

INHALTSVERZEICHNIS

A Allgemeiner Teil	1
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	2
2.1 Die Naturstoffklasse der Spinosyne	2
2.1.1 Eigenschaften und Wirkungsweise	2
2.2 Synthese von Forosamin und Analoga	5
2.2.1 Biosynthese von D-Forosamin	8
2.2.2 Synthesen von 2-Acetoxy-D-forosamin	10
2.3 Glykosidierungsmethoden	12
2.3.1 Nachbargruppeneffekt	14
2.3.2 Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Selektivität	15
2.3.3 Synthese von 2-Desoxyglykosiden	16
2.3.4 Aminosaccharide	23
2.3.5 Glykosidierung von Forosamin und Analoga	23
2.4 Die <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	27
2.4.1 Theoretische Grundlagen	28
2.4.2 Mechanismus	29
2.4.3 Die <i>Klopman-Salem</i> -Gleichung	30
2.4.4 Klassifizierung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	31
2.4.5 Regioselektivität	33
2.4.6 Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen	35
2.4.7 Stereoselektivität	36
2.4.8 Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen von Carbonylverbindungen	37
3 Zielsetzung und Planung der Arbeit	43
B Ergebnisse und Diskussion	46
1 Domino-Reaktionen zur Synthese von Desoxyaminosacchariden	46
1.1 Synthese von D-Forosamin (7)	46

1.1.1	Synthese von Nitroaceton (157)	47
1.1.2	Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	47
1.1.3	Reduktion der C=C-Doppelbindung	49
1.1.4	Synthese von <i>rac</i> -Forosamin (7)	50
1.1.5	Synthese von (+)-D-Forosamin (7)	51
1.2	Synthese von <i>rac</i> -Ethyl-2-acetoxyforosamin und <i>rac</i> -Ethyl-2-acetoxyossamin	53
1.2.1	Synthese von (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-Ethoxyvinylacetat (<i>E</i> - 173) und (<i>Z</i> - 173)	53
1.2.2	Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	54
1.2.3	Diskussion der Röntgenstruktur von Dihydropyran 175	56
1.2.4	Diskussion der spektroskopischen Daten von Dihydropyran 176	56
1.2.5	Reduktion der C=C-Doppelbindung	61
1.2.6	Diskussion der spektroskopisch relevanten Daten der Tetrahydropyrane 181-185 .	62
1.2.7	Reduktion der Nitrofunktion	66
2	Synthese von D-Forosamin (7) und Analoga	68
2.1	Synthese von Di- <i>O</i> -acetyl-D-rhamnal (194)	68
2.2	Synthese des 4-Azidoglykosids 144	68
2.3	Synthese von D-Forosamin (7) und der 4-Formylanaloga	73
3	Donorsynthese und Untersuchungen zur selektiven Synthese der β-glykosidischen Bindung	77
3.1	Synthese der Glykosylphosphite	77
3.1.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	82
3.2	Synthese der Glykosylhalogenide	83
3.2.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	86
3.3	Synthese der Glykosylacetate	86
3.3.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	87
3.4	Synthese der Silylglykoside	92
3.4.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	93
3.5	Synthese der Trichloracetimide	94
3.5.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	96
3.6	Spektroskopisch relevante Daten der Glykoside 243, 262, 264-266 und 273	111

4	Derivatisierung der Glykoside α/β-241 und α/β-243	113
C	Zusammenfassung	117
D	Experimenteller Teil	125
1	Allgemeine Methoden	125
1.1	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	125
1.2	Chromatographische Methoden	126
2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	128
2.1	AAV1: Synthese der Trichloracetimide und Glykosidierung	128
3	Synthese von (+)-/(-)-Ethyl-β-forosamin ((+)-/(-)-170)	129
3.1	1-Nitropropan-2-on, Nitroacetone (157)	129
3.2	<i>rac</i> -2-Ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran (153)	129
3.3	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (165) und <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (166)	130
3.4	Isomerisierung von <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (166) zu <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (165)	132
3.5	<i>rac</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -didemethyl- β -forosamin (168)	132
3.6	<i>rac</i> -Ethyl- β -forosamin (169)	133
3.7	<i>rac</i> -Forosamin (7)	134
3.8	<i>rac</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- β -forosamin (170)	135
3.9	Trennung der Enantiomere von <i>rac</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- β -forosamin (170)	136
3.10	Ethyl- β -D-forosamin (169) und Ethyl- β -L-forosamin (<i>ent</i> - 169)	137
4	Synthese von <i>rac</i>-Ethyl-2-acetoxyforosamin und <i>rac</i>-Ethyl-2-acetoxyossamin	138
4.1	1,2-Diacetoxy-1-ethoxyethan (174)	138
4.2	(<i>E</i>)-2-Ethoxyvinylacetat (<i>E</i>)-(173) und (<i>Z</i>)-2-Ethoxyvinylacetat (<i>E</i>)-(173)	139
4.3	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran (175) und <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran (176)	140

4.4	<i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (181) und <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (182)	144
4.5	<i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (183), <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (184) und <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (185)	146
4.6	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>R</i>)-2-acetoxy- α -forosamin (188)	148
4.7	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>R</i>)-2-acetoxy- β -forosamin (186)	149
4.8	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>S</i>)-2-acetoxy- α -forosamin (189)	150
4.9	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>S</i>)-2-acetoxy- β -forosamin (190)	151
4.10	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>S</i>)-2-acetoxy- β -ossamin (191)	152

5 Synthese von D-Forosamin (7) und Analoga 154

5.1	D-Rhamnal 193	154
5.2	Di- <i>O</i> -acetyl-D-rhamnal (194)	155
5.3	Isopropyl-4- <i>O</i> -acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -D- <i>erythro</i> -hex-2-enopyranosid (α - 195) und Isopropyl-4- <i>O</i> -acetyl-2,3,6-tridesoxy- β -D- <i>erythro</i> -hex-2-enopyranosid (β - 195)	156
5.4	Isopropyl-2,3,6-tridesoxy- α -D- <i>erythro</i> -hex-2-enopyranosid (196)	157
5.5	Isopropyl-4- <i>O</i> -benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -D- <i>threo</i> -hex-2-enopyranosid (199)	158
5.6	Isopropyl-4- <i>O</i> -benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosid (200)	159
5.7	Isopropyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosid (201)	160
5.8	Isopropyl-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-glucopyranosid (202)	161
5.9	2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido-D-glucopyranose (α/β - 144)	162
5.10	1- <i>O</i> -Acetyl-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosid (α/β - 230)	163
5.11	1- <i>O</i> - <i>Tert</i> -butyl-dimethyl-silanoxy-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosid (247)	164
5.12	2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (α/β - 252)	165
5.13	Isopropyl- <i>N,N</i> -didemethyl- α -D-forosamin (203)	165
5.14	Isopropyl- α -D-forosamin (206)	167
5.15	D-Forosamin (7)	168
5.16	D-Forosaminyl-diethylphosphit (α/β - 224)	169
5.17	Isopropyl- <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosamin (204)	170
5.18	Isopropyl- <i>N</i> -demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosamin (205)	171
5.19	<i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl-D-forosamin (α/β - 146)	172
5.20	<i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl- α/β -D-forosamin-trichloracetimidat (α/β - 253)	173

5.21	<i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosaminfluorid (234)	174
5.22	1- <i>O</i> - <i>Tert</i> -butyl-dimethyl-silanoxy- <i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosamin (248)	175

6 Synthese der Desoxyglykoside und Derivatisierung 176

6.1	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-ox-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (α/β -241)	176
6.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-ox-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- α/β -forosaminyl)-hex-5-en (α/β -276)	177
6.3	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-ox-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyl-oxycarbonyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -282) und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-ox-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyl-oxycarbonyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -282)	179
6.4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-ox-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -formyl- α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β -280)	181
6.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-ox-3-(α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β -278)	182
6.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (β -243) und 1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (α -243)	183
6.7	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N</i> -demethyl- <i>N</i> -formyl- α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β -273)	185
6.8	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -277)	186
6.9	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -277)	188
6.10	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyl-oxycarbonyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -283)	189
6.11	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyl-oxycarbonyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -283)	190
6.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -formyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -281)	191
6.13	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -281)	193
6.14	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-ox-2-methyl-3-(β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -279)	194
6.15	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-(E)-2-Benzyl-ox-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-7-dinitrobenzoyloxynon-5-en (α/β -262)	195

6.16	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (β-264) und 2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-en-yl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (α-264)	198
6.17	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (α/β-265) und 2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (α/β-266)	201

E Anhang	203
1 Abkürzungsverzeichnis	203
2 Literatur	206
3 Danksagung	215
4 Lebenslauf	217