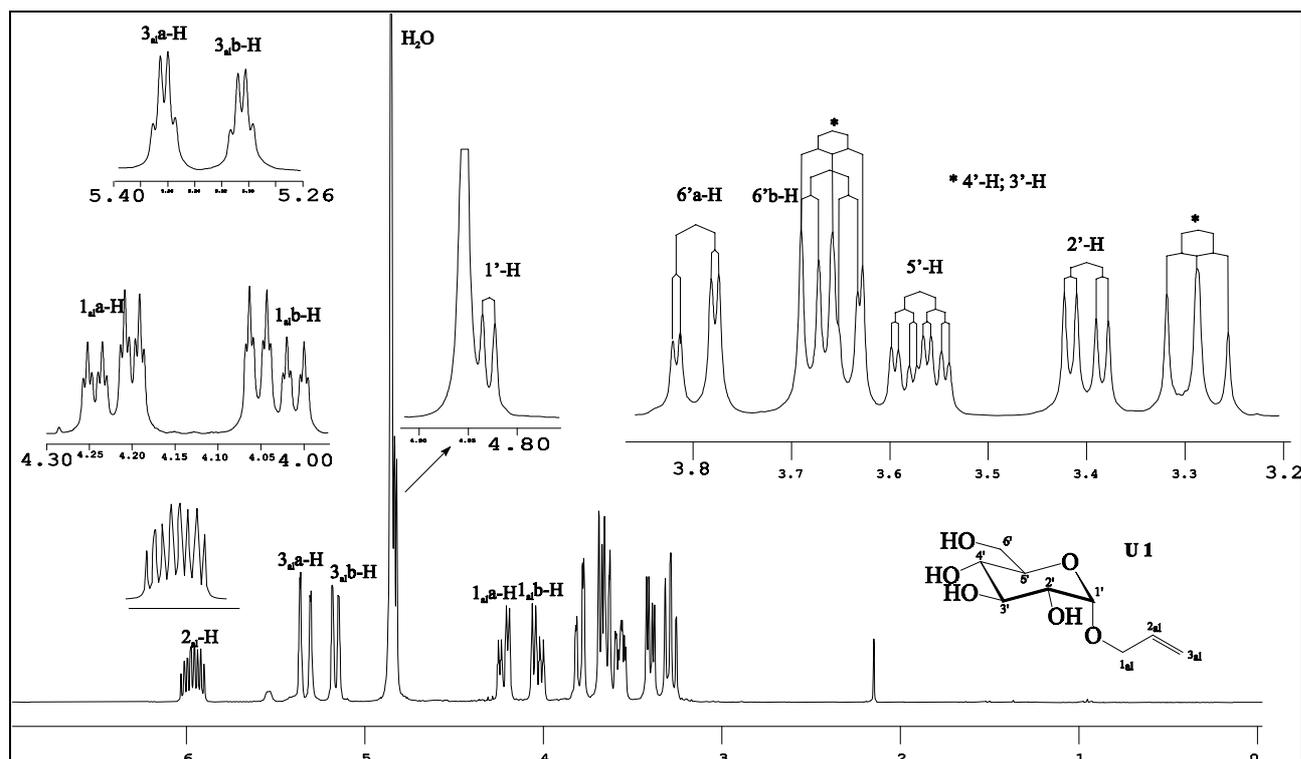


Abb. 118: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung U 1 (300 MHz, CD_3OD)

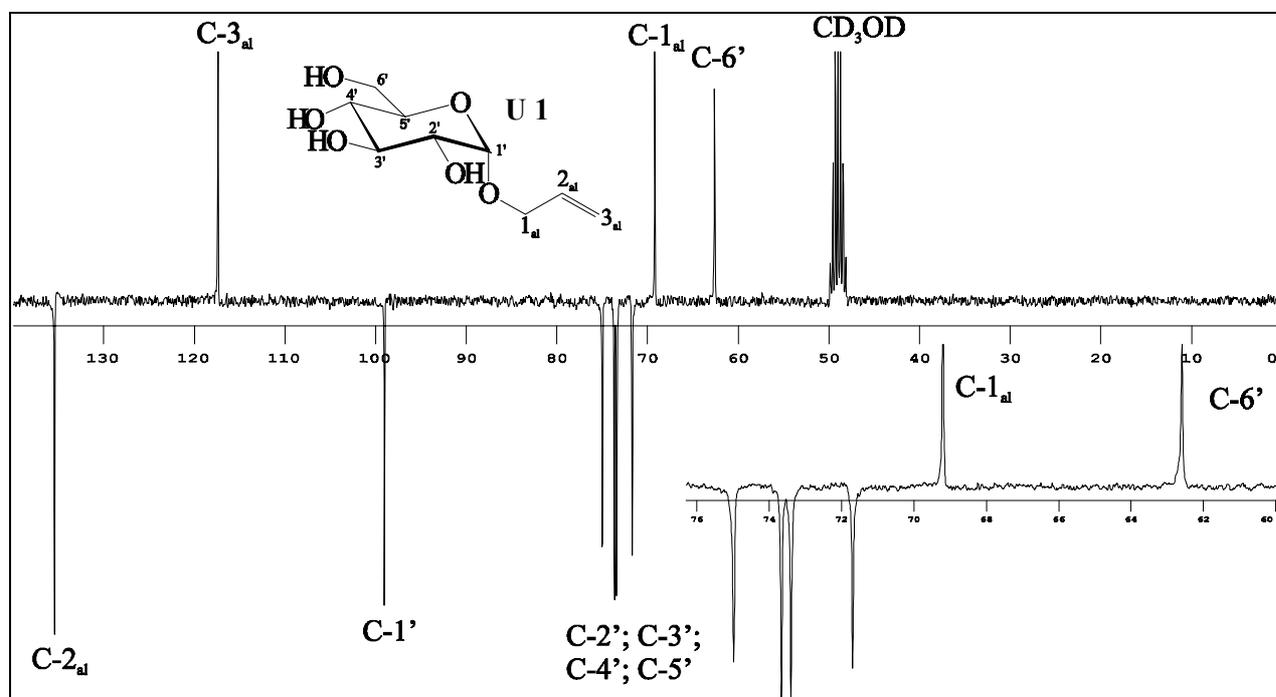


Abb. 119: APT-Spektrum der Verbindung C 1 (75 MHz, CD_3OD)

3.3.1.2 Allyl 6'-*O*-Trityl- α -D-glucosid (U 2)

41 g (186.4 mmol) des Allyl α -D-Glucosids (U 1) und 77 g (277 mmol) Tritylchlorid wurden in 300 ml Pyridin gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Reaktionslösung wurde anschließend auf Eiswasser gegossen und die ölige Phase solange mit Wasser verrührt bis sie fest wurde. Die wässrige Phase wurde noch mit je 100 ml Chloroform und Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Vereinigung der org. Phasen mit dem Niederschlag wurde die Lösung über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde sc an Kieselgel (500 g Kieselgel, LM: 1. CHCl_3 , 2. EE) gereinigt. U 2 wurde als gelbbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 55.4 g (64 % d. Th.), gelbbrauner Feststoff.

R_f -Wert: 0.49 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (83/16/1)) [UV-Löschung, erst gelb, dann braun mit A./S.].

MS ((+)-FAB + CsI + NaOAc): m/z (%): 595.0 (16) $[\text{M} + \text{Cs}]^+$, 485.1 (28) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 243.0 (100) $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}]^+$.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3600-3400 (OH), 3100-3010 (aromat. CH), 2900 (aliph. CH), 1725 (allyl. C=C), 1270 (CO), 1070 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar.).

$^1\text{H-NMR}$ (Abb. 120, S. 119, 500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 3.4 – 3.63 und 3.78 – 3.86 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'a/b-H), 5.00 (α), 4.42 (β) (d, je 1 H, $J_{1,2} = 3.78$ (α), $J_{1,2} = 7.56$ (β)), 4.14 / 4.33 (α) und 4.24 / 4.47 (β) (m, je 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 / 5.40 (α) und 5.31 / 5.41 (β) (m, je 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.3 (m, 1 H (α und β), $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.3 – 7.58 (m, 15 H (α und β), Trityl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Abb. 121, S. 119, 125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 65.73 (α) und 66.02 (β) (C-6'), 70.27 (α) und 71.96 (β) ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 72.1 – 78.1 (C-2', C-3', C-4', C-5' (α und β)), 88.77 (α) und 88.82 (β) ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 98.95 (α) und 103.24 (β) (C-1'), 119.98 (α) und 119.88 (β) ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.9 – 130.5 und 145.5 / 145.6 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 135.5 und 135.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

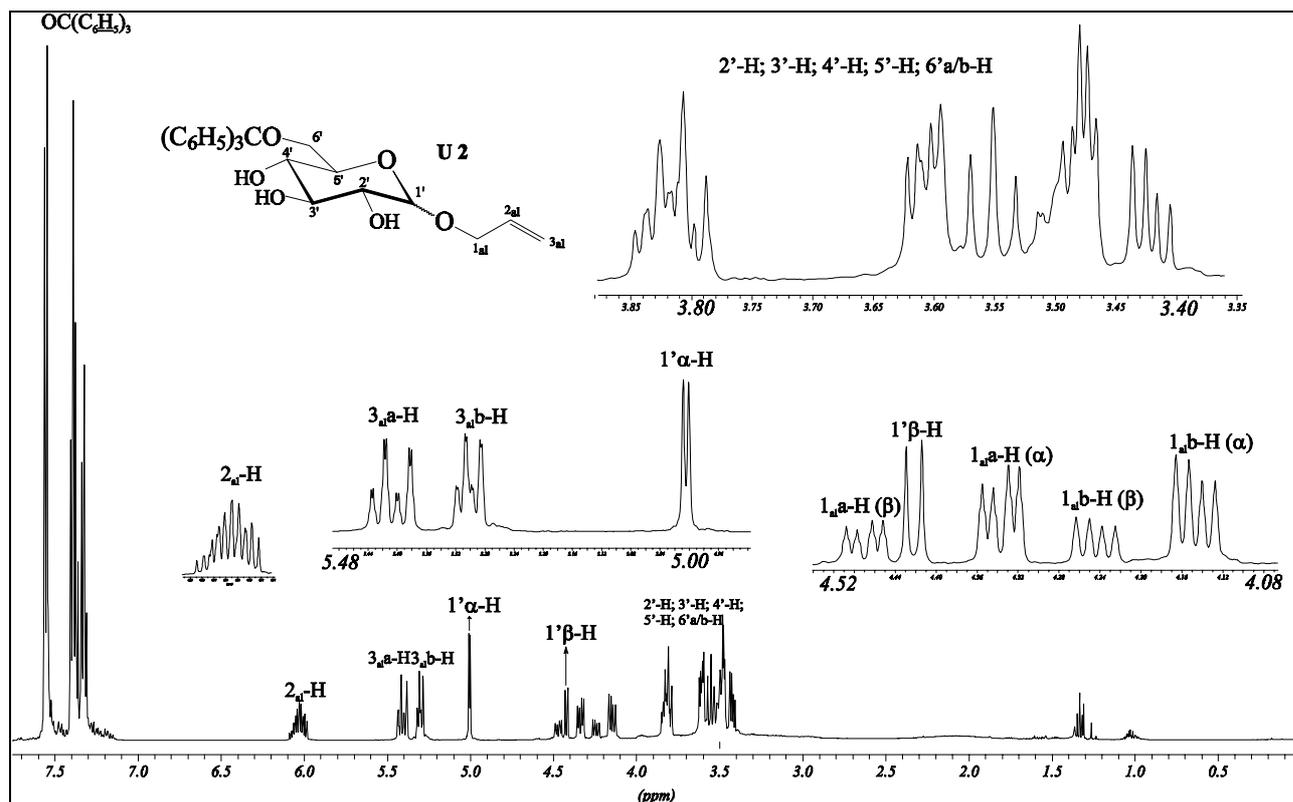


Abb. 120: 1H -NMR-Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung U 2 (500 MHz, $CDCl_3$)

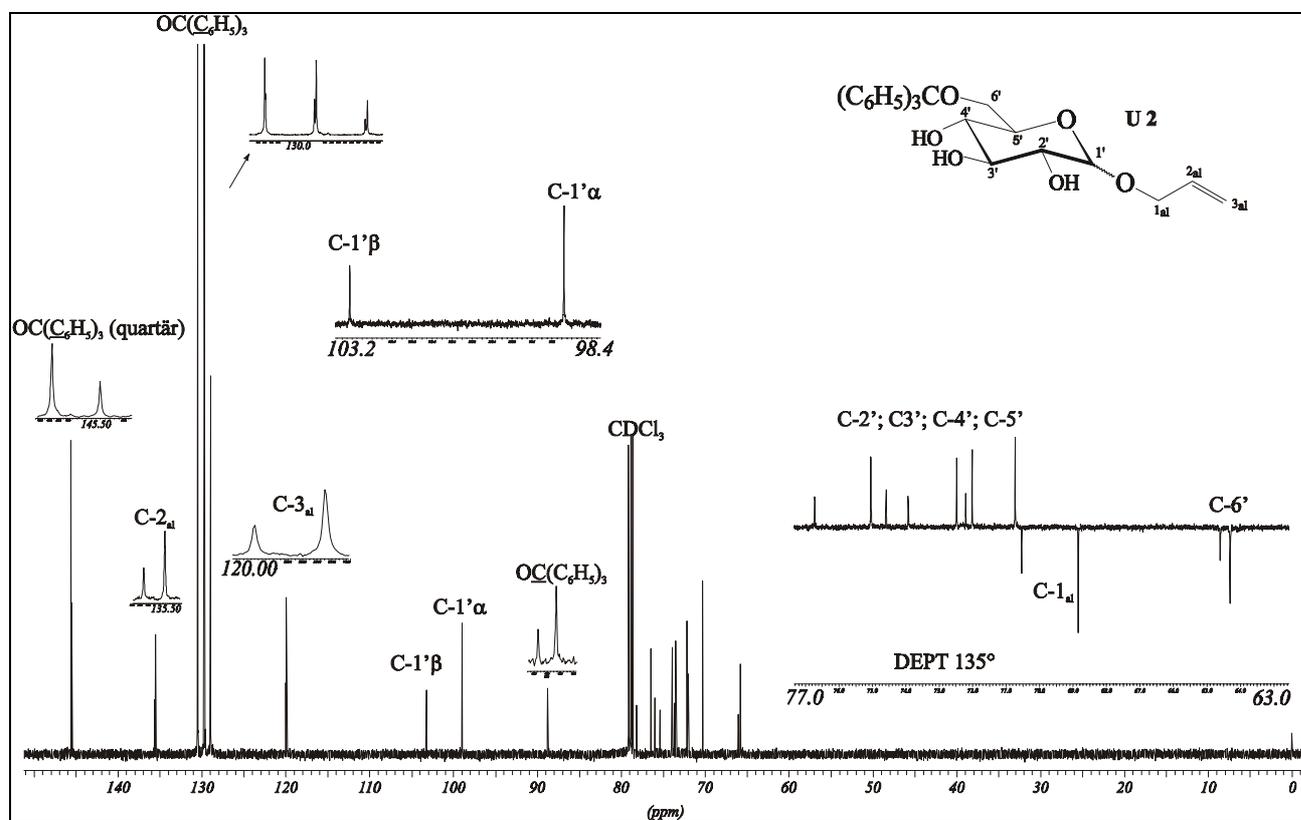


Abb. 121: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135° -Experiment des Anomerengemisches der Verbindung U 2 (125 MHz, $CDCl_3$)

3.3.1.3 Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucosid (U 3)

3.3.1.3.1 Reaktionsvorschrift mit NaH als Base

Eine Mischung aus 4 g (8.6 mmol) Allyl 6'-*O*-Trityl- α -D-glucopyranosid (U 2), 40 ml Benzylchlorid und 1.28 g (53.33 mmol) Natriumhydrid wurde 3 h bei 130 °C gerührt. Gegen Ende der stark exothermen Reaktion wurde die Reaktionslösung gelatineartig und dunkelrot. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 20 ml Methanol durch den Rückflußkühler abgebrochen. Nach der Zugabe von 100 ml Petrolether, wurde die Reaktionslösung über eine Glasfritte (G 4 mit ca. 4 cm Kieselgur belegt) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde sc gereinigt (70 g Kieselgel, LM: CHCl₃/MeOH (100/6)). Das Produkt U 3 wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 5.3 g (84 %), gelbes Öl.

Daten identisch mit dem Produkt der in Kap. 3.3.1.3.2 beschriebenen Umsetzung.

3.3.1.3.2 Reaktionsvorschrift mit NaOH als Base

Eine Mischung von 10 g (21.6 mmol) Allyl 6'-*O*-Trityl-D-glucopyranosid (U 2), 70 ml Benzylchlorid und 80 g (2 mol) Natriumhydroxid wurde 4 h bei 100 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung auf 200 ml Wasser gegossen und die wässrige Phase 3 mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und das Chloroform und das Benzylchlorid im Vakuum abdestilliert.

Der so erhaltene Rückstand wurde sc gereinigt (200 g Kieselgel, LM: PE/EE (1/0 → 4/1)). Das Produkt U 3 wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung für den folgenden Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 15.2 g (96 %), leuchtend gelber, harzartiger Feststoff.

R_f -Wert (PE/EE (8/2)): 0.37 (UV-Löschung, erst gelb, dann braun).

Smt.: 92-94 °C (Lit. ^[82]: 94-95 °C).

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 755.3 (18) [M + ²³Na]⁺, 333,2 (30), 243,1 (100) [C₁₉H₁₅]⁺.

¹H-NMR (Abb. 122, S. 121, 500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 3.2 – 4.4 (m, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'a/b-H, OCH₂CH=CH₂), 4.75 – 5.15 (d, OCH₂C₆H₅), 5.3 und 5.4 (m, OCH₂CH=CH₂), 6.1 (m, OCH₂CH=CH₂), 7.2 – 7.65 (m, OCH₂C₆H₅ und OC(C₆H₅)₃).

^[82] R. Hoos, J. Huixin, A. Vasella, P. Weiss, *Helv. Chim. Acta* **79**, 7, 1757-1784 (1996).

^{13}C -NMR (Abb. 123, S. 121, 125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 64.4 und 62.5 (C-6' α/β), 67.98 und 70.07 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 70.5 – 84.7 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 73.13 – 75.96 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 86.36 und 86.31 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 95.26 (α) und 102.70 (β) (C-1'), 117.40 und 118.27 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.92 – 128.6 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ und $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 133.85 und 134.17 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.85 – 138.76 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ (quartär)), 143.96 und 143.93 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (quartär)).

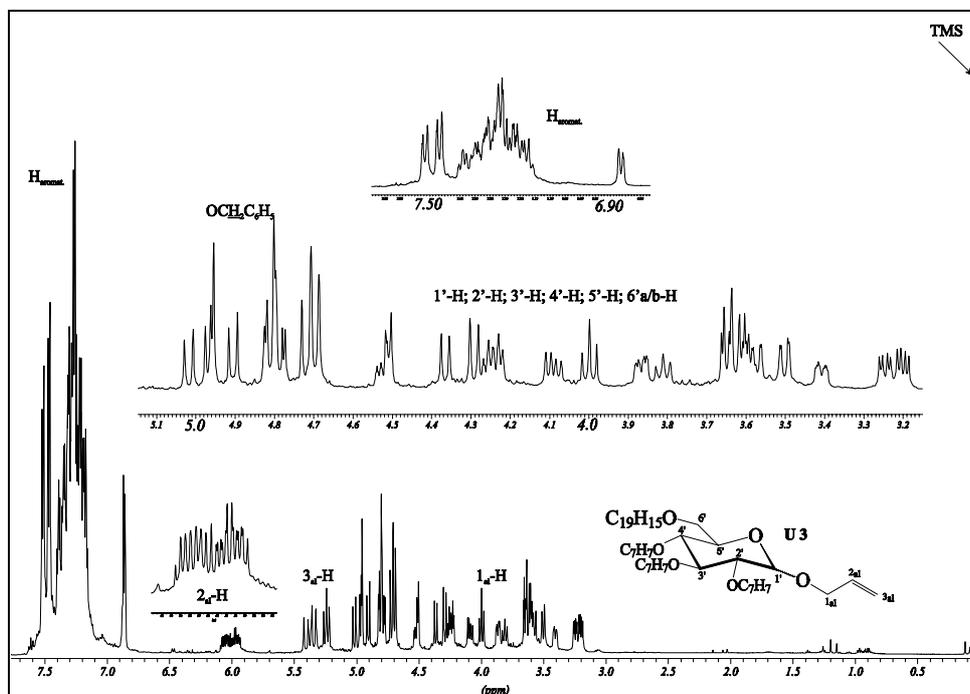


Abb. 122: ^1H -NMR-Spektrum des Anomerengemisches der Verbindung U 3 (500 MHz, CDCl_3)

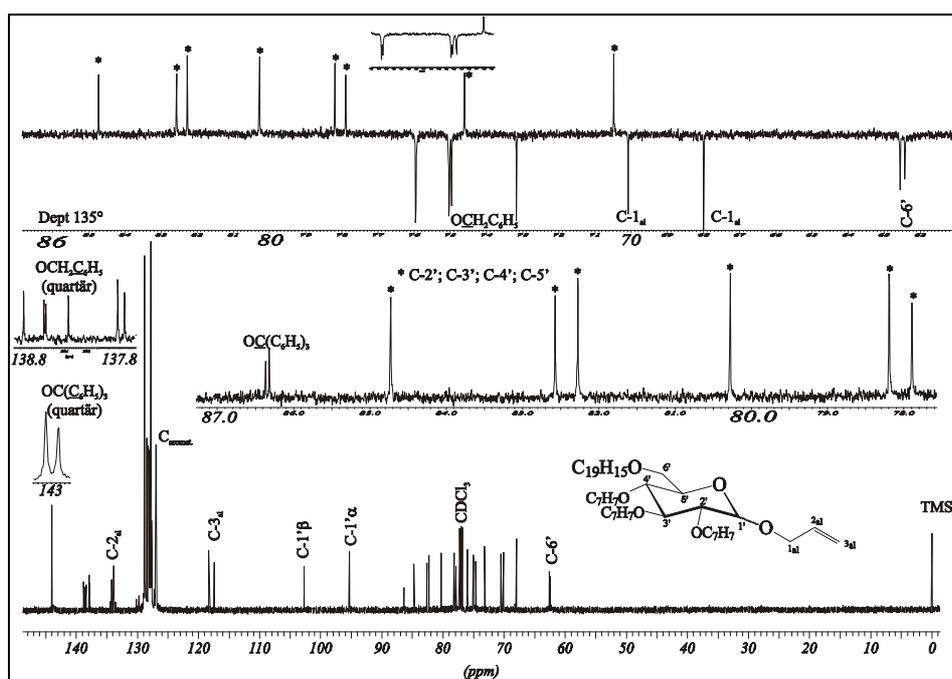


Abb. 123: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitte aus dem DEPT 135°-Experiment des Anomerengemisches der Verbindung U 3 (125 MHz, CDCl_3)

3.3.1.4 Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-D-glucosid (U 4)

15 g (20 mmol) Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucosid (U 3) wurden in 200 ml Methanol und 50 ml Essigsäure gelöst. Nach Zugabe von 15 ml 1M Schwefelsäure wurde 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 500 ml einer wässrigen Na₂CO₃-Lösung gegossen und 3x mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde sc gereinigt (200 g Kieselgel, LM: PE/EE (5/1 → 2/1)). Das Anomerengemisch der Verbindung U 4 wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7 g (71.4 %), weißer Feststoff.

R_f -Werte: α : 0.29 (PE/EE (2/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.],
 β : 0.37 (PE/EE (2/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 513.1 (12) [M + ²³Na]⁺, 489.2 (45) [M]⁺, 433.1 (25) [M - Allyl]⁺, 399.2 (17) [M - Bn]⁺, 181.1 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400, 3100-3000 (aromat. CH), 2900 (aliph. CH), 1680 (aromat. C=C), 1490 und 1440 (CH), 1000-1100 (CO), 760 und 700 (monosub. Ar).

Die NMR-Daten wurden nach sc Trennung für beide Anomere getrennt aufgenommen. 300 mg des Anomerengemisches der Verbindung U 4 wurden an 150 g Kieselgel mit dem Laufmittel PE/EE (9/2) getrennt:

R_f -Werte: α : 0.064 (PE/EE (9/2)) [s.o.],
 β : 0.069 (PE/EE (9/2)) [s.o.].

Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid:

¹H-NMR (Abb. 124, S. 124, 500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.87 (s (breit), 1 H, OH), 3.28 (ddd, 1 H, $J_{5',4'} = 9.45$, $J_{5',6a'} = 4.41$, $J_{5',6b'} = 2.83$, 5'-H), 3.38 (dd, 1 H, $J_{2',1'} = 7.88$, $J_{2',3'} = 9.15$, 2'-H), 3.50 („t“, 1 H, $J_{4',3'} = 9.15$, $J_{4',5'} = 9.45$, 4'-H), 3.60 („t“, 1 H, $J_{3',2'} = 9.15$, $J_{3',4'} = 9.15$, 3'-H), 3.79 (dd, 1 H, $J_{\text{gem.}} = 11.98$, $J_{6a',5'} = 4.41$, 6'a-H), 3.63 (dd, 1 H, $J_{\text{gem.}} = 11.98$, $J_{6b',5'} = 2.83$, 6'b-H), 4.32 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} = 12.92$, $J_{1a,2} = 5.99$, $J_{1a,3} \sim 1.3$, 1a-H), 4.08 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} = 12.92$, $J_{1b,2} = 5.36$, $J_{1b,3} \sim 1.3$, 1b-H), 4.42 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 7.8$, 1'-H), 4.56/4.65/4.73/4.76/4.86/4.80 (d, je 1 H, $J_{\text{gem.}} \sim 11$, OCH₂C₆H₅), 5.14 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} \sim 1.3$, $J_{3(\text{cis}),2} = 10.4$, $J_{3,1} \sim 1.3$, 3b-H), 5.26 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} \sim 1.3$, $J_{3(\text{trans}),2} = 17$, $J_{3,1} \sim 1.3$, 3a-H), 5.88 (dd“t“, 1 H, $J_{2,3(\text{trans})} = 17$, $J_{2,3(\text{cis})} = 10.4$, $J_{2,1} = 5.99$, 2-H), 7.18 – 7.28 (m, 15 H, OCH₂C₆H₅).

^{13}C -NMR (Abb. 126, S. 125, 125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 62,45 (C-6'), 71,08 (C-1), 75,47, 77,99, 82,74 und 84,92 (C-2', C-3', C-4' und C-5'), 75,39, 75,50, 76,13 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 103,26 (C-1'), 117,93 (C-3), 128,06 – 128,91 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 134,32 (C-2), 138,41, 138,77 und 138,95 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid:

^1H -NMR (Abb. 125, S. 124, 500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.69 (s (breit), OH), 3.46 und 3.96 („t“, je 1 H, $J = 9.14$, $J = 9.14$, 3'-H und 4'-H), 3.43 (dd, 1 H, $J_{2',1'} = 3.79$, $J_{2',3'} = 9.14$, 2'-H), 3.59 – 3.71 (m, 3 H, 5'-H, 6'a/b-H), 3.91 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} = 12.8$; $J_{1b,2} = 6.62$, $J_{1b,3} \sim 1.3$, 1b-H), 4.06 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} = 12.8$, $J_{1a,2} = 5.05$, $J_{1a,3} \sim 1.3$, 1a-H), 4.56/4.57/4.69/4.76/4.81/4.92 (d, je 1 H, $J_{\text{gem.}} = 11 - 12$, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.14 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} \sim 1.3$, $J_{3(\text{cis}),2} = 10.04$, $J_{3,1} \sim 1.3$, 3b-H), 5.23 (dd“t“, 1 H, $J_{\text{gem.}} \sim 1.3$, $J_{3(\text{trans}),2} = 17$, $J_{3,1} \sim 1.3$, 3a-H), 5.84 (dddd, 1 H, $J_{2,3(\text{trans})} = 17$, $J_{2,3(\text{cis})} = 10.04$, $J_{2,1a} = 5.99$, $J_{2,1b} = 6.62$, 2-H), 7.16 – 7.30 (m, 15 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

^{13}C -NMR (Abb. 127, S. 125, 125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 62,25 (C-6'), 68,71 (C-1), 71,29, 77,85, 80,43 und 82,34 (C-2', C-3', C-4' und C-5'), 73,66, 75,49, 76,13 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 96,08 (C-1'), 118,67 (C-3), 128,35 – 128,90 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 134,11 (C-2), 138,56, 135,58, 139,22 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

3.3.2 Synthese der Apiose

3.3.2.1 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (U 5)

Zu einer Suspension von 50 g (2.77 mol) D-Mannose^[83] in 1 l wasserfreiem Aceton wurden 22.5 ml konz. H₂SO₄ unter Rühren gegeben. Nach 4 h bei RT wurde die gelbe Lösung durch Zugabe von 100 g festem NaHCO₃ unter kräftigem Rühren neutralisiert, wobei sich die Lösung entfärbte. Nach Absaugen und Eindampfen i. Vak. wurde das Rohprodukt ungereinigt zur weiteren Synthese eingesetzt. 3 g des Rohproduktes wurden zur spektroskopischen Untersuchung sc gereinigt (50 g Kieselgel, PE/EE (6/4)). Das Anomerengemisch der Verbindung **U 5** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.64 g (56 %, d. Th. (bezogen auf 3 g Rohprodukt)), weißer Feststoff.

R_f-Wert: 0.166 (PE/EE (5/2)) [keine UV-Löschung, braun mit A./S.].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): identisch mit Lit.^[84].

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): identisch mit Lit.^[85].

3.3.2.2 2-*C*-(Hydroxymethyl)-2,3:5,6-di-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (U 6)

Zu einer Suspension von 51 g (196.2 mmol) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannofuranose (**U 5**) und 21.9 g K₂CO₃ in 220 ml MeOH wurden unter Stickstoff 109 ml 37 %iges wäßriges Formaldehyd zugefügt. Die Reaktionslösung wurde 48 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisation mit 1 M H₂SO₄ bei RT wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Chloroform kontinuierlich extrahiert (Soxhlet). Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Anomerengemisch der Verbindung **U 6** fiel als weißgelber Feststoff an.

Ausbeute: 20.5 g (37 % d. Th.), weiß-gelber Feststoff.

R_f-Wert: 0.07 (PE/EE (5/2)) [keine UV-Löschung, braun mit A./S.].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.33 – 1.52 (s, 12 H, O₂C(CH₃)₂), 3.94 / 3.81 (α) und 3.75 / 3.72 (β) (d, je 1 H, *J*_{gem.} = 12, 7a/b-H), 3.98 – 4.08 (m, 2 H, 6a/b-H), 4.09 (dd, 1 H, *J*_{4,5} = 7.3, *J*_{4,3} = 3, 4-H (α)) und 3.48 (dd, 1 H, *J*_{4,5} = 8.3, *J*_{4,3} = 3, 4-H (β)), 4.36 (ddd, 1 H, *J*_{5,4} = 7.3, *J*_{5,6a} = 6.31, *J*_{5,6b} = 4.73, 5-H (α)) und 4.33 (ddd, 1 H, *J*_{5,4} = 8.3, *J*_{5,6a} = 6.12, *J*_{5,6b} = 4.54, 5-H

^[83] Fluka, Best.Nr.:63582

^[84] T.K.M. Shing, H.-C. Tsui, *Tetrahedron: Asymmetry* **5** (7), 1269-1274 (1994).

(β)), 4.61 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3$, 3-H (α)) und 4.61 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3$, 3-H (β)), 5.3 und 4.87 (s, 1 H, 1-H (α und β)).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): identisch mit Lit.^[86].

3.3.2.3 2-C-(Hydroxymethyl)-2,3-O-isopropyliden-D-mannit (U 8)

Einer Lösung von 20 g (68.9 mmol) 2-C-(Hydroxymethyl)-2,3:5,6-di-O-isopropyliden-D-mannofuranose (U 6) in 130 ml MeOH und 680 ml Wasser wurde unter Rühren 0,5 ml konz. H_2SO_4 zugefügt. Nach 20 h bei Raumtemperatur wurde unter kräftigem Rühren mit festem BaCO_3 neutralisiert. Anschließend wurde Bariumsulfat abzentrifugiert und die Lösung im Vakuum auf etwa 2/3 ihres Volumens eingeeengt. Der auf 0 °C gekühlten, wäßrigen Lösung, welche das Zwischenprodukt U 7 enthält, wurde portionsweise 3.5 g (93 mmol) NaBH_4 zugefügt. Nach 40 h bei RT wurde mit verd. HCl neutralisiert und im Vakuum eingeeengt. Die gebildete Borsäure wurde durch mehrmaliges Abdampfen mit wasserfreiem Methanol bis auf Spuren aus dem Rohprodukt U 8 entfernt. Nach Trocknen wurde U 8 als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 12.67 g (73 %), farbloser Schaum.

R_f -Wert: 0.547 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (73/16/1)) [keine UV-Lösung, braun mit A./S.].

3.3.2.4 2'',3''-O-Isopropyliden-D-apio- β -D-furanose (U 9)

Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 12.0 g (46.6 mmol) 2-C-(Hydroxymethyl)-2,3-O-isopropyliden-D-mannit (U 8) in 320 ml Wasser wurden unter Lichtausschluß 19.9 g (93.2 mmol) NaIO_4 unter Rühren so zugegeben, daß 5 °C nicht erreicht wurden. Anschließend wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 10 g (39 mmol) $\text{Ba}(\text{OAc})_2$ in Form einer gesättigten wäßrigen Lösung wurden Iodat und restliches Periodat ausgefällt. Die Salze wurden abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum bei max. 40 °C eingeeengt und die Lösung des Rückstandes in 125 ml 2 %iger wäßriger NaOH 1 h bei RT gerührt. Nach Neutralisation mit 2M Essigsäure wurde das Rohprodukt 48 h mit Chloroform kontinuierlich extrahiert (Soxhlet).

Ausbeute: 6.10 g (69 %), weißer Feststoff.

R_f -Wert: 0.475 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (73/16/1)) [keine UV-Lösung, braun mit A./S.].

^[85] P. Dais, A.S. Perlin, *Carbohydr. Res.* **146**, 177-191 (1986).

^[86] Z.J. Witczak, R.L. Whistler, *Carbohydr. Res.* **133**, 235-245 (1984).

Z.J. Witczak, R.L. Whistler, *Carbohydr. Res.* **169**, 252-257 (1987).

spezifische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.2^{\circ}$ ($c = 1.5$, CHCl_3) {Lit.^[87]: -40° ($c = 1.5$, CHCl_3)}.

Smt.: 67°C {Lit.^[87]: 72°C }.

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 345.1 (3), 326.1 (4), 307.1 (5), 289.1 (5), 173.1 (100) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 154.0 (87) $[\text{Matrix}+\text{H}]^+$.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3400 (OH), 3000-2800 (aliph. CH), 1450, 1380, 1100-1080, 920, 850.

$^1\text{H-NMR}$ (Abb. 128, S. 128, 500 MHz, CDCl_3): identisch mit Lit.^[87].

$^{13}\text{C-NMR}$ (Abb. 129, S. 129, 125 MHz, CDCl_3): identisch mit Lit.^[88].

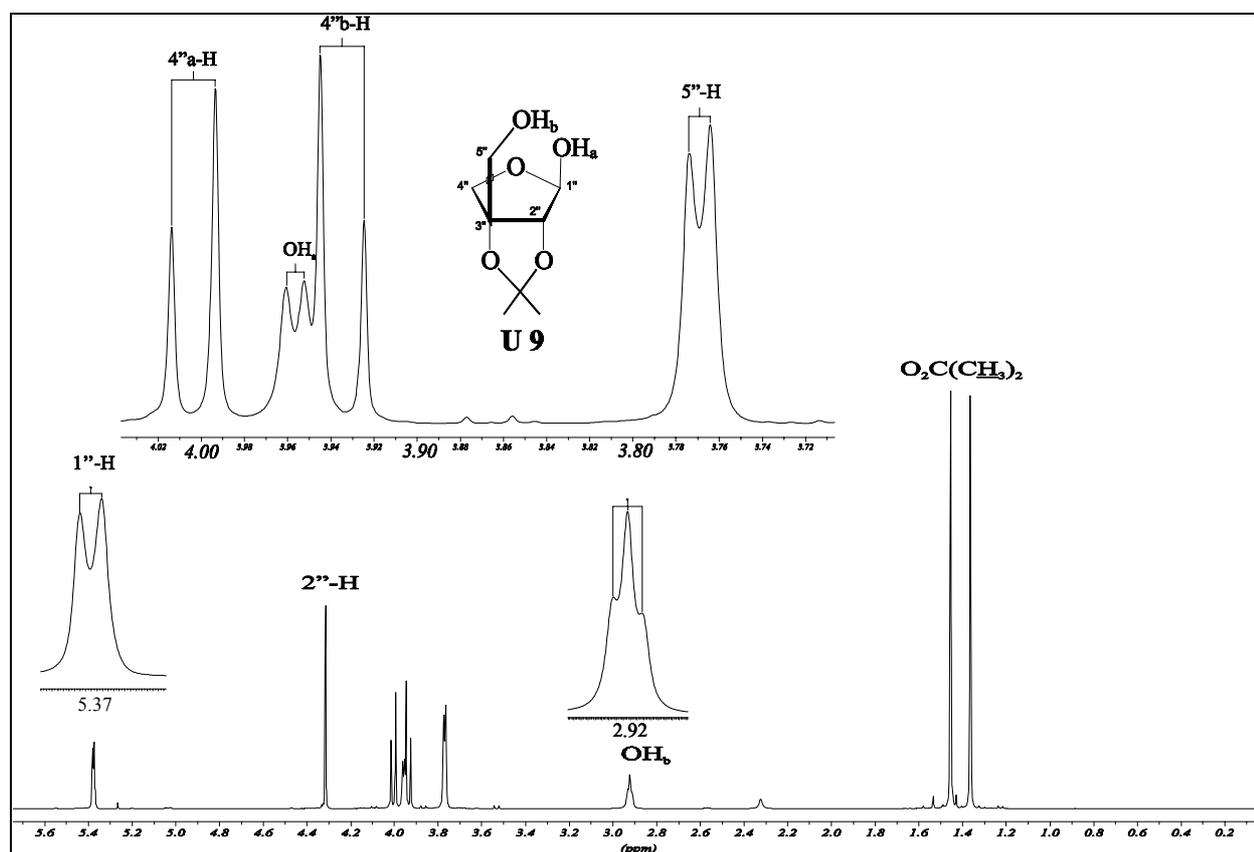


Abb. 128: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **U 9** (500 MHz, CDCl_3)

[87] P.-T. Ho, *Can. J. Chem.* **57**, 381-383 (1979).

[88] P. Hettinger, H. Schildknecht, *Liebigs Ann. Chem.*, 1230-1239 (1984).

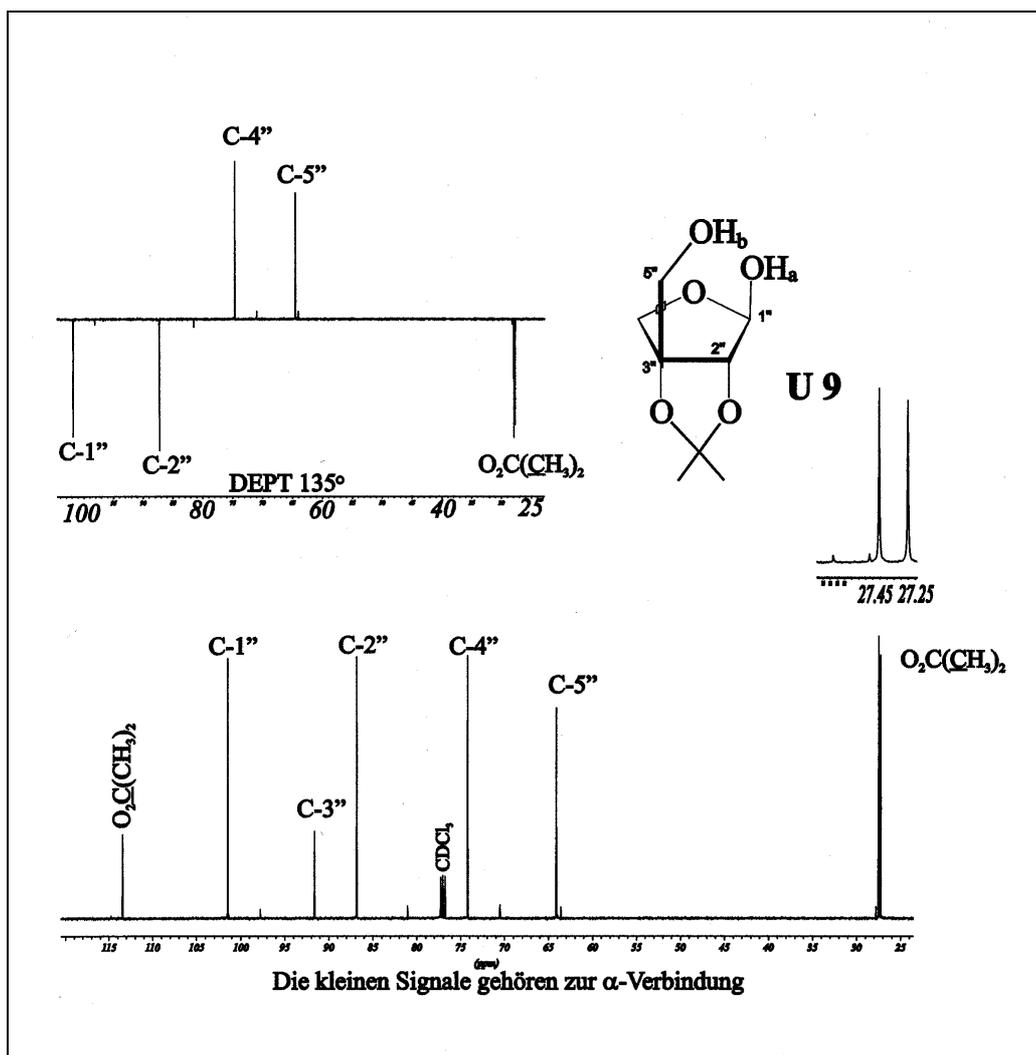


Abb. 129: ^{13}C -NMR-Spektrum und Ausschnitt aus dem DEPT 135° -Experiment der Verbindung **U 9** (125 MHz, CDCl_3)

3.3.2.5 2'',3''-*O*-Isopropyliden-5''-*O*-trityl- β -D-apio-D-furanose (**U 9a**)

4 g (21 mmol) 2'',3''-*O*-Isopropyliden- β -D-apio-D-furanose (**U 9**) und 8.7 g (30 mmol) Tritylchlorid wurden in 40 ml Pyridin gelöst und 1 h lang unter Rückfluß gerührt. Anschließend wurde die heiße Reaktionslösung auf 200 ml Eiswasser gegossen und je 3 x mit je 50 ml Chloroform und je 3 x mit je 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der erhaltenen Rückstand wurde sc (60 Kieselgel, LM: PE/EE (6/1)) gereinigt.

Ausbeute **U 9a**: 3 g (33 %), gelber Feststoff.

R_f -Werte: **U 9** 0.47 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (73/16/1)) [keine UV-Löschung, braun mit A./S.],
U 9a 0.78 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (73/16/1)) [UV-Löschung, erst gelb, dann braun mit A./S.].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.34 und 1.65 (s, je 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 3.15 (d, 1 H, $J_{\text{OH},1''} = 4.4$, OH), 3.31 / 3.54 (d, je 1 H, $J_{\text{gem.}} = 9.2$, 5''a/b-H), 4.08 / 4.15 (d, je 1 H, $J_{\text{gem.}} = 9.9$, 4''a/b-H), 4.28 (s, 1 H, 2''-H), 5.38 (d, 1 H, $J_{1'',\text{OH}} = 4.4$, 1''-H), 7.23-7.53 (m, 15 H, $\text{OC}(\underline{\text{C}}_6\text{H}_5)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 27.20 und 27.64 ($\text{O}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 62.52 (C-5''), 74.77 (C-4''), 87.21 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}_6\text{H}_5)_3$), 87.43 (C-2''), 90.92 (C-3''), 101.89 (C-1''), 113.15 ($\text{O}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 127.81 – 128.57 und 143,21 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}_6\text{H}_5)_3$).

3.3.3 Synthese des Aglycons U 11

3.3.3.1 (E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10)

Eine Lösung von 5 g (32 mmol) (-)- β -Citronellol^[89] in 50 ml Ethanol wurde mit 5.6 g (32 mmol) SeO_2 , gelöst in 25 ml Ethanol, versetzt. Die Reaktionslösung wurde 12 h auf 50 °C erwärmt. Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Nach sc Reinigung (150 g Kieselgel, LM.: PE/EE (2:1)) erhielt man das Produkt **U 10** als gelbliches Öl.

Ausbeute: 2.23 g (13 mmol, 40.6 % d. Th.), gelbliches Öl.

R_f -Werte: (-)- β -Citronellol: 0.46 (PE/EE (1/1)) [keine UV-Löschung, blau-violett mit A./S.],
U 10: 0.18 (PE/EE (1/1)) [UV-Löschung, blau mit A./S.].

$n_D^{20} = 1.5129$.

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.6^\circ$ (c = 1.01, CHCl_3) {Lit.^[90] : -7° , Lit.^[91] : -5.3° (c = 2.9, CHCl_3)}.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3450 (OH), 2880-2960 (C-H), 1680 (C=O), 1640 (C=C), 1360-1460 (δ (CH_2 , CH_3)), 1280 (CO), 1055 (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.97 (d, 3 H, $J_{10,6} = 6$, 10-H), 0.94, 1.37, 1.44, 1.55, 1.65 (m, 5 H, 5a/b-H, 6-H, 7a/b-H), 1.76 (s, 3 H, 9-H), 2.38 (m, 2 H, 4a/b-H), 3.72 (m, 2 H, 8a/b-H), 6.50 (m, 1 H, 3-H), 9.40 (s, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 9.57 (C-9), 19.70 (C-10), 26.94 (C-4), 29.72 (C-6), 35.99 (C-5), 39.96 (C-7), 61.24 (C-8), 139.25 (C-2), 155.34 (C-3), 195.82 (C-1).

^[89] Aldrich Best.Nr.:30.348-8

^[90] R.T. Brown, S.P. Mayalarp, J. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **11**, 1633-1638 (1997).

^[91] P. Gramatica, P. Manitto, L. Poli, *J. Org. Chem.* **50** (23), 4625-4628 (1985).

3.3.3.2 (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylester (U 11)

Einer Lösung von 1.97 g (11.6 mmol) (E,S)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2-octen-1-al (U 10) in 110 ml Methanol wurden 3.94 g (80 mmol) Natriumcyanid, 1.53 ml Essigsäure und 26.7 g (306.9 mmol) Mangandioxid bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das MnO₂ abfiltriert. Dem Filtrat wurden 100 ml Wasser zugesetzt. Anschließend wurde 3 x mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Nachdem die vereinigten org. Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft worden war, erhielt man das Produkt U 11 als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.19 g (94%), farbloses Öl.

R_f -Wert: 0.60 (PE/EE, 1/1) [UV-Löschung, blau mit A./S.].

spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃) (Lit.: $[\alpha]_D = -4.8^\circ$ (c = 0.833, CHCl₃)^[49], $[\alpha]_D = -9^\circ$ (c = 3.7, CHCl₃)^[90]).

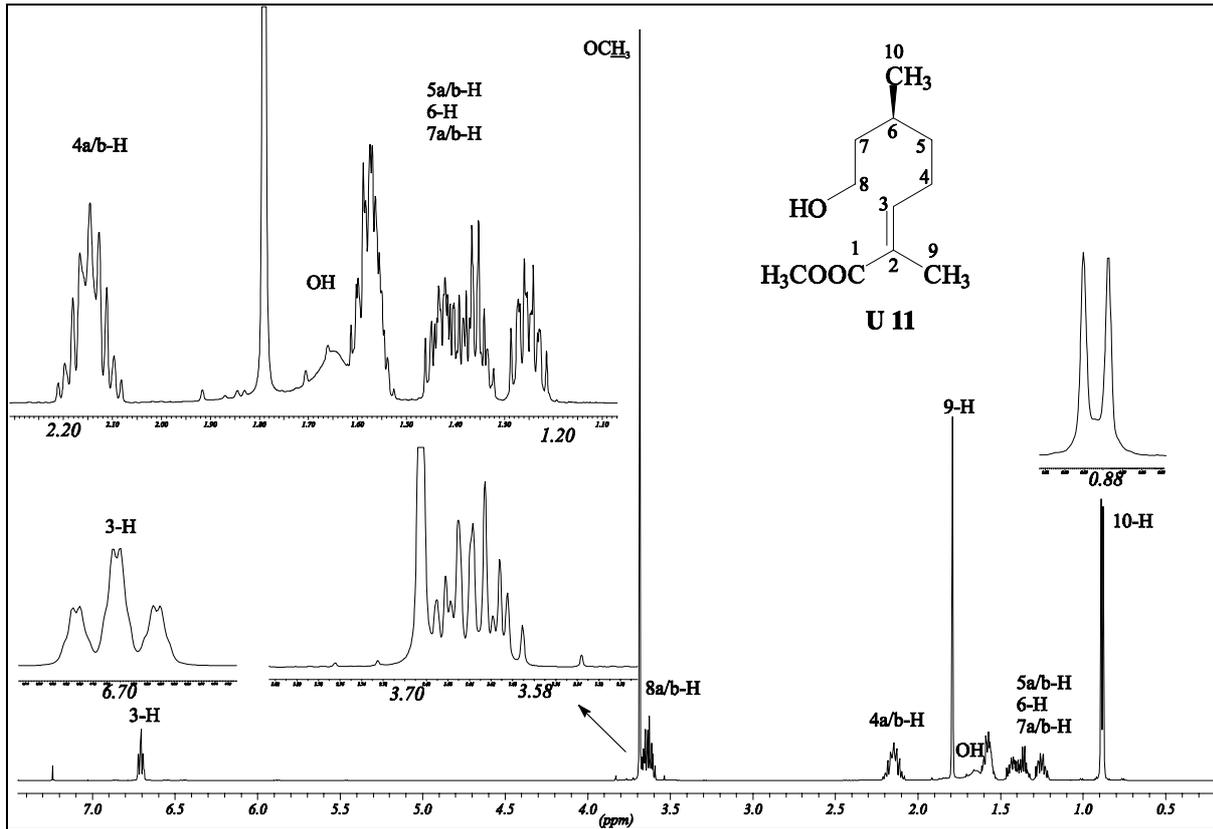
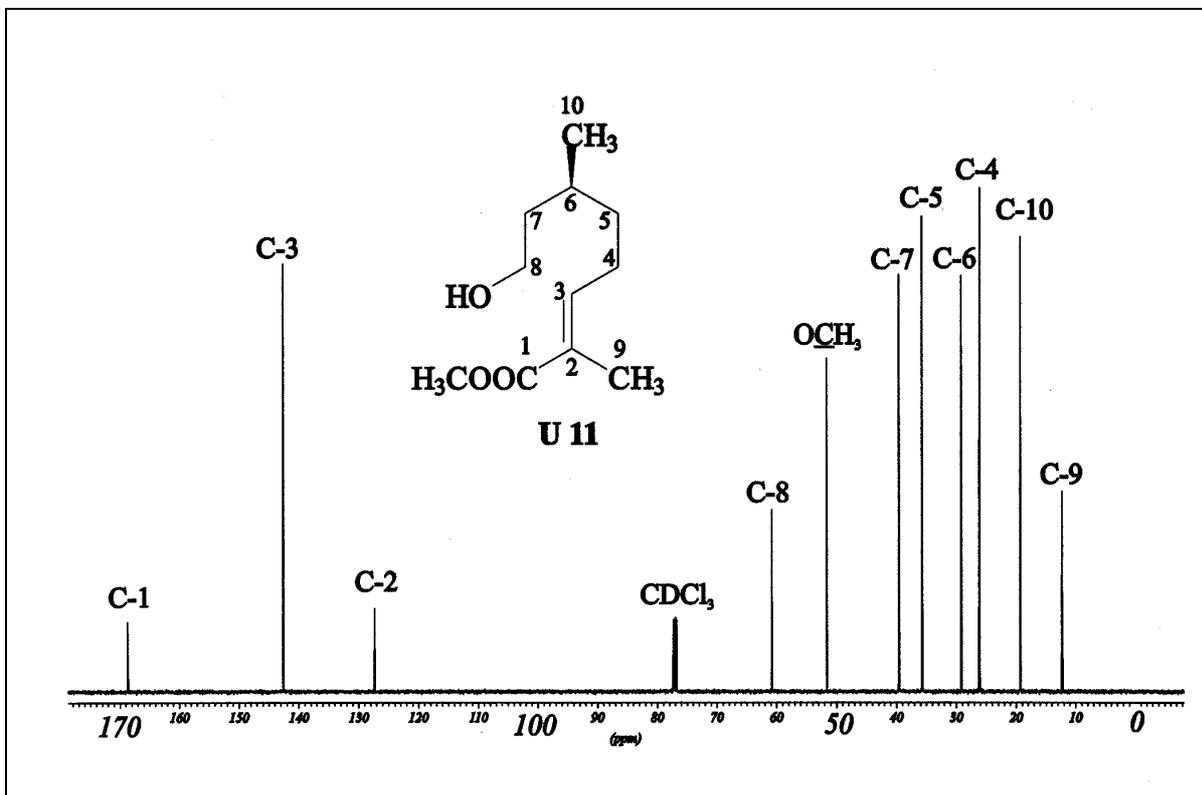
MS (EI, 70 eV): (C₁₁H₂₂O₃) gef.: 200.1420,
 ber.: 200.14124.

m/z (%): 200,1 (1,5) [M]⁺, 168 (89), 127.0 (61), 111.0 (21), 95.0 (100), 82.0 (42), 67.1 (67), 55.1 (55).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (OH), 2960-2880 (C-H), 1720 (C=O), 1650 (C=C), 1280 (CH₂).

¹H-NMR (Abb. 130, S. 132, 500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.88 (d, 3 H, $J_{10,6} = 6.5$, 10-H), 1.79 (s, 3 H, 9-H), 1.25-1.60 (m, 5 H, 5a/b-H, 6-H, 7a/b-H), 2.15 (m, 2 H, 4a/b-H), 3.63 (m, 2 H, 8a/b-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 6,71 (m, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (Abb. 131, S. 132, 125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 12.2 (C-9), 19.28 (C-10), 26.09 (C-4), 29.20 (C-6), 35.72 (C-5), 39.60 (C-7), 51.63 (OCH₃), 60.81 (C-8), 127.33 (C-2), 142.59 (C-3), 168.70 (C-1).

Abb. 130: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung U 11 (500 MHz, CDCl_3)Abb. 131: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung U 11 (125 MHz, CDCl_3)

3.3.4 Synthese des Urceolids (U 18)

3.3.4.1 Allyl 6'-O-(2'',3''-O-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-O-benzyl-D-glucopyranosid (U 12)

1. Ansatz

Zu einer Lösung von 2.95 g (10 mmol) Trifluormethylsulfonsäureanhydrid in 30 ml abs. Dichlormethan wurden bei 0 °C 3.6 g (7.3 mmol) Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucosid (U 4) und 1.52 g (10 mmol) DBU, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Rühren zugetropft. Nach ca. 2 h wurde die Reaktionslösung auf 50 ml Eiswasser, welches 1 g Na₂CO₃ enthielt, gegossen, und die wässrige Phase 3x mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Dichlormethan über Kieselgel filtriert. Das CH₂Cl₂ wurde im Vakuum abgedampft und es wurden 2.2 g (3.54 mmol, 48.5 % bez. auf U 4) Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-D-glucosid als bräunliches Öl erhalten.

Einer Lsg. von 0.6 g (3.15 mmol) 2'',3''-O-Isopropyliden- β -D-apio-D-furanose (U 9), gelöst in 50 ml abs. THF, wurden bei 0 °C 353 mg (3.15 mmol) KOtBu zugegeben und das Gemisch 10 Min. bei RT gerührt. Das Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-6'-O-[(trifluoro-methyl)sulfonyl]-D-glucosid, gelöst in 10 ml abs. THF, wurde langsam zugetropft und für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 50 ml Wasser zugesetzt, die Reaktionslösung mit 2M Salzsäure neutralisiert und 3x mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Anschließende sc Reinigung (100 g Kieselgel, LM: PE/EE (4/1), ergab das Produkt U 12 als farbloses Öl (*R_f* (PE/EE (4/1)): 0.11).

Ausbeute: 1.3 g (1.96 mmol, 26 % bez. auf U 4, 62 % bez. auf U 9), farbloses Öl.

2. Ansatz

Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucosid (U 4)	2 g (4.08 mmol)
Tf ₂ O	1.15 g (4.06 mmol)
DBU	0.83 g
2'',3''-O-Isopropyliden- β -D-apio-D-furanose (U 9)	0.52 g (2.73 mmol)
KOtBu	303 mg (2.7 mmol)
THF	10 ml

Ausbeute: ~1 g U 12 (1.5 mmol, 37 % bez. auf U 4, 55 % bez. auf U 9)

3. Ansatz

Allyl 2',3',4'-Tri-O-benzyl-D-glucosid (U 4)	6.4 g (13 mmol)
Tf ₂ O	3.68 g (13 mmol)

DBU	2.64 g
2'',3''- <i>O</i> -Isopropyliden- β -D-apio-D-furanose (U 9)	1.4 g (7.33 mmol)
KO <i>t</i> Bu	0.86 g
THF	110 ml

Ausbeute: \sim 3 g **U 12** (4.5 mmol, 34 % bez. auf **U 4**, 61.1 % bez. auf **U 9**).

Gesamtausbeute aller drei Ansätze: \sim 5.3 g (59.3 % bez. auf **U 9**).

R_f -Werte für:

- Allyl 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-[(trifluoro-methyl)sulfonyl]-D-glucosid: 0.71 (PE/EE (2/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.],
- **U 12**: 0.12 (PE/EE (3/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 685.4 (69) [M + ^{23}Na] $^+$, 263 (14), 242 (8), 217 (8), 187 (12), 181 (69), 176 (25), 173.1 (100), 165 (12).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$): 3460 (OH), 3100-3020 (aromat. CH), 2940- 2820 (aliph. CH), 1490 (C=C), 1455 (CH), 1100-1000 (CO), 700 und 750 (monosub. Ar.).

^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl $_3$): Abb. 80, S. 71; Tab. 5, S. 70.

^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl $_3$): Abb. 81, S. 71; Tab. 5, S. 70.

3.3.4.2 6'-*O*-(2'',3''-*O*-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**U 13**)

Eine Lösung von 3 g (4.5 mmol) Allyl 6'-*O*-(2',3'-*O*-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl)-2',3',4'-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranosid (**U 12**) und 224 mg 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in 70 ml Ethanol/Wasser (9/1) wurde 5 Min. refluxiert. Nach Zugabe von 481 mg (0.52 mmol) Rh(PPh $_3$) $_3$ Cl wurde die Reaktionslösung für weitere 2 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT, wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO $_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt (30 g Kieselgel, LM: PE/EE (3/1), R_f -Wert des Umlagerungsproduktes: 0.25 (PE/EE (3/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

Das Umlagerungsprodukt wurde in einer Mischung aus 71 ml Aceton und 6 ml Wasser gelöst, mit 1.4 g (6.5 mmol) HgO und 963 mg (3.55 mmol) HgCl $_2$ versetzt und 40 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser zugesetzt und 3x mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten

org. Extrakte wurden mit einer wässrigen KI-Lösung (30 %) ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand *sc* gereinigt (50 g Kieselgel, LM: PE/EE (3/1)).

Ausbeute 1.3 g (46 %d. Th.), weißer Feststoff.

R_f -Wert: 0.33 (PE/EE (2/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 813 (5), 645.2 (100) [$M + {}^{23}\text{Na}^+$], 553.1 (8), 431.1 (6), 325.2 (14).

${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Abb. 83, S. 74; Tab. 6, S. 73.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): Abb. 84, S. 74; Tab. 6, S. 73.

3.3.4.3 (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-*O*-[2'',3''-*O*-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-octensäuremethylester (U 14)

Zu einer Lösung von 780 mg (2.76 mmol) Trifluormethylsulfonsäureanhydrid in 10 ml abs. Dichlormethan wurden bei 0 °C 460 mg (2.3 mmol) 2,6-Dimethyl-8-hydroxy-7-octensäuremethylester (**U 11**) und 354 mg (2.3 mmol) DBU, gelöst in 3 ml Dichlormethan, unter Rühren zugetropft. Nach 2 h wurde die Reaktionslösung auf 50 ml Eiswasser, welches 1 g NaCO_3 enthielt, gegossen, und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan über Kieselgel filtriert. Nachdem das Dichlormethan i. V. abgedampft worden war, blieben 513mg (1.54 mmol) (67 %) des (E,S)-8-[(Trifluoromethyl)sulfonyl]-2-octensäuremethylesters als bräunliches Öl zurück.

726 mg (1.16 mmol) der Verbindung **U 13**, gelöst in 10 ml abs. THF, wurden bei 0 °C 129 mg (1.15 mmol) $\text{KO}t\text{Bu}$ zugesetzt und die Lsg. 10 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurden 385 mg (1.16 mmol) des (E,S)-8-[(Trifluoromethyl)sulfonyl]-2-octensäuremethylesters, gelöst in 10 ml abs. THF, bei 0 °C zugetropft. Nach 12 h bei RT wurden 50 ml Wasser zugesetzt und mit 2M Salzsäure neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit je 30 ml Dichlormethan wurden die vereinigten org. Extrakte über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Die *sc* Reinigung (60 g Kieselgel; PE/EE (4/1 \rightarrow 2/1)) ergab das Produkt **U 14** als farbloses Öl.

Ausbeute: 419 mg (0.61 mmol; 52 % d. Th. bezogen auf **U 15**), farbloses Öl.

R_f -Wert (PE/EE (2/1)): 0.1 (UV-Löschung, braun).

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 827.3 (65) $[M + {}^{23}\text{Na}]^+$, 789.2 (15), 263.2 (12), 182 (48), 173.1 (100).

IR (Film auf KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3600-3400 (OH), 3000-3100 (CH arom.), 2980-2880 (CH aliph.), 1710 (C=O), 1650 (C=C), 1250-1280 (CH_2), 1060-1100 (CO).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3): Abb. 88, S. 79; Tab. 7, S. 78.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (125 MHz, CDCl_3): Abb. 89, S. 79; Tab. 7, S. 78.

3.3.4.4 (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-O-[2'',3''-O-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15)

410 mg (0.50 mmol) der Verbindung **U 14** wurden mit 40 ml 8 %iger NaOH und 20 ml Methanol versetzt. Es wurde solange Aceton zugesetzt (ca. 20 ml) bis keine Phasentrennung mehr zu beobachten war (Öltröpfchen auf der Oberfläche). Anschließend wurde die Reaktionslösung ca. 30 Min. bei 70 °C gerührt. Nachdem kein Edukt mehr in der Reaktionslösung zu detektieren war, wurden 50 ml Wasser zugegeben und die erkaltete Reaktionslösung mit konz. HCl angesäuert. Die Lösung wurde 3x mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Sc Reinigung (50 g Kieselgel, LM: PE/EE (2/1 \rightarrow 1/1)) ergab das Produkt **U 15** als klares Öl.

Ausbeute: 280 mg (0.35 mmol) (70 % d. Th.), klares Öl.

R_f -Wert: 0.25 (PE/EE (1/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 813.3 (85) $[M + {}^{23}\text{Na}]^+$, 263.2 (12), 173.0 (100) $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4]^+$.

IR (Film auf KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3600-3400 (OH), 3100-3000 (CH arom.), 2980-2880 (CH aliph.), 1690 (C=O), 1640 (C=C), 1270-1280 (CH_2), 1100-1060 (C-O), 700 und 750 (monosub. Ar.).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3): Abb. 93, S. 83; Tab. 8, S. 82.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (125 MHz, CDCl_3): Abb. 94, S. 83; Tab. 8, S. 82.

3.3.4.5 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-2'',3''-*O*-isopropyliden-urceolid (U 16)

220 mg (0.278 mmol) (E,S)-2,6-Dimethyl-8-(6'-*O*-[2'',3''-*O*-isopropyliden- β -D-apio-D-furanosyl]-2',3',4'-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-octensäure (U 15) und 80 mg (0.49 mmol) CDI wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 42 mg (0.278 mmol) DBU und 30 ml Dichlormethan zugesetzt und nochmal 2 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand *sc* gereinigt (30 g Kieselgel, LM: Dichlormethan/EE (1/0 \rightarrow 5/1)). U 16 wurde als farblosen Öl erhalten.

Ausbeute: 100 mg (0.129 mmol, 46.6 % d. Th.), farbloses Öl.

R_f -Wert: 0.41 (PE/EE (1/1)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

MS (FAB); m/z (%): 795.2 (34) [M+Na]⁺, 757.3 (6), 557.2 (4), 431.2 (6), 369.2 (20), 341.2 (32), 253.2 (19), 181.1 (100).

IR (c = 0.6, CHCl₃) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2980-2880 (CH), 1710 (C=O), 1600 (C=C), 1250-1280 (CH₂), 1060-1100 (CO).

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃): Abb. 97, S. 87; Tab. 9, S. 86.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃): Abb. 98, S. 87; Tab. 9, S. 86.

3.3.4.6 2'',3''-*O*-Isopropyliden-urceolid (U 17)^{l*}

Eine Lösung von 100 mg (0.129 mmol) 2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-2'',3''-*O*-isopropyliden-urceolid (U 16) in 10 ml Methanol wurde mit 1 ml Ameisensäure und 50 mg Pd/C (10 %) versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 3 bzw. 6 h wurden erneut jeweils 1 ml Ameisensäure und 50 mg Pd/C (10 %) zugesetzt und weiter erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (dc Kontrolle) wurde der Katalysator über eine mit Kieselgur belegte G4 Glasfritte abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. *Sc* Reinigung (10 g Kieselgel, CHCl₃/MeOH (50/3)) des Rückstandes ergab 31 mg (46 % d. Th.) eines farblosen Öles. Abscheiden der Verbindung aus einem CH₂Cl₂/Petrolether-Gemisch lieferte einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 31 mg (46 % d. Th.), weißer Feststoff.

R_f -Wert: 0.12 (CHCl₃/MeOH (50/3)) [UV-Löschung, braun mit A./S.].

^{l*}[E, 1 R, 4 S, 7 S, 15 S, 19 R, 20 R, 21 S, 22 R, 24 R) 11,15,26,26-Tetramethyl-3,5,9,18,23,25,27-heptaooxa-tetracyclo[17.3.1.1^{4,7}.3^{7,24}]heptacos-11-en-10-on

MS ((+)-FAB + NaOAc); m/z (%): 597.2 (7), 525.2 (100) $[M+Na]^+$, 487.2 (4), 413 (4), 341.2 (19).

IR (c = 0.6, $CHCl_3$) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3600 -3350 (OH), 2980-2880 (aliphatic CH), 1710 (C=O), 1600 (C=C), 1250-1280 (CH_2), 1100 (C-O).

1H -NMR-Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$): Abb. 102, S. 91; Tab. 10, S. 90.

^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, $CDCl_3$): Abb. 103, S. 91; Tab. 10, S. 90.

4 Zusammenfassung

Unter der Bezeichnung „Pojo“ wird *Cunila spicata* L. in der brasilianischen Volksmedizin bei Erkrankungen viralen Ursprungs, bei grippalen Infekten und bei entzündlichen Erkrankungen des Respirationstraktes angewendet. Durch „bioassay guided fractionation“ konnte das 1',6'-Diacylglucosid Cunilosid (**C 14**) aus dem Ethanolextrakt dieser Pflanze isoliert und gegen HSV-1 bzw. Polio- und HI-Viren getestet werden^[28].

Da die Ergebnisse zweier Testreihen eine abschließende Bewertung der antiretroviralen Aktivität des Cunilosids (**C 14**) nicht zuließen, war es Ziel der Arbeit, ausreichende Mengen des Cunilosids (**C 14**) zwecks weiterer Testungen synthetisch darzustellen.

Gefordert bei der Darstellung des Cunilosids (**C 14**) (Abb. 1), des 1,6-Diesters der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) mit β -D-Glucose, war neben der stereoselektiven Darstellung der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) die stereoselektive Veresterung der β -D-Glucopyranose mit dem Aglycon an den unterschiedlich reaktiven Positionen 1' und 6' mit Diastereoselektivität am anomeren C-1'.

Die selektive 1',6'-Di-*O*-acylierung der β -D-Glucopyranose erforderte zunächst die Herstellung eines in 2', 3', 4' und 6'-Position geschützten Glucosederivates. Ausgehend von Methyl α -D-Glucopyranosid wurde zunächst die 6'-Position als Tritylether geschützt. Nachfolgend wurden die sekundären Hydroxygruppen benzyliert und der Methyl- und Tritylether unter sauren Bedingungen hydrolysiert. Die diastereoselektive 1'-*O*- β -Acylierung gelang erst nach erneuter Blockierung der primären 6'-OH-Gruppe als Tritylether. Aus 2', 3', 4' Tri-*O*-benzyl-6'-*O*-trityl-D-glucopyranose (**C 10**) wurde das Trichloacetimidat hergestellt, welches mit (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) unter Säurekatalyse acyliert werden konnte. Nach erneuter Spaltung des Tritylethers konnte die primäre OH-Gruppe mit dem Imidazolid der (4S)-(-)-Oleuropeinsäure (**C 5**) als Acylierungsmittel verestert werden, wodurch man das Tribenzylcunilosid (**C 13**) erhielt. Im letzten Schritt erfolgte die Spaltung der Benzylether durch Transferhydrogenolyse mit Pd/C und Ameisensäure als Wasserstoffdonor. Auf diese Weise konnte die Hydrogenolyse der Benzylether unter Erhalt der Doppelbindungen des Aglycons in ausreichender Ausbeute erreicht werden. Das so erhaltene Cunilosid (**C 14**) ist in allen physikalischen Daten mit dem Naturstoff identisch.

Bei weiteren Testungen des Cunilosids (**C 14**) gegen HI-Viren konnte die antiretrovirale Wirkung nicht bestätigt werden.

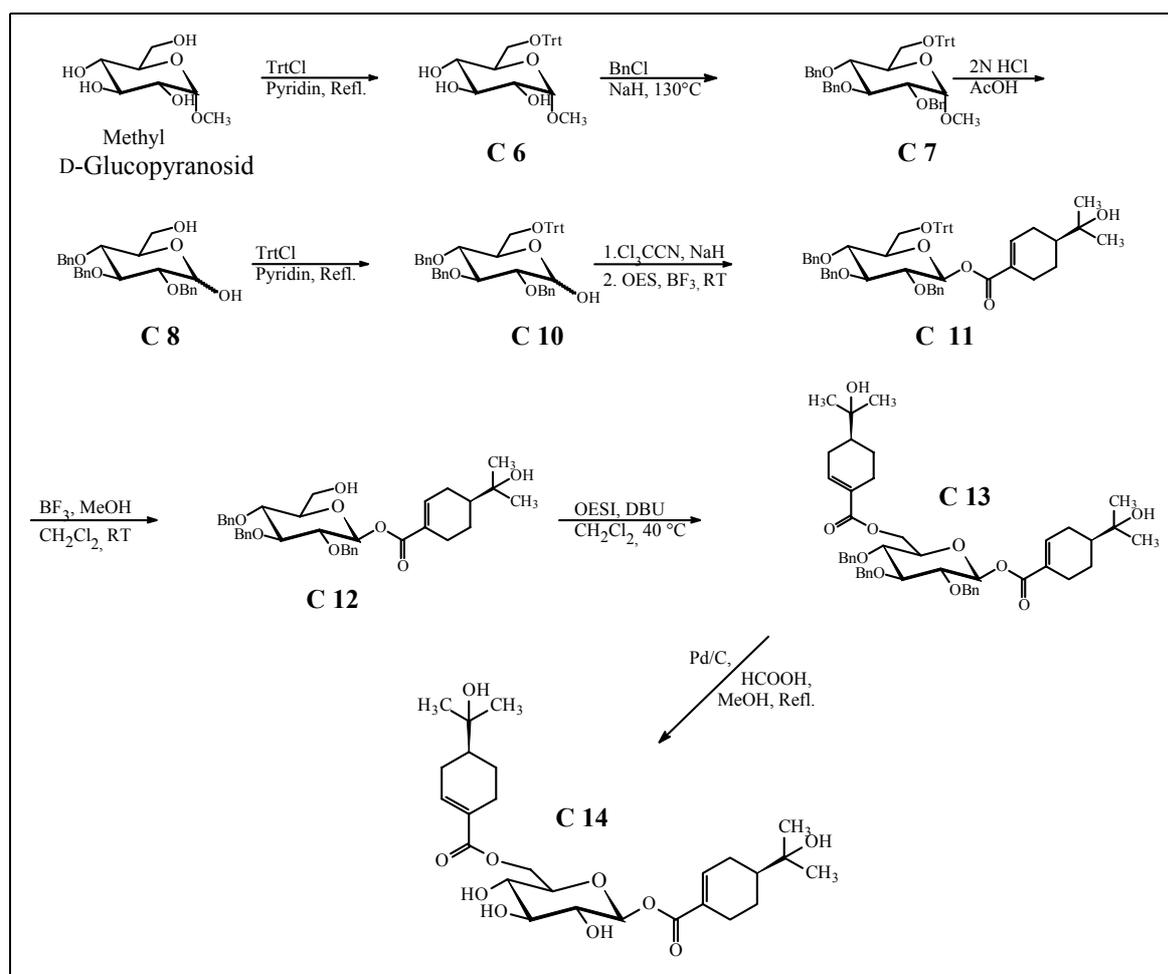


Abb. 132: Übersicht über die Synthese des Cunilosids (14)

Bei phytochemischen Untersuchungen^[92,93,94,95,96] anderer in der Volksmedizin verwendeter Pflanzen wurden insbesondere aus Pflanzen der Familie der Caprifoliaceae viele, zum Teil recht komplexe, Acylglycoside isoliert, deren neue und ungewöhnliche Strukturen eine biologische Aktivität erwarten ließen.

Dies lenkte unsere Aufmerksamkeit auf das Urceolid (**U 18**), ein makrocyclisches Diglycosid einer α,β -ungesättigten Monoterpensäure, das im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und auf seine biologische Aktivität untersucht werden sollte.

Bei der Synthese des Urceolids (**U 18**) mußten zwei β -glycosidische Bindungen geknüpft und der Makrocyclus geschlossen werden. Ausgangspunkt war die Darstellung der einzelnen Bestandteile des Urceolids (**U 18**) bzw. deren zur Synthese und zum Ringaufbau geeignete

[92] Y. Takeda, A. Takechi, T. Masuda, H. Otsuka, *Planta. Med.* **64**, 78-79 (1998).

[93] S. Hyodo, H. Etoh, N. Yamashita, K. Sakata, K. Ina, *Biosci Biotech. Biochem.* **56**, 138 (1992).

[94] İ. Çalış, M. Hosny, A. Yürüker, *Phytochem.* **37**, 1083-1085 (1994).

[95] İ. Çalış, A. Yürüker, H. Rügger, A.D. Wright, O. Sticher, *Helv. Chim. Acta* **76**, 2563-2569 (1993).

[96] I. Kouno, I. Yasuda, H. Mizoshiri, T. Tanaka, N. Marubayashi, D. Yang, *Phytochem.* **37**, 467-472 (1994).

Derivate. Der Aufbau des Makrocylus begann mit der Darstellung des Disaccharids aus D-Apio-D-furanose und Glucopyranose. Dieser Syntheseweg erfordert ein in 1', 2', 3' und 4'-Position geschütztes Derivat der Glucopyranose, dessen Lactolgruppe zur nachfolgenden 1'- β -O-Glucosidierung selektiv entschützt werden konnte.

Ausgehend von D-Glucopyranose, welche nach Fischer mit Allylalkohol zum Allyl α -D-Glucopyranosid (**U 1**) umgesetzt wurde, konnten zunächst die 6'-Position als Tritylether und nachfolgend die sekundären Hydroxygruppen als Benzylether geschützt werden. Nach Spaltung des Tritylethers wurde das Allyl 2',3',4' Tri-O-benzyl-D-glucopyranosid (**U 4**) erhalten (Abb. 133, S. 142).

Das zur Disaccharidsynthese geeignete Apiosederivat mußte in 2'' und 3''-Position geschützt vorliegen. Seine Darstellung ging von D-Mannopyranose aus, welche mit Aceton zu 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranose (**U 5**) umgesetzt wurde. Die nachfolgende Kondensation mit Formaldehyd ergab 2-C-(Hydroxymethyl)-2,3:5,6-di-O-isopropyliden-D-mannofuranose (**U 6**), welche nach partieller Hydrolyse der 5,6-O-Isopropylidengruppe, Reduktion mit Natriumtetrahydroborat und oxidativer Glycolspaltung mit Natriumperjodat 2'',3''-Isopropyliden-D-apio-D-furanose (**U 9**) ergab.

Durch Überführung des Glucosederivates **U 4** in das Triflat und anschließende basenkatalysierte Reaktion mit dem Apiosederivat **U 9** gelang die Synthese des Disaccharids **U 12**. Nach Freisetzung der Lactol-OH-Gruppe unter Spaltung des Allylethers konnte das Aglycon **U 11** mit der Apioseinheit β -glycosidisch verknüpft werden.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese des Aglycons eignet sich (S)-(-)-Citronellol, das durch Oxidation mit Selendioxid in den Aldehyd **U 10** und nachfolgend durch Oxidation mit Mangandioxid und Natriumcyanid gezielt in den zur 1'- β -O-Glucosidierung geeigneten (E,S)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octensäuremethylester (**U 11**) überführt werden konnte.

Auch hier konnte die 1- β -O-Glucosidierung durch basenkatalysierte Umsetzung der Triflat-Zwischenstufe der Verbindung **U 11** mit dem Disaccharid **U 13** zum Monoterpenglycosid **U 14** erreicht werden.

Nach Verseifung des Methylesters konnte über das Säureimidazolid die freie primäre 5''-Hydroxygruppe der Apiose zum 2',3',4'-Tri-O-benzyl-2'',3''-O-isopropyliden-urceolid (**U 16**) verestert werden. Die Freisetzung der als Benzylether geschützten OH-Gruppen durch Transferhydrogenolyse mit Pd/C und Ameisensäure als Wasserstoffdonor und die abschließende Spaltung der Isopropylidenschutzgruppe sollten zum Urceolid (**U 18**) führen.

Gängige Methoden zur Abspaltung von Isopropylidenschutzgruppen mit verschiedenen Säuren sind verschieden, da die glycosidischen Bindungen ebenso säurekatalytisch gespalten werden.

Andere in der Literatur beschriebene Methoden, wie z.B. die oxidative Spaltung mit Iod in Methanol, ergaben gleichfalls keine befriedigenden Ergebnisse, so daß die Synthesesequenz vorläufig mit dem Urceoliderivat **U 17** abgeschlossen werden mußte.

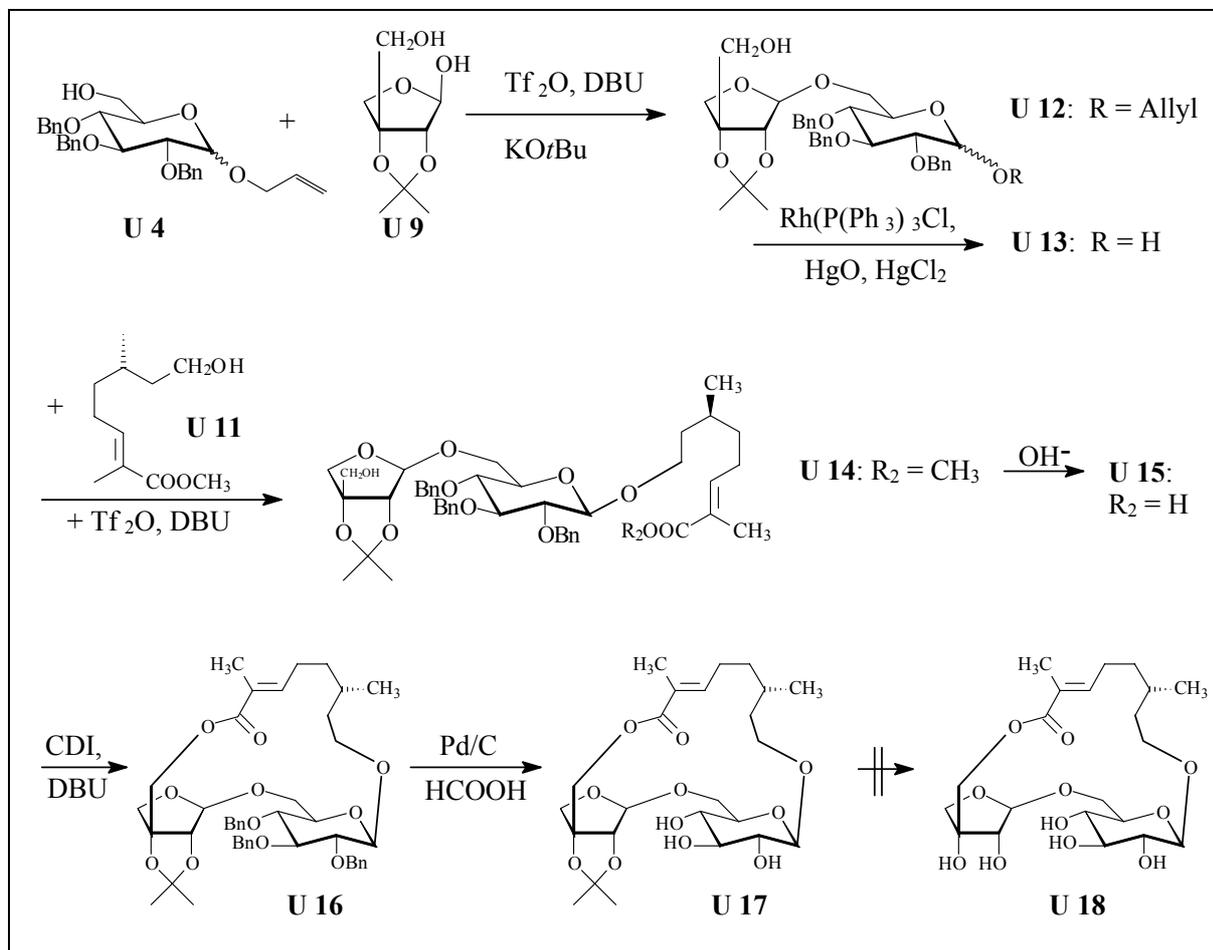


Abb. 133: Übersicht über die Synthese des Urceolids (**U 18**)

Diese Problematik ließe sich bei einem Wechsel von der Isopropyliden- zur Benzylidenschutzgruppe umgehen, da die Benzylidenschutzgruppe in einem letzten Schritt gemeinsam mit den Benzylethern abgespalten werden könnte und so zum Endprodukt, dem Urceolid (**U 18**), führen würde, das dann der Testung auf biologische Aktivität zugeführt werden könnte.

Wird bei der Einführung der Benzylidenschutzgruppe durch Veresterung der primären OH-Gruppe an C-5“ eine Anomerisierung unterbunden, kommt es durch die Bildung eines Acetals zur Stabilisierung der D-erythro-Konfiguration an C-3“ der D-Apio-D-furanose. Auf diese Weise könnte man in wenigen Syntheseschritten 2“,3“-O-Benzyliden-D-apio-D-furanose erhalten,

welche dann zum Aufbau des Disaccharids und zur weiteren Darstellung des Urceolids (**U 18**) verwendet werden kann (Abb. 134).

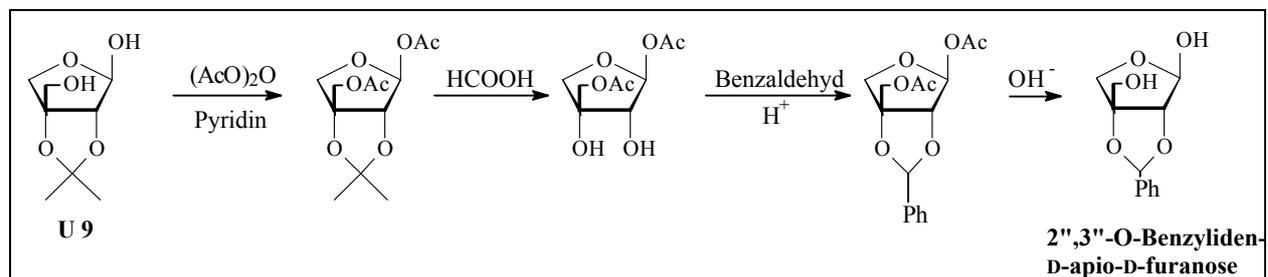


Abb. 134: Darstellung der 2'',3''-O-Benzyliden-D-apio-D-furanose