

SYNTHESE VON GLYKOSIDEN MIT LIPIDANKER ZUR UNTERSUCHUNG

BIOLOGISCHER ERKENNUNGSPROZESSE



DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Technischen Fakultät

(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn Dipl. Pharm. Matthias Schmidt

geb. am 30.05.1970 in Leipzig

Gutachter:

1. Prof. Dr. habil. P. Nuhn
2. Prof. Dr. habil. B. Dobner
3. Prof. Dr. habil. P. Welzel

Halle (Saale), den 28.04.2000

Schmidt, Matthias

Synthese von Glykosiden mit Lipidanker zur Untersuchung biologischer Erkennungsprozesse

Dissertation, (2000)

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Chemie

116 Seiten, 47 Abbildungen

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Zeit von 04/1996 bis 01/2000 am Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. sc. P. Nuhn für die Überlassung des interessanten Themas, sein förderndes Interesse sowie die weitgehende Handlungsfreiheit.

Großen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. B. Dobner für viele wertvolle Ratschläge sowie für die zahlreichen anregenden Diskussionen. Seine freundliche Betreuung und großzügige Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zu außerordentlichem Dank bin ich Frau B. Elsner für Ihre organisatorische Unterstützung, Frau G. Beyer und Frau B. Brandt für die Anfertigung der Elementaranalysen und Frau M. Woigk für die Anfertigung der Massenspektren verpflichtet.

Herrn Dr. D. Ströhl und Mitarbeitern des Fachbereiches Chemie der MLU Halle-Wittenberg danke ich für die Aufnahmen der NMR-Spektren, Frau Dr. M. Plass des Fachbereiches Chemie der MLU Halle-Wittenberg und Herrn Dr. W. Rettig und Mitarbeitern für die physikochemischen Untersuchungen.

Desweiteren danke ich Herrn Dipl. Pharm J. Vogel und Herrn Dipl. Pharm. A. Al-Arifi für die biochemischen Untersuchungen.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. H. Altmann, Herrn Dr. U. Heiser, Frau Dipl. Pharm. B. Schmidt geb.Lange, Herrn Dipl. Pharm. F. Jage und Herrn J. Wollmann für Ihre synthetischen Arbeiten, die Eingang in diese Arbeit fanden sowie allen Mitarbeitern des Fachbereiches Pharmazie, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung/Problemstellung	1
2	Allgemeiner Teil	3
2.1	Bedeutung terminaler Zuckerreste für Erkennungsprozesse.....	3
2.2	Affinitätsoptimierung durch polyantennäre Glykokonjugate.....	6
2.3	Synthese von Cluster-Glykolipiden.....	9
2.3.1	Aglykonische Strukturen.....	9
2.3.1.1	Darstellung hydrophober Pentaerythritolderivate.....	10
2.3.1.1.1	Schutzgruppenstrategien zur selektiven Funktionalisierung der Hydroxygruppen.....	13
2.3.1.1.2	Einführung von unterschiedlichen Spacern.....	16
2.3.1.1.3	Hydrophobe Lipidderivate mit Aminofunktionen.....	20
2.3.1.1.4	Hydrophobe Lipidderivate mit Thiofunktionen.....	24
2.3.1.2	Darstellung hydrophober Malonsäurederivate.....	26
2.3.2	Untersuchungen zu Glykosidierungsverfahren.....	28
2.3.2.1	Auswahl der Zuckerderivate.....	29
2.3.2.2	Herkömmliche Glykosidierungsmethoden.....	31
2.3.2.3	Synthese von polyantennären Glykolipiden.....	34
2.3.2.4	Untersuchungen zu alternativen Knüpfungsmethoden.....	38
2.3.2.4.1	Darstellung von O-Allylglykosiden unter Katalyse von BF ₃ -Etherat- Komplexen.....	39
2.3.2.4.2	Darstellung von Glykosiden mit Lipidanker ausgehend von 1-O- Allylglykosiden.....	41
2.3.2.4.3	Darstellung von Glykosiden mit Lipidanker und unterschiedlichen Zuckerkopfgruppen unter BF ₃ -Etherat-Katalyse.....	45
2.3.2.5	Strukturaufklärungen.....	47
2.3.3	Bio- und physikochemische Untersuchungen mit polyantennären Glykosiden..	53

2.4	Einfluß von Wasserstoffbrückenbindungen auf terminale Zuckerreste.....	55
2.4.1	Synthese von partiell O-methylierten und Desoxy-Glykolipiden.....	56
2.4.2	Physikochemische Charakterisierung.....	58
2.5	Einfluß von Sulfatresten auf Erkennungsprozesse.....	59
2.5.1	Synthese von partiell sulfatierten Glykolipiden.....	59
2.5.2	Bindungsaffinitätsuntersuchungen.....	60
3	Zusammenfassung.....	61
4	Experimenteller Teil.....	64
4.1	Geräte und Chemikalien.....	64
4.2	Synthese der Verbindungen.....	67
4.2.1	Synthese von Ausgangsverbindungen.....	67
4.2.2	Alkylierungsvorschriften zur Darstellung lipophiler Derivate.....	70
4.2.3	Arbeitsvorschriften zur Darstellung von partiell funktionalisierten Pentaerythritolderivaten.....	73
4.2.4	Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Thiolderivaten.....	78
4.2.5	Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Aminoderivaten.....	79
4.2.6	Arbeitsvorschriften zur Einführung von Spacern.....	85
4.2.7	Darstellung von Zuckerderivaten als Ausgangsstoffe.....	89
4.2.8	Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Glykolipidderivaten.....	96
5	Literaturverzeichnis.....	110

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl-
Ausb.	Ausbeute
9-BBN	9-Borabicyclo-[3,3,1]-nonan
Bn	Benzyl-
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
COSY	correlation spectroscopy
d	Dublett
DC, dc	Dünnschichtchromatographie, dünnschichtchromatographisch
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DHP	Dihydropyran
DiBAIH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Diemthylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Differential-Scanning-Calorimetrie
ESI-MS	Elektronenstoß-Ionisations MS
Et ₂ O	Diethylether
EtOSH	Thioessigsäure
Fp.	Festpunkt, Schmelzbereich
Fuc	Fucose
Gal	Galactose
Glc	Glucose
GlcNAc	N-Acetylglucosamin
HLB	Hydrophilie-Lipophilie-Balance
HPLC	high performance liquid chromatography
KOtBu	Kalium-tert.butylat
LM	Laufmittel
m	Multiplett
Man	Mannose
MS	Massenspektrometrie, Massenspektrum
Ms	Methansulfonyl-, Mesylat

NMR	Kernresonanz-Spektroskopie
NOE	Nuclear-Overhauser-Effekt
PAC	Penta-O-acetyl-
Ph	Phenyl-
PMB	p-Methoxybenzyl-
PMeOPh	p-Methoxyphenyl-
Pyrtos.	Pyridiniumtosylat
R _f	Retentionsfaktor
RP	Umkehrphasen-Chromatographie
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SLe ^X	Sialyl Lewis ^X
t	Triplett
TAC	Tetra-O-acetyl-
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBn	Tetra-O-benzyl-
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Tr.	Trityl-
UV	Ultraviolett

1 Einleitung/Problemstellung

Kohlenhydrate sind die in der Natur mit der größten Häufigkeit und Vielfalt vorkommende Stoffklasse. Speziell die Polysaccharide lassen sich nach ihrer Funktion in Strukturpolysaccharide, wasserbindende Polysaccharide und Reservepolysaccharide einteilen. Eine herausragende Rolle spielen Kohlenhydrate als Glykokonjugate auf Zelloberflächen. In der Glykokalyx sind Zuckerderivate kovalent an Membranbestandteile in Form von Glykolipiden und Glykoproteinen gebunden und verleihen der Zelle damit ihre Identität. Dabei ist der terminale, oligosaccharidische Teil als Träger biologischer Informationen¹ für die Zell-Zell-Erkennung und -Wechselwirkung zuständig. Er fungiert als Rezeptor für Proteine, Hormone, Viren und Bakterientoxine. Auch die Kontrolle des Zellwachstums, der Zellteilung und die Unterscheidung zwischen körperfremden und körpereigenen Zellen und Zellbestandteilen beruht auf Wechselwirkungen terminaler Zuckerreste. Aus pharmazeutischer Sicht werden Kohlenhydratverbindungen dann besonders interessant, wenn sich Krankheiten mit Abweichungen vom normalen Glykosidierungsmuster verbinden lassen. So weisen z.B. entartete Krebszellen ein abweichendes Kohlenhydratmuster terminaler Strukturen gegenüber gesunden Zellen auf. Lysosomale Speicherdefekte, das Leukozytenadhäsionsdefizienzsyndrom Typ II und eine stetig steigende Zahl weiterer Befunde belegen, daß die Glykosidierung an vielfältigen, klinisch relevanten Steuerungsprozessen beteiligt ist. In Verbindung mit Lektinen wird u.a. die Adhäsion von Leukozyten an entzündetes Endothel oder von Bakterien und Viren an Wirtszellen initiiert, womit sich eine neuartige antiinflammatorische Therapie bei chronischen Leiden und Autoimmunerkrankungen eröffnet². Die Blockierung des Andockens durch eine Anti-Adhäsionstherapie ist ein rationaler Ansatz zur Behandlung.

Auch auf anderen Gebieten sind Glykolipidderivate von großem Interesse. Aus pharmakologischer Sicht hängt der Therapieerfolg von systemisch applizierten Arzneistoffen von der Spezifität des Arzneistoffmoleküls gegenüber der Zielstruktur ab. Eine Möglichkeit zur Vermeidung häufig auftretender Nebenwirkungen kann der Einschluß von Arzneistoffen in glykolipidhaltigen Liposomen und deren spezifische Anreicherung an der Zielstruktur sein, was auch als Drug-Targeting bezeichnet wird. Erste Erfolge auf diesem Gebiet sind in jüngster Zeit bei mannosylierten Albuminderivaten für kovalent gebundene Arzneistoffe (Muramyl-dipeptid, Methotrexat)³ und bei der antiviralen Therapie⁴ zu verzeichnen.

Intensive Untersuchungen zur biologischen Funktion von solchen Kohlenhydratderivaten haben zu einem erhöhten Bedarf an modifizierten Glykokonjugaten geführt. Jedoch steht

brauchbares, biologisches Material aufgrund der strukturellen Komplexität nur begrenzt zur Verfügung. Auch die Totalsynthese von natürlich vorkommenden Oligosaccharid-derivaten⁵ ist sehr aufwendig. Hier haben sicherlich auch andere Synthesepraktiken, wie die kombinatorische Chemie, enzymatische Methoden⁶ und Festphasensynthese^{7,8} zukünftig eine Chance. Dennoch besteht die Notwendigkeit, variierbare Modellsubstanzen mit klar definierten, einfach gebauten Strukturen als Glykomimetika geeigneten Untersuchungsmethoden zur Verfügung zu stellen.

Im Rahmen unserer Arbeitsgruppe und des *Sonderforschungsbereiches 197* wurden umfangreiche Untersuchungen zum physikochemischen Verhalten von einfachen Glykolipiden durchgeführt. Grundlage dieser Untersuchungen waren Verbindungen einer homologen Reihe von Glucosiden, Galaktosiden, Mannosiden und Cellobiosiden mit schrittweiser Vergrößerung des unterschiedlich langen, hydrophilen Abstandshalters in Form von Ethoxyspacern^{9,10} zwischen langkettigen Alkoholen als hydrophober Teil und den Zuckerkopfgruppen als hydrophiler Teil. Dabei wurde die Hydratation und Lyophilisation dieser amphiphilen Verbindungen untersucht.

Desweiteren wurden Untersuchungen zu Zellerkennungsvorgängen durchgeführt. Gegenstand dieser Arbeiten waren Testungen der Liposomenaufnahme durch humane Zelllinien und native Makrophagen, wobei die Oberfläche der verwendeten Vesikel durch den Einbau der oben erwähnten Glykolipide charakterisiert war. Es konnte festgestellt werden, daß sich mit Zunahme der Komplexität der Saccharidstruktur die Wechselwirkung der Glykolipide mit Rezeptoren mitunter erheblich ändert¹¹. Dieser Anstieg der Bindungsaffinität an entsprechende Rezeptoren bei Vergrößerung der Zuckerdichte in Glykokonjugaten^{12a} wird auch als Cluster-Effekt bezeichnet. Desweiteren besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Länge des Abstandshalters (Spacer) und der Erkennung des Liganden.

Obwohl in den vergangenen Jahren beeindruckende Fortschritte bei der Glykokonjugat-synthese erzielt wurden, sind weitere Innovationen nötig, denn die Synthese von komplexen Oligo- und Polysacchariden ist immer noch eine herausfordernde und zeitaufwendige Aufgabe. Diese Arbeit sollte als zentrale Aufgabe die Darstellung von Cluster-Glykolipiden haben und dazu praktikable Lösungsvorschläge liefern.. Dabei sollten vereinfachte Strukturen Variationen bezüglich der terminalen Zuckerreste, der verwendeten Spacergruppierungen und des lipophilen Molekülteils zulassen und somit Ähnlichkeiten mit natürlichen Liganden herstellen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Bedeutung terminaler Zuckerreste für Erkennungsprozesse

Zwischen zellulären Bindungsstellen und Kohlenhydratverbindungen bestehen spezifische Wechselwirkungen. Dabei spielt die chemische und räumliche Struktur der Saccharideinheiten eine entscheidende Rolle für die Erkennung durch Zellen, was auch an Modellsystemen simuliert werden kann.

Besonders die Charakteristik der terminalen Kohlenhydrateinheiten ist ausschlaggebend für die Erkennung des Liganden bei Proteinerkennungsprozessen. Eines der bekanntesten Beispiele ist die serologische Spezifität der Zellen bei der Unterscheidung von Blutgruppen. So enthalten die in den Oberflächen der Erythrozyten vorhandenen Oligoglykosylceramide als essentielle Komponente die an Position 2 der D-Galactose α -glykosidisch gebundene L-Fucose. Die eigentliche Differenzierung, die die Unterscheidung der Blutgruppen bedingt, beruht auf dem in Position 3 der D-Galactose gebundenen Rest. So ist das α -glykosidisch gebundene N-Acetyl-D-galactosamin charakteristisch für Blutgruppe A, die unsubstituierte D-Galactose für Blutgruppe B und das Fehlen der Zuckerkomponente für Blutgruppe O^{12b}.

Auch in spezifischen Testsystemen ist bei der Verwendung von Glykokonjugaten die Auswahl der endständigen Zuckerkomponenten von großer Bedeutung. So werden z.B. Galactoside und Fucoside durch Hepatozyten, Mannoside und Fucoside durch Kupferzellen und Gewebsmakrophagen, Phosphomannoside durch Fibroblasten sowie N-Acetyl-Galactoside und Mannoside durch Ratten- und Maus-Peritonealmakrophagen erkannt.

Der Erfolg moderner Untersuchungen basiert auf der detaillierten Kenntnis des Bindungsprozesses des Liganden gegenüber dem Rezeptor. Komplizierte Strukturaufklärungen des Rezeptors erleichtern sicherlich moderne molekulardynamische Berechnungen mittels Molecular Modeling – liegen allerdings derzeit nur in seltenen Fällen vor. Hauptaugenmerk gilt immer noch dem Liganden. Angesichts der komplexen Struktur natürlich vorkommender Erkennungsdomänen und der damit einhergehenden begrenzten Verfügbarkeit von brauchbarem biologischem Material läßt sich das Ziel moderner Synthesen besser verstehen. Es besteht einerseits im Erkennen der für die Bindung essentiellen Strukturfragmente, andererseits in der Vereinfachung relativ unwesentlicher Molekülbereiche. Natürlich können solche bisher oftmals noch willkürlichen Molekülvariationen gezielter werden, wenn die Struktur des betreffenden Rezeptors bekannt ist.

So konnte mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen z.B. bereits der Aufbau und die Aminosäurefrequenz von Lektinen menschlicher E-Selektine bestimmt werden, die im Prozess der Immunabwehr zur gesteigerten Adhäsion von Leukozyten am Gefäßendothel von entzündlichem Gewebe beitragen². Dies erklärt den Erfolg der Sialyl Lewis-Derivate und macht sie zu attraktiven Zielstrukturen für die pharmazeutische Forschung.

Die Sialyl Lewis^X-Gruppe – benannt nach dem Blutspender *Lewis*, bei dem diese Struktur erstmals gefunden wurde – dient als gemeinsamer Ligand für alle drei existierenden Selektine. Sie ist die endständige Teilstruktur von auf der Leukozytenmembran lokalisierten Glykosphingolipiden und Glykoproteinen. Die essentiellen Strukturelemente für die Erkennung durch das Selektin sind in *Abbildung 1* hervorgehoben.

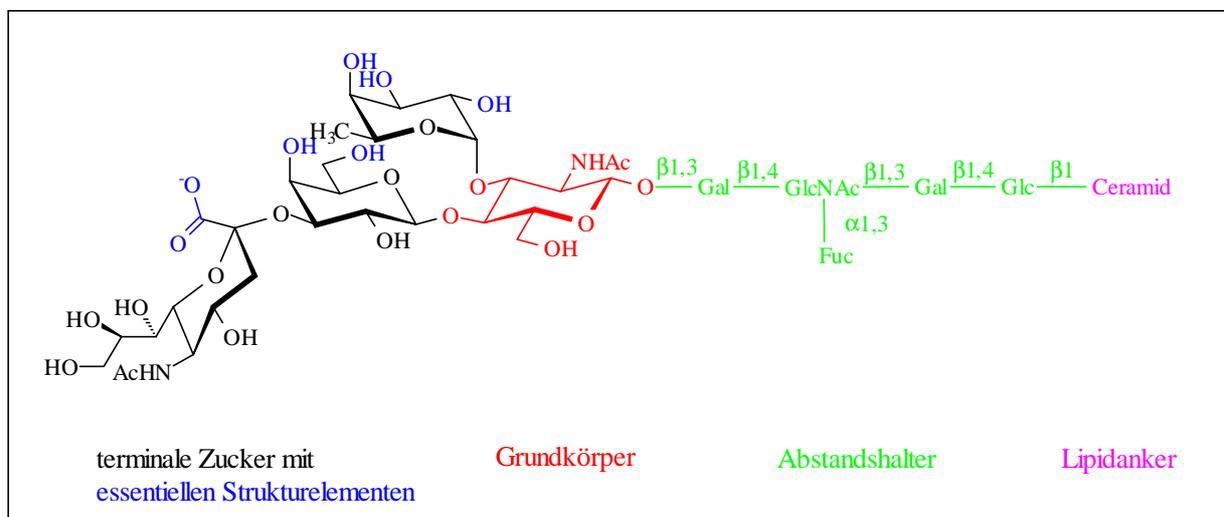


Abb. 1: Vereinfachte Struktur der Tetrasaccharidverbindung Sialyl Lewis^X

Umfangreiche Strukturuntersuchungen und –variationen belegen das derzeit große Interesse an solchen Neoglykokonjugaten. *Sears et al.*¹³ zeigten in diesem Zusammenhang, daß die Struktur der terminalen Hydroxygruppen der Galactose und Fucose essentiell für die Bindung zu entsprechenden Rezeptoren ist. Komplettiert wird dieser Sachverhalt durch eine negative Ladung, hier in Form der Sialinsäure. So kann besonders in zentralen Bereichen des Moleküls strukturell vereinfacht werden, was auch schon durch die Verwendung von 1,3-Propandiol anstelle von zentralen Galactosebausteinen beschrieben wurde. In der Arbeitsgruppe *Toepfer*¹⁴ wurden Glykomimetika vom Sialyl Lewis^X-Typ synthetisiert, bei denen die Galactosedomäne durch einen Polyalkohol simuliert wurde. Es konnte weiterhin festgestellt werden, daß die Glucosamindomäne durch einfachere Strukturen ohne Affinitätsverluste zu E- und P-Selektinen ersetzt werden kann. Aber auch der Einsatz von Pseudozuckern¹⁵, bei denen andere Zuckerdomänen durch einfachere Kohlenhydratbausteine ersetzt werden¹⁶, zeigt

das Potential derartiger Synthesen. *Hanessian et al.*¹⁷ beschrieben die Synthese eines Glykomimetikums, das sich an der Struktur von Sialyl Lewis^X orientiert. Dabei wurde die D-Galactosedomäne mittels einer Ethylendioxideinheit simuliert, welche mit Pentaerythritol verbunden ist. Die L-Fucose-Einheit ist mit einer Hydroxymethylgruppe des Pentaerythritols verbunden. Es wurden weiterhin Strukturvariationen der funktionellen Gruppen an Tetrasaccharidstrukturen von Sialyl Lewis^X durchgeführt¹⁸. Bemerkenswert dabei ist, daß kleinere, einfachere Moleküle bei P-Selektin-Assays sogar teilweise wirkungsvoller als natürlich vorkommende Konjugate¹⁹ sind.

Ein anderer, insbesondere für Makrophagen charakteristischer Rezeptor spielt bei der direkten Erkennung einer Vielzahl pathogener Mikroorganismen eine große Rolle – der Mannoserezeptor. Diese als Lektin vom C-Typ anzusehende Erkennungsdomäne ist ein kohlenhydratbindendes Protein, das selber nicht als Antikörper oder Enzym fungiert und seine größte Affinität zu terminalen Mannoseresten hat. Während Glykoproteine von Säugetieren kaum oder keine terminalen Mannosereste aufweisen, tragen eine ganze Reihe niederer Lebewesen, wie Bakterien, Pilze und vielzellige Parasiten, relativ häufig Strukturen mit endständiger Mannose an ihrer Oberfläche. Dementsprechend kommt der Erkennung und Bindung terminaler Mannosereste vor allem eine Aufgabe im Rahmen der Abwehr körperfremder Strukturen zu²⁰. So ist zu verstehen, daß im Rahmen bisheriger Arbeiten unserer Arbeitsgruppe insbesondere Mannoside unser Interesse galt. Diese wurden hinsichtlich ihres hydrophilen Polyethylenglykospacers zwischen Zuckerkomponente und hydrophober Grundstruktur in Form eines konstanten Hexadecylankers kontinuierlich verändert⁹. Durch den Einbau dieser Mannosidderivate in Vesikelmembranen wurden ligandentragende Liposomen hergestellt und auf die Beeinflussung der Phagozytose über Mannoserezeptoren an Makrophagen *in vitro* getestet. Durch schrittweise Verlängerung des Abstandshalters sollte die Wechselwirkungen der Liganden zu Rezeptoren systematisch untersucht werden. Als Ergebnis dieser Arbeiten konnte festgestellt werden, daß Mannoside ohne oder mit kurzem Spacer vorrangig durch die Verstärkung der Vesikeladhärenz die Liposomenaufnahme steigern. Die Affinität zu Rezeptorproteinen erfordert jedoch eine relativ hohe Konzentration dieser Mannoside in der Membran. Derivate mit längerem Spacer sind demgegenüber in geringeren Konzentrationen zur Bindung befähigt. Für eine Wechselwirkung mit Mannoserezeptoren nativer Zellen bzw. mit Concanavalin A erwiesen sich besonders Mannosidderivate mit einer optimalen Spacerlänge von 6 Ethylenglykoleinheiten als geeignet²⁰.

Die Ergebnisse zeigen weiterhin, daß nicht der Exponiertheit, sondern der räumlichen Organisation der Liganden entscheidende Bedeutung bei Proteinerkennungsprozessen zukommt. Obgleich eine Mindestlänge des Spacers zwischen Zuckerkopfgruppe und Lipidanker erforderlich ist, beeinflußt die Spacerlänge vor allem die Eigenschaften des Glykolipids hinsichtlich seiner Tendenz zur Entmischung bzw. Domänenbildung. Ein wichtiger Hinweis dafür, daß eine geeignete Clusterung erfolgsversprechend beim Erreichen einer effizienten Rezeptorbindung ist.

2.2 Affinitätsoptimierung durch polyantennäre Glykokonjugate

Eine erhebliche Änderung der Wechselwirkung des Liganden gegenüber Erkennungsproteinen durch Zunahme der Komplexität der Saccharidstruktur wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen¹¹ beschrieben. Der logarithmische Anstieg der Bindungsaffinität an entsprechende Rezeptoren bei linearer Vergrößerung der Zuckerdichte in Glykokonjugaten^{12a} wird auch als **Cluster-Effekt** bezeichnet und hat seine Ursache in energetischen Vorteilen multivalenter Glykomimetika gegenüber monovalenten durch die Änderung der freien Enthalpie²¹. Der Cluster-Effekt kann durch Domänenbildung infolge lokaler Entmischungserscheinungen hervorgerufen werden. Weiterhin werden Affinitätssteigerungen bei Glykokonjugaten mit mehreren Protein-bindenden Zuckerresten (polyantennäre Glykokonjugate) beobachtet. Diese Multiantennarität ist auch ein charakteristisches Element bei komplexen Oligosacchariden auf der Oberfläche eukaryotischer Zellen.

Multiple Bindungsmöglichkeiten und eine geeignete geometrische Anordnung sind dabei physiologisch von größerer Bedeutung als eine hohe Affinität der einzelnen Kohlenhydrat-Rezeptor-Bindung. Deshalb besteht ein großes Interesse an Modellsubstanzen, die sich durch eine Clusterung der Kohlenhydratgruppen und die Einführung von Spacern mit geeigneter Flexibilität auszeichnen. Die Optimierung des Abstandes zwischen Ligand und Grundstruktur erlaubt somit auch die optimale Bindung am Rezeptor.

Man kennt derzeit neben der Copolymerisation/Telomerisation und physikochemischen Entmischungserscheinungen, die für solche Versuchszwecke nur wenig praxisrelevant sind, zwei Möglichkeiten der Domänenbildung. Zum einen die Clusterung in Form von polyantennären Glykolipiden auf der Oberfläche von Modellmembranen, die bis zur

Ausbildung von entsprechenden Vesikeln führen kann – zum anderen die Bildung von Glykodendrimeren.

Glykodendrimere sind stark verzweigte Makromoleküle, die ausgehend von einem zentralen Baustein eine hohe Molekülsymmetrie aufweisen^{22,23}. Derartige Verbindungen verhindern das Andocken von viralen Partikeln oder vermitteln Einblicke in immunologische Abläufe, allerdings wurden bislang keine Verbindungen entwickelt, die dem zellspezifischen Arzneimitteltransport (Targeting) dienen, was sicherlich auf den allgemeinen Aufbau von Glykodendrimeren zurückzuführen ist. Die Vielfältigkeit hinsichtlich ihrer Struktur²⁴ zeigt sich bei der Wahl des zentralen Bausteins. So wurden von *Lindhorst et al.*²⁵ Zuckerderivate²⁶, Gallussäure bei *Meunier et al.*²⁷ und Pentaerythritol von *Kremers und Meijer*²⁸ als Zentrum eingesetzt. Eine Mehrstufenreaktion nach dem Schneeballprinzip ermöglicht den Aufbau von räumlich komplexen, symmetrischen Strukturen.

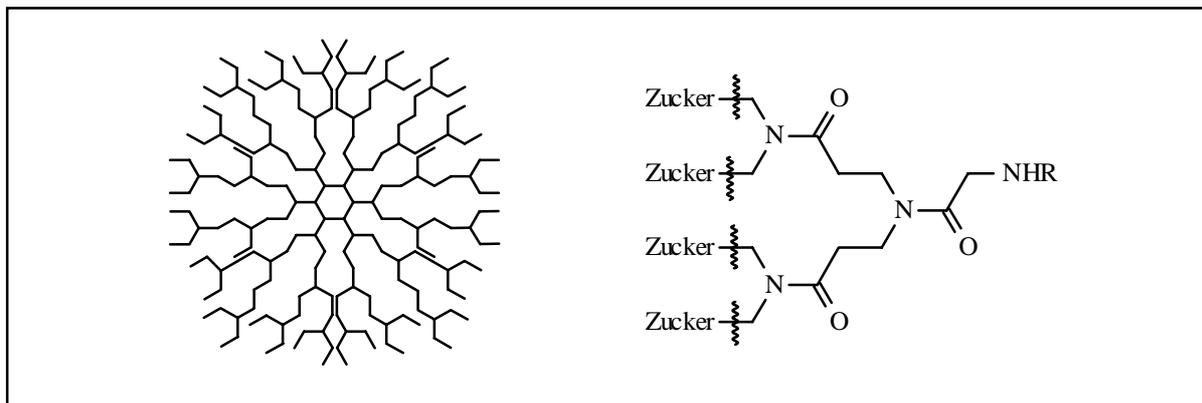


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Glykodendrimers nach Davis²⁹

Die zweite Möglichkeit der Domänenbildung – die Darstellung von Glykolipiden und deren Fixierung in Modellsystemen – orientiert sich hauptsächlich an natürlichen Substraten. *Lee et al.*³⁰ beschrieben 1983 erstmalig die Bedeutung des Cluster-Effektes und belegten dies mit Affinitätsstudien des hepatischen Asialoglykoproteins zu verschiedenen multiantennären β -D-Galactosidderivaten. Man bezieht sich derzeit vorrangig auf bekannte Substanzen, z.B. das schon erwähnte Sialyl Lewis^X, das in aufwendigen Reinigungsschritten isoliert und dessen Struktur aufgeklärt werden konnte. Sialyl Lewis^X ist deshalb häufig Leitstruktur für Glykomimetika natürlicher Oligosaccharide¹⁹.

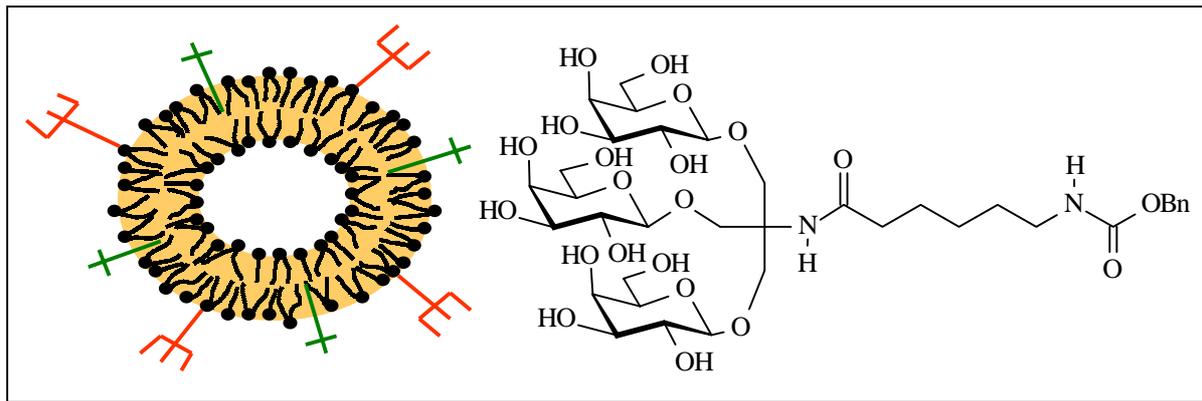


Abb. 3: Links: Liposom mit integriertem Cluster-Glykolipid, Rechts: Lee-Cluster

Doch auch alternative Strukturen erfahren einen Innovationsschub, der neuartige Strategien involviert. Kötter et al.³¹ konnten mit Hilfe der Imidat-Methode triantennäre Cluster-Mannoside darstellen, die von Tris-(3-hydroxypropyl)nitromethanderivaten ausgehen. Desweiteren wurden Cluster-Mannoside synthetisiert, die auf der Grundlage von Amidbindungen mit Thioharnstoff Tris-(2-aminoethyl)aminderivate als Grundstruktur besitzen. Biessen et al.^{32,33} erweiterten durch die Einführung verschiedener Spacer die bereits von Lee beschriebene Synthese von Cluster-Galactosiden mit einer hohen Affinität zum hepatischen Asialoglykoprotein-Rezeptor. Dieselbe Arbeitsgruppe³⁴ beschrieb den Mannoserezeptor in seinem grundsätzlichen Aufbau und synthetisierte Verbindungen, die von Lysin ausgingen. Der detaillierte Aufbau des Mannoserezeptors ist bis heute allerdings noch nicht analysiert worden, obwohl genauere Vorstellungen über Erkennungsdomänen existieren. Alle hier vorgestellten Synthesevariationen haben gemeinsam, daß charakteristische Strukturmerkmale natürlicher Liganden mit relativ einfachen Komponenten nachgeahmt werden konnten, die trotz ihres simplen Aufbaus erstaunliches biologisches Potential aufwiesen. Sicherlich kann hier eine erhöhte Variabilität hinsichtlich der terminalen Zuckerreste weitere Fortschritte sichern.

Multiple Bindungsmöglichkeiten und geeignete geometrische Anordnung sind physiologisch von größerer Bedeutung als eine hohe Affinität der einzelnen Kohlenhydrat-Rezeptor-Bindung. Deshalb bedarf es an Modellsubstanzen, die durch die Möglichkeit einer Clusterung der Kohlenhydratgruppen und die Einführung von Spacern mit geeigneter Flexibilität einen variablen Abstand zwischen Ligand und Grundstruktur und damit die optimale Bindung am Rezeptor ermöglichen. Zukünftig ist hier sicherlich auch ein Konsens zwischen geeigneten analytischen Methoden, computergestützten Modeling-Methoden und präparativer Synthese der Schlüssel zum Erfolg.

2.3 Synthese von Cluster-Glykolipiden

2.3.1 Aglykonische Strukturen

Bei natürlich vorkommenden Glykosiden kann der als Aglykon bezeichnete Molekülrest verschiedenartiger Struktur sein^{12b}. Den biogenen Diglyceriden und Ceramiden gelten die Bemühungen, relativ einfach gebaute Strukturen als adäquaten Ersatz für aglykonische Molekülregionen zu finden.

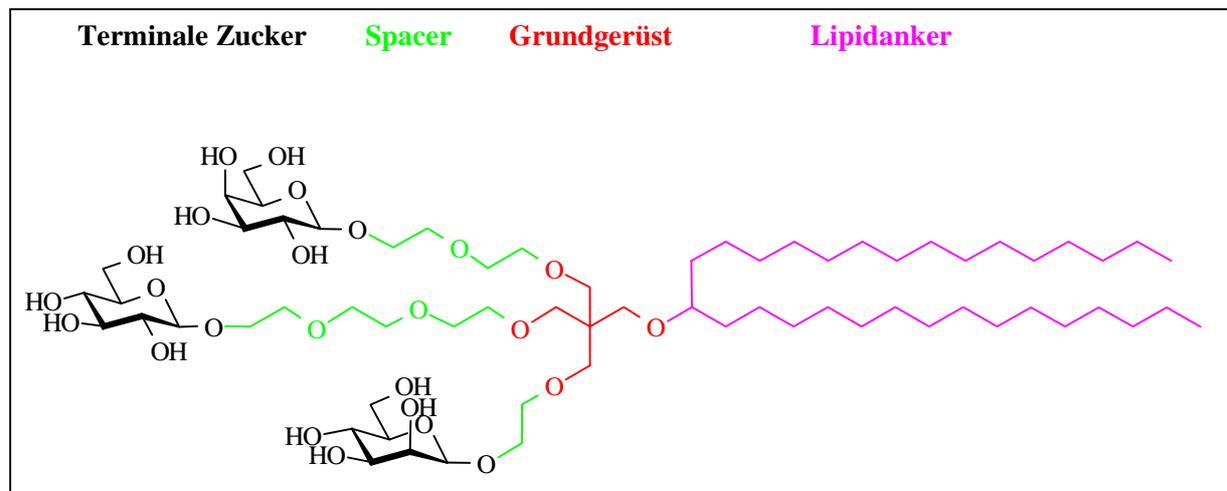


Abb. 4: Mögliche Zielstruktur eines Glykolipids

Der Aufbau von Glykolipiden ist durch die endständigen Zuckerkopfgruppen als hydrophiler Molekülteil und durch den langkettigen Lipidanker als hydrophobe Region charakterisiert. Hierfür werden vorrangig langkettige Fettalkoholderivate oder Fettsäuren verwendet. Die notwendige Distanz beider Strukturabschnitte, die in Abhängigkeit von dem zu untersuchenden Erkennungsprozeß differieren kann, wird von entsprechenden Abstandshaltern (Spacern) gewährleistet. Zur Anwendung kommen hier Kohlenhydratstrukturen und Polyethylenglykolderivate. Durch ein Grundgerüst wird eine Verknüpfung zwischen einzelnen Molekülteilen und eine Verzweigung hinsichtlich der allgemeinen Struktur ermöglicht. Dabei kann sich die Position dieser zentralen Bausteine entweder zwischen Zucker- und Spacerregion oder zwischen Spacer und Lipidanker befinden. Als ein möglicher Grundbaustein wurde von *Langer*³⁵ Pentaerythritol verwendet. *Polidori et al.*^{36,37} verwendeten Tris(hydroxymethyl)aminomethan und *Schmidt et al.*³⁸ D-Threitol als Basisstruktur polyantennärer Glykolipide. Auch sinnvolle Kombinationsmöglichkeiten der

genannten Verbindungen untereinander oder mit anderen Strukturen wie z.B. Malonsäurederivaten stellen eine mögliche Alternative dar.

2.3.1.1 *Darstellung hydrophober Pentaerythritolderivate*

Als zentrales Grundgerüst kam im Rahmen dieser Arbeit Pentaerythritol (2,2-Bis-hydroxymethyl-propan-1,3-diol³⁹) zur Anwendung. Es kann aus Formaldehyd und Acetaldehyd im Sinne einer gekreuzten *Cannizzaro*-Reaktion dargestellt werden⁴⁰.

Aufgrund seiner Eigenschaften wurde Pentaerythritol wiederholt als möglicher Grundbaustein komplexer Moleküle gewählt. So findet es als Zentralbaustein bei Metallodendrimeren⁴¹ Verwendung und ist Bestandteil von flüssigkristallinen Strukturen⁴².

Aus pharmazeutischer Sicht ist sicherlich der Ester der Salpetersäure (*Pentaerythrityltetranitrat*) bemerkenswert. In oraler Applikation findet er Verwendung als antianginöses Pharmakon durch Senkung des Sauerstoffverbrauchs der Koronargefäße und des umgebenden Gewebes.

Aber auch bei kohlenhydrathaltigen Makromolekülen berichteten *Chang et al.*⁴³ vom Pentaerythritol als zentralen Grundbaustein bei der Darstellung von di- und trisubstituierten Polyguanidinderivaten. Bei der Stoffklasse der Glykodendrimere kam Pentaerythritol wie schon erwähnt bei *Kremers und Meijer*²⁸ als Zentrum dieser Makromoleküle zur Anwendung. Darüber hinaus sind auch die Arbeiten von *Chierici*⁴⁴ zu erwähnen, die Pentaerythritol als Grundkörper zur Darstellung von Glykolipiden verwenden.

Zur Darstellung von hydrophoben Verbindungen sollten langkettige Alkylderivate in das Pentaerythritolgrundgerüst eingeführt werden. Bedingt durch unterschiedliche Lösungseigenschaften boten sich phasentransferkatalytische Bedingungen an. Allerdings wurden bei den Umsetzungen von ungeschütztem Pentaerythritol **1** mit langkettigen Alkylbromiden neben Mono- auch Bis- und Trisalkylierungen festgestellt, was durch die Zunahme der hydrophoben Eigenschaften der Zwischenprodukte während der Reaktion plausibel wird und auch von *Issidorides et al.*⁴⁵ beobachtet wurde. Deshalb wurden Benzyliden- bzw. Anisylidenschutzgruppen eingeführt. Dies war sowohl für die partielle Monoalkylierung als auch für eine notwendige Schutzgruppenstrategie von Vorteil. Derartige Dioxanderivate sind seit langem bekannte Schutzgruppen für 1,2- und 1,3-Diole. So wurde die Kondensation von Aceton mit *cis*-Diolen von *E. Fischer* 1895 in die Kohlenhydratchemie eingeführt. Die Umsetzung der Aldehyde in Gegenwart starker Säuren erfolgte nach einer

modifizierten Vorschrift von *Issidorides et al.*⁴⁶ unter guten Ausbeuten zu den gewünschten Zwischenverbindungen **9** und **22**.

Durch den Schutz zweier Hydroxygruppen und die damit verbundene Einführung aromatischer Reste wurde die Lipophilie der Verbindungen erhöht, was die anschließende Alkylierung erleichterte.

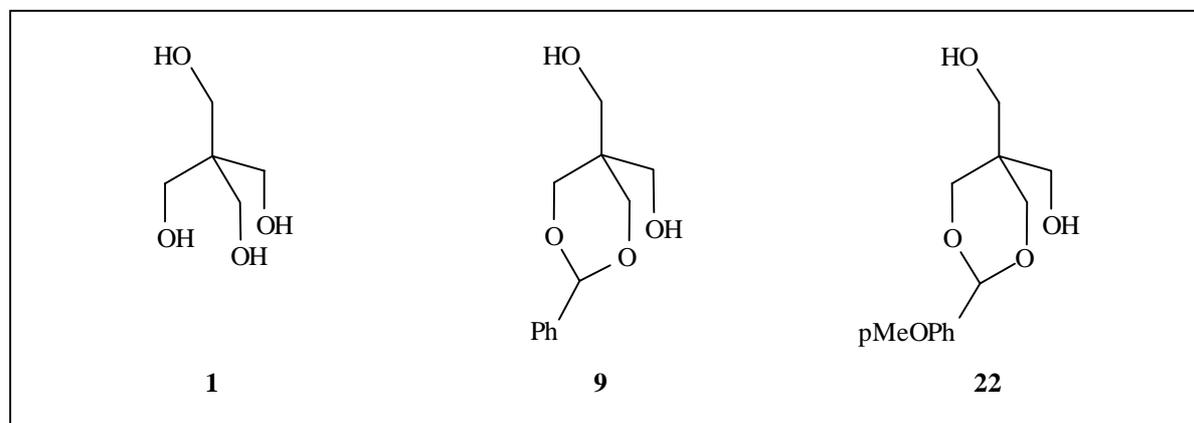


Abb. 5: Pentaerythritol und -derivate als Grundgerüst lipophiler Strukturen

Die Einführung der Lipidanker in die Pentaerythritolderivate erfolgte nach dem Prinzip der *Williamson-Ether-Synthese*⁴⁷. Durch das Vorhandensein von zwei noch ungeschützten Hydroxyfunktionen ergab sich die Möglichkeit einer Mono- und Bisalkylierung. Für die Mono-O-alkylierungen wurden die jeweiligen Ausgangsverbindungen **9** und **22** in THF gelöst und in Gegenwart von Kalium-tert.butylat umgesetzt. Eine Bis-O-alkylierung konnte analog *Chierici et al.*⁴⁴ durch die Verwendung von Natriumhydrid zur Bildung der Alkoholate realisiert werden. Als lipophiler Rest kam bei unseren Umsetzungen vorrangig Hexadecylbromid zur Anwendung, wobei auch die Möglichkeit von Variationen im lipophilen Teil des Moleküls gegeben ist.

*Schmidt et al.*³⁸ beschrieben in ihren Untersuchungen die Bedeutung der Größe des Lipidankers amphiphiler Verbindungen vom Surfactans-Typ. Dies sollte auch in dieser Arbeit durch das Erreichen geeigneter Hydrophilie-Lipophilie-Balance-Werte (HLB-Werte) Berücksichtigung finden. Ausgehend von Malonsäureestern wurden deshalb verzweigte Fettalkoholderivate synthetisiert, die nach ihrer Überführung in die entsprechenden Mesylate und Bromide Strukturalternativen in Form zweikettiger Moleküle ermöglichen.

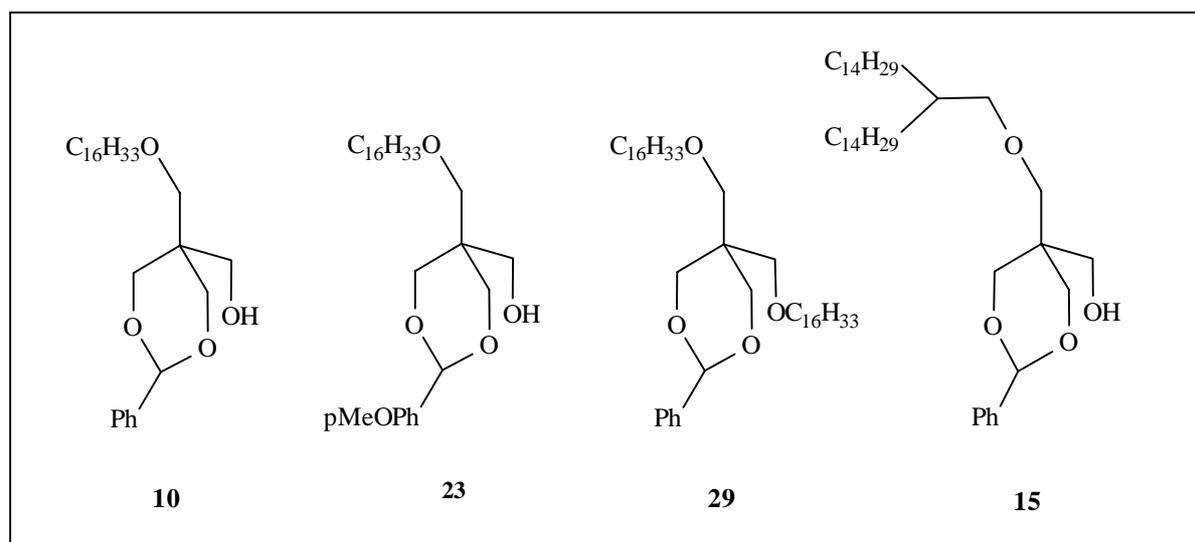


Abb. 6: Pentaerythritolderivate mit hydrophobem Lipidanker

Die Entfernung der Benzyliden- bzw. Anisylidenschutzgruppe sollte lipophile Verbindungen liefern, die durch die Existenz von zwei oder drei ungeschützten Hydroxyfunktionen und den Variationsmöglichkeiten bezüglich des Lipidankers interessante Ausgangsstoffe für weitere Umsetzungen darstellen. So bietet sich einerseits die Einführung von Spacern an – andererseits ermöglicht diese Verbindungsklasse erste Glykosidierungsversuche.

Zur Abspaltung zyklischer Acetale werden üblicherweise Säuren verwendet. Dabei werden die p-Methoxybenzylidenacetale 10-mal schneller hydrolysiert als Benzylidenacetale⁴⁸. Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Reaktionsdauer) und Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure) hinsichtlich ihrer Effektivität getestet. Als optimale Bedingungen für die relativ stabilen Benzylidenderivate gelten hier 12-stündiges Erhitzen der in Ethanol gelösten Verbindungen in Gegenwart von 5 N Salzsäure.

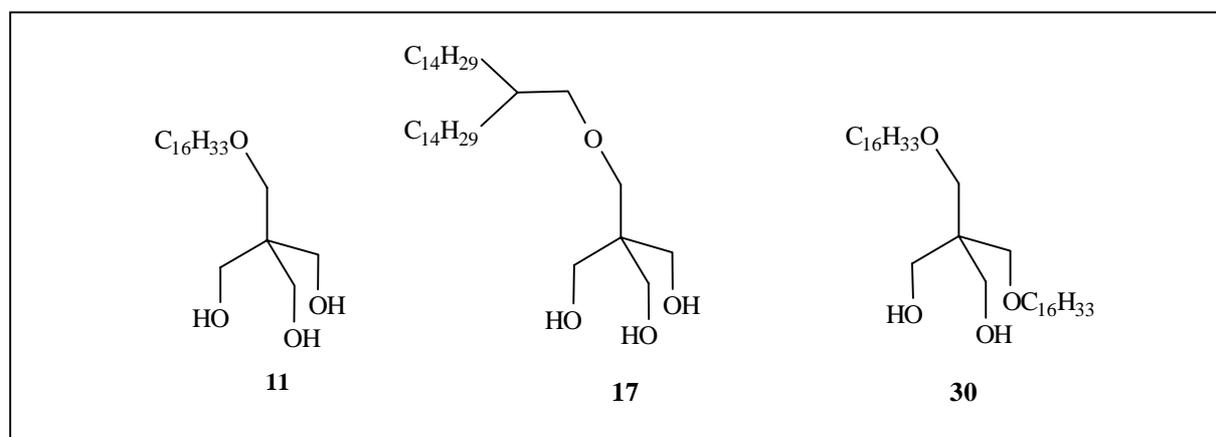


Abb. 7: deblockierte Pentaerythritolderivate mit hydrophobem Lipidanker

Durch mehrere Umkristallisationsschritte konnten die in *Abbildung 7* dargestellten Verbindungen in guten Ausbeuten erhalten werden. Sie sind charakterisiert durch die Existenz unterschiedlicher Lipidanker und zwei bzw. drei primärer Hydroxyfunktionen. Die chemisch gleichwertigen Hydroxygruppen ermöglichen die weitere Darstellung von Glykolipiden, die sich sowohl durch die Einführung von Spacern gleicher Länge als auch durch identische Kohlenhydratderivate auszeichnen.

2.3.1.1.1 *Schutzgruppenstrategien zur selektiven Funktionalisierung der Hydroxygruppen*

Die selektive Blockierung von Hydroxygruppen ist ein wichtiges Element bei der Synthese von polyfunktionellen Molekülen⁴⁹. Demzufolge ergeben sich spezifische Anforderungen an Schutzgruppen hinsichtlich ihrer Verwendung. Sie sollten sich ohne großen synthesespezifischen Aufwand in den Molekülverbund einführen lassen und dabei eine relative Selektion der zu blockierenden Gruppierung gewährleisten. Durch ihre unterschiedliche chemische Stabilität gegenüber möglichen Reaktionsbedingungen (z.B. pH-Wert, Reduktionsmittel/Oxidationsmittel) sollte eine leichte Eliminierung möglich sein, wobei unterschiedlich und unabhängig blockierte Verbindungen erhalten werden, deren Schutzgruppen sukzessive abgespalten werden können.

So hatte die Einführung der Benzyliden- bzw. Anisylidenschutzgruppe in das Pentaerythritol als Grundstruktur nicht nur den bereits erwähnten Vorteil der Erhöhung der Lipophilie des Moleküls - durch die Bildung der zyklischen Acetale wurden gleichzeitig zwei Hydroxyfunktionen des Pentaerythritols reversibel blockiert. Die eingeführten Schutzgruppen sind gegenüber Basen stabil und lassen sich mit verdünnten Säuren wieder entfernen. Beide Acetale besitzen weiterhin den Vorteil, daß eine der beiden C-O-Bindungen selektiv gespalten werden kann. Die reduktive Überführung in die entsprechenden Benzyletherderivate kam im weiteren Verlauf der Synthese zur Anwendung. Die in der Literatur^{50,51,52} beschriebenen Möglichkeiten der stereoselektiven Spaltung des Dioxanringes wurden nicht näher untersucht. Nach der bereits beschriebenen Einführung des lipophilen Restes in das Molekül wurden mit den Verbindungen **10** und **23** Strukturen erhalten, die die Darstellung von Glykolipiden mit zwei gleichen und einem davon abweichendem Spacer bzw. Zucker ermöglichen. Zusätzlich kann die verbleibende Hydroxygruppe mit einer geeigneten Schutzgruppe blockiert werden. Hierbei kamen die Benzyl- bzw. p-Methoxybenzylhalogenide zur Anwendung. Die gewählten Verbindungen **20** und **24** können mit sehr guten Ausbeuten dargestellt werden, zeichnen sich

durch eine große chemische Stabilität aus und erlauben eine selektive Deblockierung. So werden Benzylschutzgruppen üblicherweise und mit nahezu quantitativen Ausbeuten hydrogenolytisch mit Palladium/Kohle entfernt, wogegen p-Methoxybenzylether oxidativ, z.B. mit Cer(IV)ammoniumnitrat⁵², gespalten werden können.

Im weiteren Verlauf der Mehrstufensynthese wurden die oben erwähnten Benzylidenacetalderivate reduktiv zu den entsprechenden Arylethern und einer freien Hydroxygruppe gespalten. Allerdings wurden die in der Literatur⁵³ beschriebenen Ergebnisse nur teilweise bestätigt, da die reduktive Spaltung der Dioxanringe unvollständig oder unter Verlust anderer Schutzgruppen verlief.

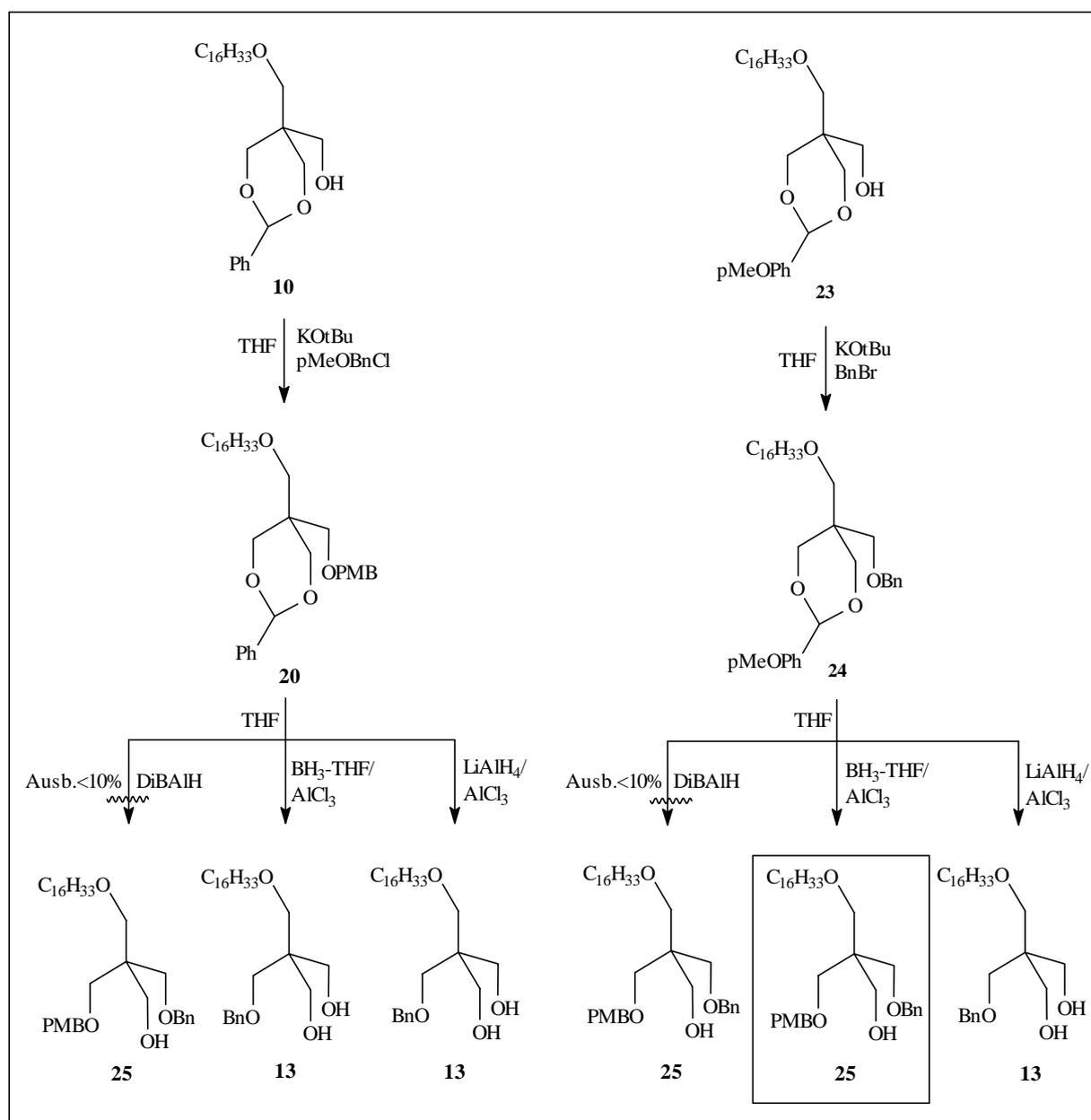


Abb. 8: Reaktionsschema zur Darstellung der Verbindung 25

Dabei wurden zur Spaltung bzw. Reduktion des Benzylidenacetals in Gegenwart der p-Methoxybenzylschutzgruppe Versuche mit Diisobutylaluminiumhydrid nach *Schreiber* et al.⁵⁴, Boran-THF-Komplex/Aluminiumchlorid nach *Kloosterman* et al.⁵⁵ und Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid nach *Joniak* et al.⁵⁶ durchgeführt. Während mit Diisobutylaluminiumhydrid unbefriedigende Ergebnisse mit Ausbeuten von unter 10 % erzielt wurden, konnten bei den anderen Methoden zwar gute Ergebnisse hinsichtlich der Ringspaltung beobachtet werden, allerdings begleitet von einem fast vollständigem Verlust der p-Methoxybenzylschutzgruppe. Die Ursachen hierfür sind in der Labilität von Methoxy-substituierten Benzylschutzgruppen gegenüber Säuren zu suchen.

Bei Versuchen zur reduktiven Acetalspaltung der Anisylidenderivate konnten mit Diisobutylaluminiumhydrid ebenfalls nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt werden. Nur die Methode nach *Kloosterman* lieferte zufriedenstellende Resultate, die den Ausbau des Syntheseweges rechtfertigten.

Mit der Verbindung **25** wurde ein Zwischenprodukt erhalten, daß neben einem Lipidanker eine freie und zwei unterschiedlich geschützte Hydroxygruppen besitzt. Die selektive Entfernung der vorhandenen Schutzgruppen ermöglicht nun die separate Einführung von drei Spacern und Zuckern mit unterschiedlicher Länge bzw. Struktur.

Durch die unterschiedliche Derivatisierung des Pentaerythritols wurde ein chirales Kohlenstoffatom geschaffen. Durch ihre unterschiedliche Konfiguration am sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff werden zwei Enantiomere erhalten. Für die weiteren Untersuchungen wurde das Racemat der Verbindung eingesetzt. Durch die sich anschließende Glykosidierung sollte ein Diastereomeregemisch erhalten werden, das auf Grund der Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe chromatographisch zu trennen ist.

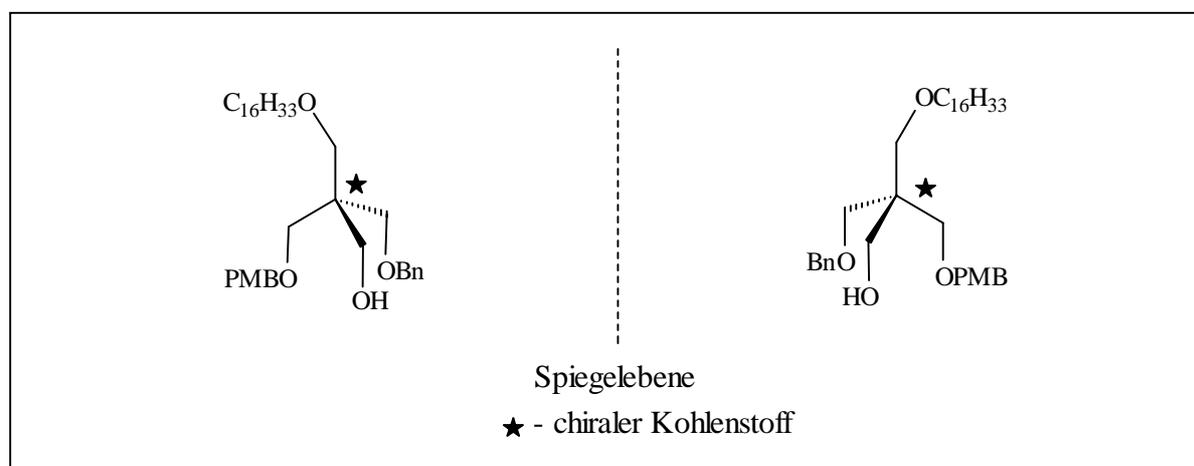


Abb. 9: Enantiomere der Verbindung **25**

Angeregt durch die Trennung der Racemate von Tris(hydroxymethyl)methanderivaten durch *Ehrler et al.*⁵⁷ wurden im Hinblick auf eine enantioselektive Trennung der Verbindung **25** Möglichkeiten zur Darstellung von chiralen Pentaerythritolderivaten untersucht. Dabei wurde eine Methode zur Synthese optisch aktiver, polyvalenter Lipidgrundstrukturen ausgehend von Malonsäurederivaten entwickelt, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll und deren Problematik zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleibt.

2.3.1.1.2 Einführung von unterschiedlichen Spacern

Wie im Abschnitt 2.3.1 bereits erwähnt, kann der mittlere Teil von Glykokonjugaten im Vergleich zu natürlich vorkommenden Glykolipiden, bei denen Oligosaccharide komplizierter Struktur als Spacer anzutreffen sind, mit relativ simplen Molekülen variiert und somit stark vereinfacht werden. Dabei sind Ethylenglykolderivate häufig verwendete Abstandshalter, die auch von *Boullanger et al.*⁵⁸ und *Bhattacharya et al.*⁵⁹ beschrieben wurden. Derartige Spacer sind pharmakologisch⁶⁰ und chemisch inert - haben aber eine höhere Beweglichkeit als relativ starre Oligosaccharideinheiten. Sie enthalten nur Etherverknüpfungen, welche bei der Glykosidierung und den nachfolgenden Deblockierungsreaktionen zu den Endverbindungen nicht angegriffen werden. Zudem sind sie gut wasserlöslich was den Einbau in Lipidschichten verhindert.

Wie die in Abschnitt 2.1 bereits aufgeführten Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe⁶¹ zeigen, ist anhand von Lektinbindungsstudien an Alkylmannosiden¹⁰ die Notwendigkeit der Existenz eines Diethylenglykospacers zwischen Kohlenhydratkopfgruppe und Grundstruktur für eine Wechselwirkung mit zellulären Mannoserezeptoren aufgezeigt worden. Bei einer Spacerlänge von 6 Ethylenglykoleinheiten wird ein Maximum hinsichtlich der Bindungstendenz durchlaufen. Letztere Ergebnisse sind allerdings unter dem Gesichtspunkt zu betrachten, daß die durch längere Ethylenglykoleinheiten bedingte Zunahme der Hydrophilie eine Ligandenclusterung durch Phasenseparation auf der Liposomenoberfläche zur Folge hat. Die unterschiedlichen Literaturangaben bezüglich dieses Sachverhaltes sind sicherlich auch auf Unterschiede im Glykolipidgehalt und der Grundlipidmatrix der eingesetzten Liposomen in entsprechenden Testsystemen zurückzuführen. Diese komplexe Problematik sollte bei zukünftigen Diskussionen über mögliche Spacerlängen von Modellsubstanzen Berücksichtigung finden.

Der geschilderte Sachverhalt zeigt die Bedeutung von Abstandshaltern bei der Ausarbeitung des Syntheseweges. Die Untersuchungen bezogen sich vorrangig auf Mono-, Di- und Triethylenglykolderivate. Ausgangspunkt der Umsetzungen waren die kommerziell erhältlichen Halogenderivate. Die endständige Hydroxygruppe der Verbindungen mußte aufgrund sich anschließender Reaktionen geschützt werden. Zur Anwendung kamen hierbei die bereits erwähnten Benzyl- und p-Methoxybenzylschutzgruppen. Erweitert wurde dieses Spektrum durch Blockierung der terminalen Hydroxyfunktion mittels Dihydropyran unter Ausbildung einer Tetrahydropyranylgruppe, welche gegenüber basischen Bedingungen stabil ist und mit schwachen Säuren mit annähernd quantitativen Ausbeuten zu entfernen ist.

Durch Umsetzung der unblockierten Verbindungen **11**, **17** und **30** war somit die Darstellung von Derivaten mit Abstandshaltern gleicher Spacerlänge möglich. Dazu wurden die entsprechenden in THF gelösten Alkohole mittels Natriumhydrid in ihre Salze überführt und in Gegenwart von katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumiodid mit den in *Abbildung 10* dargestellten blockierten Halogenderivaten umgesetzt. Dabei ist die Auswahl des Spacers bezüglich der verwendeten Schutzgruppe ohne Bedeutung. Zur Erhöhung der Reaktivität wurden die Chloridderivate im Sinne einer *Finkelstein*-Reaktion mit Lithiumbromid in THF in die entsprechenden Bromide überführt, wodurch die Ausbeuten der entsprechenden Umsetzungen deutlich gesteigert werden konnte.

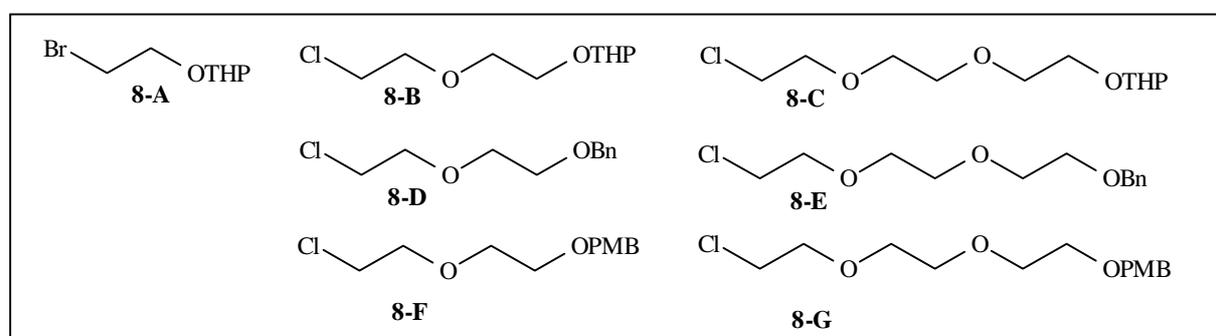


Abb. 10: Halogenethylenglykolderivate zur Einführung von Spacern

Aufwendiger gestaltete sich die selektive Einführung von Spacern unterschiedlicher Länge. In einer Mehrstufensynthese mußten durch geeignete Deblockierung der vorhandenen Hydroxygruppen und Einführung eines speziell geschützten Spacers spezielle Schutzgruppenaspekte berücksichtigt werden. Ausgehend von der unterschiedlich blockierten Verbindung **25** wurde die freie Hydroxygruppe mit dem THP-geschützten Bromethanolderivat umgesetzt. Die THP-Schutzgruppe ist gegenüber Oxidationsmitteln (z.B. Cer(IV)ammoniumnitrat) und hydrogenolytischen Bedingungen (Pd/Kohle) stabil und erlaubt

somit die selektive Entfernung der p-Methoxybenzylschutzgruppe. Die nun ungeschützte Hydroxygruppe wurde mit dem wiederum THP-blockierten Diethylglykolderivat umgesetzt. Nach zwischenzeitlicher Entfernung der Benzylgruppe erfolgte als letzter Syntheseschritt die Einführung des THP-geschützten Triethylglykolderivates. Als Ergebnis dieser Umsetzungen wurde eine Molekülstruktur erhalten, die sich durch einen lipophilen Anker und drei unterschiedlich lange, über Pentaerythritol als Grundgerüst gebundene Spacer auszeichnet. Dabei ist die Länge des Abstandshalters frei wählbar. Die drei gleichwertigen terminalen THP-Schutzgruppen können leicht durch saure Katalyse mit Pyridiniumtosylat entfernt werden. Die erhaltenen primären Hydroxyfunktionen erlauben freilich nur die Einführung von identischen Zuckerderivaten.

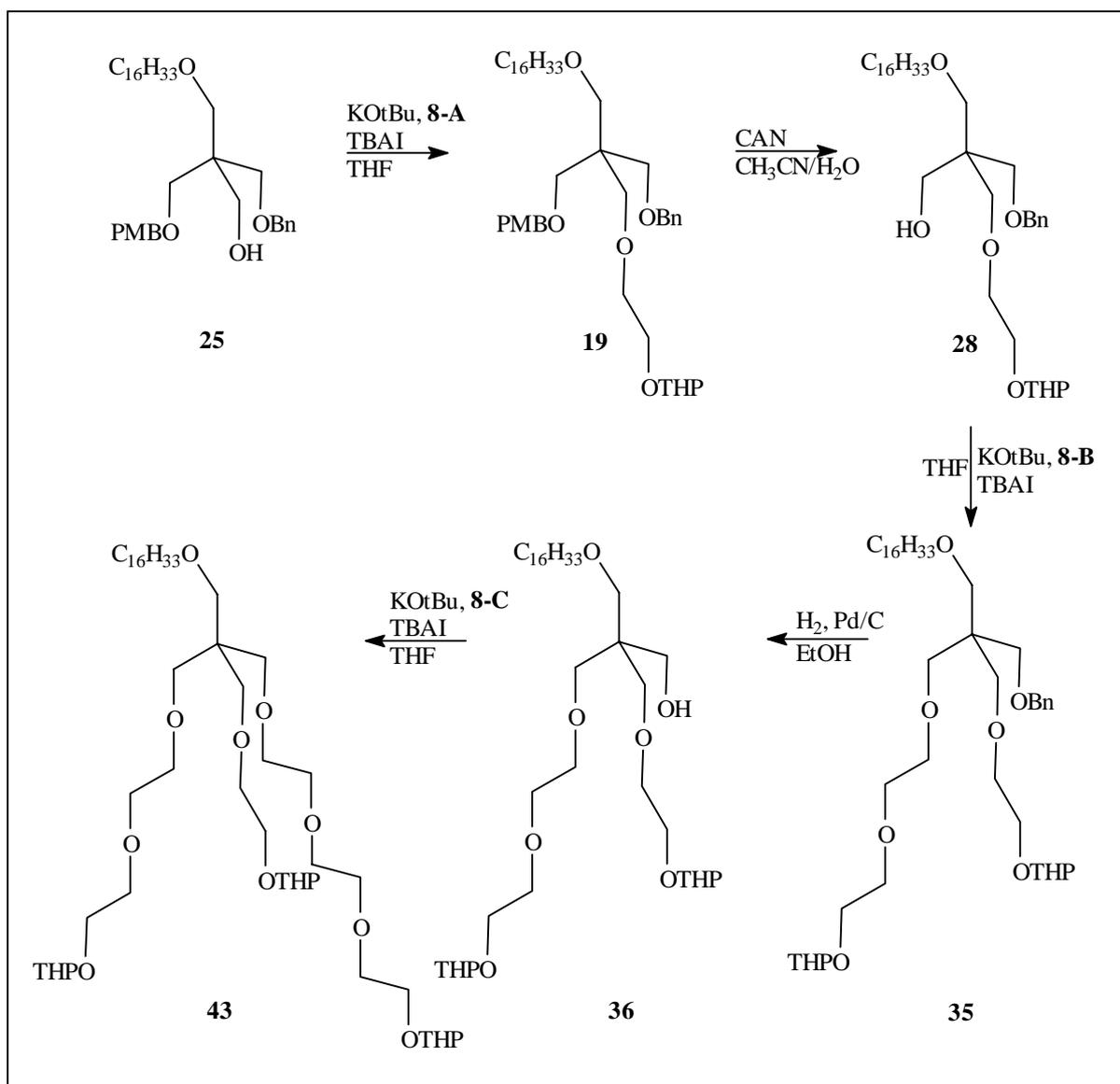


Abb. 11: Darstellung von Lipidderivaten mit Spacern unterschiedlicher Länge

Durch die Verwendung von unterschiedlich blockierten Spacerderivaten gemäß *Abbildung 10* ist auch die Darstellung von Derivaten mit Abstandshaltern möglich, die sich hinsichtlich ihrer Länge und ihrer Schutzgruppe unterscheiden, womit die Darstellung von Lipiden mit variablen Entfernungen zwischen unterschiedlichen Zuckerderivaten und Lipidanker/Grundgerüst ermöglicht wird.

Als Alternative zu den hier hauptsächlich verwendeten Ethylenglykolderivaten soll an dieser Stelle eine bereits von *Langer et al.*³⁵ beschriebene Derivatisierung des Pentaerythritols durch eine Allylierungs-Hydroborierungs-Strategie vorgestellt werden. Dabei wurde Verbindung **11** unter phasentransferkatalytischen Bedingungen mit Allylbromid in die entsprechende Verbindung **63** überführt. Die hohen Ausbeuten im Vergleich zur O-Alkylierung mit Allylbromid und Natriumhydrid in Toluol favorisieren die erste Methode. Die anschließende Überführung der Alkene in die entsprechenden Alkohole liefert Derivate mit terminalen Hydroxyfunktionen unter *Anti-Markovnikov*-Orientierung. Zur Hydratisierung der terminalen Doppelbindungen wurde die Hydroborierung als oxidative Spaltung von Bor-Kohlenstoff-Bindungen nach vorhergehender Addition von Boranen an die Doppelbindungen untersucht.

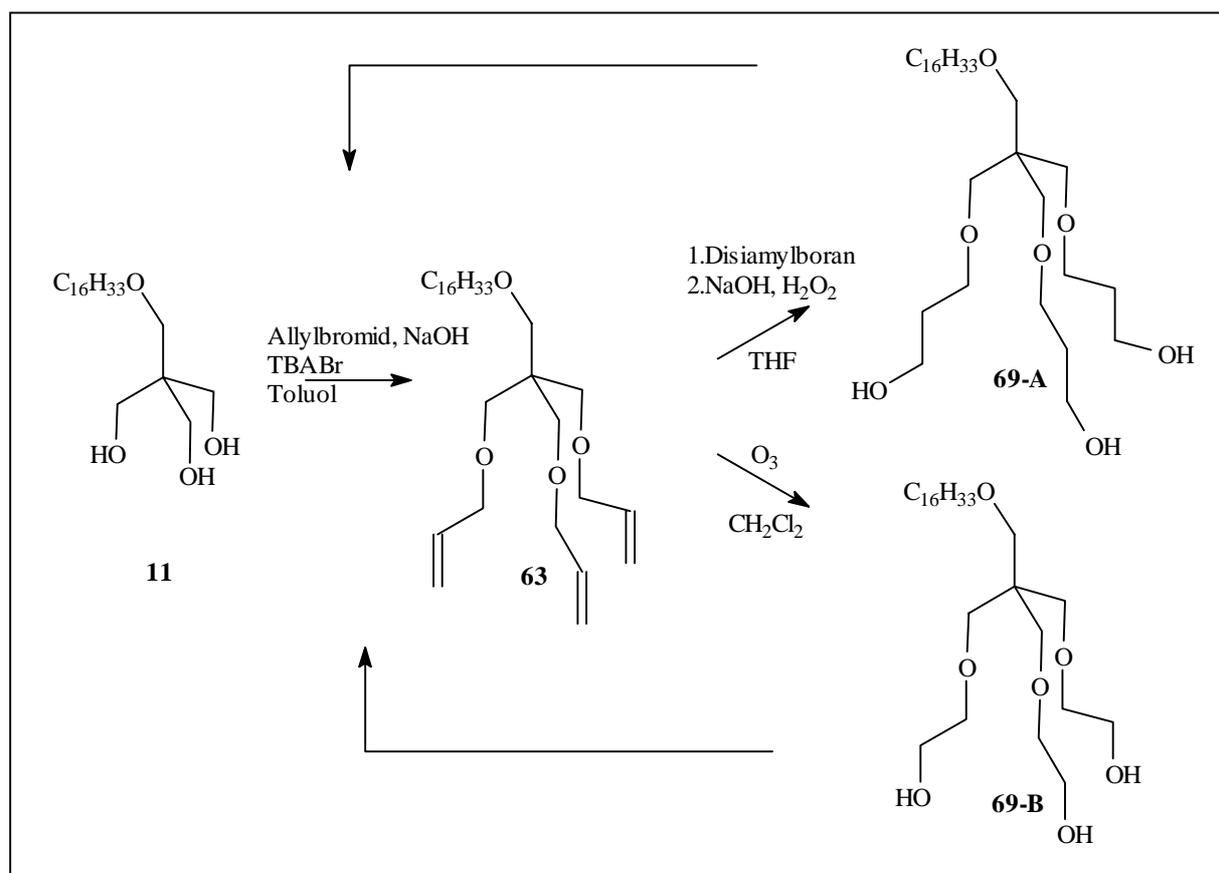


Abb. 12: Darstellung von Lipidderivaten mit Spacern gleicher Länge

Dabei lieferten die Umsetzungen mit Disiamylboran gegenüber 9-Borabicyclo-[3,3,1]-nonan (9-BBN) die besseren Ergebnisse, was vor allem auf eine einfachere Aufarbeitung und Reinigung des Endproduktes **69-A** zurückzuführen ist. An dieser Stelle soll auf die Möglichkeit einer Verlängerung dieses Spacers vom 1,3-Propandiol-Typ hingewiesen werden. Durch eine wiederholte Allylierung der Verbindungen **69**, gefolgt vom Hydroborierungsschritt, können weitere Derivate mit Abstandshaltern gleicher Länge dargestellt werden, die aber nicht mehr Gegenstand dieser Untersuchungen waren. Desweiteren ergeben sich weitere Variationsmöglichkeiten durch die von *Lindhorst* beschriebene Verkürzung des Spacers um ein Kohlenstoffatom durch Ozonolyse der Allyl-derivate und anschließende Überführung in alkoholische Strukturen (Typ **69-B**).

2.3.1.1.3 *Hydrophobe Lipidderivate mit Aminofunktionen*

In Erweiterung unseres Spektrums hydrophober Pentaerythritolderivate sollten Verbindungen mit primären Aminofunktionen dargestellt werden. Amine stellen im Hinblick auf die relativ zuverlässige Knüpfung von Säureamidbindungen eine lohnenswerte Alternative dar und bereichern die Methodik derartiger Neoglykokonjugate.

Auf die Problematik der Synthese von Zuckerderivaten mit Carbonsäurefunktion im Spacerbereich des Moleküls wird im Kapitel 2.3.2 näher eingegangen. Gegenstand dieser Untersuchungen sollten Methoden zur Einführung von primären Aminofunktionen ausgehend von primären alkoholischen Hydroxyfunktionen der Verbindung **11** sein.

Eine Möglichkeit für die Darstellung von Aminoderivaten ist die vorherige Überführung der Hydroxygruppen in die entsprechenden Azide *via* Mesylate und anschließende Reduktion zum Amin. Dabei wurde die Ausgangsverbindung **11** nach Methoden von *Fleischer*⁶³, *Hanessian et al.*⁶⁴ und *Banfi et al.*⁶⁵ zu den entsprechenden Azidoderivaten umgesetzt. Dafür mußte Verbindung **11** in ein reaktives Zwischenprodukt überführt werden. Die Darstellung des Trimesylates **42** gewährleistet eine ausreichende Aktivierung zur anschließenden Reaktion mit Natriumazid. Nachteilig ist dabei allerdings die schon in der Literatur⁶⁶ beschriebene, unberechenbare Explosionsgefahr des entstehenden langkettigen Polyazids **47**, welche den Gebrauch derartiger Verbindungen einschränkt. Deshalb wurde die Handhabung größerer Substanzmengen (über 10g) gemieden und auf das vollständige Einengen der Produktgemische verzichtet.

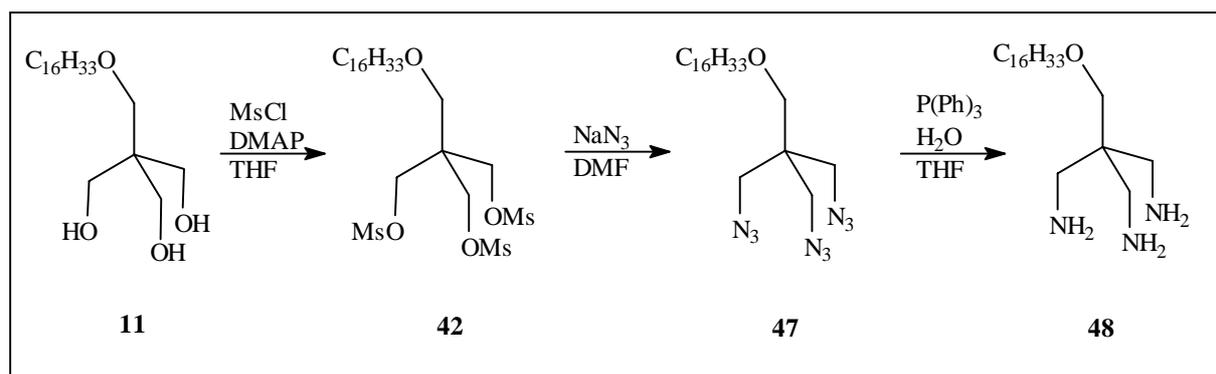


Abb. 13: Darstellung des Triaminderivates **48**

Die Reduktion des erhaltenen Azids wurde entsprechend der angegebenen Literatur auf unterschiedlichen Wegen versucht. Reduktionen mit Boran-THF-Komplexen und Hydrierung mit Pd/Kohle führten dabei zu unbefriedigenden Ergebnissen, die auf intra- und intermolekulare Nebenprodukte des Reduktionsschrittes, begründet durch die räumliche Nähe der reaktiven Stickstoffverbindungen untereinander, zurückzuführen sind. Erst die Reduktion mit Triphenylphosphin führte zu akzeptablen Ergebnissen in Form des Triamins **48**.

Inspiziert von anderen in der Literatur beschriebenen Aminsynthesen wurde nach alternativen Methoden zur Darstellung von Aminoderivaten gesucht. So wurde die Umsetzung der allylierten Verbindung **63** mit Cysteaminhydrochlorid nach einer Vorschrift von *Lindhorst et al.*²⁵ unter Photoadditionsbedingungen durchgeführt. Dabei konnte entgegen den Literaturangaben keine vollständige Umsetzung festgestellt werden. Es wurde ein Produktgemisch aus Mono-, Di- und Triaminoderivaten erhalten, dessen aufwendige Trennung zur Suche nach Alternativen veranlaßte.

*Dubber et al.*⁶⁷ beschrieben die Überführung der Allylgruppe von Zuckerderivaten in Aminofunktionen durch Ozonolyse der Doppelbindung, Einführung einer Dibenzylaminfunktion und anschließender Debenzylierung. *Gatto et al.*⁶⁸ schilderten die Darstellung von Aminen *via* Amide durch Umsetzung von Benzylamin mit Säurechloriden. Eine weitere Methode zur Darstellung von Polyaminen ist die durch *Cheraiti et al.*⁶⁹ beschriebene Möglichkeit zur Darstellung von 1,1,1-Tris-(aminomethyl)-ethan ausgehend vom entsprechenden Alkohol. Dabei wurden die primären Hydroxyfunktionen in die entsprechenden Tosylate überführt, gefolgt von einer *Gabriel*-Synthese, bei der das gebildete N-Alkylphthalimid zur Phthalsäure und dem entsprechenden Amin hydrolysiert wird.

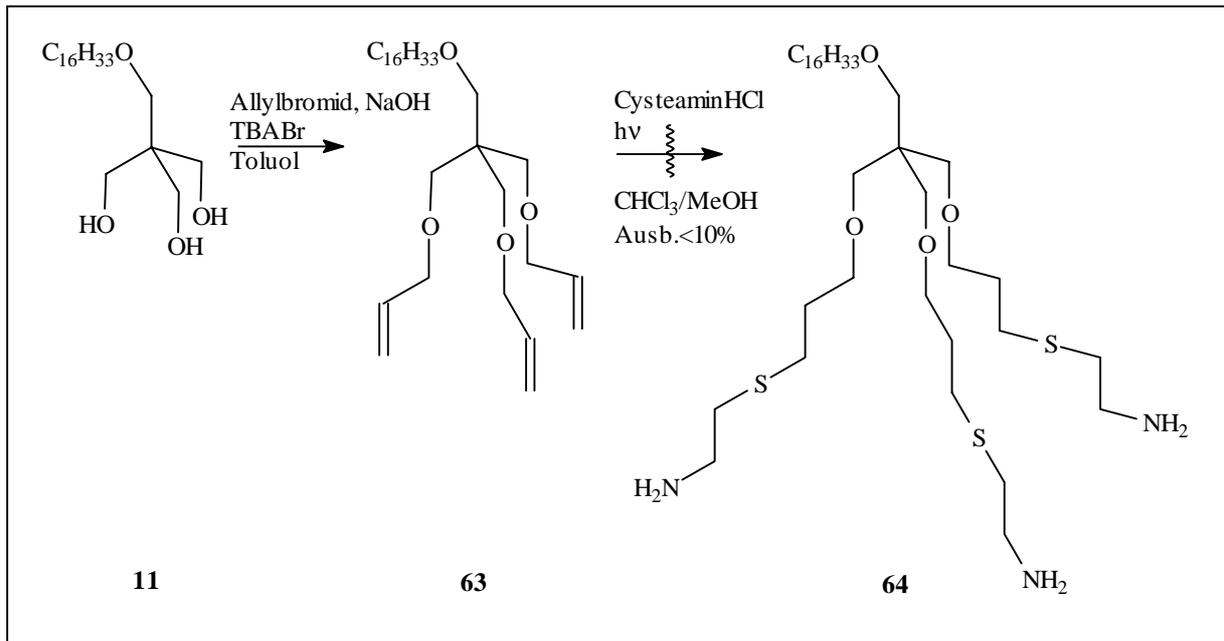


Abb. 14: Darstellung der Verbindung **64**

Die Untersuchungen veranlaßten uns, Derivate zu synthetisieren, die die Einführung von Säureamidstrukturen ermöglichen. Diese sollten wiederum zu den entsprechenden Aminen reduziert werden. Eine Möglichkeit bestand in der Umsetzung der Ausgangsverbindung **11** nach entsprechender Überführung in das Natriumalkoholat mit 2-Bromessigsäuredibenzylamid als einfache Methode zur Einführung einer Aminofunktion mit gleichzeitiger Spacerung des Moleküls.

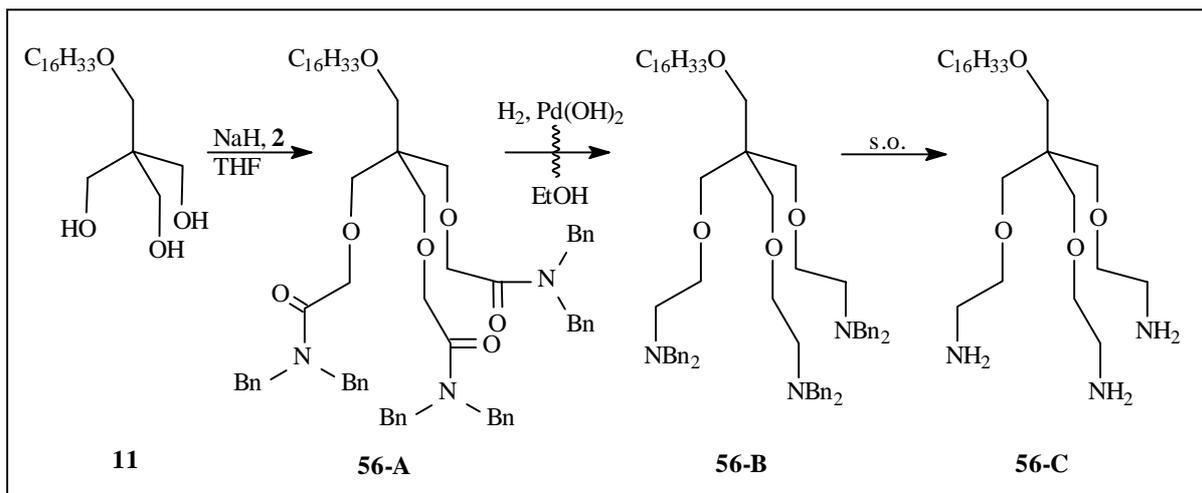


Abb. 15: Reaktionsschema zur Darstellung von Triaminen via Benzylamide durch Alkylierung mit 2-Bromessigsäuredibenzylamid

Nach Reduktion des Säureamids zum Dibenzylaminderivat erfolgte die anschließende Debenzylierung mit Palladiumhydroxid. Eine Alternative zur Darstellung von Säureamiden basierte auf der Umsetzung von in Kapitel 2.3.1.2 noch näher beschriebenen Malonsäuremethylesterderivaten mit Ammoniak⁷⁰ und Benzylamin. Bei diesen Versuchen stellte sich heraus, daß die Darstellung der Säureamidderivate meist relativ problemlos verlief, allerdings erwies sich die Reduktion der Amide als limitierender Faktor. Die bei unseren Versuchen gewählten Bedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid oder Boran-THF-Komplexen führten nicht zum Erfolg. Die für solche Reduktionen beschriebenen Überdruckbedingungen konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden.

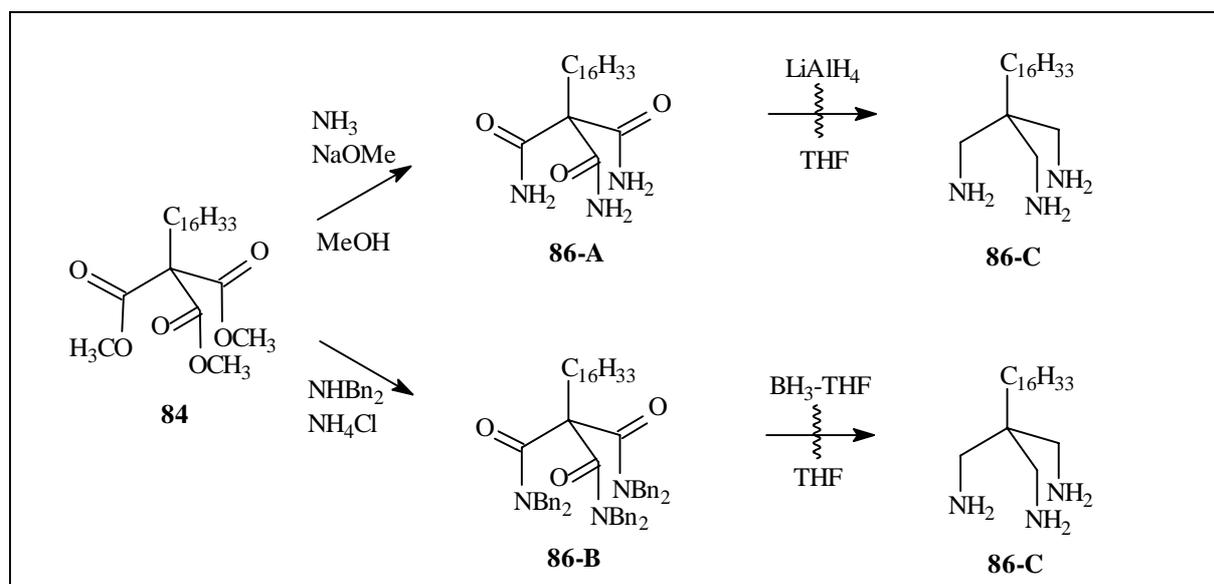


Abb. 16: Reaktionsschema zur Darstellung von Triaminen via Carbonsäureamide der Verbindung 84

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Aminoderivaten aus primären Alkoholen ist die Einführung einer Nitrilgruppe und anschließende Reduktion zum Amin. So wurde in Anlehnung an eine abgewandelte Vorschrift von *Ruhoff* et al.⁷¹ die Ausgangsverbindung **11** wie schon beschrieben in das entsprechende Mesylat **42** überführt und mit Kaliumcyanid umgesetzt, womit gleichzeitig eine Verlängerung des Moleküls um jeweils eine Kohlenstoffeinheit erreicht wurde. Dem schloß sich die Reduktion der Nitrilgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid und die Hydrierung mit Pd-Kohle an. In beiden Fällen konnten nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt werden. Dabei erwies sich wiederum nicht die Cyanisierung der primären Alkohole nach *Ruhoff* als problematisch. Der die Ausbeute limitierende Schritt war die Reduktion des Nitrils zum Amin. Wie auch schon bei den anderen zur Darstellung von Aminoderivaten geeigneten Methoden beschrieben, neigen die drei

benachbarten Aminogruppen und ihre reaktiven Vorstufen bei der Reduktion zur Bildung von zyklischen Verbindungen, was bisher noch nicht unterbunden und auf Grund der Irreversibilität dieser Ringausbildungen nicht rückgängig gemacht werden konnte. Eine Alternative hierzu wäre die von *Weener et al.*⁷² beschriebene Reduktion von Nitrilen in Gegenwart von Raney/Co.

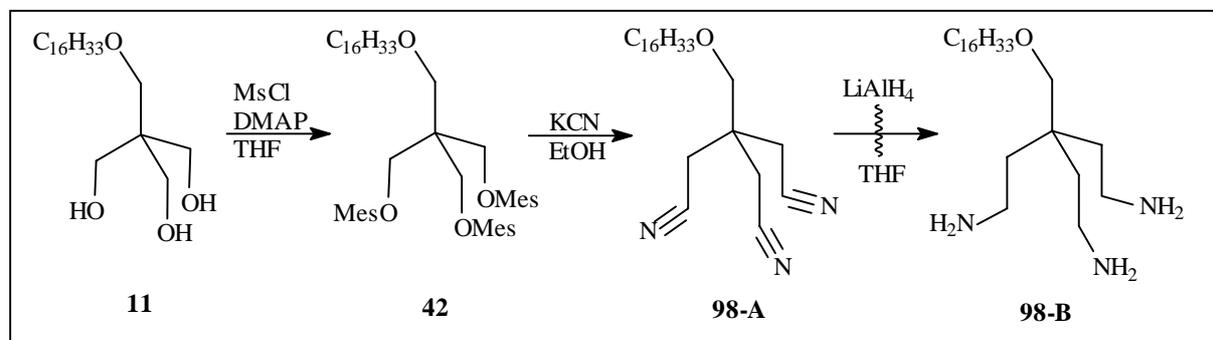


Abb. 17: Reaktionsschema zur Darstellung von Triaminen via Nitrile

Desweiteren erscheint die kürzlich in der Literatur beschriebene Methode von *Tsunoda et al.*⁷³ zur Cyanisierung von Hydroxyfunktionen mit N,N,N',N' -Tetramethylazodicarbonsäureamid-Tributylphosphin und Cyanomethyltrimethylphosphoran als einer neuen Art von *Mitsunobu*-Reagenz in Gegenwart von Acetoncyanohydrin als lohnenswerte Alternative.

Somit lieferte nur die Überführung der Ausgangsverbindungen in ihre Azide und anschließende Reduktion mit Triphenylphosphin zufriedenstellende Ergebnisse. Die Vielzahl der anderen untersuchten Methoden scheiterte an der unzureichenden Reduktion der Dibenzylamide bzw. Nitrile. Ursachen hierfür sind in der bevorzugten Ausbildung von Nebenprodukten und der räumlichen Abschirmung der dicht benachbarten Reaktionszentren zu suchen.

2.3.1.1.4 Hydrophobe Lipidderivate mit Thiofunktionen

Die beeindruckenden Ergebnisse der in Kapitel 2.4 noch näher beschriebenen photochemischen Umsetzungen von Allylglykosiden mit aliphatischen Thiolethern waren Veranlassung, schwefelhaltige Analoga der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen hydrophoben Alkoholderivate zu untersuchen. Gegenstand der Versuche waren somit Reaktionen⁷⁴ zur Überführung von alkoholischen Hydroxygruppen in die entsprechenden Thiole.

In der Literatur⁷⁵ wurde schon die Überführung von bolaamphiphilen, lipophilen Diolen über Bromide als Zwischenstufe und anschließende Umsetzung mit Thioharnstoff berichtet. Die dort erzielten Resultate und Ausbeuten konnten allerdings nicht nachvollzogen werden, was zur Suche nach Alternativen inspirierte.

Desweiteren wurde die Bindung von langkettigen Thiolen und Thiophenolen als Monolayer an Goldoberflächen beschrieben⁷⁶. Für uns war dabei eine abgewandelte *Mitsunobu*-Variante interessant, bei der der als Zwischenprodukt entstehende Thioester nicht alkalisch verseift wird, sondern mit komplexen Hydriden wie Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Thiolen reduziert wird. Somit sollte gleichzeitig die Oxidation zu Nebenprodukten, wie Disulfide⁷⁷, verhindert werden, die zwar reduktiv mit Zink/Eisessig-Gemischen gespalten werden können, aber dennoch eine Ausbeuteneinbuße und einen erhöhten Arbeitsaufwand bedeuten. Allerdings erwies sich auch diese Variante von *Mitsunobu* et al.⁷⁸ ausgehend von primären Hydroxygruppierungen als problematisch.

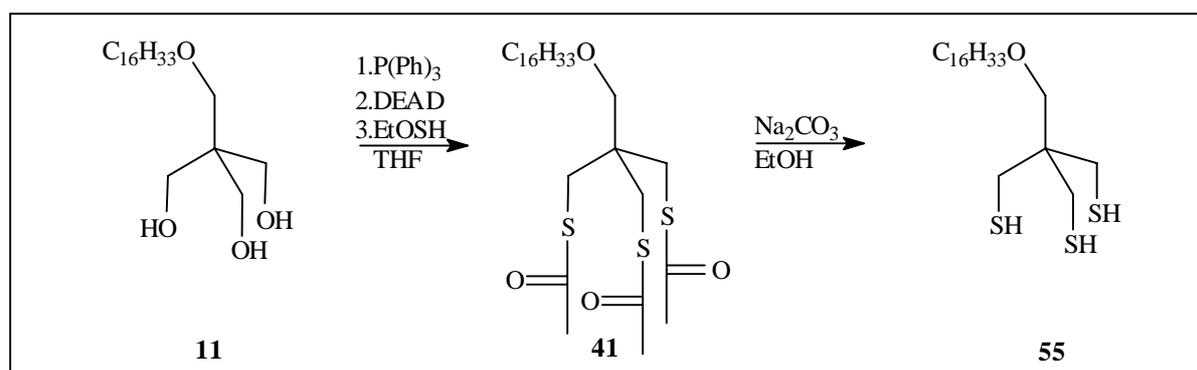


Abb. 18: Darstellung von Thiolderivaten nach Mitsunobu⁷⁸

Aufgrund der schon mehrfach beschriebenen sterischen Abschirmungen am Pentaerythritolgrundgerüst waren Produktgemische von Mono-, Di-, Trithiolen und den entsprechenden Disulfiden dünnenschichtchromatographisch und massenspektrometrisch nachweisbar. Auch stellte die bei dieser Umsetzung entstehende große Menge an Triphenylphosphinoxid ein Problem dar, da ähnliches Kristallisations- und DC-Laufverhalten eine quantitative Trennung des Produktgemisches erschwerte. Als Ergebnis der Untersuchungen wurde zwar das Thiolderivat **55** isoliert, stellt aber für zukünftige Versuche auf diesem Gebiet einen zu hohen Aufwand dar.

2.3.1.2 Darstellung hydrophober Malonsäurederivate

In Ergänzung zu den in Kapitel 2.3.1.1 dargelegten Untersuchungen zu hydrophoben Pentaerythritolderivaten wurden in Erweiterung des Strukturspektrums die in unserer Arbeitsgruppe häufig verwendeten Malonsäurederivate auserwählt. Die chemische Struktur von Malonsäureestern ermöglicht durch C-Alkylierung des C-2 Kohlenstoffatoms die Einführung aliphatischer, langkettiger Lipidanker in das Molekül. Durch die weiterführende Bis-C-alkylierung können zweikettige Derivate dargestellt werden, was auch Anwendung bei der Synthese verzweigtkettiger Fettsäuren findet und in *Abbildung 19* gezeigt wird.

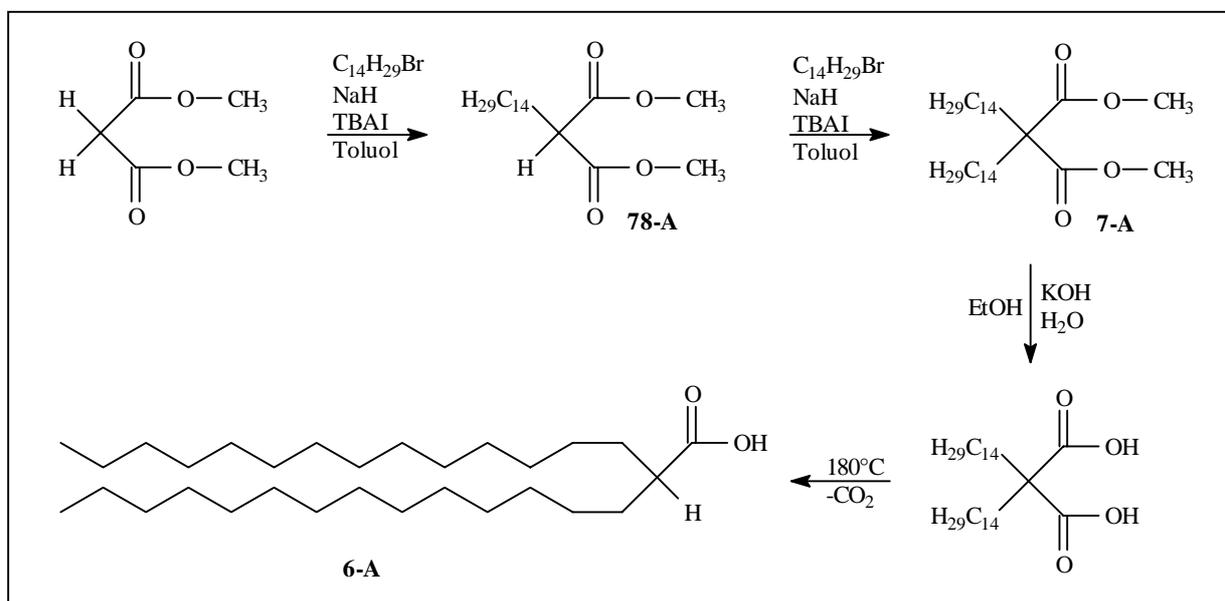


Abb. 19: Schematische Darstellung der 2-Tetradecylhexadecansäure

Dabei schließt sich der Mono-C-Alkylierung, wodurch die Kettenlänge der Fettsäure determiniert wird, durch wiederholte C-Alkylierung die Einführung der Verzweigung bzw. Seitenkette an. Die Verseifung der Esterstruktur führt zum freien Malonsäurederivat. Durch Decarboxylierung dieser Dicarbonsäure erhält man die angestrebten α -verzweigten Fettsäuren. Anschließende Reduktion der Säurestruktur führt zu langkettigen Fettalkoholderivaten, mit denen nach Darstellung des entsprechenden Mesylates bzw. Bromides die in Kapitel 2.3.1.1 bereits beschriebene Verbindung **15** erhalten wurde.

Durch Überführung der in *Abbildung 20* dargestellten einkettigen Verbindung **54-A** in die freie Säure **54-B** und anschließender Reduktion der beiden Carbonsäurefunktionen wurde das entsprechende, langkettige Propandiolderivat **54-C** erhalten, das nach den im Kapitel 2.3.1.1 dargelegten Vorschriften in die analogen Amino- und Thiolderivate **95** und **62** überführt wurde. Versuche, bei denen ausgehend vom Dimethylester nach einer Vorschrift von Shirai et al.⁷⁰ mit Ammoniak das entsprechende Säureamid hergestellt wurde, scheiterten wiederum an den schon im Kapitel 2.3.1.1 dargelegten Problemen der Reduktion zum Aminoderivat.

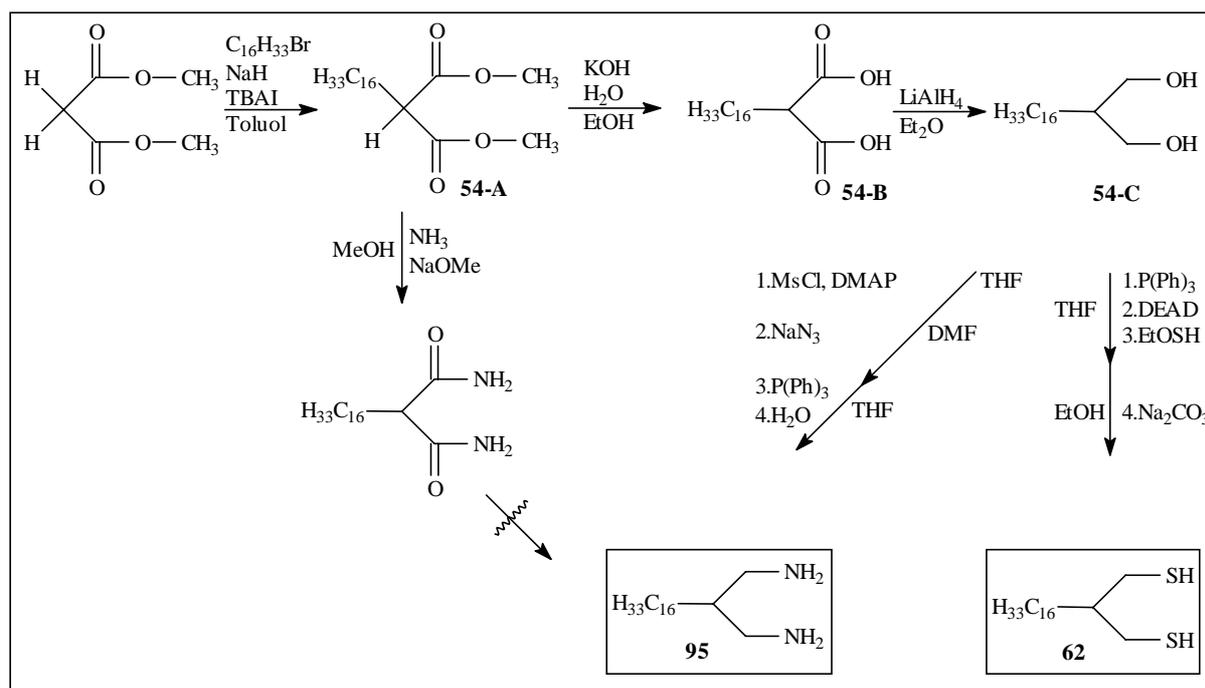


Abb. 20: Reaktionsschema zur Darstellung von Diamin- und Dithiolderivaten

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von hydrophoben Derivaten mit polyantennären Bindungsoptionen soll im folgenden kurz dargestellt werden. Durch C-Alkylierung des Malonsäurederivates **54-A** mit Chlorameisensäuremethylester wurde Verbindung **84** erhalten, die eine weitere potentielle Bindungsstelle enthält. Die aufgezeigten Derivatisierungsmöglichkeiten machen diese Struktur für zukünftige Untersuchungen zu einer wichtigen Ausgangsverbindung. So konnte z.B. mit Benzylamin in Gegenwart von katalytischen Mengen an Ammoniumchlorid⁴⁷ das Benzylamidderivat **86** relativ unproblematisch dargestellt werden, dessen Reduktion allerdings auch zunächst an den oben genannten Problemen scheiterte.

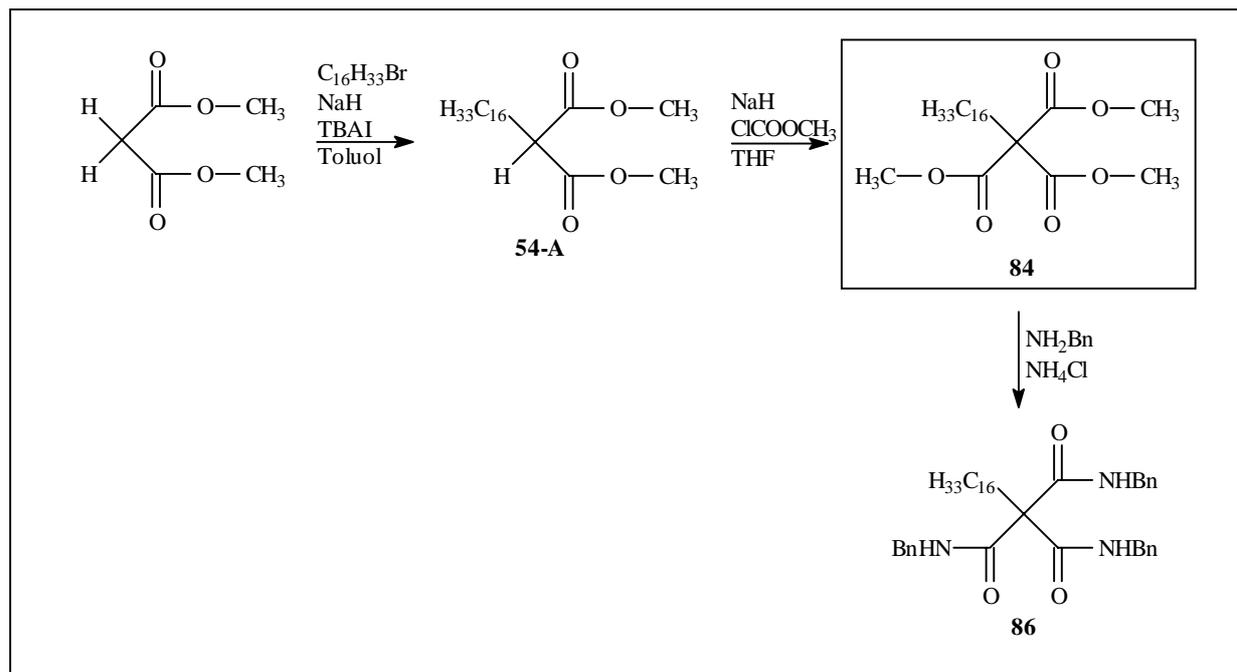


Abb. 21: Reaktionsschema zur Darstellung von trivalenten Benzylamiden aus dem Malonsäurederivat 54-A

2.3.2 Untersuchungen zu Glykosidierungsverfahren

In diesem Kapitel soll im wesentlichen auf die Knüpfung der glykosidischen Bindung eingegangen werden, die den größten Teil der hier vorliegenden Arbeit einnahm. Die Glykosidierungsverfahren sollten hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit bei der Darstellung von polyantennären Glykolipiden untersucht werden. Mittlerweile sind eine Vielzahl an derartigen Methoden bekannt – im folgenden werden, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, einige Verfahren kurz erläutert, wobei auf die in dieser Arbeit verwendeten Methoden näher eingegangen werden soll.

Glykosidsynthesen beruhen im Allgemeinen darauf, daß ein Substituent am anomeren C-1 Kohlenstoffatom von Aldosen gegen den einzuführenden Rest nukleophil ausgetauscht wird^{12b}. Da die Verdrängung der glykosidischen Hydroxygruppe zu energiereich wäre, beruhen herkömmliche Glykosidierungsmethoden auf der Verwendung von aktivierten Zuckerderivaten (Acylhalogenzucker bei *Koenigs-Knorr*-Methode, Trichloracetimide bei gleichnamiger Methode, Acyloxoniumionen bei Trimethylsilyltrifluormethansulfonat-Methode).

2.3.2.1 Auswahl der Zuckerderivate

Auch die bei Glykosidsynthesen verwendeten Zuckerderivate erfordern eine sorgfältig ausgewählte Schutzgruppenstrategie. Vor allem die Art der anzuwendenden Glykosidierungsmethode muß Berücksichtigung in der Wahl geeigneter Zuckerderivate finden, da nur somit stereochemisch einheitliche Produkte zu erhalten sind. Auf Grund der unterschiedlichen Methodik zur Verknüpfung von Zucker und Aglykon unter Ausbildung einer 1,2-*cis*- oder 1,2-*trans*-glykosidischen Bindung weichen auch die verwendeten Schutzgruppen voneinander ab.

Für unsere Untersuchungen auf Anwendbarkeit der *Königs-Knorr* und Triflat-Methode als Glykosidierungsmethode waren Pentaacetylglucose, -galactose und -mannose als Ausgangsstoffe notwendig. Die Acetylschutzgruppe übt am C-2 Atom des Zuckers den notwendigen Nachbargruppeneffekt auf das anomere C-Atom aus. So kann im Verlauf der beiden erwähnten Glykosidierungsmethoden ein Acetoxoniumion über ein instabiles Oxocarbeniumion ausgebildet werden, das die Reaktion in die gewünschte stereochemische Richtung lenkt und somit durch den nukleophilen Angriff des Alkohols am anomeren Zentrum in diesem Fall die Bildung einer 1,2-*trans*-glykosidischen Bindung ermöglicht.

Die peracetylierten Zucker wurden - soweit möglich - kommerziell erworben bzw. nach literaturbekannten Vorschriften⁷⁹ mit Acetanhydrid und Pyridin dargestellt.

Auch die für die *Koenigs-Knorr*-Methode benötigten Acetobrompyranosen wurden ausgehend von den entsprechenden peracetylierten Zuckerderivaten nach Literatur⁸⁰ dargestellt. Die von *Kochetkov* et al.⁸¹ beobachtete Orthoesterbildung beim Einsatz nicht so reaktiver sekundärer Alkohole reduziert die Einsatzmöglichkeiten dieser Methode, auch wenn diese unerwünschte Nebenreaktion durch Zugabe von Iod nach *Helferich* et al.⁸² zumindest teilweise zurückgedrängt werden kann.

Die hohe Hydrolyseempfindlichkeit der bromierten Verbindungen ist ein Grund für die bekannten Probleme hinsichtlich Handhabung bzw. Lagerfähigkeit und veranlaßte uns, alternative Knüpfungsmethoden zu untersuchen. Die 1,2-*cis*-glykosidische Verknüpfung mittels Imidat-Methode verlangt ein anderes Schutzgruppenmuster des Glykosyldonors. Die Hydroxygruppe des C-2 Kohlenstoffs muß durch einen nicht nachbargruppenaktiven Substituenten geschützt werden, was üblicherweise durch Verwendung der Benzylschutzgruppe erreicht wird. Die Schwierigkeit und damit auch der Nachteil dieser Methode liegt in der Darstellung der für die Trichloracetimidatderivate notwendigen 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-glykopyranosen, die eine selektive Deblockierung der anomeren Position

erfordern. Die literaturbekannte⁸³ Vorgehensweise beruht auf der Per-O-benzilyerung der kommerziell erhältlichen 1-O-Methylglykopyranoside. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Benzyllderivate wurden jedoch durch phasentransferkatalytische Bedingungen realisiert. Die säurekatalytische Abspaltung der Methylgruppe wird ähnlich der Spaltung von Acetalen und Ethern durch eine Protonierung des glykosidischen O-Atoms eingeleitet^{12b}. Sie stellt dabei den entscheidenden Schritt bei der Synthese 1-O-ungeschützter Kohlenhydratderivate dar, was auch von *Timell et al.*⁸⁴ in umfangreichen Untersuchungen beschrieben wurde. Optimale Ergebnisse wurden nach einer Vorschrift von *Glaudemans et al.*⁸⁵ erzielt, bei der in konzentrierter Essigsäure die relativ stabile Methylgruppe unter Zugabe von Schwefelsäure abgespalten wurde.

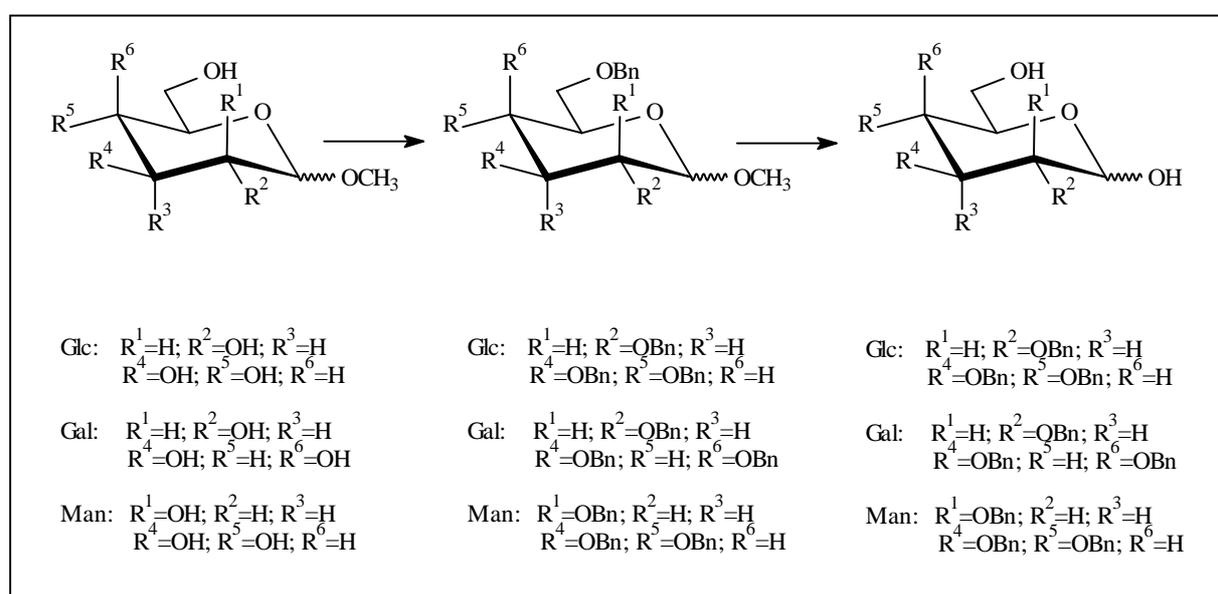


Abb. 22: 2,3,4,6-Tetra-O-benzylglykopyranosen

Hinzuzufügen ist, daß zur Gewährleistung der Ausbildung von 1,2-*cis*-glykosidischen Bindungen im Falle des Mannosederivates das α -O-Methylglykosid bzw. bei den entsprechenden Galactosiden und Glucosiden das β -O-Methylglykosid zur Anwendung kam. Auf die stereochemische Kontrolle der untersuchten Glykosidierungsverfahren und die Aufklärung der erhaltenen Strukturen soll im folgendem eingegangen werden.

2.3.2.2 Herkömmliche Glykosidierungsmethoden

Methode nach Koenigs und Knorr

Mit der *Koenigs-Knorr*-Methode, die schon 1901 *W.Koenigs* und *E.Knorr*⁸⁶ vorstellten, wurden große Fortschritte auf dem Gebiet der Oligosaccharidsynthese erzielt. Ausgehend von den peracetylierten Zuckerderivaten wird die besonders reaktionsfähige Acetoxygruppe in 1-Stellung unter *Walden*-Umkehr durch ein Halogenid ausgetauscht. Das sich unter S_N1 -Bedingungen gebildete Acetoxoniumion kann als ambidenten Kation mit nukleophilen Reagentien kinetisch kontrolliert *cis*-ständige Orthoester bzw. thermodynamisch kontrolliert *trans*-ständige β -Glucoside ausbilden^{12b}. Hierbei wird die Bedeutung von Nachbargruppen besonders deutlich. Die dabei gebildeten Halogenosen dienen in Gegenwart von Schwermetallsalzen zur Glykosylübertragung.

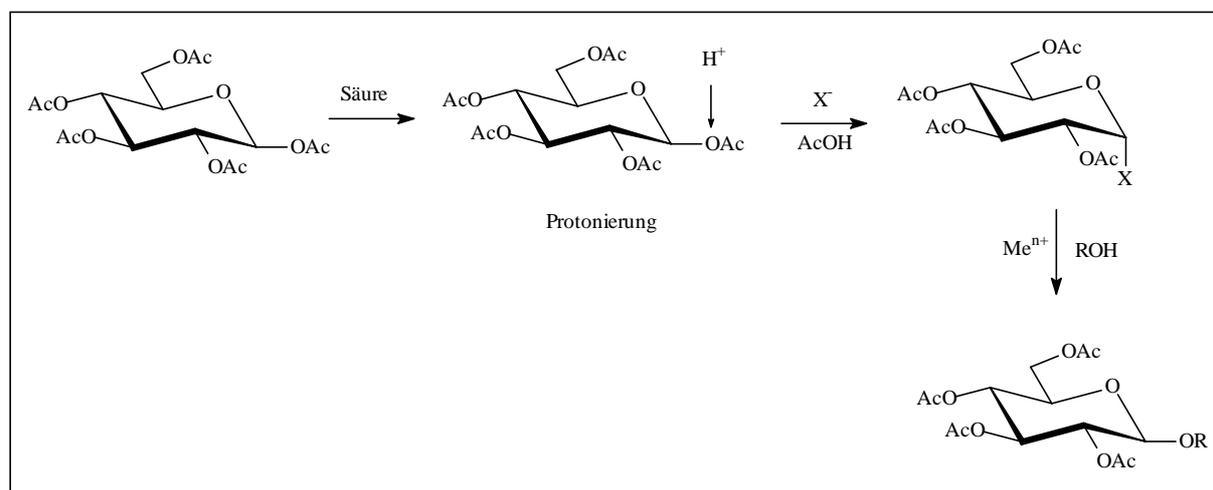


Abb. 23: *Koenigs-Knorr*-Methode am Beispiel der *D*-Glucose

In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß ausgehend von der bekannten *Koenigs-Knorr*-Methode neue Möglichkeiten der Glykosidierung geschaffen wurden. Aus Gründen der Stabilität konnten sich dabei die im Vergleich zu Chlor und Brom reaktiveren Iodverbindungen nicht durchsetzen^{87,88}. Durch *Hanessian* und *Banoub*⁸⁹ wurde Silbertriflat als Homogenkatalysator und durch *Paulsen* et al.⁹⁰ Silbersilikat als Heterogenkatalysator eingeführt. Durch diese zwei Varianten wurde das Spektrum dieser Methode wesentlich erweitert. Als verhältnismäßig neue Abgangsgruppe am anomeren Zentrum hat sich Fluorid in der letzten Zeit bewährt²⁹. Prinzipiell hat man damit wieder zur klassischen *Koenigs-Knorr*-Methode zurückgefunden. Dabei stellt Fluorid im Vergleich zu Chlorid und Bromid die schlechtere Abgangsgruppe dar, d.h. Fluorid führt zu stabileren Zwischenstufen. Für die

Aktivierung werden demzufolge sehr reaktive Promotoren benötigt. *Makaiyama* et al.⁹⁰ verwendeten dazu Zinn(II)chlorid/Silberperchlorat und erzielten damit gute Erfolge.

Allerdings verliert diese Methode zunehmend an Bedeutung, was auf die schon erwähnte Hydrolyseempfindlichkeit und thermische Instabilität zurückzuführen ist. Zudem ist die Verwendung von kostenintensiven und giftigen Schwermetallsalzen ökonomisch sowie ökologisch kaum mehr vertretbar.

Trichloracetimidat-Methode

Bei dieser von *Michel* und *Schmidt*⁹¹ im Jahr 1980 entwickelten Methode erfolgt zunächst basenkatalysiert (z.B. Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid) eine Deprotonierung der anomeren Position des ansonsten geschützten Zuckers. Das dabei entstehende 1-Alkoxid wird durch die elektrophile Nitrilgruppe des Trichloracetnitrils je nach Reaktionsbedingungen zum stabilen α - oder β -Trichloracetimidat abgefangen. Die kinetisch kontrollierte Umsetzung führt aufgrund der höheren Nucleophilie der äquatorialen Alkoxidgruppe bevorzugt zur Bildung des β -Anomers, thermodynamische Kontrolle fördert dagegen die Bildung der durch den anomeren Effekt stabilisierten α -Form⁹². Dabei kann die Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur und der Säure entscheidend für die Stereoselektivität der Glykosidierung sein.

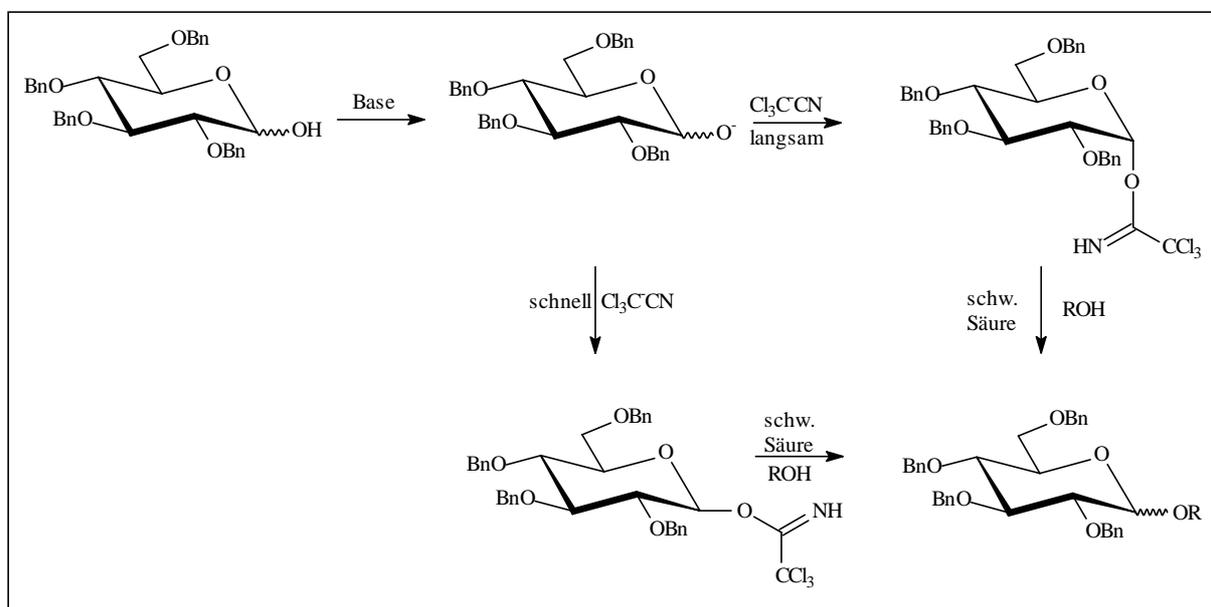


Abb. 24: Imidat-Methode am Beispiel der D-Glucose

Die Vorteile dieser Methode sind sicherlich in der Stabilität und den guten Ausbeuten der Imidate sowie in der Stereoselektivität zu suchen. Nachteilig ist die problematische

Abspaltung der Methylgruppe an der anomeren Position, was bei relativ einfach strukturierten Kohlenhydraten noch kompensierbar, bei komplizierteren Molekülen aber fatal sein kann.

Trimethylsilyltrifluormethansulfonat-Methode

Die durch Lewissäuren katalysierten Glykosidierungen rücken aufgrund ihrer Effektivität immer mehr in den Vordergrund. Nach Umsetzungen von *Helperich* et al.⁹³ mit ZnCl_2 wurde auch die katalytische Wirkung von SnCl_4 ⁹⁴, BF_3 ⁹⁵, FeCl_3 ⁹⁶, und CuSO_4 ⁹⁷ auf die Aktivierung der C-O Bindung am anomeren Kohlenstoff untersucht. Die ersten erfolgreichen Synthesen unter Trimethylsilyltrifluormethansulfonat-Katalyse als Lewissäure gelangen 1981 *Vorbrüggen* et al.⁹⁸.

Dabei wird, ausgehend vom peracetylierten Zucker, über ein instabiles Oxocarbeniumion ein Acetoxoniumion gebildet. Der nukleophile Angriff des Aglykons am anomeren Kohlenstoff des Zuckers kann somit ausschließlich *trans*-artig erfolgen und lenkt damit die Reaktion in die gewünschte stereochemische Richtung. Die dabei gebildete Trifluormethansulfonsäure steht im Gleichgewicht mit dem bei der Bildung des Acetoxoniumions entstandenen Essigsäuretrimethylsilylester. Dieses Gleichgewicht bewirkt eine ständige Katalyse der Reaktion.

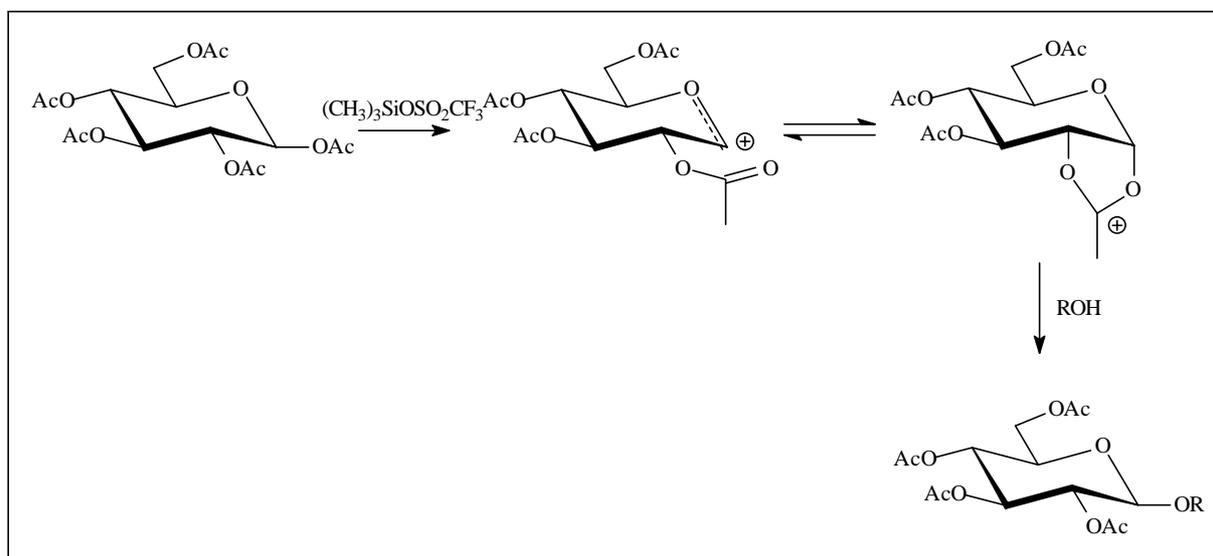


Abb. 25: Triflat-Methode am Beispiel der D-Glucose

Die Vorteile dieser Methode beruhen auf der direkten Umsetzung des Zuckers mit der alkoholischen Komponente ohne Isolierung eines Zwischenproduktes. Desweiteren sind die milden Reaktionsbedingungen sowie die hervorragende Stereoselektivität zu nennen.

2.3.2.3 *Synthese von polyantennären Glykolipiden*

Ausgehend von den Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe mit monovalenten Glykolipiden¹⁰ stellte sich die Aufgabe, die Effektivität der oben erläuterten Glykosidierungsmethoden im Bezug auf polyvalente Strukturen zu untersuchen. Ausgangspunkt für derartige Arbeiten sollte das in Kapitel 2.3.1.1 beschriebene Hexadecylpentaerythritol **11** sein.

Durch die chemische Struktur des lipophilen Pentaerythritolderivates waren Glykolipide mit 3 gleichwertigen terminalen Zuckerkomponenten zu erwarten. Dabei haben alle hier vorgestellten Glykosidierungsmethoden gemeinsam, daß von einem Zuckerderivat ausgegangen wird, dessen Hydroxyfunktionen in Position 2,3,4 und 6 mit einer der Knüpfungsmethode zuträglichen Schutzgruppen (Acetyl-, Benzylschutzgruppe) blockiert sind. Die anomere Position des Zuckers wird dabei in Abhängigkeit von der anzuwendenden Glykosidierung derartig aktiviert, daß der nukleophile Angriff der alkoholischen Komponente erfolgen kann. Die stereochemische Orientierung der geknüpften Bindung ist dabei von der Struktur des Zuckers und von der Glykosidierungsmethode abhängig. Insofern waren im Falle der Glucose- und Galactoseverbindungen vorrangig β -Derivate zu erwarten.

Die praktische Umsetzung lieferte zwar bezüglich der stereochemischen Kontrolle zufriedenstellende Ergebnisse, allerdings waren die Ausbeuten enttäuschend. Die Erwartungen waren bezüglich der Ausbeuten von vornherein nicht sehr hoch, da die praktischen Erfahrungen von herkömmlichen Glykosidierungen monovalenter Glykolipide Ausbeuten zwischen 10 und 25% lieferten, zudem gestaltete sich auch die Charakterisierung des erhaltenen Produktgemisches als sehr schwierig.

Aufgrund von dünnschichtchromatographischen und HPLC-Untersuchungen konnte die Zusammensetzung des Reaktionsansatzes weitestgehend aufgeklärt und mit ESI-MS nachgewiesen werden – eine Vorgehensweise, wie sie auch schon von *Weener et al.*⁷² zur detaillierten Aufklärung von Mischungen aus Glykokonjugaten beschrieben wurde.

So konnte beispielsweise bei Verwendung der Triflat-Methode nachgewiesen werden, daß neben den nicht vollständig umgesetzten Ausgangsstoffen mehrere Nebenprodukte entstanden waren, die sich als langkettige, lipophile Verbindungen ohne Zuckerreste andeuteten. Es stellte sich heraus, daß es sich dabei um die einzelnen Acetate der Ausgangsverbindung **11** handelte, so daß der bei der Aktivierung des peracetylierten Zuckers abgespaltene Acetatrest nicht vom Trimethylsilylrest des Katalysators abgefangen wurde, sondern zur Umesterung mit dem lipophilen Pentaerythritolderivat neigt.

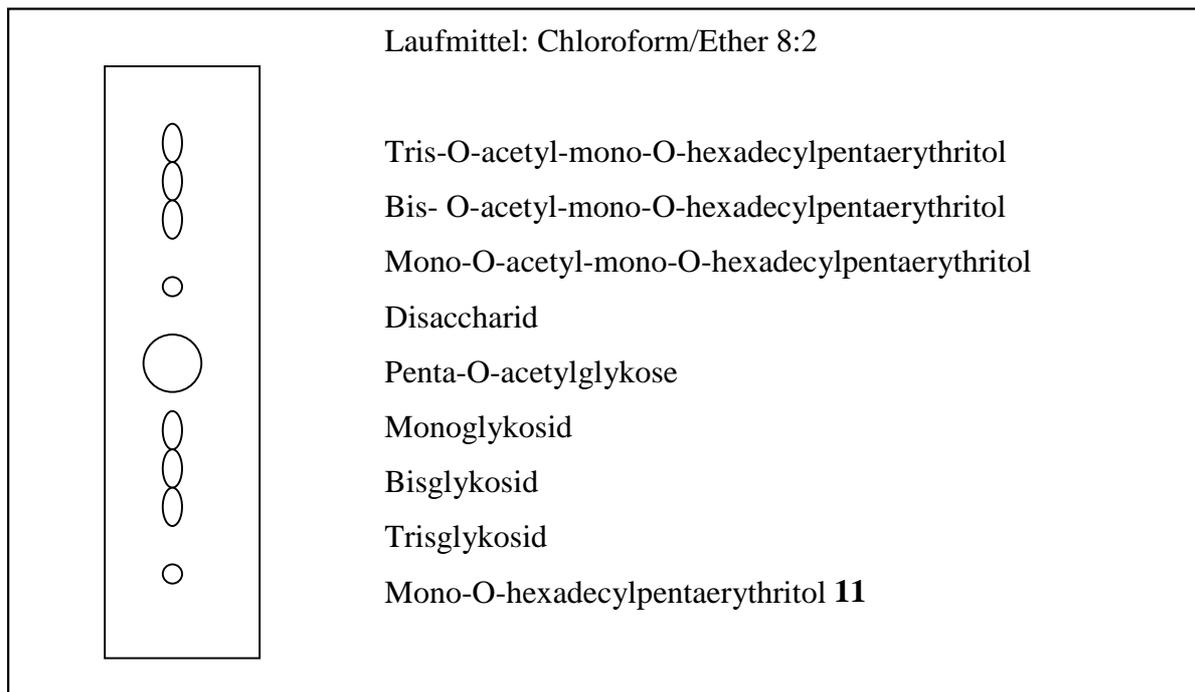


Abb. 26: Schematische Darstellung des Produktgemisches nach Triflat-Methode auf DC

Das Hauptaugenmerk galt den glykosidierten Verbindungen. Wie zu erwarten war, wurde ein Gemisch aus Mono-, Bis- und Trisglykosiden detektiert, deren chromatographische Trennung uns vor ernsthafte Probleme stellte. Die von unserer Arbeitsgruppe üblicherweise verwendeten Trennungsmethoden der Säulenchromatographie bzw. Flash-Chromatographie stießen an die Grenzen ihrer Möglichkeiten bezüglich der Trennleistung. Selbst Versuche mit semipräparativer HPLC konnten keine zufriedenstellende Ergebnisse liefern. Erst durch Verwendung des *Chromatotron*-Gerätes der Firma *Harrison Research* konnten die komplizierten Produktgemische aufgetrennt werden.

Bei dieser zirkularen Entwicklung werden die zu trennenden Substanzen auf eine konzentrische Platte um den Mittelpunkt aufgetragen. Das Elutionsmittel wird von der Plattenmitte zugeführt und die Platte nach außen entwickelt⁹⁹. Der Vorteil der zirkularen Entwicklung liegt in einer sehr scharfen Trennung von Verbindungen mit niedrigen R_f -Werten, was laut *Abbildung 26* auf unsere Substanzen zutraf. Eine weitere Steigerung der Trennleistung konnte erzielt werden, indem nach Deblockierung der saccharidischen Hydroxygruppen die amphiphilen Glykolipide demzufolge einer Endreinigung unterworfen wurden. Die Entfernung der bei der Imidat-Methode verwendeten Benzylschutzgruppen erfolgte hydrogenolytisch mit Palladium/Kohle – die Deacetylierung nach *Zemplen* mit

katalytischen Mengen von Natriummethanolat in absolutem Methanol in Form einer Umesterung.

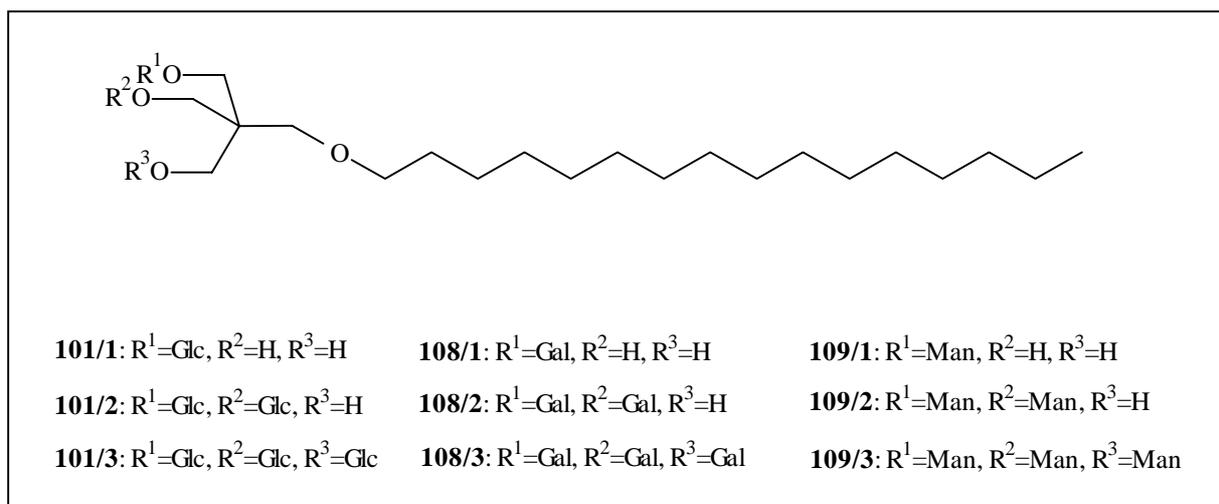


Abb. 27: Synthetisierte Lipide mit unterschiedlichem Glykosidierungsgrad

Auf diesem Wege wurden die in *Abbildung 27* dargestellten Cluster-Glykolipide isoliert und quantifiziert, die somit auch detailliertere Aussagen über die Effektivität der verwendeten Glykosidierungsmethoden zuließen. Die in den *Abbildungen 28, 29* und *30* dargestellten Ausbeuten beziehen sich auf die bei der jeweiligen Methodik verwendeten Ausgangsverbindung **11** und die geschützten Kohlenhydratderivate in ihrer unaktivierten Form. Damit sind auch die insgesamt schlechteren Ergebnisse der *Koenigs-Knorr*-Methode zu verstehen, die Verluste bei der Darstellung der bereits erwähnten Bromderivate berücksichtigen.

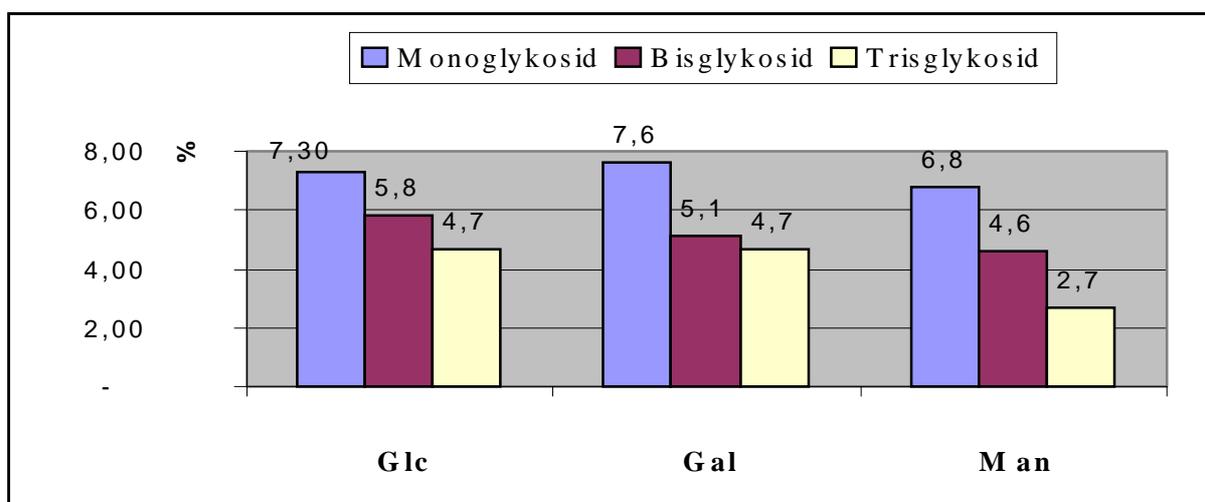


Abb. 28: Ausbeuten der Koenigs-Knorr-Methode

Bei Betrachtung der mit der Imidat-Methode erzielten Ergebnisse beeindrucken zunächst die hohen Ausbeuten der Monoglykoside, was das Verfahren hinsichtlich seiner Effektivität bestätigt. Allerdings sind die Ergebnisse der Bis- und Trisglykoside enttäuschend bzw. inakzeptabel. Die Gründe hierfür kann man an einem konstruierten Modell eines derartigen Glykolipids nachvollziehen. Festzustellen ist, daß die räumliche Komplexheit der benzylierten Zuckerderivate zwar den „Einbau“ von einem Kohlenhydratderivat ermöglicht, die Darstellung von 3-fach glykosidierten Strukturen scheitert. Dies verhindert die Tatsache, daß die Hydroxfunktionen des Pentaerythritolderivates **11** derartig von benzylierten

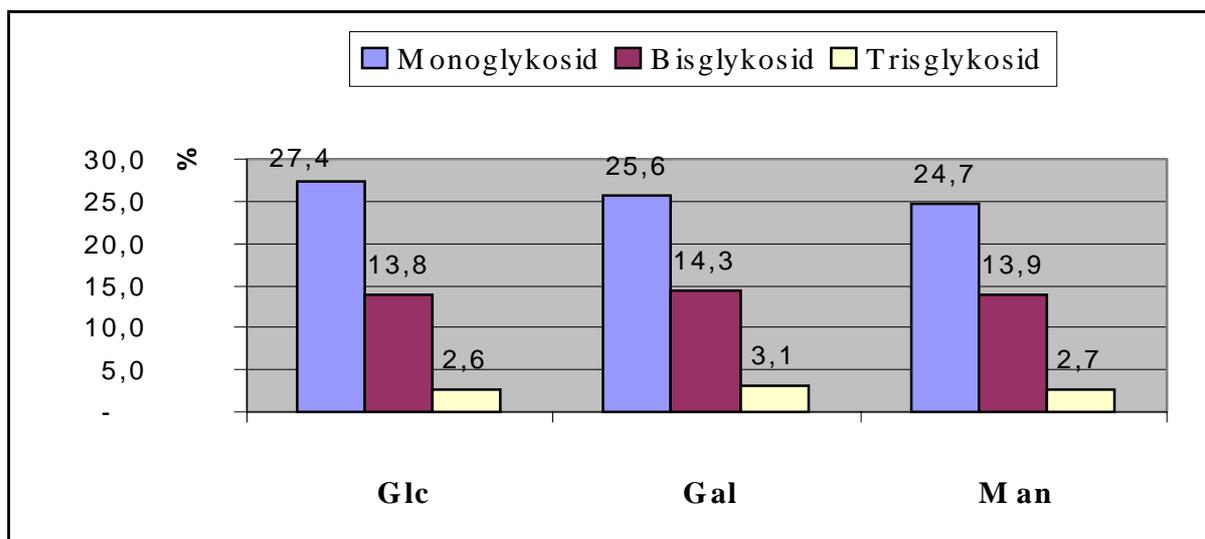


Abb. 29: Ausbeuten der Imidat-Methode

Zuckerresten abgeschirmt sind, daß somit die Gründe der schlechten Ausbeuten nicht direkt auf die Methodik selber sondern auf die sterischen Probleme am Pentaerythritolderivat zurückzuführen sind – ein Sachverhalt, dem zukünftig auch mit der Verwendung von Spacern wie im Kapitel 2.3.1.1 Abhilfe geschaffen werden kann.

Die Ausbeuten der Triflat-Methode dokumentieren die Solidität dieses Verfahrens. Zwar werden die teilweise herausragenden Ergebnisse der Imidat-Methode bezüglich der Monoglykoside nicht erreicht. Die Ausbeuten der Bis- und Trisglykoside befinden sich aber in Bereichen, die den weiteren Einsatz der Triflat-Methode rechtfertigen.

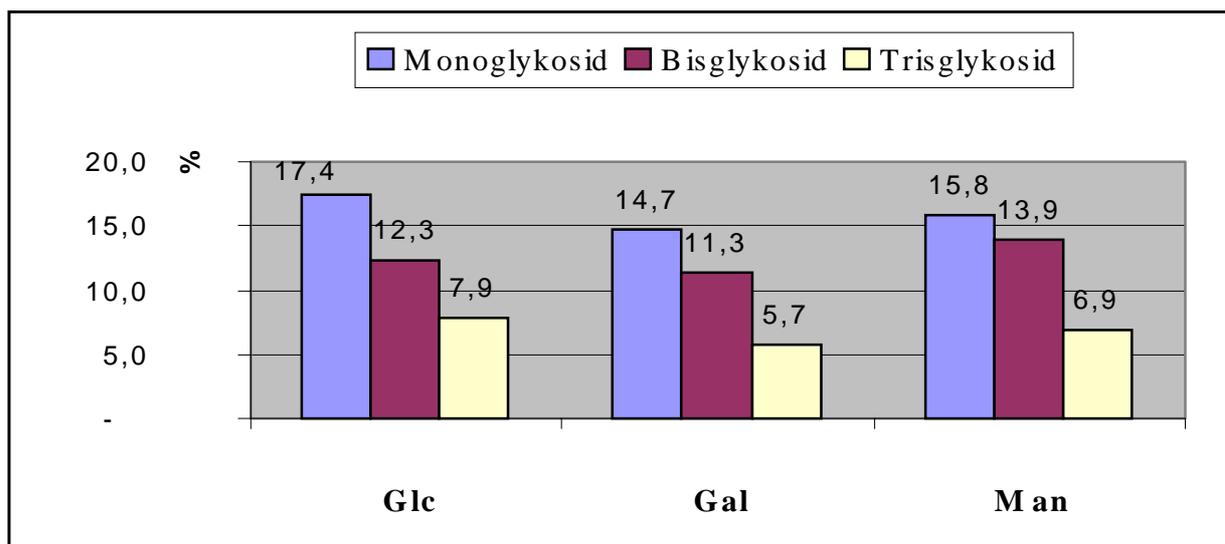


Abb. 30: Ausbeuten der Triflat-Methode

Im Vergleich der in dieser Arbeit untersuchten Glykosidierungsverfahren ist die Triflat-Methode als effektivste Möglichkeit zur Knüpfung glykosidischer Bindungen hervorzuheben. Die insgesamt relativ niedrigen Ausbeuten sind auf die sterische Abgeschildertheit der Hydroxyfunktionen des Pentaerythritolderivates zurückzuführen. Die erhaltenen komplizierten Produktgemische konnten mit Hilfe von präparativen Platten durch zirkulare Entwicklung getrennt werden. Somit wurden Verbindungen mit unterschiedlichem Glykosidierungsgrad erhalten, die für Bindungsaffinitätsuntersuchungen zur Verfügung gestellt wurden.

2.3.2.4 Untersuchungen zu alternativen Knüpfungsmethoden

Die oben vorgestellten Glykosidierungsverfahren können natürlich nicht das gesamte Spektrum der Knüpfungsmethoden von glykosidischen Bindungen umfassen, obwohl sie in alternativen Glykosidsynthesen¹⁰⁰ grundsätzlich wiederzuerkennen sind. In der Literatur wurde eine Vielzahl von Abwandlungen dieser bekannten Verfahren beschrieben, die sich hauptsächlich auf die Stereoselektivität und die Verwendung von unterschiedlichen Katalysatoren konzentrieren. Die teilweise voneinander abweichenden Angaben sollen im Rahmen dieser Arbeit nicht näher kommentiert werden, lassen aber die Vermutung zu, daß oftmals nicht beschriebene Details der Reaktionsbedingungen maßgeblichen Einfluß auf den Erfolg derartiger Synthesen haben. So beschrieb beispielsweise *Koto et al.*¹⁰¹ die

stereoselektive α -Glucosidierung ausgehend von Tetra-O-benzylderivaten unter Katalyse von Trimethylsilylbromid, Cobalt(II)bromid und Tetrabutylammoniumbromid. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß Tetrabutylammoniumsalze einen starken Einfluß auf die Stereoselektivität der O-anomeren Alkylierung haben⁷⁵. *Ikami et al.*¹⁰² untersuchten Umsetzungen von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid mit Fettalkoholdiolen und -triole unter Quecksilberkatalyse mit beachtlichen Ergebnissen hinsichtlich Ausbeute und Stereoselektivität, womit die Aktualität³⁵ der *Koenigs-Knorr*-Methode belegt ist. Neben der in der Literatur¹⁰³ immer noch sehr erfolgreich angewandten Imidat-Methode deuten sich neue Wege bei der Knüpfung von Kohlenhydratderivaten an. So wurden mit der Synthese von Aminoxy-, Hydrazid- und Thiosemicarbazid-funktionalisierten Sacchariden alternative Reagenzien für die Darstellung von N- und O-verknüpften Neoglykopeptiden⁶³ und Thioharnstoff-verbrückten Glykosylisothiocyanaten¹⁰⁴ für Glykokonjugatsynthesen²⁵ geschaffen.

Aber auch die Lewissäure-katalysierte Glykosidierung erfährt eine Renaissance, was die Untersuchungen von *Chierici et al.*⁴⁴ und *Chatterjee et al.*¹⁰⁵ mit Eisen(III)chlorid als Lewissäure zeigen. *Zistler et al.*¹⁰⁶ gelang die Darstellung von S-Glykosiden durch Umsetzung von peracetylierten Zuckern mit Sulfanylpropansäure unter Bortrifluorid-Katalyse mit hohen Ausbeuten und Anomerenreinheit. Ein weiterer Grund, derartige Umsetzungen mit BF_3 -Etherat-Komplexen als Lewissäure detaillierter zu untersuchen.

2.3.2.4.1 *Darstellung von O-Allylglykosiden unter Katalyse von BF_3 -Etherat-Komplexen*

Die in der Literatur beschriebenen O-Allylglykoside¹⁰⁷ und Analoga¹⁰⁸ sind bezogen auf die Aufgabenstellung dieser Arbeit von großem Interesse. Derartige Substanzen erweitern bedingt durch die vielfältigen Derivatisierungsmöglichkeiten das Anwendungsgebiet.

Kohlenhydrate, die am anomeren Kohlenstoffatom selektiv geschützt sind, haben eine große Bedeutung als Blockbausteine bei Oligosaccharidsynthesen. Deshalb ist die Suche nach effizienten Methoden zur Darstellung von Allylglykosiden als Vorstufen schon seit längerer Zeit¹⁰⁹ von Interesse und hoher Bedeutung. Dabei entscheidet die stereochemische Kontrolle über die letztendliche Qualität des angewandten Verfahrens. Kompliziert zu trennende α/β -Gemische sind darum unbrauchbar oder müssen in aufwendigen Schritten gereinigt werden. Insofern besteht ein großes Interesse an der anomerenreinen Darstellung bzw. an einem akzeptablen Anomerenverhältnis der beschriebenen Allylivate.

Aus der Vielzahl literaturbekannter Darstellungsmöglichkeiten¹¹⁰ sollen an dieser Stelle nur einige wenige erwähnt werden. Die Arbeitsgruppe *R.R.Schmidt*¹¹¹ bedient sich einer Methode zur anomeren O-Alkylierung von O-ungeschützten Zuckern mit Natriumhydrid und Allylbromid. Allerdings ermöglicht die problematische Basenaktivierung des Zuckers eine Ringöffnung, wodurch Anomerengemische zu erwarten sind. Das Löslichkeitsproblem der beteiligten Reaktionspartner und die beobachtete Bildung von Furanosen speziell bei Galactosiden sind zusätzlich als nachteilig zu bewerten und schränken das Anwendungsspektrum ein. Dagegen beschrieben *Ewstigneewa*¹¹² und *Takano*¹⁰⁷ die Darstellung von O-Allylglykosiden ausgehend von peracetylierten Zuckern und Allylalkohol unter Katalyse von Bortrifluorid-Ether-Komplexen. Die mitunter drastisch voneinander abweichenden Ergebnisse veranlaßten uns, eigene Untersuchungen diesbezüglich durchzuführen.

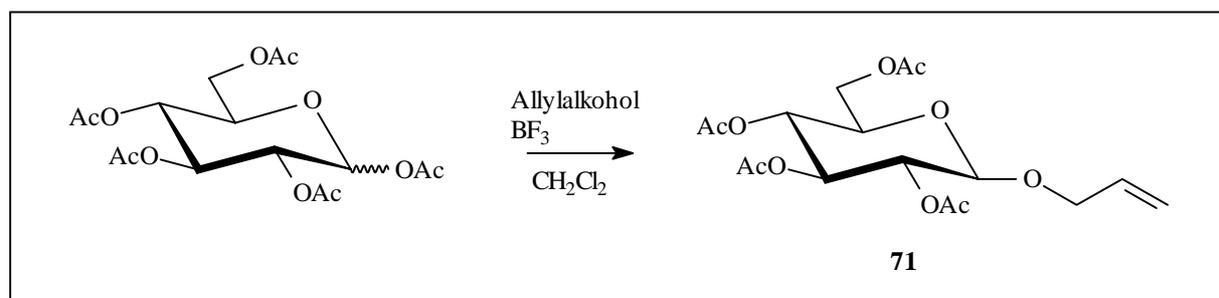


Abb. 31: Darstellung der 1-O-Allylglykoside am Beispiel der D-Glucose

Dabei konnte festgestellt werden, daß ein 1.5-facher Überschuß an Allylalkohol bezogen auf die vorgelegte peracetylierte Zuckermenge als optimal anzusehen ist. Die Menge an eingesetztem BF_3 -Etherat-Komplex sollte nicht 1.1 Äquivalente überschreiten, da ähnlich wie bei längeren Reaktionszeiten über 5 h Zersetzungserscheinungen und eine vermehrte Bildung des *cis*-ständigen Anomers zu beobachten sind. So konnte bei durchschnittlichen Ausbeuten zwischen 50 und 93% eine Anomerenreinheit von 95% der entsprechenden *trans*-Verbindungen erreicht werden – Ergebnisse, die bei Anwendung der Triflat- und Imidat-Methode unter vergleichbaren Bedingungen nicht erreicht wurden, was die Effektivität von Bortrifluorid-Etherat-Komplexen beweist.

2.3.2.4.2 Darstellung von Glykosiden mit Lipidankern ausgehend von 1-O-Allylglykosiden

Die dargestellten 1-O-Allylglykosidderivate wurden zur Darstellung von Glykosiden mit lipophilen Strukturen eingesetzt. Die literaturbekannte^{25,113} Photoaddition von 2-Aminoethanthiol (Cysteamin) an allylierte Kohlenhydrate veranlaßte uns, Reaktionen von langkettigen Thiolen mit den dargestellten Zuckerderivaten im Sinne einer *Michael*-Addition näher zu untersuchen. Dementsprechend wurden Hexadecylmercaptan und die jeweiligen Verbindungen **53/A**, **71** und **72** in Chloroform/Ether gelöst und 4h unter Argonatmosphäre mit UV-Licht einer Quecksilberniederdrucklampe der Wellenlänge 254nm bestrahlt. Die nahezu quantitativen Umsetzungen lassen somit Gesamtausbeuten der Lipide bezogen auf die Ausgangsstoffe zu, die etwa den BF_3 -katalysierten Umsetzungen der peracetylierten Zucker mit Allylalkohol entsprechen, also zwischen 50 und 93% liegen. Derartig gute Ergebnisse verglichen mit Ausbeuten herkömmlicher Methoden zur Darstellung einfach strukturierter Glykolipide lassen auch die Verwendung seltener und kostenintensiver Kohlenhydratderivate für weiterführende Untersuchungen zu, worauf im Kapitel 2.4 näher eingegangen werden soll.

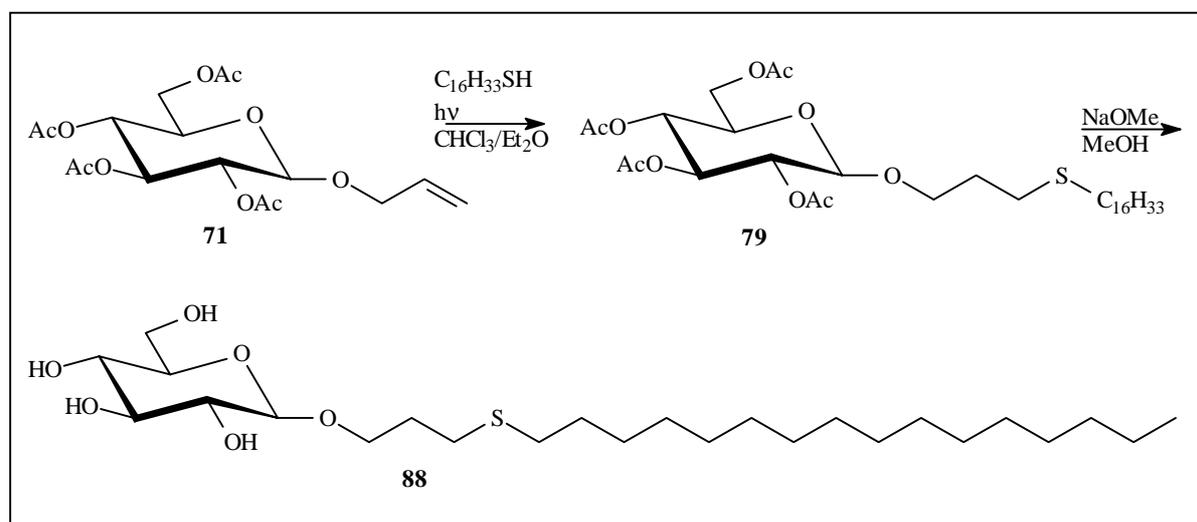


Abb. 32: Darstellung von 1-O-(4'-Thia)icosylglycopyranosiden am Beispiel der D-Glucose

Begründet durch die guten Ausbeuten bei der Darstellung monovalenter Glykolipide sollten auch multiantennäre Derivate dargestellt werden. Die im Kapitel 2.3.1.1.4 beschriebenen schwefelhaltigen Analoga des Pentaerythritols als hydrophobe Moleküle mit mehreren Thiolgruppierungen dienten somit zur Knüpfung an allylierten Kohlenhydratverbindungen. Insofern ist das Interesse an Verbindung **55** zu verstehen, deren Isolierung in respektablen Ausbeuten allerdings problematisch war (Kapitel 2.3.1.1.4). Dennoch wurden im Rahmen

dieser Arbeit erste Versuche zur *Michael*-Addition von allylierten Zuckern an besagtes Trithiolderivat durchgeführt. Es wurde allerdings ein kompliziertes Produktgemisch erhalten. Das acetylierte Zielprodukt **96** konnte dabei zwar nachgewiesen werden, die Vielzahl an Verbindungen deutet allerdings auf Nebenreaktionen hin. So wurden neben nicht umgesetzten Ausgangsstoffen und den zu erwartenden Mono- und Bisglykosiden auch Disulfide festgestellt, die, obwohl unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, während der 4-stündigen Reaktion entstanden sein müssen. Nach Optimierung dieser Methode haben die auf diesem Wege dargestellten Cluster-Glykolipide den Vorteil gegenüber den Verbindungen **101/3**, **108/3** und **109/3**, daß die aus der Allylgruppe hervorgegangene Propylenoxeinheit zwischen Zuckerkomponente und lipophilen Pentaerythritolderivat gleichzeitig als Spacer fungiert.

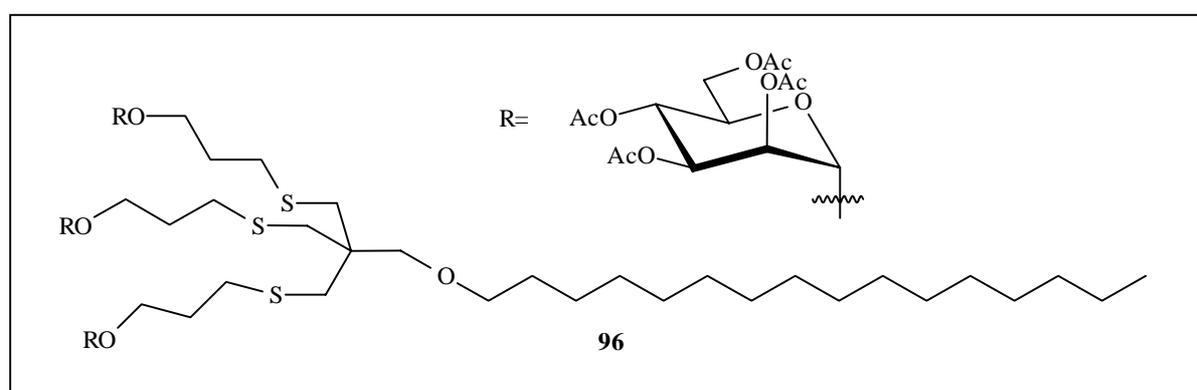


Abb. 33: 4,8-Dithia-6-hexadecyloxymethyl-6-[5'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosidoyl)-2'-thia-pentyl]-undecyl-1,11-di-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid) / **96**

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Glykolipiden mit Lipidanker basierend auf O-allylierten Kohlenhydratderivaten ist die Addition derselben an Sulfanylcarbonsäurederivate mit anschließender Kopplung der aciden Funktion an langkettige Amine.

Die Darstellung der Glykosidoyl-thia-alkylcarbonsäurederivate wurde teilweise bereits in der Literatur beschrieben. So beschrieben *Seeventer et al.*¹¹⁴ die Addition von Sulfanylpropansäurebenzylester an allylierte Zucker, allerdings unter Verwendung von Radikalinitiatoren an Stelle von UV-Licht. Im Rahmen dieser Arbeit konnte festgestellt werden, daß auch die Verwendung der freien Sulfanylpropansäure möglich ist, womit ein Syntheseschritt mit der Debenzylierung entfällt und die Synthese an Effektivität gewinnt. Unsere Untersuchungen beschränkten sich auf das Propansäurederivat, nachdem Versuche

mit Sulfanylessigsäure und deren Benzylester¹¹⁵ im Gegensatz zu längerkettigen Carbonsäurederivaten scheiterten, was auch in der Literatur belegt ist¹¹⁴.

Zur Untersuchung der Einführung des Lipidankers wurde am Beispiel der D-Galactose nach Überführung des O-Allylglykopyranosids **72** in das entsprechende Sulfanylpropansäurederivat **46** die Umsetzung mit Hexadecylamin als hydrophober Domäne untersucht. Neben der herkömmlichen Überführung der Säuren in ihre Anhydride mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)¹¹⁶ wurde die Aktivierung mit N-Hydroxysuccinimid/DCC und anschließender Umsetzung mit dem Amin, eine erfolgreich angewendete Variante zur Darstellung von Dendrimeren nach *Peerlings et al.*¹¹⁷, untersucht. Die erhaltenen Ausbeuten von ca. 80% veranlaßten uns zum Ausbau der Methode und zeigt die Bedeutung der im Kapitel 2.3.1.1.3 und 2.3.1.2 beschriebenen Polyaminoderivate des Pentaerythritols und der Malonsäure.

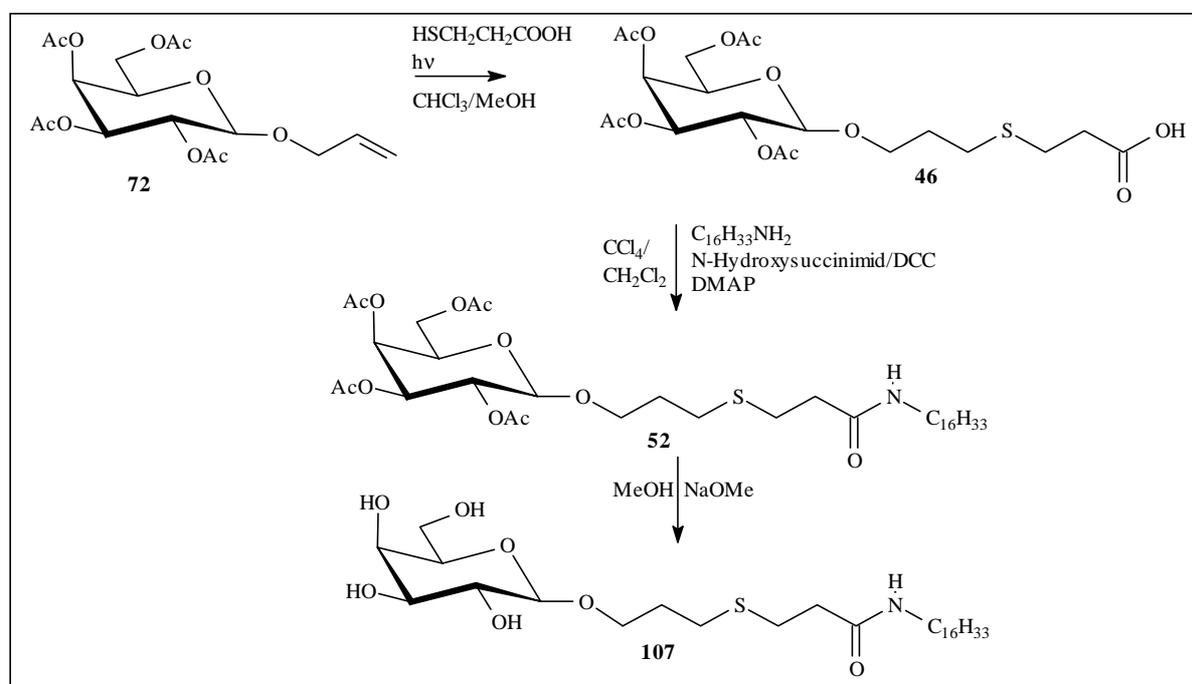


Abb. 34: Darstellung von Glykolipiden durch Reaktion von 7-Glykopyranosidoyl-4-thiaheptansäurederivaten mit Hexadecylamin

Für anfängliche Umsetzungen mit dem Triamin **48** entschieden wir uns hinsichtlich der Zuckerkomponente für das geschützte Sulfanylpropansäurederivat der D-Galactose. Die Aktivierung der Carbonsäure erfolgte wiederum mit N-Hydroxysuccinimid/DCC. Als problematisch stellten sich die schlechten Lösungseigenschaften der Verbindung **48** heraus, die auch ein Grund dafür sind, daß die guten Ausbeuten der Monoglykoside nicht erreicht wurden. Es wurde ein kompliziertes Reaktionsgemisch aus Mono-, Bis- und Trisglykosid **111**

begleitet von nicht umgesetzten Ausgangsstoffen erhalten, dessen vollständige Trennung im Rahmen dieser Arbeit nicht gelang und weiterführenden Untersuchungen vorbehalten bleibt.

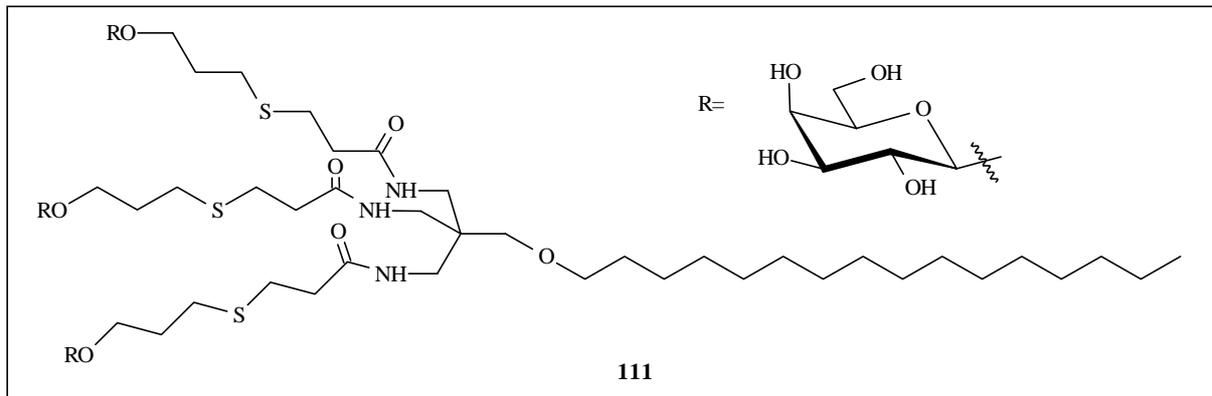


Abb. 35: Di-7'-(β -D-galactopyranosidoyl-4'-thia-heptansäure-2-hexadecyloxymethyl-2-[9'-(β -D-galactopyranosidoyl)-6'-thia-3'-oxo-2'-aza-nonyl]-propyl-1,3-diamid / **111**

An dieser Stelle soll die Möglichkeit erwähnt werden, bei der ausgehend von den beschriebenen 1-O-Allylglykosiden, vergleichbar mit den Umsetzungen nach Lindhorst²⁵ mit 2-Aminoethanthiolhydrochlorid (Cysteaminhydrochlorid), Kohlenhydrate dargestellt werden können, deren glykosidisch gebundener, lipophiler Rest durch eine Aminofunktion gekennzeichnet ist. Lee¹¹³ stellte derartige Verbindungen dar, um Glykoside an feste Matrices

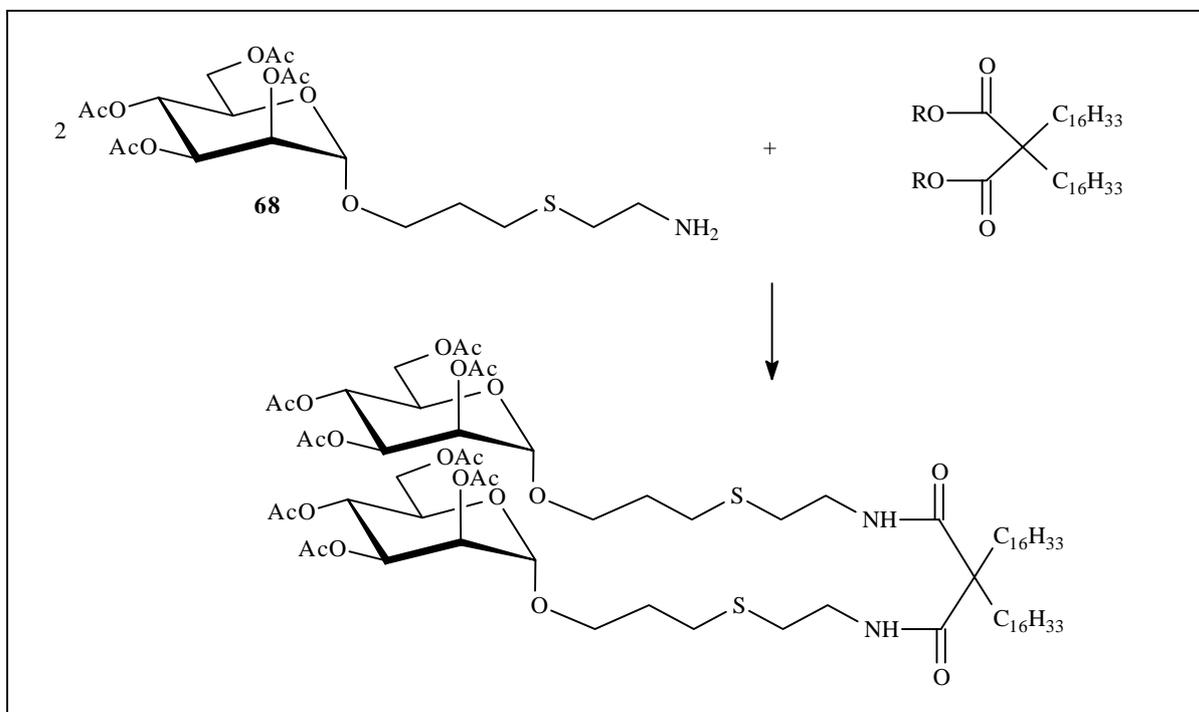


Abb. 36: Reaktion von 6-Glycopyranosidoyl-3-thia-hexylaminderivaten mit Malonsäurederivaten

für biologische Untersuchungen zu binden. Auch neuere Untersuchungen¹¹⁸ zu Kohlenhydrat-Aminosäure-Derivaten bestätigen das große Interesse an derartigen Verbindungen. Desweiteren stellen sie eine Möglichkeit zur Präparation neoglykosylierter Liposomen dar, bei denen Zuckerdeterminanten an vorgeformte Polyethylenglykol-enthaltende Liposomen gekoppelt werden¹¹⁹. Das synthetisierte Aminoderivat **68** ermöglicht beispielsweise durch Knüpfung an die Carboxyfunktionen der im Kapitel 2.3.1.2 beschriebenen Malonsäurederivate die Darstellung von Glykolipiden mit verschiedenen Lipidankern.

2.3.2.4.3 *Darstellung von Glykosiden mit Lipidanker und unterschiedlichen Zuckerkopfgruppen unter BF₃-Etherat-Katalyse*

Die überzeugenden Ergebnisse der Glykosidierung mit Allylalkohol unter Verwendung von BF₃-Etherat-Komplexen als katalysierende *Lewis*-Säure veranlaßte uns, das Potential dieser Methode bezüglich der Umsetzung verschiedener Kohlenhydratanaloga mit der im Kapitel 2.3.1.1.1 dargelegten, sich durch die unterschiedliche Substitution der Hydroxyfunktionen des Pentaerythritols auszeichnende Verbindung **25** zu untersuchen. Insofern wurde eine Glykosidierung mit peracetylierter D-Glucose unter den bereits beschriebenen Bedingungen durchgeführt, bei der die ungeschützte Hydroxygruppe der Verbindung **25** als alkoholische Komponente fungiert. Ausbeuten von über 35% bestätigten uns in unseren Überlegungen, zumal das Anomerenverhältnis bei über 95% zugunsten des β -Anomers **105** lag, welches problemlos säulenchromatographisch isoliert werden konnte. Auch die Entfernung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe mit Cerammoniumnitrat verlief glatt, wodurch die Überlegungen zur Schutzgruppenproblematik der Verbindung **25** bestätigt wurden. Auf die stereochemischen Probleme hinsichtlich der Analytik der erhaltenen Verbindung **110** soll im sich anschließenden Kapitel eingegangen werden. Durch wiederholte Glykosidierung, diesmal mit peracetylierter D-Galactose unter beschriebenen Bedingungen und Verwendung von Verbindung **110** als alkoholischer Komponente, wurde nach Entfernung der Acetylschutzgruppen Verbindung **113** erhalten. Deren Struktur läßt aufgrund des lipophilen Bindungsepitops in Form der aromatischen Benzylgruppe die Vermutung zu, ein potentieller Selektin-inhibierender Wirkstoff durch Reduktion oder Modifikation der Leitsubstanz Sialyl Lewis^X zu sein².

Mit Darstellung der Verbindung **113** wurde der Beweis angetreten, daß die von uns entwickelte Schutzgruppenstrategie die Einführung unterschiedlicher Zuckerkomponenten

ermöglicht. Die bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnten Möglichkeiten zur Darstellung von Derivaten mit 3 unterschiedlichen Sacchariden bzw. Spacern konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden.

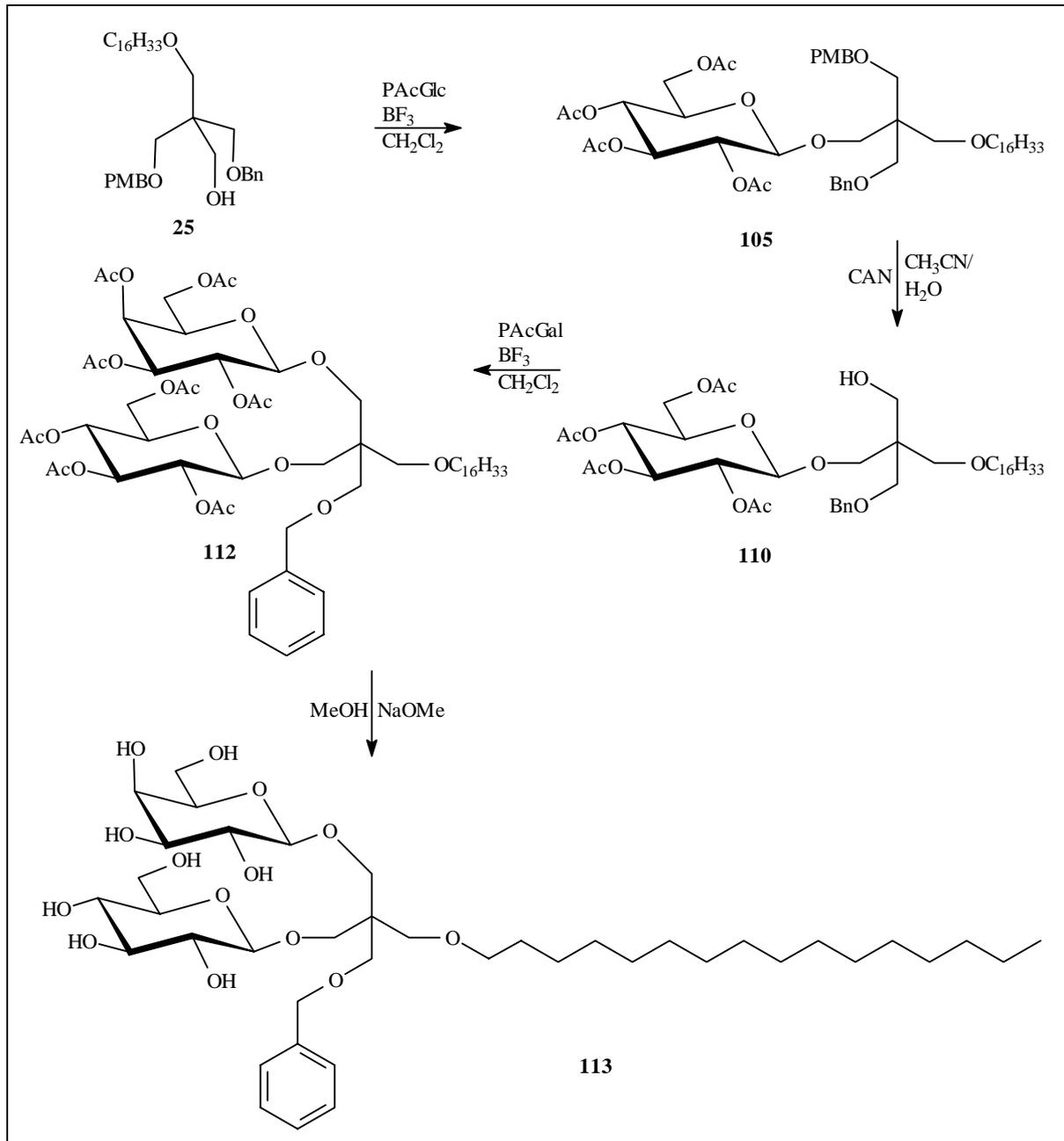


Abb. 37: Reaktionsschema zur Darstellung der Verbindung **113**

Zur Bindung von lipophilen Ankerstrukturen an terminale Zucker existieren neben den herkömmlichen Glykosidierungsmethoden, deren Effektivität gerade bei der Einführung längererkettiger Derivate dramatisch sinkt, zahlreiche alternative Knüpfungsvarianten.

So bieten sich beispielsweise Möglichkeiten in der Wahl der zu verwendenden Katalysatoren, wobei im Rahmen dieser Arbeit auf die Erfolge mit Bortrifluorid-Komplexen verwiesen werden soll. Desweiteren zeigt die Verwendung der 1-O-Allylglykoside, daß mit der Einführung der Propenylgruppe das chemische Potential derartiger Zuckerverbindungen wächst, so daß das Spektrum synthetisierbarer Glykolipide nachhaltig erweitert wird.

2.3.2.5 *Strukturaufklärungen*

Ein experimenteller Zugang zur physikalisch-chemischen Strukturaufklärung, insbesondere der Konfiguration am C-1 O-glykosidisch gebundener Zuckerderivate (α - und β -Anomere), besteht vor allem in der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Die von uns synthetisierten Verbindungen wurden so vollständig charakterisiert. Während die Erfassung homotoper Gruppen Routine darstellt und hier keiner näheren Erläuterung bedarf, ist die Zuordnung von enantio- und diastereotopen Gruppierungen erfahrungsgemäß oftmals problematisch und soll an dieser Stelle an ausgewählten Beispielen erörtert werden.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits erwähnt, ist bei der Knüpfung O-glykosidischer Bindungen die Bildung von α - und β -Anomeren möglich. Wie die *Abbildungen 38* und *39* zeigen, unterscheiden sich die Spektren des 1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosids bezüglich der chemischen Verschiebung des Protons am anomeren Kohlenstoffatom und der vicinalen Kopplungskonstante des entstehenden Dubletts.

Während das Signal des Protons des α -Anomers bei 4.839 ppm mit einer Kopplungskonstante von $J=1.76$ Hz erscheint, ist das Dublett des β -Anomers mit 4.661 ($J=1.13$ Hz) ins Hochfeld verschoben.

Deutlichere Unterschiede ergeben sich durch die Aufnahme eines NOE-Spektrums. Durch Einstrahlung in den Frequenzbereich des Protons am anomeren Kohlenstoff kommt es zu einer Intensitätsänderung bei den Signalen der Nachbarkerne, was auch als *Kern-Overhauser-Effekt* bezeichnet wird. Voraussetzung dafür ist, daß der räumliche Abstand der Kerne relativ klein ist, so daß es zur Ausbildung von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen kommen kann¹²⁰.

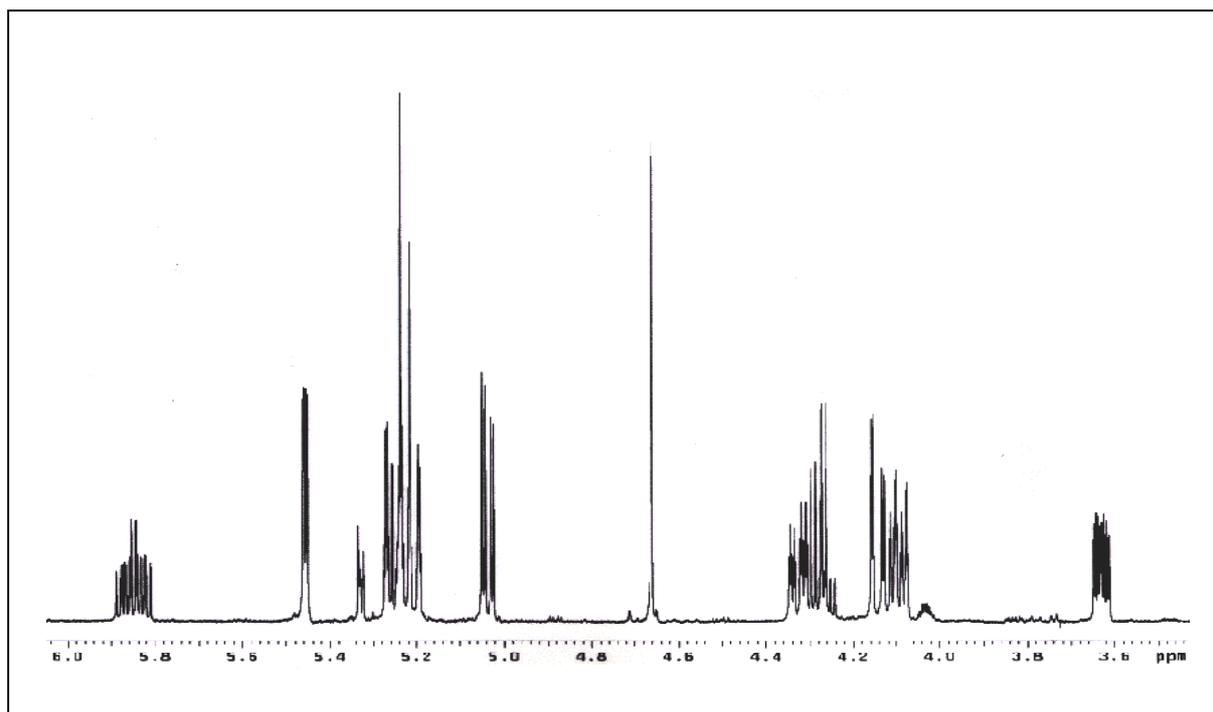


Abb. 38: Spektrenausschnitt des β -Anomers der Verbindung 53

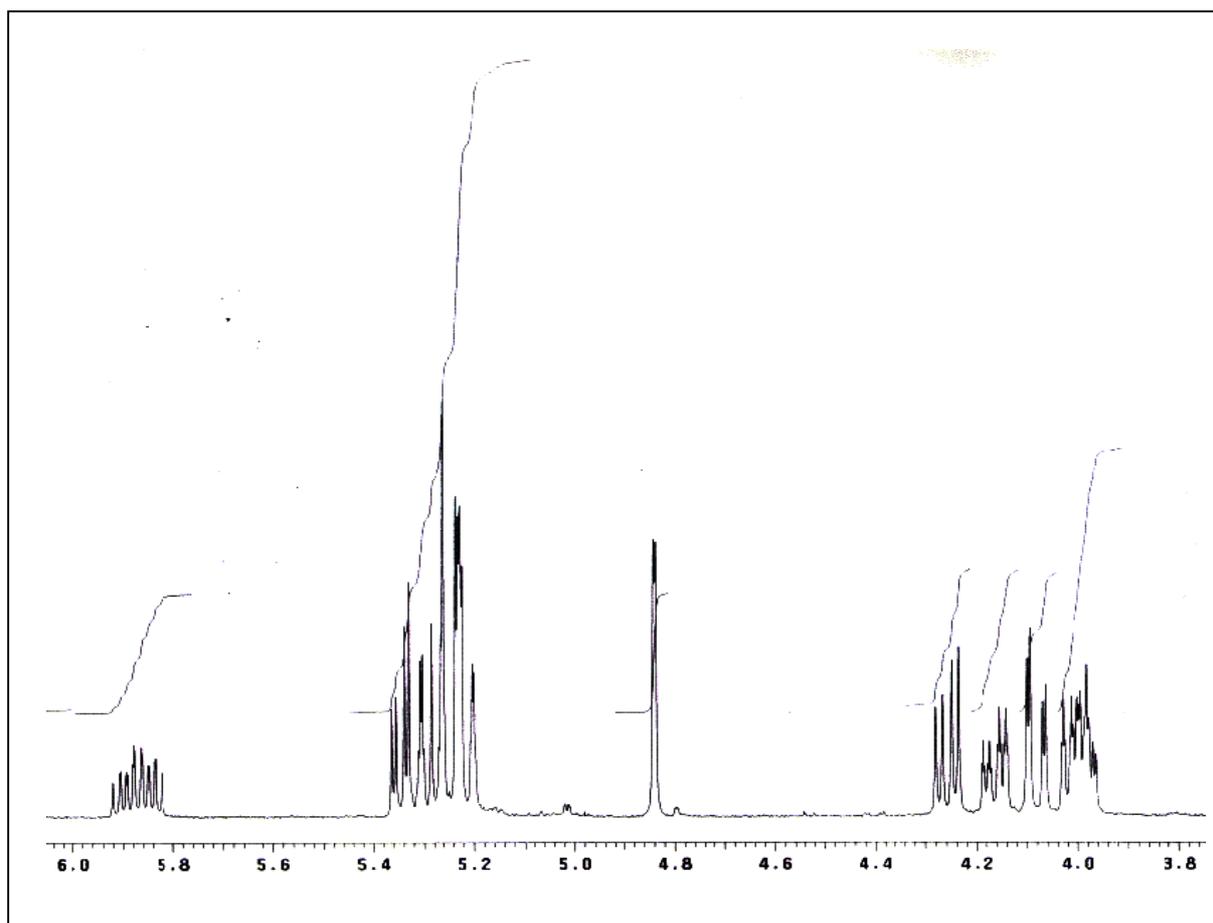


Abb. 39: Spektrenausschnitt des α -Anomers der Verbindung 53

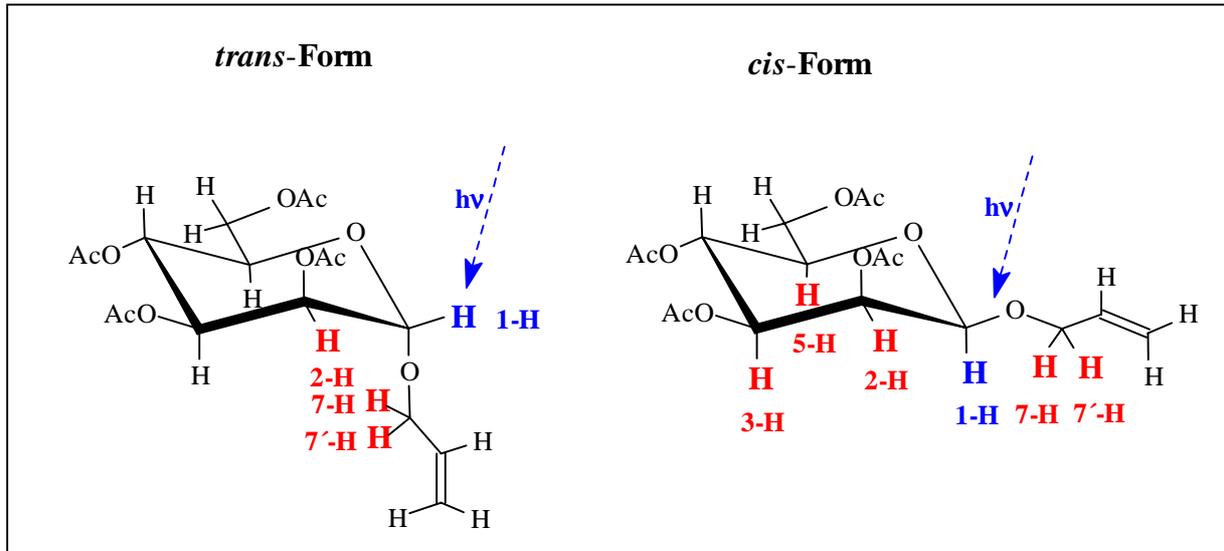


Abb. 40: Darstellung der für NOE-Messungen kopplungsfähigen Protonen

Aus *Abbildung 40* ist zu erkennen, daß in der α - bzw. *trans*-Form lediglich das Proton des Ringkohlenstoffs 2 und die beiden Methylenprotonen der Allylgruppe, hier als **7-H** und **7'-H** bezeichnet, zur Ausbildung von Signalen befähigt sind. Dagegen ermöglicht die Stellung des Protons in der β - bzw. *cis*-Form die zusätzliche Wechselwirkung mit den Protonen der Zuckerkohlenstoffe 3 und 5.

Diese Betrachtungen werden durch die abgebildeten Spektrenausschnitte (*Abb. 41*) bestätigt, womit eine eindeutige Zuordnung der möglichen Anomere bei der Knüpfung O-glykosidischer Bindungen gewährleistet wird.

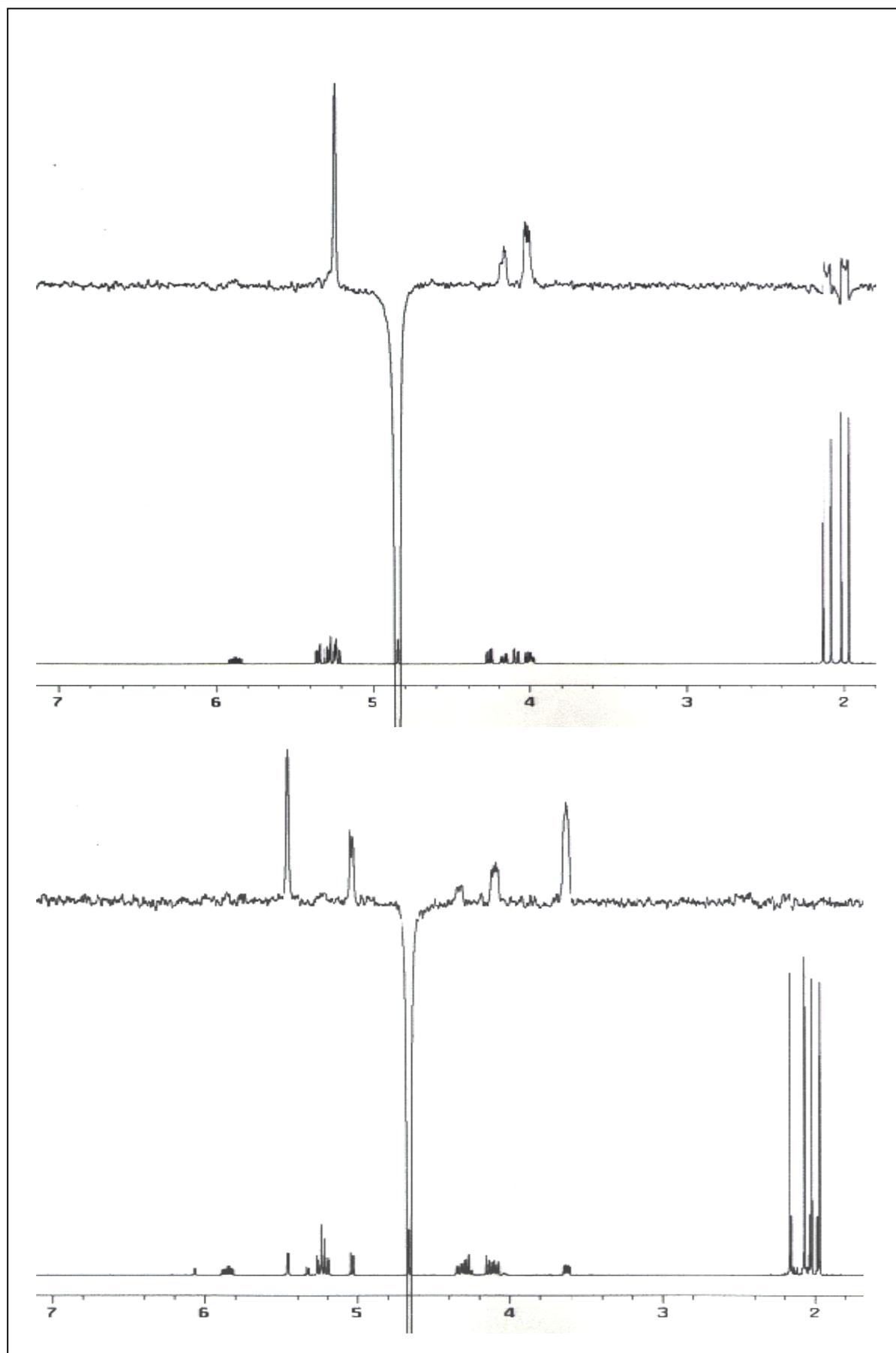


Abb. 41: NOE-Spektrenausschnitte des α - (oben) und β - (unten) Anomers der Verbindung 53

Komplizierter verhält es sich bei dem im Kapitel 2.3.1.1.1 bereits beschriebenem chiralen Pentaerythritolderivat **25** und seinen im Kapitel 2.3.2.4.3 dargelegten Derivaten. Wie erwähnt wurde mit der unterschiedlichen Substitution der 4 gleichwertigen Hydroxyfunktionen des Pentaerythritols ein chirales Kohlenstoffatom geschaffen. Da die Enantiomere nicht getrennt wurden, kam für die analytischen Untersuchungen das Racemat der Verbindung zur Anwendung. Aufgrund der Tatsache, daß enantiotope Gruppen im achiralen Medium isochrone Signale ergeben, war keine Zuordnungsprobleme der Signale des Spektrums zu erwarten, was auch durch die Praxis bestätigt wurde.

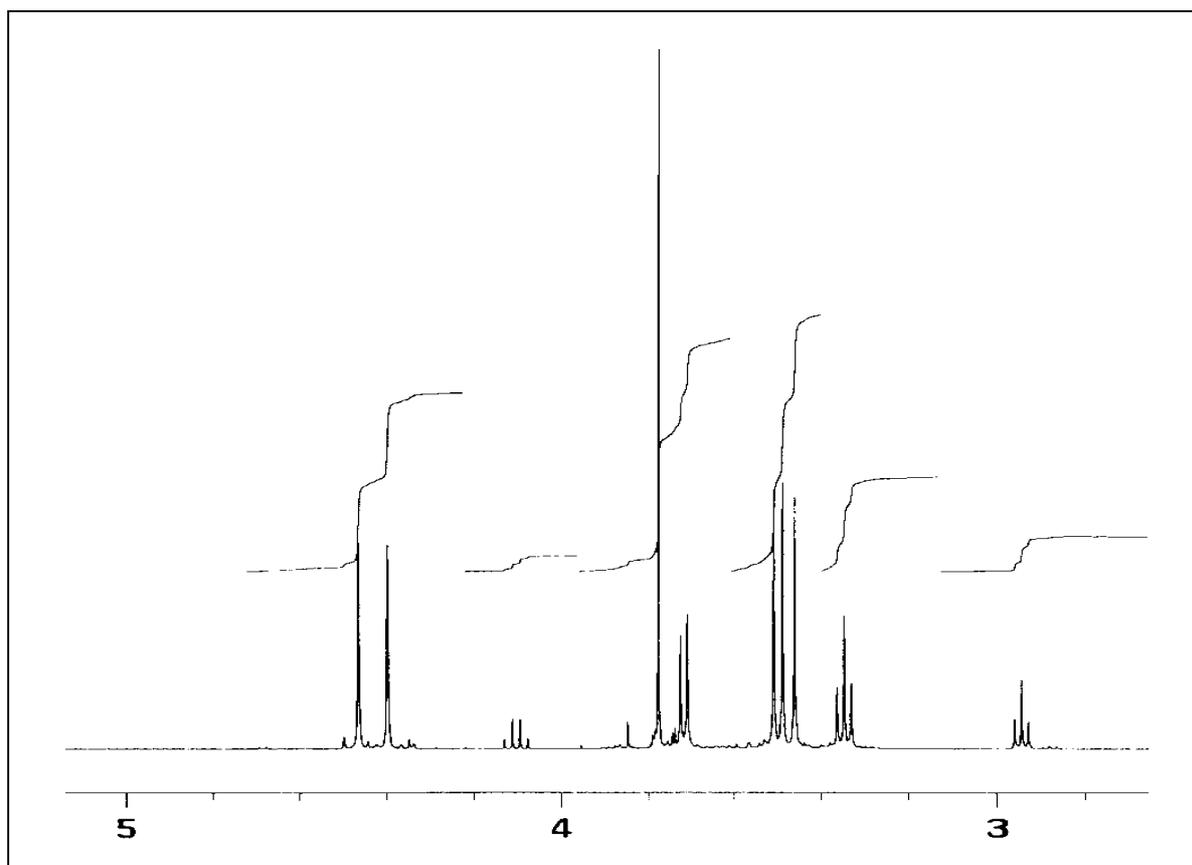


Abb. 42: Spektrenausschnitt der Verbindung **25**

Im dargestellten Spektrenausschnitt sind die 3 zu den substituierten Hydroxygruppen des Pentaerythritolderivates benachbarten Methylenprotonenpaare als Singulett bei 3.462, 3.489 und 3.510 ppm und das zur freien Hydroxyfunktion benachbarte Methylenprotonenpaar als Dublett bei 3.709 ($J=6.25$ Hz) zu erkennen. Nach der im Kapitel 2.3.2 beschriebenen Knüpfung einer β -O-glykosidischen Bindung mit Penta-O-acetyl-D-glucopyranose zur Verbindung **105** mit anschließender Entfernung der PMB-Schutzgruppe **110** erhält man bereits dünnschichtchromatographisch trennbare Diastereomere. Diastereotope Gruppen sind chemisch nicht äquivalent und können allenfalls zufällig isochron sein¹²⁰. Allerdings

verringern sich die Unterschiede der chemischen Verschiebung mit zunehmender Entfernung der betreffenden Kerne vom Chiralitätszentrum.

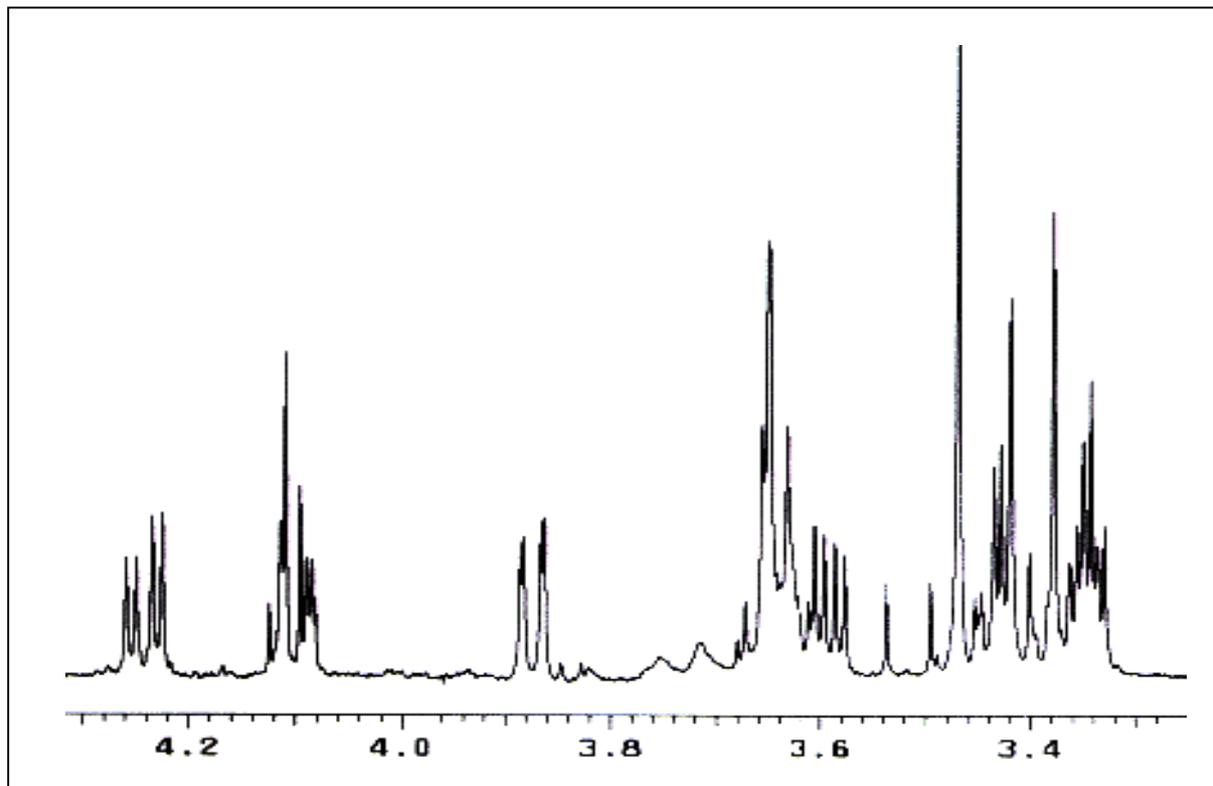


Abb. 43: Spektrenausschnitt der Verbindung **110**

Der dargestellte Spektrenausschnitt der Verbindung **110** zeigt dementsprechend eine Doppeldublett zwischen 3.863 und 3.885 ppm als Signal der zur ungeschützten Hydroxygruppe benachbarten Methylenprotonen. Die Zuordnung der Signale der anderen erwähnten Methylenprotonenpaare im Bereich 3.3 – 3.7 ppm gestaltet sich als schwierig, da sie durch Signale der Zuckerprotonen teilweise überlagert werden, was die Problematik der Strukturaufklärung derartig multifunktionaler Derivate verdeutlicht. Dies konnte auch durch Aufnahme von COSY-Spektren nicht vollständig geklärt werden.

Sicherlich ist eine Ursache dafür in der annähernden chemischen Äquivalenz der zur Benzyl- bzw. p-Methoxybenzylschutzgruppe benachbarten Methylenprotonenpaare zu suchen. Die beiden Methylenprotonen sind hinsichtlich ihrer energetischen Verhältnisse vergleichbar, womit auch die Anwesenheit eines chiralen Zentrums nichts an der annähernd chemischen Äquivalenz und somit an den geringfügigen Unterschieden hinsichtlich der chemischen Verschiebung im Spektrum ändern kann¹²⁰. Ausschließlich das Signal der zur freien Hydroxyfunktion benachbarten Methylenprotonen des Pentaerythritols läßt einen Schluß auf den Nachweis von Diastereomeren mit Hilfe der NMR-Technik zu.

2.3.3 Bio- und physikochemische Untersuchungen polyantennärer Glykoside

Die im Kapitel 2.3.2.3 beschriebenen, synthetisierten Glykolipide mit ihrem unterschiedlichen Glykosidierungsgrad wurden physikochemisch charakterisiert. Da die Untersuchungen bei Anfertigung dieser Schrift noch nicht abgeschlossen waren, sind die hier dargelegten Ergebnisse als noch unvollständig anzusehen.

Die kalorimetrischen Messungen (DSC) wurden mit den hier dargestellten Verbindungen **101, 108** und **109** im getrockneten Zustand und mit 50% Wasser durchgeführt und lieferten die Hauptumwandlungstemperaturen und die dazugehörigen Enthalpien. Mit steigendem Glykosidierungsgrad konnte in einigen Fällen auch eine Zunahme an Vor- bzw. Nachumwandlungen festgestellt werden, allerdings konnten bisher die einzelnen Phasen noch nicht genauer klassifiziert werden (s. Anhang). In Gegenwart von Wasser zeigen alle Verbindungen Phasenübergänge, die auf die veränderte Flexibilität der Alkylkette zurückzuführen ist. Die Art und Weise dieser Selbstorientierung läßt die Ausbildung von Mizellen vermuten, was auch durch die allgemeine Struktur der Moleküle und dem Verhältnis des hydrophoben Teils zum hydrophilen Molekülteil bestätigt wird. Die Gefrierpunktserniedrigung zeigt den Anstieg der Wasserlöslichkeit mehrfach glykosidierter Verbindungen und beweist den wachsenden tensidischen Charakter.

In biochemischen Untersuchungen sollten Zusammenhänge zwischen dem Glykosidierungsgrad von Glykolipiden und der Bindungsaffinität zu Lektinen untersucht werden. Lektine besonders pflanzlicher Herkunft finden verbreitet Anwendung zu präparativen und diagnostischen Zwecken in der Analytik zellulärer Kohlenhydrate.

Ricinus communis Agglutinin-120 ist durch die Spezifität für terminale Galactosereste und *Concanavalin A* (*Con A*) durch die Spezifität für terminale Glucose- und Mannosereste zur Charakterisierung der Glyklipide **101**, **108** und **109** bzw. als lösliches oder gebundenes Rezeptormodell von Bedeutung.

In ersten Untersuchungen wurden das Monomannosid **109/1** und das Trismannosid **109/3** bezüglich der Bindung zu *Con A* untersucht. Die verwendeten Glykolipide wurden in Chloroform/Methanol gelöst, mit einer definierten Menge Phospholipidgemisch versetzt und durch Zugabe von PBS-Pufferlösung mit Hilfe von Ultraschall in Glykoliposomen (200nm) überführt. In einer Glasküvette wurde bei einem konstantem Totalvolumen von 2,2 ml die Turbiditätsänderung des *Con A*/Vesikel-Gemisches in Abhängigkeit von jeweils unterschiedlichen Konzentrationen gegen die Zeitänderung vermessen. Detaillierte Aussagen

werden durch die Bestimmung der Initialgeschwindigkeit der Agglutination von Glykolipid-enthaltenden Vesikeln als Funktion der Ligandendichte bei einer fixierten Proteinkonzentration bzw. als Funktion der *Con A*-Konzentration bei einer konstanten Glykolipid-Vesikelmenge getroffen. In beiden Fällen ist bezüglich des Trismannosides **109/3** ein signifikanter Turbiditätsanstieg festzustellen, was für eine Zunahme der Bindungsaffinität spricht. Erste präzise Ergebnisse hinsichtlich des Clustereffektes konnten somit aufgezeigt werden.

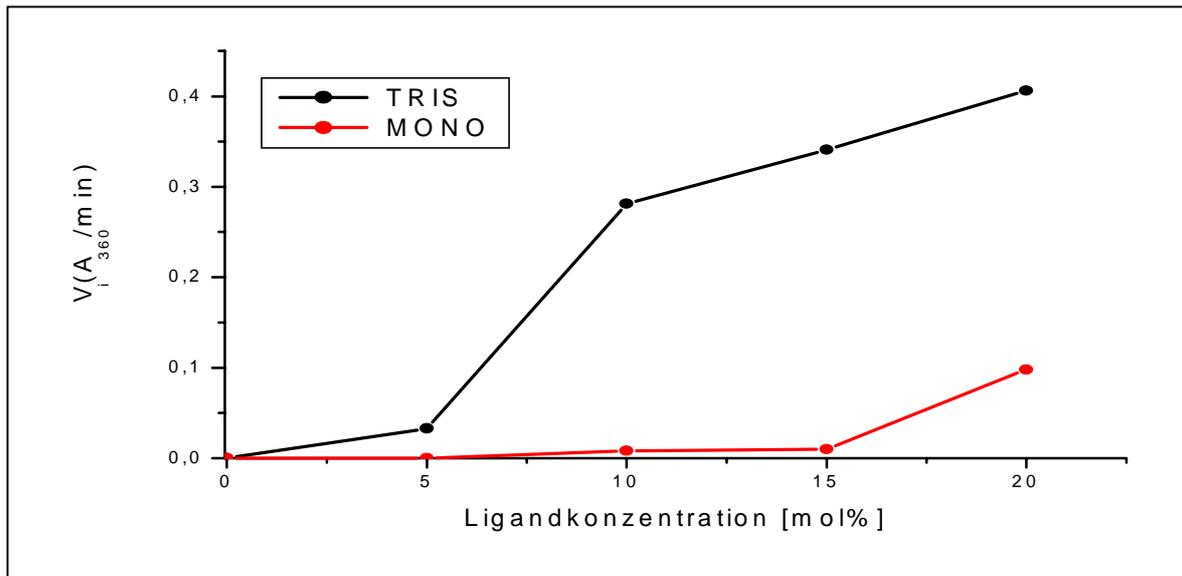


Abb.44: Initialgeschwindigkeit der Agglutination von Glykolipid-enthaltenden Vesikeln als Funktion der Ligandendichte bei einer fixierten Proteinkonzentration

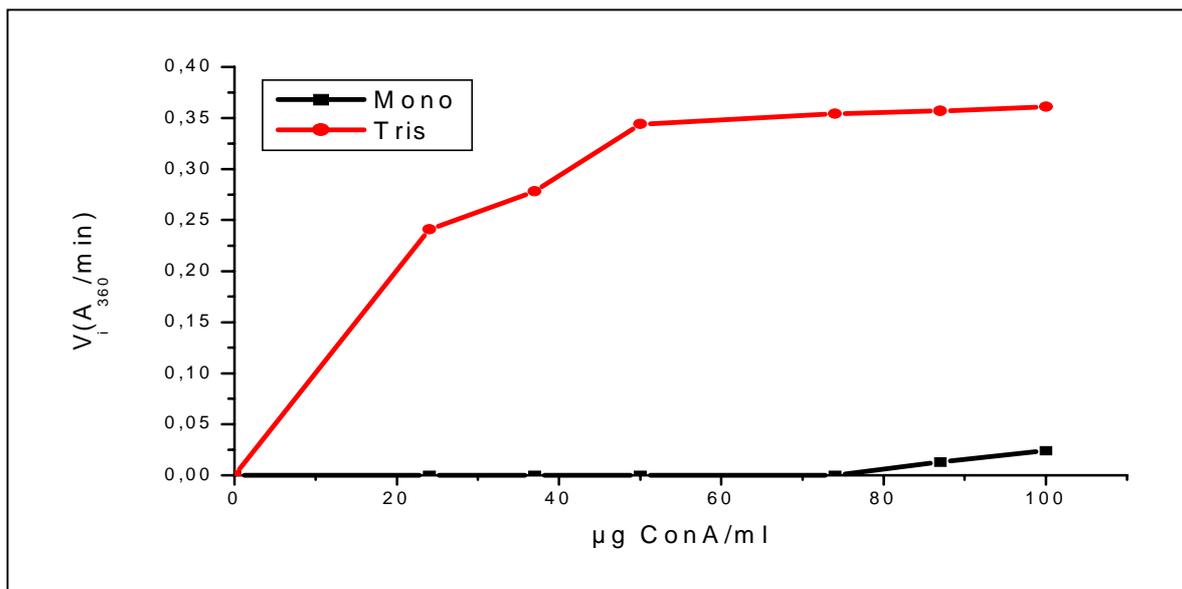


Abb.45: Initialgeschwindigkeit der Agglutination von Glykolipid-enthaltenden Vesikeln als Funktion der *Con A*-Konzentration bei einer konstanten Glykolipid-Vesikelmenge

2.4 Einfluß von Wasserstoffbrückenbindungen auf terminale Zuckerreste

Wie im Kapitel 2.1 bereits beschrieben, spielt die chemische und räumliche Struktur von terminalen Kohlenhydrateinheiten eine entscheidende Rolle für die Erkennung zellulärer Bindungsstellen. Neben polaren Gruppierungen im Zuckermolekül, wie Sulfat-, Phosphat- und N-Acetylgruppen, sind vor allem die saccharidischen Hydroxyfunktionen für die spezifische Wechselwirkung des Liganden mit dem entsprechenden Rezeptor verantwortlich. Dabei auftretende Differenzierungen beweisen *in vitro*-Bindungsaffinitätsuntersuchungen von Glykokonjugaten zum Mannoserezeptor und lassen folgende Rangordnung zu: D-Mannose = (etwa) L-Fucose > N-Acetylglucosamin > D-Glucose > D-Xylose >> D-Galactose = D-Fucose²⁰. Die Unterschiede selbst zwischen Stereoisomeren der terminalen Kohlenhydrate lassen den Schluß zu, daß die Ausbildung der Bindungsstärke zwischen Ligand und Rezeptor nicht nur auf inter- sondern auch auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen ist.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluß derartiger Wasserstoffbrückenbindungen auf terminale Zuckerreste untersucht werden. Aus diesem Grund wurden verschiedene Stellungsisomere von partiell O-methylierten und reduzierten Glykolipidderivaten synthetisiert, die durch den gezielten Einbau von Störstellen hinsichtlich ausgebildeter Wasserstoffbrückenbindungen charakterisiert sind.

Partiell reduzierte- bzw. Desoxyzucker sind eine in der Natur weit verbreitete und bedeutende Stoffklasse der Monosaccharide, bei denen eine oder mehrere Hydroxygruppen fehlen^{12b}. Ein Vertreter der 6-Desoxyzucker, bei denen die primäre Hydroxygruppe fehlt, ist beispielsweise die 6-Desoxy-L-galactose (L-Fucose), die in Blutgruppensubstanzen enthalten ist. Wichtigster Vertreter der Desoxyzucker mit einer fehlenden sekundären Hydroxygruppe ist die 2-Desoxy-D-erythro-pentose als Bestandteil der Desoxyribonucleinsäuren. 2-Desoxyzucker und ihre Derivate zeichnen sich auf Grund des Fehlens der zur glykosidischen Hydroxygruppe benachbarten Hydroxyfunktion durch eine erhöhte chemische Reaktionsfähigkeit aus, was sich auch in den von uns dargestellten Derivaten äußern sollte.

Ein wichtiger Vertreter der natürlich vorkommenden Methylether-Derivate ist die 6-Desoxy-3-O-methyl-D-galactose (D-Digitalose) als Bestandteil herzwirksamer Glykoside.

Die hier kurz vorgestellten partiell derivatisierter Glykokonjugate zeigen die Bedeutung derartiger Verbindungen für Wechselwirkungsuntersuchungen und lassen das Interesse an synthetisch hergestellten Analoga verstehen.

2.4.1 Synthese von partiell O-methylierten und Desoxy-Glykolipiden

Die für unsere Untersuchungen vorgesehenen Glykolipide sollten nach der im Kapitel 2.3.2.4.2 beschriebenen Methode dargestellt werden. Hierfür mußten die derivatisierten Zucker acetyliert und unter Katalyse von BF_3 -Etherat-Komplexen in die entsprechenden 1-O-Allylglykoside überführt werden. Durch anschließende Photoaddition am Hexadecylthiol und Deacetylierung unter *Zemplan*-Bedingungen sollten entsprechend O-methylierte bzw. Desoxyglykolipidderivate erhalten werden.

Die für die Darstellung derartiger Lipide notwendigen Zuckerderivate wurden kommerziell erworben (3-O-Methyl-, 2-Desoxy-D-glucopyranose) bzw. teilweise nachsynthetisiert, worauf an dieser Stelle kurz eingegangen werden soll.

Die durch die Auswahl geeigneter Schutzgruppen bedingten Anforderungen an die zu wählenden Synthesestrategien werden in der Literatur umfangreich diskutiert. So beschrieben *Neda et al.*¹²² die Darstellung von partiell benzylierten, hydroxypropylierten und allylierten Gluco- und Galactopyranosidderivaten. *Adinolfi et al.*⁵¹ zeigten den Nutzen der stereoselektiven Entfernung von Benzylschutzgruppen und Benzylidenacetalen⁵² für die Darstellung partiell derivatisierter Zuckerderivate. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausschließlich Methoden zur Derivatisierung der primären Hydroxyfunktion untersucht.

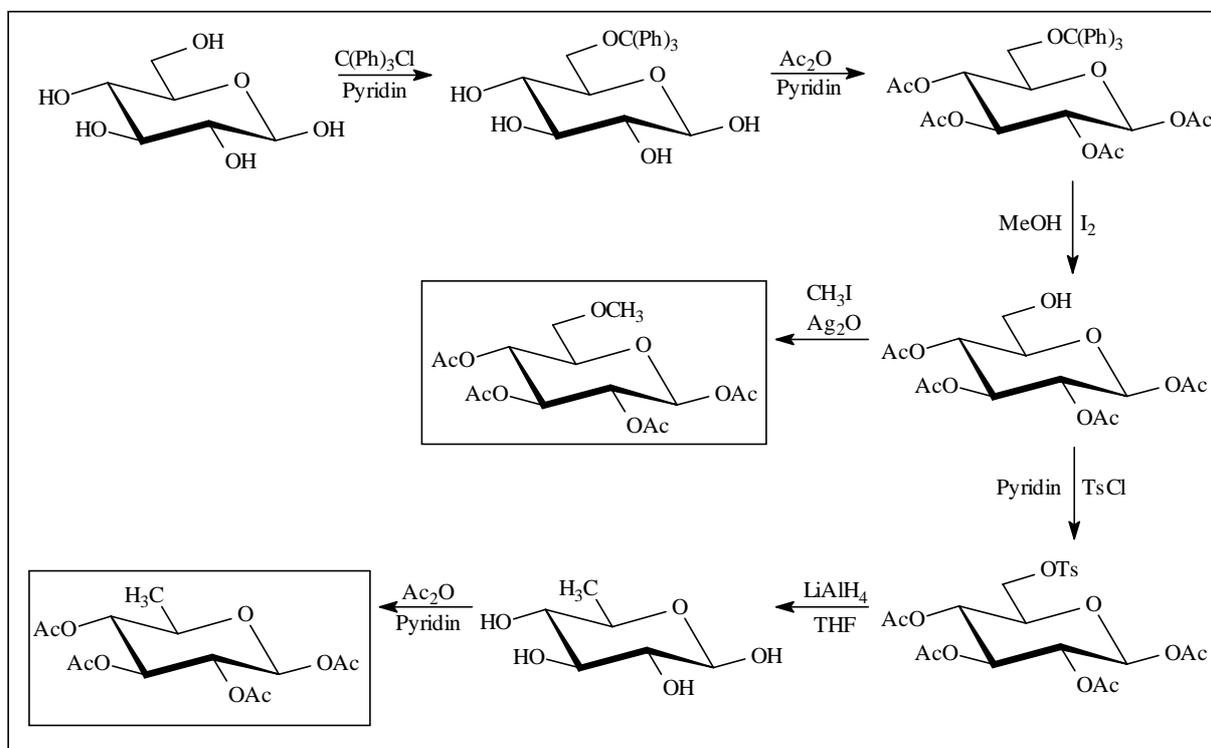


Abb. 44: Darstellung von partiell O-methylierten und Desoxy-Glucosederivaten¹²³

Aus diesem Grund wurde durch Verwendung der Tritylschutzgruppe ein in 6-Position blockiertes Glucosederivat erhalten, was im folgenden Syntheseschritt vollständig acetyliert wurde. Die sich anschließende Detritylierung mit gesättigter Bromwasserstofflösung¹²⁴ oder 1%-Iodlösung in Methanol nach *Wahlstrom* et al.¹²⁵ lieferte ein Glucosederivat, dessen ungeschützte primäre Hydroxyfunktion weitere Derivatisierungen zuließ. So wurde nach der *Purdie*-Methode^{126,127} das O-methylierte Produkt bzw. nach entsprechender Tosylierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid¹²⁸ 6-Desoxy- β -D-Glucose erhalten, welches freilich in diesem Fall für die weiteren Untersuchungen acetyliert werden mußte.

Zusammen mit den kommerziell erworbenen Zuckern wurden nach der Methode von *Ewstigneewa*¹¹² die entsprechenden O-Allylglykoside erhalten indem die peracetylierten Zucker mit BF_3 -Etherat-Komplexen in Methylenchlorid aktiviert und mit Allylalkohol umgesetzt wurden. Durch säulenchromatographische Reinigung mit Petroläther/Essigester-Gemischen steigender Polarität konnten die reinen β -Anomere in guten Ausbeuten erhalten werden, die in einer sich anschließenden Photoaddition mit Hexadecylthiol in Diethylether/Chloroform bei 254 nm mit einem Lipidanker verbunden wurden. Die Entfernung der Acetylschutzgruppen erfolgte üblicherweise mit Natriummethanolat in Methanol, wodurch die in *Abbildung 45* dargestellten Lipide in guten Ausbeuten erhalten wurden.

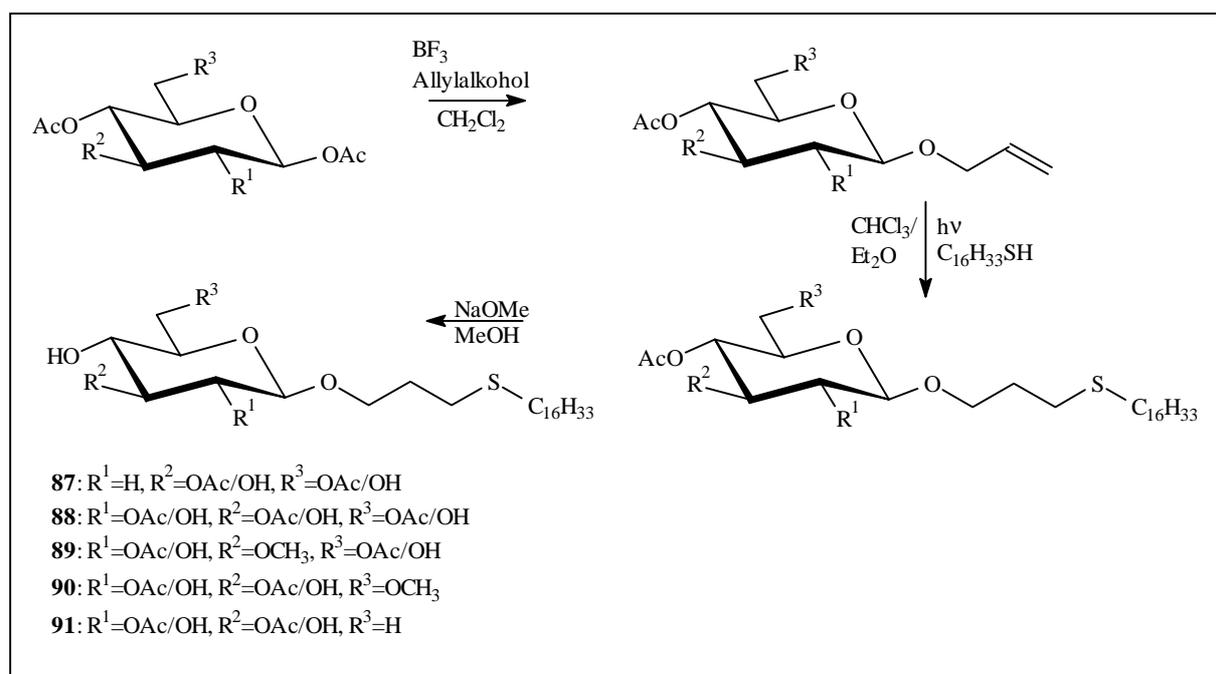


Abb. 45: Reaktionsschema zur Darstellung von partiell methylierten und Desoxy-Glykolipiden

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß durch die partielle O-Methylierung bzw. Reduktion Lipidderivate der Glucose geschaffen wurden, die hinsichtlich der hydrophilen Kopfgruppen gezielte Störstellen aufweisen. Hervorzuheben sind die außergewöhnlich hohen Ausbeuten bei der Darstellung von Lipiden, die auch die Verwendung kostenintensiver Vorstufen zulassen. Die Lipide **87-90** sollten physikochemisch im Hinblick auf Änderungen der Wasserstoffbrückenbindungen charakterisiert werden.

2.4.2 Physikochemische Charakterisierung

Die oben beschriebenen Glykolipide **87**, **88**, **89** und **90** wurden mit Hilfe der FT-IR-Technik charakterisiert. Die Änderungen hinsichtlich der Wasserstoffbrückenbindungen im hydrophilen Bereich des Moleküls haben Einfluß auf die *gauche-trans*-Orientierung der Alkylkette. Derartige Veränderungen lassen sich durch Verschiebungen der Bande der charakteristischen CH₂-Schwingung im Vergleich zum unsubstituierten Glucolipid **88** beschreiben.

Bezüglich der 2-Desoxyverbindung **87** konnte eine Verschiebung der Bande zu kleineren Wellenzahlen beobachtet werden, was auf einen erhöhten *trans*-Anteil hinweist. Eine Erklärung hierfür ist die dichtere Packung der Lipide, die durch die geringere räumliche Inanspruchnahme des Lipids verständlich wird. Bei Zugabe von Wasser treten keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der CH₂-Bande auf.

Die O-methylierten Verbindungen **89** und **90** zeigen erstaunlicherweise keine bedeutenden Änderungen. Sowohl ihre Phasenübergangstemperaturen als auch das *gauche-trans*-Verhältnis sind miteinander vergleichbar. Erklären läßt sich dieses Verhalten sicherlich mit der allgemeinen Struktur des Lipidankers. Das Schwefelatom in der Alkylkette verhindert durch seine räumliche Dominanz eine dichtere Packung der Lipide untereinander. Früher bemerkte Effekte von O-Methylgruppen im Zuckerbereich bei Lipiden mit einfachen Hexadecylketten sind somit schwer feststellbar.

2.5 Einfluß von Sulfatresten auf Erkennungsprozesse

Neben der im Kapitel 2.4 beschriebenen Bedeutung von saccharidischen Hydroxyfunktionen für die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen können polare Gruppierungen in terminalen Zuckerkopfgruppen eine entscheidende Rolle spielen. Dabei sind neben Phosphat- und N-Acetylaminogruppen insbesondere Sulfatgruppierungen von Interesse. Bemerkenswert ist dabei die Affinitätssteigerung derartig partiell sulfatierter Verbindungen. So sind partiell funktionalisierte, besonders sulfatierte und phosphorylierte Oligosaccharide literaturbekannte, von wachsendem Interesse begleitete Verbindungen als potentielle physiologische L- und E-Selektin-Liganden¹²⁹. Nach *Sanders et al.*¹³⁰ konnte eine signifikante Inhibitionssteigerung von Selektinliganden in ihrer sulfatierten Form erzielt werden. Auch *Marinier et al.*¹³¹ dokumentierten, daß durch die selektive Sulfatierung einfacher Galactocerebroside eine Vielzahl potentieller antiinflammatorischer Reagenzien realisierbar ist, was den Einfluß derartiger partieller Sulfatierungen belegt.

2.5.1 Synthese von partiell sulfatierten Glykolipiden

Zur regioselektiven Sulfatierung von Kohlenhydraten sind eine Vielzahl von Verfahren bekannt. Neben den immer mehr an Bedeutung gewinnenden enzymatischen Methoden mit Sulfotransferasen¹³² sind nach wie vor chemische Verfahren mit stannylierten Zuckern^{133,134,135,136} Methode der Wahl. Komplizierte Schutzgruppenstrategien garantieren dabei zwar hohe Ausbeuten, bedeuteten aber für Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit einen noch zu hohen Arbeitsaufwand, so daß die simplere Methode nach *Kretzschmar et al.*¹⁹ und *Ikami et al.*¹⁰² herangezogen wurde.

Dabei wurden die ungeschützten Verbindungen **50/A** und **51** mit Schwefeltrioxid/Trimethylamin-Komplexen regioselektiv in ihre in Position 6 des Zuckerkohlenstoffs sulfatierten Derivate **50/B** und **57** überführt.

Mit den abgebildeten Verbindungen wurden erste Bindungsaffinitätsuntersuchungen durchgeführt.

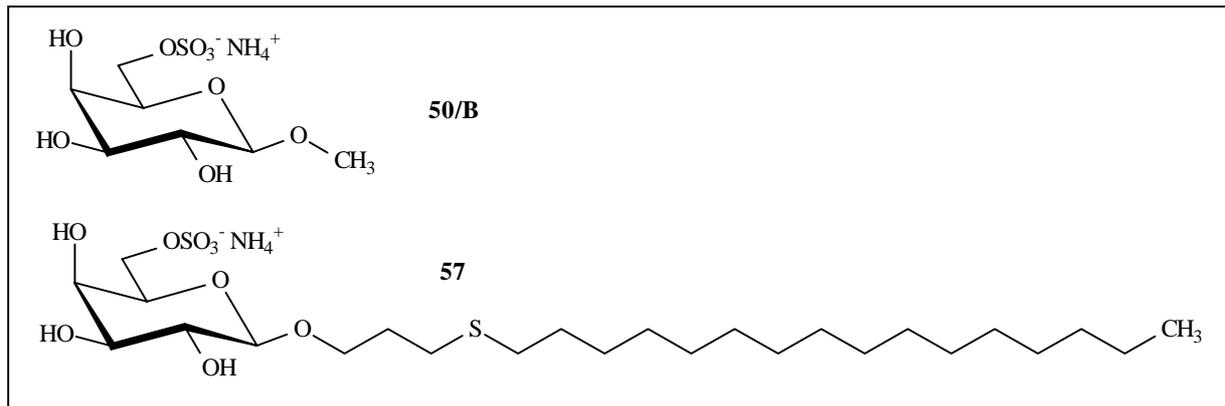


Abb. 45: Ammonium-(1-O-methyl-β-D-galactopyranosido-6-yl)-sulfat / **50-B**;
Ammonium-[1-O-4-thia-icosyl-β-D-galactopyranosido-6-yl]-sulfat / **57**

2.5.2 Bindungsaffinitätsuntersuchungen

Die bereits erwähnte inhibitorische Wirkung derartig partiell sulfatierter Verbindungen sollte in einem Modellsystem der Arbeitsgruppe *Rothe/Bendas*¹⁵⁹ untersucht werden. Dabei wird analog eines natürlichen Entzündungsprozesses die Inhibition einer rezeptorvermittelten Adhäsion von Liganden-exprimierenden *HL 60*-Zellen an transfektierten Chinahamster-Ovarien-(CHO)-Zellen, welche E-Selektin exprimieren, untersucht. Desweiteren werden Versuche durchgeführt, bei denen auf eine monomolekulare Schicht aus P-Selektin und Ovalbumin eine *HL 60*-Suspension gegeben wird, die auch den potentiellen Inhibitor enthält. Nach einer 5-minütigen Inkubationszeit, in der der Inhibitor das Selektin absättigen kann, werden Flußbedingungen simuliert. Die Experimente werden in einer Durchflußzelle¹⁶⁰ durchgeführt, deren definierte Bedingungen bezüglich des laminaren Scherstroms denen eines Blutgefäßes gleicht.

Die Untersuchungen waren bei Anfertigung dieser Schrift noch nicht abgeschlossen und konnten somit in diese Arbeit noch nicht aufgenommen werden.

3 Zusammenfassung

Wichtige Erkennungsprozesse biologischer Systeme basieren auf spezifischen Wechselwirkungen von Kohlenhydratresten mit Proteinen. Strukturuntersuchungen an Rezeptor-Liganden-Systemen lassen detailliertere Kenntnisse diesbezüglich zu. Speziell bei Glykolipiden ist eine allgemeine Grundstruktur zu erkennen. Neben dem Lipidanker sorgen an einen Grundkörper gebundene Abstandshalter für die räumliche Anordnung und ermöglichen die optimale Orientierung der Saccharideinheiten. Die oftmals komplizierte Struktur natürlich vorkommender Glykokonjugate veranlaßt durch den gewachsenen Bedarf an derartigen Substanzen zur Suche nach Neoglykokonjugaten. Das Ziel moderner Synthesen besteht somit darin, für die Erkennung durch den Rezeptor unwesentliche Strukturen zu vereinfachen und charakteristische, für die Bindung essentielle Domänen mit relativ simplen Komponenten nachzuahmen.

So spielen speziell die Charakteristika terminaler Zuckerreste, die Anzahl der Bindungsmöglichkeiten und die geeignete geometrische Anordnung eine entscheidende Rolle bei Kohlenhydrat-Rezeptor-Bindungen. Deshalb bedarf es an Modellsubstanzen, die durch die Möglichkeit einer Clusterung der Kohlenhydratgruppen und die Einführung von Spacern mit geeigneter Flexibilität einen besseren Abstand zwischen Ligand und Grundstruktur und damit die optimale Bindung am Rezeptor ermöglichen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Pentaerythritol und Malonsäure als Grundgerüst geeigneter Modellsubstanzen verwendet. Durch die Einführung von bis zu zwei Hexadecylketten bzw. von α -verzweigten Fettsäurederivaten als Lipidanker wurden amphiphile Strukturen erhalten, deren Variationsmöglichkeiten hinsichtlich des hydrophoben Molekülteils geeignete HLB-Werte zulassen.

Durch Entwicklung einer Schutzgruppenstrategie speziell für das mono-O-alkylierte Pentaerythritolderivat wurde eine Zwischenverbindung erhalten, die sich durch die Existenz eines variablen Lipidankers, durch eine ungeschützte, primäre Hydroxygruppe und zwei unterschiedlich blockierte Hydroxyfunktionen auszeichnet. Die selektive Deblockierung dieses Derivates erlaubt die Darstellung von Lipiden, die durch eine unterschiedliche Substitution hinsichtlich der terminalen Zucker bzw. durch Zucker mit Spacern unterschiedlicher Länge charakterisiert sind.

Auf der Grundlage von hydrophoben Pentaerythritolderivaten wurden Verbindungen synthetisiert, die verschiedene Abstandshalter auf Ethylenglykolbasis enthalten und somit Variationsmöglichkeiten hinsichtlich des Abstandes zwischen Lipidanker und terminalen

Zuckerresten ermöglichen. Desweiteren wurden, auch unter Verwendung hydrophober Malonsäurederivate, Möglichkeiten untersucht, polyvalente Amino- und Thiolderivate darzustellen, die abweichend von herkömmlichen O-Glykosidierungsmethoden alternative Knüpfungsvariationen zulassen.

Bezüglich dieser O-Glykosidierungssynthesen wurde deren Effektivität im Bezug auf die Darstellung von Cluster-Glykolipiden unter Verwendung von D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose untersucht. Als vorteilhaft stellte sich die Triflat-Methode heraus, in deren Ergebnis Glykolipide mit unterschiedlichem Glykosidierungsgrad erhalten wurden. Neben DSC-Untersuchungen wurden erste Bindungsaffinitätsstudien durchgeführt. Dabei konnte am Beispiel der Mannoside mit Zunahme der Zuckerdichte eine signifikante Affinitätssteigerung zu *Concanavalin A* als Modellsystem für Lektinbindungsstudien pflanzlicher Herkunft festgestellt werden.

Durch Verwendung des unterschiedlich blockierten Pentaerythritolderivates konnte durch Glykosidierung mit BF_3 -Etherat-Komplexen ein Glykokonjugat dargestellt werden, das sich durch zwei voneinander abweichende Zucker (D-Glucose und D-Galactose) und einen lipophilen Rest in Form einer Benzylgruppe auszeichnet. Derartig strukturierte Substanzen werden genauso wie die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten partiell sulfatierten Galactoside derzeit als potentielle E-Selektininhibitoren diskutiert. Testungen diesbezüglich befinden sich in Arbeit.

Auf der Grundlage von mit BF_3 -Etherat-Komplexen als Lewis-Säure katalysierten Glykosidierungen wurden partiell O-methylierte und reduzierte 1-O-Allylglucopyranoside dargestellt, die durch Photoaddition mit Hexadecylthiol im Sinne einer *Michael*-Addition zu langkettigen Glucosiden umgesetzt wurden. Der Einfluß derartiger Änderungen im polaren Kopfbereich der Glykolipide auf die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wurde mit Hilfe von FT-IR-Aufnahmen untersucht. Dabei zeigte sich besonders bei partiell reduzierten Zuckerderivaten eine deutliche Änderung.

Desweiteren wurden Untersuchungen durchgeführt, bei denen alternative Knüpfungsmethoden zur Darstellung von Clusterglykolipiden im Mittelpunkt standen. Ausgehend von hydrophoben Aminoderivaten wurde die Umsetzung von glykosylierten Sulfanylcarbonsäurederivaten untersucht. Auch Photoadditionen von hydrophoben Trithiolderivaten mit 1-O-Allylglucopyranosen waren Gegenstand der Untersuchungen. Allerdings konnten die Methoden im Bezug auf Effektivität noch nicht optimiert und die Endprodukte noch nicht vollständig getrennt werden.

Für den Erfolg von zukünftigen Therapiemöglichkeiten ist es unerlässlich, die molekularen Details von potentiellen Inhibitoren zu erarbeiten. Für diesen Zweck leisten die beschriebenen Methoden wertvolle Dienste und gehen somit zunehmend in die Arzneistoffentwicklung ein. Aufgrund des Clustereffektes und der Verbesserung der pharmakodynamischen Eigenschaften kann die Herstellung multivalenter Derivate (Neoglykokonjugate) die klinischen Einsatzchancen solcher Wirkstoffe verbessern.

Aufgrund der Komplexität der beteiligten Faktoren bedarf es jedoch noch an Entwicklungszeit bei der Konzeption neuer leistungsfähiger Therapeutika. Mit den hier beschriebenen Methoden lassen sich hierzu weiterführende Aussagen treffen.

4 Experimenteller Teil

4.1 Geräte und Chemikalien

Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der Schmelzbereiche erfolgte an einem *Boetius*-Heiztischmikroskop. Sie stellen unkorrigierte Werte dar.

NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an einem *Bruker AC 500* mit Tetramethylsilan als inneren Standard bei einer Frequenz von 400 MHz aufgenommen.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem *Finnigen MAT 710 C*. Zur Injektion der Substanzen diente eine Spritzenpumpe *Havard Apparatus 22*. Die Ionisation wurde im Elektronenspray bei 4,5 KV positiv und negativ durchgeführt. Das Gerät verfügt über eine 200°C beheizte Kapillare und weist eine Flußrate von 20 µl/min auf. Zum Lösen der Proben wurde ein Lösungsmittelgemisch von Methanol, Wasser und Chloroform verschiedener Zusammensetzung verwendet.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie diente zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes und der Reinheit isolierter Zwischenverbindungen und Produkte. Als Trägermaterial kamen Fertigplatten der *Fa. Merck* zum Einsatz, deren aufgetragene Adsorbenschicht aus Kieselgel 60 besteht.

Die Substanzen wurden – in geeigneten Lösungsmitteln gelöst – dünn aufgetragen und in Chromatographiekammern unter Kammersättigung entwickelt.

Als mobile Phase dienten Standardlaufmittel folgender Zusammensetzung:

Laufmittel 1: Petroläther/Essigsäureethylester 6:4

Laufmittel 2: Chloroform/Diethylether 8:2

Laufmittel 3: Chloroform/Methanol 8:2

Laufmittel 4: Chloroform

Nach Trocknung der Chromatogramme erfolgte die Detektion mit Bromthymolblau oder konz. Schwefelsäure.

Mit Bromthymolblau lassen sich bereits Spuren von Verbindungen mit lipophilen Charakter nachweisen. Die Empfindlichkeit kann durch Bedampfen mit Ammoniak erhöht werden.

Die Kohlenhydratverbindungen wurden durch Besprühen mit Schwefelsäure/Methanol und nachfolgendem Erhitzen oxidiert und dadurch sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie diente zur Reinigung der Zwischen- und Endprodukte. Als Trennmittel kam Kieselgel 60 der *Fa. Merck* mit der Korngröße 0,063 – 0,200 mm für drucklose Chromatographie und Kieselgel 60 der Korngröße 0,04 – 0,063 mm für Flash-Chromatographie zum Einsatz.

Als Elutionsmittel dienten Heptan-Diethylether-Mischungen, Heptan-Chloroform-Mischungen und Petroläther-Essigsäureethylester-Mischungen, wobei die Polarität diskontinuierlich erhöht wurde.

Zirkulare Chromatographie

Für die zirkulare Entwicklung von präparativen Platten wurde das *Chromatotron*-Gerät der Firma *Harrison Research* verwendet. Die zu trennenden Substanzen wurden auf eine konzentrische Platte um den Mittelpunkt aufgetragen. Das Elutionsmittel wurde von der Plattenmitte zugeführt und die Platte nach außen entwickelt.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit einem *CHNS – 932* der Firma *LECO-Corporation*, St. Joseph, Michigan, USA durchgeführt.

Vorbehandlung der eingesetzten Lösungsmittel

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden nach den in der Literatur⁴⁷ angegebenen Vorschriften getrocknet und frisch destilliert.

Kommerziell erworbene Materialien

Allylalkohol (<i>Aldrich</i>)	Hexadecylbromid (<i>Aldrich</i>)
Aluminiumchlorid (<i>Aldrich</i>)	N-Hydroxysuccinimid (<i>Aldrich</i>)
Ammoniumchlorid (<i>Aldrich</i>)	Kaliumcyanid (<i>MERCK-Schuchardt</i>)
Anisaldehyd (<i>Aldrich</i>)	Kalium-tert.butylat (<i>Aldrich</i>)
Azodicarbonsäurediethylester (<i>Aldrich</i>)	Lithiumaluminiumhydrid (<i>MERCK</i>)
9-BBN (<i>Aldrich</i>)	Lithiumbromid (<i>Fluka</i>)
Benzaldehyd (<i>Aldrich</i>)	Malonsäuredimethylester (<i>Fluka</i>)
Benzylalkohol (<i>Aldrich</i>)	D-Mannose (<i>Fluka</i>)
Benzylamin (<i>Aldrich</i>)	p-Methoxybenzylchlorid (<i>Aldrich</i>)
Benzylbromid (<i>Aldrich</i>)	Mercaptopropansäure (<i>Aldrich</i>)
Benzylchlorid (<i>Aldrich</i>)	Methansulfonsäurechlorid (<i>Fluka</i>)
Benzyltributylammoniumchlorid (<i>Aldrich</i>)	1-O-Methyl-D-galactopyranosid (<i>Aldrich</i>)
Boran-THF-Komplex (<i>Aldrich</i>)	1-O-Methyl-D-glucopyranosid (<i>Aldrich</i>)
Bortrifluorid-THF-Komplex (<i>Aldrich</i>)	3-O-Methyl-D-glucopyranose (<i>Aldrich</i>)
2-Bromessigsäure (<i>Fluka</i>)	1-O-Methyl-D-mannopyranosid (<i>Aldrich</i>)
2-Bromethanol (<i>Fluka</i>)	Natriumazid (<i>Aldrich</i>)
Cer(IV)ammoniumnitrat (<i>Aldrich</i>)	Natriumhydrid (<i>MERCK-Schuchardt</i>)
Chlorameisensäuremethylester (<i>Fluka</i>)	Pentaacetyl-D-galactose (<i>Aldrich</i>)
8-Chlor-3,6-dioxa-octanol (<i>Fluka</i>)	Pentaacetyl-D-glucose (<i>Aldrich</i>)
5-Chlor-3-oxa-pentanol (<i>Fluka</i>)	Pentaacetyl-D-mannose (<i>Aldrich</i>)
Cysteaminhydrochlorid (<i>Aldrich</i>)	Pentaerythritol (<i>Aldrich</i>)
2-Desoxy-D-glucose (<i>Aldrich</i>)	Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex (<i>Fluka</i>)
Dibenzylamin (<i>Aldrich</i>)	Tetrabutylammoniumbromid (<i>Aldrich</i>)
Dicyclohexylcarbodiimid (<i>Aldrich</i>)	Tetrabutylammoniumiodid (<i>MERCK</i>)
Dihydropyran (<i>Aldrich</i>)	Tetradecylbromid (<i>Aldrich</i>)
Diisobutylaluminiumhydrid (<i>Fluka</i>)	Triethylamin (<i>Fluka</i>)
Dimethylaminopyridin (<i>Aldrich</i>)	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (<i>Lancaster</i>)
Disiamylboran (<i>Aldrich</i>)	Triphenylphosphin (<i>Aldrich</i>)
D-Galactose (<i>Fluka</i>)	Wasserstoffperoxid (<i>MERCK-Schuchardt</i>)
D-Glucose (<i>Fluka</i>)	
Hexadecylamin (<i>Aldrich</i>)	

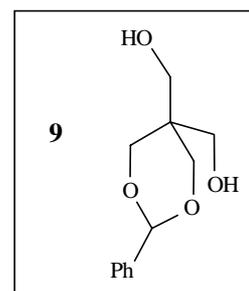
4.2 Synthese der Verbindungen

4.2.1 Synthese von Ausgangsverbindungen

Benzyliden-pentaerythritol (9)

9 wurde aus Pentaerythritol (**1**) und Benzaldehyd nach einer Vorschrift von *Issidorides et al.*⁴⁶ hergestellt.

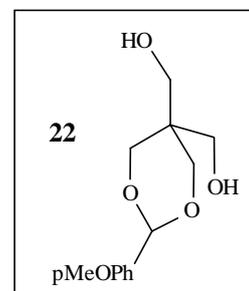
Summenformel:	$C_{12}H_{16}O_4$		
Molare Masse:	224,25 g/mol		
Fp:	134-135°C (Lit.:132-134°C)		
Massenspektrum:	M+Na		
Ausbeute:	56%		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 64,27	H 7,19
	gef.:	C 64,23	H 7,26



p-Methoxybenzyliden-pentaerythritol (22)

22 wurde nach einer Vorschrift von *Aquilera et al.*¹³⁷ aus **1** und Anisaldehyd hergestellt.

Summenformel:	$C_{13}H_{18}O_5$		
Molare Masse:	254,28 g/mol		
Fp:	164°C (Lit.:163-164°C)		
Massenspektrum:	M+Na, M-H		
Ausbeute:	54%		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 61,41	H 7,13
	gef.:	C 61,35	H 7,19



2-Bromessigsäuredibenzylamid (2)

2 wurde aus 2-Bromessigsäure und Dibenzylamin nach einer Vorschrift von *Aoyagi et al.*¹³⁸ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

3-Sulfanylpropansäurebenzylester (3)

3 wurde nach einer Vorschrift von *Bowie et al.*¹³⁹ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

Darstellung der Malonsäurederivate

2-Tetradecyl-malonsäuredimethylester (78-A)

47-A wurde aus Malonsäuredimethylester und Tetradecylbromid nach einer Vorschrift von *Morgan et al.*¹⁴⁰ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur¹⁴¹.

2-Hexadecyl-malonsäuredimethylester (78-B)

78-B wurde aus Malonsäuredimethylester und Hexadecylbromid nach einer Vorschrift von *Morgan et al.*¹⁴⁰ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur¹⁴¹.

2,2-Ditetradecyl-malonsäuredimethylester (7-A)

7-A wurde aus 2-Tetradecyl-malonsäuredimethylester und Tetradecylbromid nach einer Vorschrift von *Morgan et al.*¹⁴⁰ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur¹⁴¹.

2,2-Dihexadecyl-malonsäuredimethylester (7-B)

7-B wurde aus 2-Hexadecyl-malonsäuredimethylester (**78-B**) und Hexadecylbromid nach einer Vorschrift von *Morgan et al.*¹⁴⁰ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur¹⁴¹.

2-Tetradecyl-hexadecansäure (6-A)

6-A wurde aus 2,2-Ditetradecyl-malonsäuredimethylester (**7-A**) durch Verseifung und Decarboxylierung nach einer Vorschrift von *Morgan et al.*¹⁴⁰ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur¹⁴¹.

2-Tetradecyl-hexadecanol (6-B)

6-B wurde aus **6-A** durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur¹⁴¹.

Darstellung der verwendeten Spacer

2-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethan (8-A)

8-A wurde aus 2-Bromethanol und DHP nach einer Vorschrift von *Parham et al.*¹⁴² hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

5-Chlor-3-oxa-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)pentan (8-B)

8-B wurde aus 5-Chlor-3-oxa-pentanol und DHP nach einer Vorschrift von *Dietrich et al.*¹⁴³ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

8-Chlor-3,6-dioxa-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)octan (8-C)

8-C wurde aus 8-Chlor-3,6-dioxa-octanol und DHP nach einer Vorschrift von *Czech et al.*¹⁴⁴ hergestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

1-Chlor-7-phenyl-3,6-dioxa-heptan (8-D)

8-D wurde aus Benzylbromid und 5-Chlor-3-oxa-pentanol nach einem Patent der *Troponwerke Köln*¹⁴⁵ hergestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

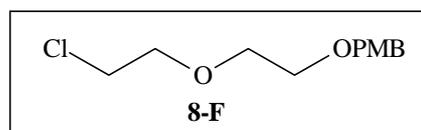
1-Chlor-10-phenyl-3,6,9-trioxa-decan (8-E)

8-E wurde aus Benzylbromid und 8-Chlor-3,6-dioxa-octanol nach einer Vorschrift von *Coudert et al.*¹⁴⁶ hergestellt. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

1-Chlor-7-p-methoxyphenyl-3,6-dioxa-heptan (8-F)

0,1 mol 5-Chlor-3-oxa-pentanol und 0,1 mol Benzylbromid wurden in THF gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 0,1 mol Kalium-tert.butylat versetzt. Es wurde 24 h gerührt, der Niederschlag abfiltriert und der eingeeengte, ölige Rückstand durch Flash-Chromatographie mit einem Petroläther/Diethylether-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

Summenformel:	C ₁₂ H ₁₇ ClO ₃
Molare Masse:	244,72 g/mol
Massenspektrum:	M+Na
Ausbeute:	74 %
R _f (LM 4):	0,65



1-Chlor-10-p-methoxyphenyl-3,6,9-trioxa-decan (8-G)

8-G wurde nach der Vorschrift von **8-F** unter Verwendung von 8-Chlor-3,6-dioxa-octanol hergestellt.

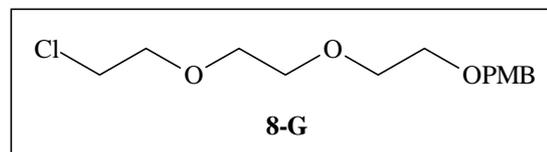
Summenformel: $C_{14}H_{21}ClO_4$

Molare Masse: 288,77 g/mol

Massenspektrum: MS+

Ausbeute: 68%

R_f (LM 4): 0,57

**4.2.2 Alkylierungsvorschriften zur Darstellung lipophiler Derivate****O-Hexadecyl-benzyliden-pentaerythritol (10)**

Die Mono-O-alkylierung von 0,1 mol **9** in 200 ml THF erfolgte mit 0,12 mol Hexadecylbromid unter Verwendung von 0,12 mol Kalium-tert.butylat und katalytischen Mengen an Tetrabutylammoniumiodid. Der Ansatz wurde 16 h unter Rückfluß und Argonatmosphäre erhitzt und dabei dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Reaktionsende wurde das Lösungsmittel entfernt, der Reaktionsansatz in Diethylether aufgenommen, mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Die Reinigung des Produktgemisches erfolgte säulenchromatographisch mit einem Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität. Dabei eluierte zuerst bei der Reaktion entstandener Dihexadecylether und nicht umgesetztes Hexadecylbromid, bis schließlich **10** von entstandenem Hexadecylalkohol abgetrennt werden konnte. Man erhielt eine weiße, wachsartige Substanz.

Summenformel: $C_{28}H_{48}O_4$

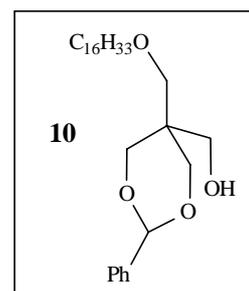
Molare Masse: 448,68 g/mol

Fp: 48°C

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,61

Ausbeute: 58 %

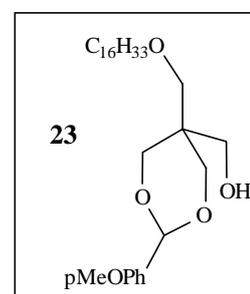


Elementaranalyse:	theoret.:	C 74,96	H 10,78
	gef.:	C 74,82	H 10,88
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	$\delta =$	0.84-0.87 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.22-1.28 (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), 1.54-1.58 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2.83 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3.49 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}-$), 3.48-3.51 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.71-3.74 (d, 2H, $J_{\text{eq,ax}}=11.9$ Hz, $-\text{CCH}_2\text{OCH}-$), 3.90 (d, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OH}$), 4.13-4.16 (d, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OCH}-$), 5.41 (s, 1H, $-\text{CH}-$), 7.32-7.47 (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)	

O-Hexadecyl-O'-p-methoxybenzyliden-pentaerythritol (23)

23 wurde analog **10** aus **22** hergestellt.

Summenformel:	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_5$
Molare Masse:	478,70 g/mol
Fp:	55-57°C
Massenspektrum:	M+Na
R_f (LM 2):	0,59
Ausbeute:	56%



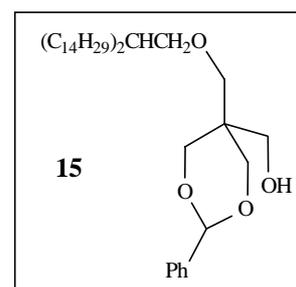
Elementaranalyse:	theoret.:	C 72,76	H 10,53
	gef.:	C 72,73	H 10,59

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	$\delta =$	0.84-0.88 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.24-1.28 (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), 1.54-1.58 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2.81 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3.25 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}-$), 3.35-3.38 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.38-3.50 (d, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OCH}-$), 3.72-3.74 (d, 2H, $J_{\text{eq,ax}}=11.8$ Hz, $-\text{CCH}_2\text{OCH}-$), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.11-4.13 (d, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OH}$), 5.36 (s, 1H, $-\text{CH}-$), 6.85-6.89 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.38-7.40 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$)	
---------------------------------------	------------	--	--

O-Benzyliden-O'-2-(tetradecyl)hexadecyl-pentaerythritol (15)

15 wurde analog **10** aus **9** und dem Mesylat bzw. Bromid des 2-Tetradecyl-hexadecanols, welches nach Literatur¹⁴¹ durch Reduktion der 2-Tetradecyl-hexadecansäure erhalten wurde, hergestellt.

Summenformel:	$\text{C}_{42}\text{H}_{76}\text{O}_4$
Molare Masse:	645,05 g/mol
Massenspektrum:	2M+Na
Ausbeute:	38 %
R_f (LM 4):	0,47



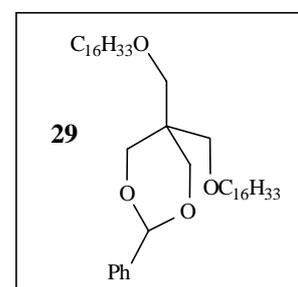
Elementaranalyse:	theoret.:	C 78,21	H 11,88
	gef.:	C 78,25	H 12,01

Benzyliden-di-O,O'-hexadecyl-pentaerythritol (**29**)

Die Bis-O-alkylierung von Benzyliden-pentaerythritol (**9**) erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von *Issidorides et al.*⁴⁵. Dazu wurden 0,1 mol **9** in 500 ml trockenem DMSO gelöst und bei Raumtemperatur 0,22 mol Natriumhydrid zu dem Reaktionsansatz gegeben. Nach 1 h wurde für 2 h auf 60 °C erhitzt bis die Bildung des Bisnatriumalkoholates Abgeschlossen war. Anschließend wurden in Gegenwart von katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumiodid 0,4 mol Hexadecylbromid zum Reaktionsansatz getropft. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 8 h abgeschlossen.

Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie gereinigt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

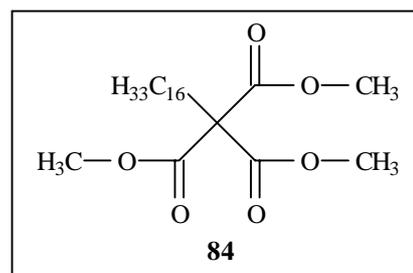
Summenformel:	$C_{44}H_{80}O_4$		
Molare Masse:	673,10 g/mol		
Massenspektrum:	M+Na		
R_f (LM 4):	0,78		
Ausbeute:	68%		
Fp:	60°C		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 78,51	H 11,98
	gef.:	C 78,44	H 12,11



2-Hexadecyl-2-methoxycarbonylpropan-1,3-dicarbonsäuredimethylester (**84**)

84 wurde durch C-Alkylierung von **54-A** mit Chlorameisensäuremethylester hergestellt. 0,1 mol des Natriumsalzes von **54-A** wurden durch 24 h Rühren mit 0,12 mol Natriumhydrid in 250 ml THF erhalten. Die eigentliche Alkylierung erfolgte durch Zugabe von 0,15 mol Chlorameisensäuremethylester. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 4h beendet. Die Reinigung von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten erfolgte mittels Säulenchromatographie mit einem Petroläther/Chloroform-Gradienten steigender Polarität.

Summenformel:	$C_{23}H_{42}O_6$		
Molare Masse:	414,58 g/mol		
Massenspektrum:	M+H, 2xM+Na		
R_f (LM 2):	0,31		
Ausbeute:	76%		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 66,63	H 10,21
	gef.:	C 66,54	H 10,34

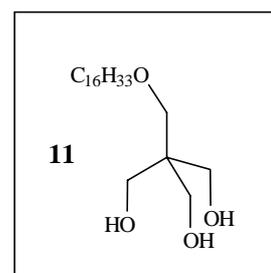


4.2.3 Arbeitsvorschriften zur Darstellung von partiell funktionalisierten Pentaerythritolderivaten

O-Hexadecyl-pentaerythritol (11)

Zur Entfernung der Benzylidenschutzgruppe wurden 0,1 mol **10** in 500 ml Ethanol gelöst und mit 50 ml konz. Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt und noch warm mit Natronlauge neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand mit Heptan/Ether 90:10 umkristallisiert. Dabei bildete sich ein weißer Feststoff, der abgesaugt und über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.

Summenformel:	$C_{21}H_{44}O_4$		
Molare Masse:	360,57 g/mol		
Fp:	71°C		
R_f (LM 3):	0,68		
Massenspektrum:	M+Na		
Ausbeute:	78%		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 69,95	H 12,30
	gef.:	C 69,83	H 12,38



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84\text{-}0.86$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$), $1.23\text{-}1.26$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.50\text{-}1.55$ (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2.53 (s, 3H, $-\text{OH}$), $3.38\text{-}3.42$ (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.45 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}-$), 3.69 (s, 6H, $-\text{CH}_2\text{OH}$)

Di-O,O'-hexadecyl-pentaerythritol (30)

0,1 mol **29** wurden analog **10** in 500 ml Ethanol gelöst und mit 50 ml konz. Salzsäure 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Lösung wurde mit Natronlauge neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand mit Heptan umkristallisiert. Dabei bildete sich ein weißer, plättchenförmiger Feststoff, der abgesaugt und über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.

Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur⁴⁴ überein.

Summenformel: $C_{37}H_{76}O_4$

Molare Masse: 585,00 g/mol

Massenspektrum: M+Na

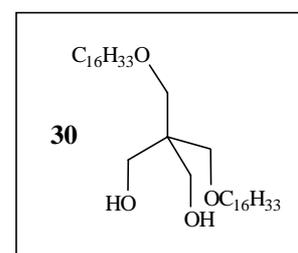
R_f (LM 2): 0,48

Ausbeute: 80%

Fp: 69°C

Elementaranalyse: theoret.: C 76,03 % H 13,01 %

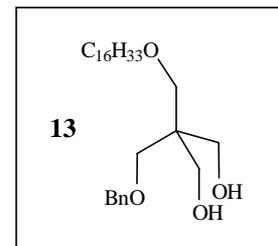
gef.: C 75,99 % H 13,05 %

**O-Benzyl-O'-hexadecyl-pentaerythritol (13)**

Zur Reduktion von **10** wurden 0,1 mol Aluminiumchlorid in einem Rundkolben auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 100 ml Diethylether zugetropft. Die Suspension wurde 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden 0,024 mol Lithiumaluminiumhydrid zu dem Reaktionsansatz gegeben und weitere 30 min gerührt. Schließlich wurden über einen Zeitraum von 15 min 0,05 mol von **10**, gelöst in Diethylether, zugetropft und weitere 60 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 0,12 mol festes Natriumcarbonat zugegeben und 60 min gerührt. Anschließend wurden 50 ml einer 15 %-igen Kaliumhydroxidlösung zugegeben und weitere 15 min gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wurde eine vollständige Phasentrennung erreicht.

Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

Summenformel:	$C_{28}H_{50}O_4$	
Molare Masse:	450,69 g/mol	
Massenspektrum:	M+Na	
Ausbeute:	28%	
R_f (LM 2):	0,26	
Elementaranalyse:	theoret.:	C 74,62 H 11,18
	gef.:	C 74,58 H 11,29

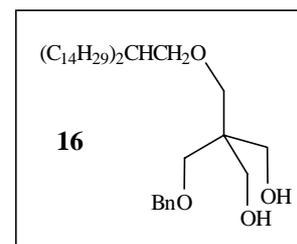


1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.84-0.87$ (t, 3H, $-CH_3$), $1.23-1.28$ (s, 26H, $-CH_2-$), $1.50-1.56$ (m, 2H, $-OCH_2CH_2-$), 2.64 (t, 2H, $-OH$), $3.36-3.40$ (t, 2H, $-OCH_2CH_2-$), 3.49 (s, 2H, $-CCH_2O-$), 3.53 (s, 2H, $-CCH_2OBn$), 3.64 (d, 2H, $HOCH_2C-$), 3.66 (d, 2H, $HOCH_2C-$), 4.49 (s, 2H, $-OCH_2C_6H_5$), $7.27-7.33$ (m, 5H, $-C_6H_5$)

O-Benzyl-O'-2-(tetradecyl)hexadecyl-pentaerythritol (16)

16 wurde nach den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei **13** aus **15** hergestellt.

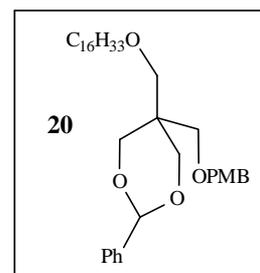
Summenformel:	$C_{42}H_{78}O_4$	
Molare Masse:	647,07 g/mol	
R_f (LM 2):	0,34	
Massenspektrum:	M+H	
Ausbeute:	26%	
Elementaranalyse:	theoret.:	C 77,96 H 12,15
	gef.:	C 77,91 H 12,23



Benzyliden-O-p-methoxybenzyl-O'-hexadecyl-pentaerythritol (20)

Zur Einführung der p-Methoxybenzylschutzgruppe wurden 0,01 mol **10** in 250 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,012 mol Kalium-tert.butylat versetzt. Nach Zugabe von 0,015 mol p-Methoxybenzylchlorid wurde langsam zur Siedehitze erwärmt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 2 h abgeschlossen. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von Wasser und Chloroform. Die organische Phase wurde abgetrennt, mehrmals mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

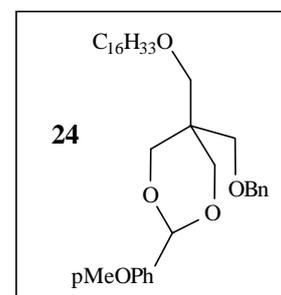
Summenformel:	$C_{36}H_{56}O_5$	
Molare Masse:	568,83 g/mol	
Massenspektrum:	M+Na	
R_f (LM 2):	0,82	
Ausbeute:	76%	
Elementaranalyse:	theoret.:	C 76,02 H 9,92
	gef.:	C 75,97 H 9,98



Anisyliden-O-benzyl-O'-hexadecyl-pentaerythritol (24)

Zur Einführung der Benzylschutzgruppe wurden 0,01 mol **23** in 250 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,012 mol Kalium-tert.butylat versetzt. Nach Zugabe von 0,015 mol Benzylbromid wurde langsam zur Siedehitze erwärmt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 2 h abgeschlossen. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von Wasser und Chloroform. Die organische Phase wurde abgetrennt, mehrmals mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Summenformel:	$C_{36}H_{56}O_5$	
Molare Masse:	568,83 g/mol	
Massenspektrum:	M+Na	
R_f (LM 2):	0,81	
Ausbeute:	78%	
Elementaranalyse:	theoret.:	C 76,02 H 9,92
	gef.:	C 75,95 H 9,99



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.86-0.89$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$), $1.25-1.26$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.52-1.55$ (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.26 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}-$), $3.33-3.36$ (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.79 (d, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), $3.86-3.89$ (d, 2H, $J_{\text{eq,ax}}=11.7$ Hz, $-\text{CCH}_2\text{OCH}-$), $4.10-4.13$ (d, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OCH}-$), 4.58 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.38 (s, 1H, $-\text{CH}-$), $6.86-6.89$ (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), $7.26-7.28$ (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), $7.34-7.37$ (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$)

O-Benzyl-O'-p-methoxybenzyl-O''-hexadecyl-pentaerythritol (25)

wurde nach zwei verschiedenen Methoden hergestellt.

Variante A:

0,01 mol **20** wurden in 250 ml abs. Diethylether gelöst und mit 10 Äquivalenten einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in THF unter Argonatmosphäre versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Variante B:

Dabei werden 0,01 mol **24** in 250 ml THF gelöst und unter Argonatmosphäre mit 0,015 mol Boran-THF-Komplexlösung in Gegenwart von katalytischen Mengen Aluminiumchlorid versetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 8 h abgeschlossen. Die Aufarbeitung erfolgte durch vorsichtige Zugabe von Wasser und Chloroform. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Summenformel: $C_{36}H_{58}O_5$

Molare Masse: 570,84 g/mol

Massenspektrum: M+Na

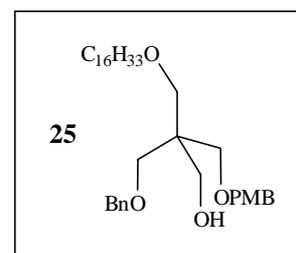
R_f (LM 2): 0,69

Ausbeute: Var.A:<10%; Var.B: 53%

Elementaranalyse: theoret.: C 75,75 H 10,24

gef.: C 75,63 H 10,12

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.84-0.88$ (t, 3H, $-CH_3$), $1.22-1.29$ (s, 26H, $-CH_2-$), $1.48-1.53$ (m, 2H, $-OCH_2CH_2-$), 2.94 (t, 1H, $-CH_2OH$), 3.33 (t, 2H, $-OCH_2CH_2-$), 3.46 (s, 2H, $-OCH_2C-$), 3.49 (s, 2H, $-CCH_2OCH_2C_6H_5$), 3.51 (s, 2H, $-CCH_2OCH_2C_6H_4OCH_3$), $3.71-3.73$ (d, 2H, $-CCH_2OH$), 3.78 (s, 3H, $-OCH_3$), 4.40 (s, 2H, $-OCH_2C_6H_5$), 4.47 (s, 2H, $-OCH_2C_6H_4OCH_3$), $6.83-6.85$ (m, 2H, $-C_6H_4OCH_3$), $7.17-7.20$ (m, 2H, $-C_6H_4OCH_3$), $7.23-7.33$ (m, 5H, $-C_6H_5$)



4.2.4 Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Thiolderivaten

Die Di- und Trithiolderivate **55** und **62** wurden nach einer abgewandelten Vorschrift von *Mitsunobu*⁷⁸ hergestellt. Dazu wurden 0,01 mol der entsprechenden Alkohole **11** bzw. 2-Hexadecylpropan-1,3-diol und 0,1 mol Triphenylphosphin in 250 ml THF aufgenommen und unter Argonatmosphäre mit 0,1 mol Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) versetzt. Nach 1 h Rühren wurden zum Reaktionsansatz 0,05 mol Thioessigsäure zugetropft. Der Ansatz wurde 24 h gerührt, eingengt, mit 500 ml Chloroform/Methanol 4:1 aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde zwecks Entfernung des Triphenylphosphinoxids aus Ethanol umkristallisiert. Die Thioacetate **41** bzw. **60** wurden säulenchromatographisch mit einem Petroläther/Diethylether-Gradienten steigender Polarität gereinigt. Die Freisetzung der Thiole erfolgte durch Verseifung mit ethanolischer Natriumcarbonatlösung unter Argonatmosphäre.

2-Aceththiamethyl-2-hexadecyloxymethylpropan-1,3-dithia-diacetat (**41**)

Summenformel: $C_{27}H_{50}O_4S_3$

Molare Masse: 534,88 g/mol

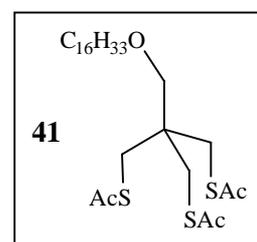
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 63%

R_f (LM 3): 0,89

Elementaranalyse: theoret.: C 60,63 H 9,42 S 17,98

gef.: C 60,48 H 9,27 S 17,84



2-Hexadecyl-1,3-propandithiaacetat (**60**)

Summenformel: $C_{23}H_{44}O_2S_2$

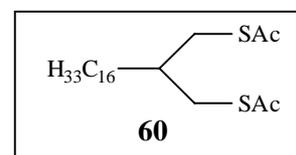
Molare Masse: 416,73 g/mol

Ausbeute: 68%

R_f (LM 3): 0,92

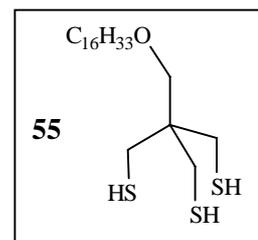
Elementaranalyse: theoret.: C 66,29 H 10,64 S 15,39

gef.: C 66,43 H 10,47 S 15,21

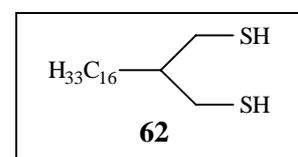


2-Hexadecyloxymethyl-2-sulfanylmethyl-propan-1,3-dithiol (55)

Summenformel:	$C_{21}H_{44}OS_3$			
Molare Masse:	408,75 g/mol			
Massenspektrum:	M-H			
Ausbeute:	14%			
R_f (LM 3):	0,74			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 61,71	H 10,85	S 23,53
	gef.:	C 61,59	H 11,02	S 23,34

**2-Hexadecyl-1,3-propandithiol (62)**

Summenformel:	$C_{19}H_{40}S_2$			
Molare Masse:	332,65 g/mol			
Ausbeute:	18%			
R_f (LM 3):	0,76			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 68,60	H 12,12	S 19,28
	gef.:	C 68,53	H 12,27	S 19,37



4.2.5 Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Aminoderivaten

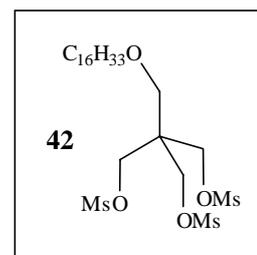
Tri-O,O',O''-methansulfonyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol (42)

Zur Darstellung von **42** wurden 0,01 mol **11** in 250 ml THF gelöst und mit 0,035 mol 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) versetzt. Zu dem Produktgemisch wurden bei 0°C unter Argonatmosphäre 0,05 mol Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 50 ml THF, über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 3 h abgeschlossen.

Zur Aufarbeitung wurde das Produktgemisch vorsichtig mit Wasser aufgenommen und mit 500 ml Chloroform versetzt. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde mit einem Heptan/Diethylether-Gemisch 8:2 umkristallisiert, abgesaugt und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Summenformel:	$C_{24}H_{50}O_{10}S_3$
Molare Masse:	594,85 g/mol
Massenspektrum:	M+Na

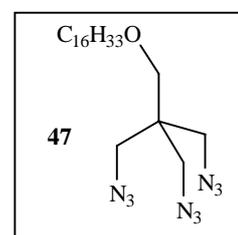
R _f (LM 2):	0,42			
Ausbeute:	87%			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 48,46	H 8,47	S 16,17
	gef.:	C 47,78	H 8,14	S 16,92



1-Azido-2,2-bis(azidomethyl)-4-oxa-icosan (**47**)

Zur Darstellung von **47** wurden 0,01 mol **42** in 250 ml DMF gelöst und mit 0,05 mol fein gepulvertem Natriumazid versetzt. Die Suspension wurde unter Rühren auf 90°C erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 8 h abgeschlossen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen und mit 500 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Auf das vollständige Entfernen des Lösungsmittels wurde aus den bereits in Kapitel 2.3.1.1.3 beschriebenen Gründen der erhöhten Explosionsgefahr verzichtet.

Summenformel:	C ₂₁ H ₄₁ N ₉ O			
Molare Masse:	435,61 g/mol			
Ausbeute:	73%			
R _f (LM 2):	0,87			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 57,90	H 9,49	N 28,94
	gef.:	C 57,78	H 9,57	N 28,76

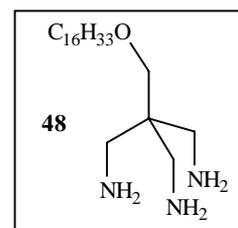


2-Aminomethyl-2-hexadecyloxymethyl-propan-1,3-diamin (**48**)

Zur Darstellung von **48** wurden 0,01 mol **47** in 100 ml THF aufgenommen und mit 10 g Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Entwicklung von Stickstoff zu beobachten ist. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden 4 ml Wasser zugetropft und weitere 24 h gerührt.

Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde mit Wasser verdünnt und mit 250 ml eines Chloroform/Methanol Gradienten 8:2 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

Summenformel:	$C_{21}H_{47}N_3O$			
Molare Masse:	357,62 g/mol			
Massenspektrum:	M+Na			
Ausbeute:	54%			
R_f (LM 3):	0,12			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 70,53	H 13,25	N 11,75
	gef.:	C 70,39	H 13,43	N 11,63



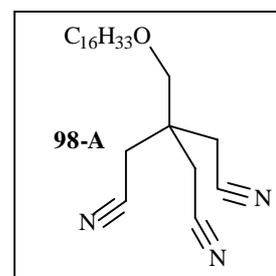
2-Cyanomethyl-2-hexadecyloxymethyl-pentan-1,5-dinitril (98-A)

98-A wurde nach einer abgewandelten Vorschrift von *Ruhoff et al.*⁷¹ hergestellt.

Dabei wurden 0,01 mol **42** in 200 ml Ethanol gelöst und mit 0,035 mol Kaliumcyanid versetzt. Die Suspension wurde 12 h bei kräftigem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden weitere 0,035 mol Kaliumcyanid zum Reaktionsansatz gegeben und erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach einer gesamten Reaktionszeit von 24 h abgeschlossen.

Die Aufarbeitung erfolgte nach Abkühlen und Zugabe einer schwach alkalischen, wässrigen Lösung (pH=8) durch mehrmaliges Ausschütteln mit Diethylether. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die noch Kaliumcyanid-haltige wässrige Phase wurde mit Wasserstoffperoxid versetzt und entsorgt.

Summenformel:	$C_{24}H_{41}N_3O$			
Molare Masse:	387,60 g/mol			
Ausbeute:	72%			
R_f (LM 2):	0,84			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 74,37	H 10,66	N 10,84
	gef.:	C 74,21	H 10,83	N 10,78

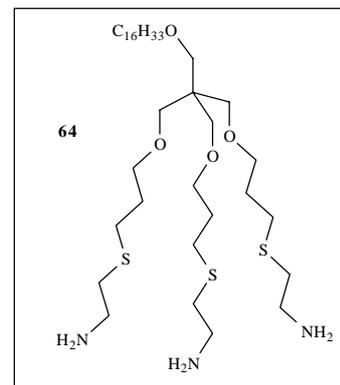


9-(8'-Amino-2'-oxa-6'-thia-octyl)- 9-hexadecyloxymethyl-7,11-dioxa-3,15-dithia-heptadecan-1,17-diamin (64)

Zur Darstellung von **64** wurden nach einer abgewandelten Vorschrift von *Lindhorst et al.*²⁵ 0,01 mol **63** in 50 ml Chloroform gelöst. Unter Argonatmosphäre wurden 0,1 mol Cysteaminhydrochlorid gelöst in 10 ml Methanol zum Reaktionsansatz gegeben, der einer UV-Strahlung von 254 nm ausgesetzt wurde. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 6 h abgeschlossen, nachdem kein weiterer Stoffumsatz festgestellt werden konnte. Das Produktgemisch aus nicht umgesetzten

Ausgangsstoffen, Mono-, Bis- und Zielverbindung wurde säulenchromatographisch mit einem Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität getrennt.

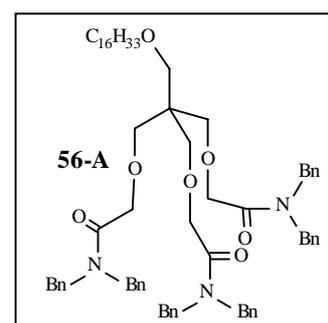
Summenformel:	$C_{36}H_{77}N_3O_4S_3$
Molare Masse:	712,21 g/mol
Massenspektrum:	M+H, M+K
Ausbeute:	24%
R_f (LM 3):	0,18
Elementaranalyse.:	theoret.: C 60,71 H 10,89 N 5,90 S 13,51
	gef.: C 60,58 H 10,98 N 5,83 S 13,64



5-Hexadecyloxymethyl-5-[2-oxa-3-(N,N-dibenzylcarbamoyl)propyl]-3,7-dioxa-nonan-1,9-di-N',N',N'',N''-tetrabenzylamid (56-A)

Es wurden 0,01 mol **11** in 250 ml THF gelöst und mit 0,035 mol Natriumhydrid versetzt. Der Ansatz wurde 6 h unter Argonatmosphäre bis zur vollständigen Ausbildung des Alkoholates gerührt. Anschließend wurden 0,05 mol 2-Bromessigsäuredibenzylamid zum Reaktionsansatz gegeben und unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 6 h abgeschlossen. Zur Aufarbeitung wurde mit 20 ml Methanol hydrolysiert und das Gemisch mit 500 ml Wasser und Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Petroläther/Chloroform-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

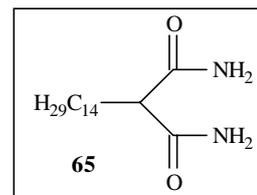
Summenformel:	$C_{69}H_{89}N_3O_7$
Molare Masse:	1072,46 g/mol
Ausbeute:	72%
R_f (LM 3):	0,82
Elementaranalyse:	theoret.: C 77,27 H 8,36 N 3,92
	gef.: C 77,12 H 8,47 N 4,01



2-Tetradecyl-malonsäurediamid (65)

Es wurden 0,01 mol 2-Tetradecyl-malonsäuredimethylester in 100 ml Methanol gelöst und mit 5 ml 5%-iger Natriummethanolatlösung versetzt. Nach 2 h Ammoniak-Gaseinleitung fiel ein weißer Stoff aus. Dieser wurde abgesaugt und mit Methanol, 1%-iger Essigsäure und schließlich Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert.

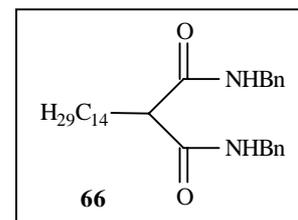
Summenformel:	$C_{17}H_{34}N_2O_2$			
Molare Masse:	298,46 g/mol			
Massenspektrum	M-H			
Fp:	105°C			
Ausbeute:	60%			
R_f (LM 4):	0,84			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 68,41	H 11,48	N 9,39
	gef.:	C 68,35	H 11,61	N 9,27



2-Tetradecyl-malonsäure-N,N'-dibenzylamid (66)

0,01 mol **78-A** wurden mit 20 ml Benzylamin versetzt und in Gegenwart von katalytischen Mengen Ammoniumchlorid unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 4 h abgeschlossen. Der Reaktionsansatz wurde mit Wasser und Chloroform verdünnt und die organische Phase mehrmals mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

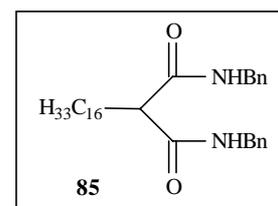
Summenformel:	$C_{31}H_{46}N_2O_2$			
Molare Masse:	478,71 g/mol			
Massenspektrum:	M+Na			
Ausbeute:	78%			
R_f (LM 2):	0,29			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 77,78	H 9,69	N 5,85
	gef.:	C 77,64	H 9,81	N 5,73



2-Hexadecyl-malonsäure-N,N'-dibenzylamid (85)

85 wurde analog Vorschrift **66** unter Verwendung von **78-B** hergestellt.

Summenformel:	$C_{33}H_{50}N_2O_2$			
Molare Masse:	506,76 g/mol			
Massenspektrum:	M-H			
Ausbeute:	74%			
R_f (LM 2):	0,31			
Elementaranalyse:	theoret.:	C 78,21	H 9,94	N 5,53
	gef.:	C 78,11	H 9,99	N 5,43



2,2-Dihexadecyl-malonsäure-N,N'-dibenzylamid (61)

61 wurde analog Vorschrift **66** unter Verwendung der Verbindung **7-B** hergestellt.

Summenformel: $C_{49}H_{82}N_2O_2$

Molare Masse: 731,19 g/mol

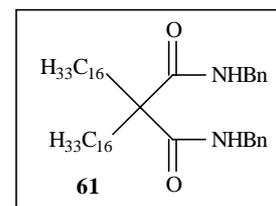
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 66%

R_f(LM 2): 0,58

Elementaranalyse: theoret.: C 80,49 H 11,30 N 3,83

gef.: C 80,35 H 11,51 N 3,92

**2-(N-Benzylcarbamoyl)-2-hexadecyl-propan-1,3-dicarbonsäure-N,N-dibenzylamid (86-B)**

86 wurde analog Vorschrift **66** unter Verwendung von **84** hergestellt.

Summenformel: $C_{41}H_{57}N_3O_3$

Molare Masse: 639,91 g/mol

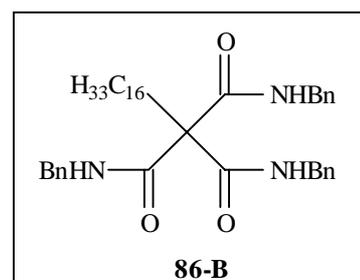
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 54%

R_f(LM 2): 0,24

Elementaranalyse: theoret.: C 76,95 H 8,98 N 6,57

gef.: C 76,82 H 9,04 N 6,48

**2-Hexadecyl-propan-1,3-diamin / 95**

95 wurde analog **48** aus 2-Hexadecyl-propan-1,3-diol *via* Bismesylat und -azid hergestellt.

Summenformel: $C_{19}H_{42}N_2$

Molare Masse: 298,55 g/mol

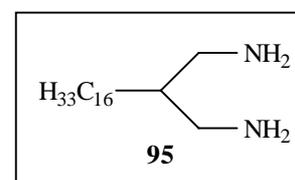
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 65%

R_f(LM 3): 0,17

Elementaranalyse: theoret.: C 76,44 H 14,18 N 9,38

gef.: C 76,32 H 14,23 N 9,42



4.2.6 Arbeitsvorschriften zur Einführung von Spacern

Darstellung von lipophilen Pentaerythritolderivaten mit Spacerfunktionen

6-Hexadecyloxymethyl-6-(2'-oxa-pent-4'-enyl)-4,8-dioxa-undeca-1,10-dien (63)

63 wurde nach einer abgewandelten Vorschrift von *Lindhorst et al.*²⁵ hergestellt. Dazu wurden 0,01 mol **11** in 50 ml Toluol gelöst und mit 0,06 mol Allylbromid versetzt. Zu dem Reaktionsansatz wurden 100 ml 40%-ige Natronlauge und 0,03 mol Tetrabutylammoniumbromid gegeben. Das Gemisch wurde 12 h heftig gerührt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von 250 ml Wasser und 200 ml Diethylether. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde einer säulenchromatographischen Reinigung mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität unterworfen.

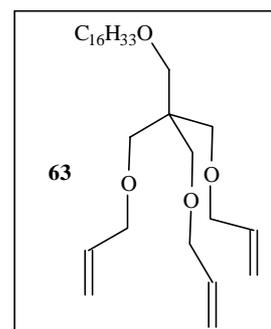
Summenformel: $C_{30}H_{56}O_4$

Molare Masse: 480,76 g/mol

Ausbeute: 83%

R_f (LM 3): 0,85

Elementaranalyse:	theoret.:	C 74,95	H 11,74
	gef.:	C 74,82	H 11,83



Arbeitsvorschriften zur Hydroborierung von Verbindung 63

2-(3'-Hydroxypropyloxymethyl)-2-hexadecyloxymethyl-4,8-dioxa-undecan-1,11-diol (69-A)

Zur Darstellung von **69** mittels Hydroborierung von **63** wurden zwei Varianten untersucht.

Variante A:

Das Alken wurde in THF gelöst und unter Argonatmosphäre gerührt. 20 ml einer 0,5 M Lösung von 9-BBN wurden innerhalb von 20 min zum Reaktionsansatz gespritzt. Die klare Lösung wurde 6 h bei 30°C gerührt, danach auf 20 °C gekühlt und nacheinander 7 ml Ethanol, 2,12 ml 6 N Natriumhydroxidlösung und 4,25 ml 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde noch 1 h bei 40°C gehalten und danach festes Kaliumcarbonat zur Sättigung der wässrigen Phase zugegeben. Die organische Phase wurde

abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde eine säulenchromatographische Reinigung mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität durchgeführt.

Variante B:

Das Alken wurde in THF gelöst und unter Argonatmosphäre gerührt. 27,7 ml einer 0,5 M Disiamylboran-Lösung wurden innerhalb von 20 min zum Reaktionsansatz gespritzt. Die klare Lösung wurde für 6 h bei 30°C gerührt und anschließend für 16 h bei Raumtemperatur belassen. Nach Abkühlen auf 20°C kamen nacheinander 1,1 ml 3 N Natriumhydroxidlösung und 0,92 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung zum Reaktionsansatz. Die Mischung wurde bei 40°C 1 h gerührt. Danach wurde die wässrige Phase durch Zugabe von Kaliumcarbonat gesättigt und die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde eine säulenchromatographische Reinigung mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität durchgeführt.

Summenformel: $C_{30}H_{62}O_7$

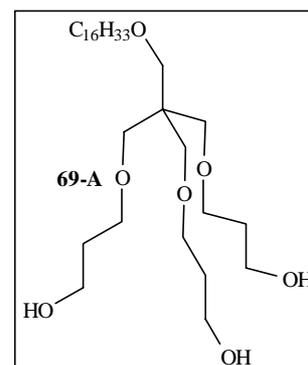
Molare Masse: 534,81 g/mol

Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: Var. B: 54%

R_f (LM 3): 0,74

Elementaranalyse:	theoret.:	C 67,37	H 11,68
	gef.:	C 67,23	H 11,77



Arbeitsvorschrift zur Einführung von THP-geschützten Ethylenglykolderivaten

Die entsprechenden Alkoholkomponenten wurden in THF gelöst und mit Kalium-tert.butylat im Molverhältnis 1:1,2 versetzt. Unter Katalyse von Tetrabutylammoniumiodid wurde das entsprechende THP-geschützte Ethylenglykolhalogenidderivat im Verhältnis 1:1,2:1,2 zum Reaktionsansatz gegeben und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Im Falle der eingesetzten Chloride wurde zwecks Überführung in die reaktiveren Bromide *in situ* eine Finkelstein-Reaktion mit Lithiumbromid durchgeführt.

Nach erfolgter Umsetzung erfolgte die Aufarbeitung durch Zugabe von Wasser und Chloroform. Die organische Phase wurde mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Petroläther/Diethylether-Gradienten steigender Polarität unter Zusatz von 1% Triethylamin gereinigt.

O,O'-Dihexadecyl-O''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-pentaerythritol (33)

33 wurde aus 30 und 8-A hergestellt.

Summenformel: $C_{44}H_{88}O_6$

Molare Masse: 713,17 g/mol

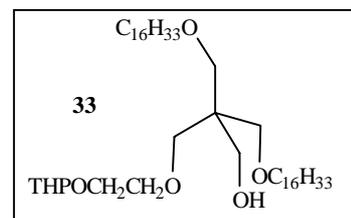
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,43

Ausbeute: 49%

Elementaranalyse: theoret.: C 74,10 H 12,44

gef.: C 73,98 H 12,51

**O,O'-Dihexadecyl-O'',O'''-di-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-pentaerythritol (32)**

32 wurde aus 30 und 8-A hergestellt.

Summenformel: $C_{51}H_{100}O_8$

Molare Masse: 841,34 g/mol

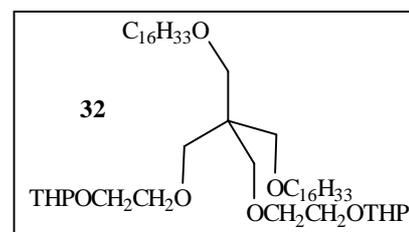
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,84

Ausbeute: 78%

Elementaranalyse: theoret.: C 72,81 H 11,98

gef.: C 72,75 H 12,08

**O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''p-methoxybenzyl-O'''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-pentaerythritol (19)**

19 wurde aus 25 und 8-A hergestellt.

Summenformel: $C_{43}H_{70}O_7$

Molare Masse: 699,02 g/mol

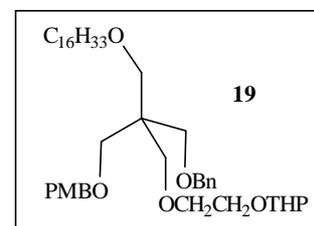
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 4): 0,73

Ausbeute: 82%

Elementaranalyse: theoret.: C 73,88 H 10,09

gef.: C 73,75 H 10,21



O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-pentaerythritol (28)

28 wurde durch oxidative Entfernung der PMB-Schutzgruppe⁵² von **19** erhalten.

Summenformel: $C_{35}H_{62}O_6$

Molare Masse: 578,87 g/mol

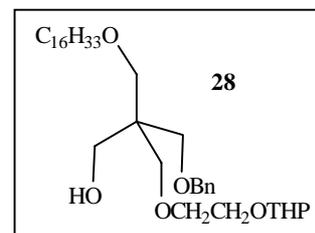
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 4): 0,46

Ausbeute: 95%

Elementaranalyse: theoret.: C 72,62 H 10,80

gef.: C 72,48 H 10,92

**O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl O'''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-(3'-oxa-pentyl)pentaerythritol (35)**

35 wurde aus **28** und **8-B** erhalten.

Summenformel: $C_{44}H_{78}O_9$

Molare Masse: 751,09 g/mol

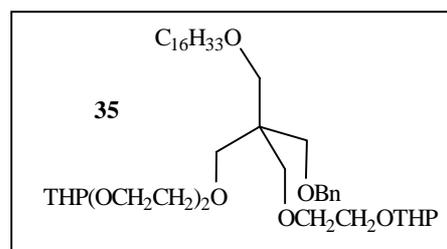
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 4): 0,86

Ausbeute: 68%

Elementaranalyse: theoret.: C 70,36 H 10,47

gef.: C 70,27 H 10,55

**O-Hexadecyl-O'-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-O''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-(3'-oxa-pentyl)pentaerythritol (36)**

36 wurde durch hydrogenolytische Entfernung der Benzylschutzgruppe von **35** erhalten.

Summenformel: $C_{37}H_{72}O_9$

Molare Masse: 660,97 g/mol

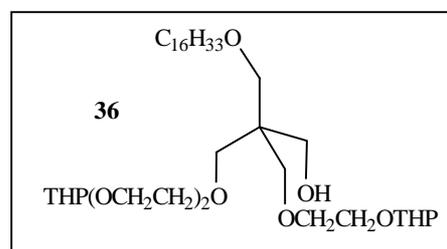
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 4): 0,63

Ausbeute: 82%

Elementaranalyse: theoret.: C 67,24 H 10,98

gef.: C 67,17 H 11,06



O-Hexadecyl-O'-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-O''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-(3',5'-dioxaoctyl)-O'''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-(3'-oxa-pentyl)-pentaerythritol (43)

43 wurde aus 36 und 8-C hergestellt.

Summenformel: $C_{48}H_{92}O_{13}$

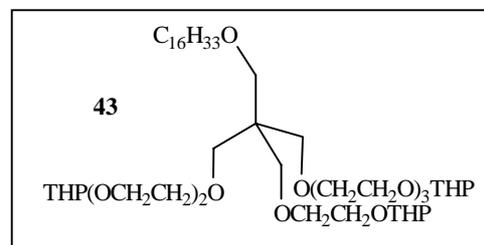
Molare Masse: 877,25 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 4): 0,93

Ausbeute: 57%

Elementaranalyse:	theoret.:	C 65,72	H 10,57
	gef.:	C 65,63	H 10,71



4.2.7 Darstellung von Zuckerderivaten als Ausgangsstoffe

Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Zuckerderivaten als Ausgangsstoffe für herkömmliche Glykosidsynthesen

Penta-O-acetylglukopyranosen

Die peracetylierten Derivate der in dieser Arbeit verwendeten Zucker wurden mit Acetanhydrid und Pyridin nach *Fischer*⁷⁹ dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

1-Brom-2,3,4,6-tetra-O-acetylglukopyranosen

Die in dieser Arbeit verwendeten Acetobrompyranosen wurden ausgehend von ihren peracetylierten Derivaten nach einer Vorschrift von *Kochetkov*⁸⁰ dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

2,3,4,6-Tetra-O-benzylglukopyranosen

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Kohlenhydratderivate wurden nach einer abgewandelten Vorschrift von *Schmidt*⁸³ hergestellt. Für die Benzilylierung wurden 0,1 mol der kommerziell erworbenen 1-O-Methylglukopyranoside in 200 ml 30%-iger Natriumhydroxidlösung und 20 ml Toluol gelöst und mit 0,5 mol Benzylchlorid versetzt. Als

Phasentransferkatalysator kamen 5 g Benzyltributylammoniumchlorid zum Einsatz. Der Ansatz wurde 20 h gerührt und schließlich durch Zugabe von 250 ml Wasser und Diethylether aufgearbeitet, indem die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt wurde. Die experimentellen Daten der isolierten Verbindungen stimmen mit denen der Literatur überein.

Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-O-Allylglykopyranosiden

Die entsprechenden Verbindungen wurden nach Vorschriften von *Takano et al.*¹⁰⁷ und *Ewstigneewa et al.*¹¹² hergestellt. Dabei wurden jeweils 0,01 mol des peracetylierten Zuckerderivates in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Argonatmosphäre mit 0,011 mol BF₃-Etherat-Komplex versetzt. Der Ansatz wurde 60 min gerührt und anschließend mit 0,015 mol Allylalkohol versetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach ca. 4 h abgeschlossen.

Zur Aufarbeitung wurden zum Reaktionsgemisch 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und 20 ml Chloroform gegeben und weitere 60 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser und abschließend gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde eine säulenchromatographische Reinigung mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität durchgeführt.

1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (53)

Summenformel: C₁₇H₂₄O₁₀

Molare Masse: 388,37 g/mol

Massenspektrum: M+Na

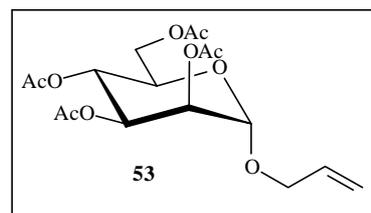
R_f(LM 1): 0,44

Ausbeute: 93%

Elementaranalyse: theoret.: C 52,58 H 6,23

gef.: C 52,53 H 6,26

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.96, 2.01, 2.08, 2.13 (4s, 12H, 4 COCH₃), 3.96 – 4.03 (m, 2H, -OCH₂), 4.06 – 4.10 (dd, 1H, **6-H**), 4.14 – 4.19 (ddd, 1H, **5-H**), 4.24 – 4.28 (dd, 1H, **6'-H**), 4.84 (d, J_{1,2} = 1.8 Hz, 1H, **1-H α**), 5.20 – 5.37 (m, 5H, -CH=CH₂, **2-H**, **4-H**, **3-H**), 5.82 – 5.92 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂)



1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (71)Summenformel: $C_{17}H_{24}O_{10}$

Molare Masse: 388,37 g/mol

Massenspektrum: M+Na

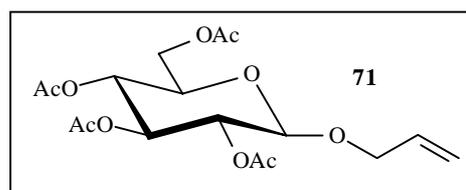
 R_f (LM 1): 0,42

Ausbeute: 62%

Elementaranalyse: theoret.: C 52,58 H 6,23

gef.: C 52,52 H 6,28

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2.00, 2.02, 2.04, 2.08 (4s, 12H, 4 $COCH_3$), 3.67 – 3.71 (m, 1H, **5-H**), 4.07 – 4.16 (m, 2H, $-OCH_2$), 4.24 (dd, 1H, **6-H**), 4.31 (dd, 1H, **6'-H**), 4.55 (d, $J_{1,2}$ = 7.8 Hz, 1H, **1-H β**), 5.00 – 5.12 (m, 2H, $-CH=CH_2$), 5.18 (dd, 1H, **2-H**), 5.21 (dd, 1H, **4-H**), 5.25 (dd, 1H, **3-H**), 5.79 – 5.81 (m, 1H, $CH_2-CH=CH_2$)

**1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (72)**Summenformel: $C_{17}H_{24}O_{10}$

Molare Masse: 388,37 g/mol

Massenspektrum: M+Na

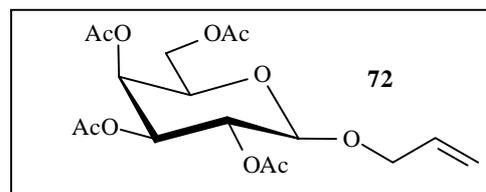
 R_f (LM 1): 0,41

Ausbeute: 73%

Elementaranalyse: theoret.: C 52,58 H 6,23

gef.: C 52,54 H 6,27

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.96, 2.03, 2.04, 2.14 (4s, 12H, 4 $COCH_3$), 4.08 – 4.19 (m, 4H, **5-H**, $-OCH_2$, **6-H**), 4.31 (dd, 1H, **6'-H**), 4.49 (d, $J_{1,2}$ = 8.3 Hz, 1H, **1-H β**), 4.98 (dd, 1H, **2-H**), 5.17 – 5.28 (m, 3H, $-CH=CH_2$, **4-H**), 5.36 (dd, 1H, **3-H**), 5.79 – 5.88 (m, 1H, $CH_2-CH=CH_2$)

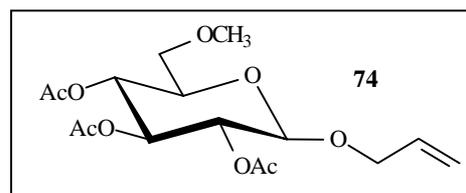
**1-O-Allyl-6-O-methyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (74)**Summenformel: $C_{16}H_{24}O_9$

Molare Masse: 360,36 g/mol

Massenspektrum: M+Na

 R_f (LM 1): 0,45

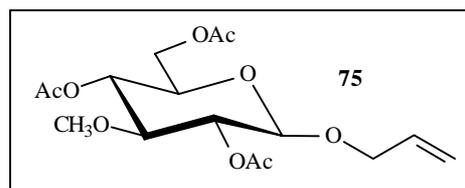
Ausbeute: 66%



Elementaranalyse:	theoret.:	C 53,33	H 6,71
	gef.:	C 53,17	H 6,82
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ =	1.93, 1.95, 1.98 (3s, 9H, 3 COCH_3), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.61 – 3.65 (m, 1H, 5-H), 4.00 – 4.09 (m, 2H, 6-H , 6'-H), 4.18 – 4.30 (m, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.49 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-Hβ), 4.93 (dd, $J_{2,3} = 9.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.97 (dd, $J_{4,3} = 10.3$, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, 1H, 4-H), 5.17 (dd, 1H, 3-H), 5.11 – 5.22 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.73 – 5.82 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)	

1-O-Allyl-3-O-methyl-2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (75)

Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_9$
Molare Masse:	360,36 g/mol
Massenspektrum:	M+Na
R_f (LM 1):	0,36
Ausbeute:	54%

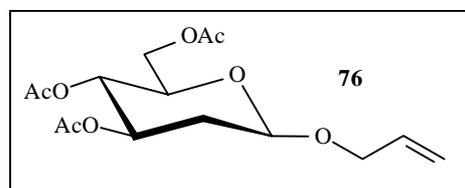


Elementaranalyse:	theoret.:	C 53,33	H 6,71
	gef.:	C 53,19	H 6,81

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ =	2.04, 2.05, 2.06 (3s, 9H, 3 COCH_3), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.52 – 3.57 (m, 1H, 5-H), 4.00 – 4.19 (m, 4H, 6-H , 6'-H , $-\text{OCH}_2$), 4.41 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, 1-Hβ), 4.94 – 5.14 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.95 (dd, $J_{2,3} = 9.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.13 (dd, $J_{4,3} = 10.6$, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.20 (dd, 1H, 3-H), 5.76 – 5.85 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)
---------------------------------------	------------	---

1-O-Allyl-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (76)

Summenformel:	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8$
Molare Masse:	330,33 g/mol
Massenspektrum:	M+Na
R_f (LM 1):	0,47
Ausbeute:	53%



Elementaranalyse:	theoret.:	C 54,54	H 6,71
	gef.:	C 54,47	H 6,75

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ =	1.78 – 1.85 (ddd, 1H, 2-H), 1.98, 2.01, 2.07 (3s, 9H, 3 COCH_3), 2.21 – 2.26 (ddd, 1H, 2'-H), 3.92 – 4.14 (m, 5H, 6-H , 6'-H , $-\text{OCH}_2$, 5-H), 4.26 (dd, $J_{1,2} = 12.3$ Hz, $J_{1,2'} = 12.2$ Hz, 1H, 1-Hβ), 4.94 – 5.03 (m,
---------------------------------------	------------	---

2H, -CH=CH₂), 5.17 (dd, $J_{4,3} = 10.3$, $J_{4,5} = 9.1$ Hz, 1H, **4-H**), 5.29 – 5.34 (m, 1H, **3-H**), 5.83 – 5.93 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂)

1-O-Allyl-6-desoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (77)

Summenformel: C₁₅H₂₂O₈

Molare Masse: 330,33 g/mol

Massenspektrum: M+Na

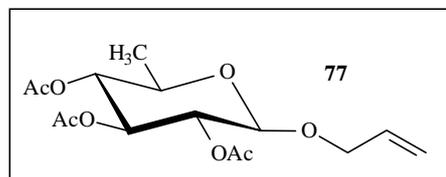
R_f(LM 1): 0,5

Ausbeute: 54%

Elementaranalyse: theoret.: C 54,54 H 6,71

gef.: C 54,45 H 6,74

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.55$ (d, 3H, -CH₃), 1.97, 2.01, 2.02 (3s, 9H, 3 COCH₃), 3.51 – 3.55 (m, 1H, **5-H**), 4.03 – 4.33 (m, 2H, -OCH₂), 4.49 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, **1-H β**), 4.80 (dd, 1H, **2-H**), 4.95 (dd, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, **4-H**), 5.11 – 5.18 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.22 (dd, 1H, **3-H**), 5.78 – 5.87 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂)



1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (100)

Zur Darstellung des perbenzylierten 1-O-Allylglykosides wurden 0,01 mol 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 100 ml THF gelöst und unter Argonatmosphäre mit 0,015 mol Natriumhydrid versetzt. Nach vollständiger Ausbildung des Alkoholates wurden 0,015 mol Allylbromid zum Ansatz getropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml Methanol zugegeben. Es wurde mit jeweils 250 ml Wasser und Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Mit dem Rückstand wurde eine säulenchromatographische Reinigung mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität durchgeführt. Die experimentellen Daten von **100** entsprechen den in der Literatur¹⁴⁷ beschriebenen.

Summenformel: C₃₇H₄₀O₆

Molare Masse: 580,72 g/mol

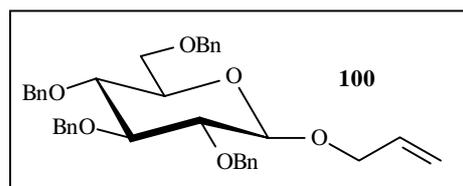
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 73%

R_f(LM 1): 0,62

Elementaranalyse: theoret.: C 76,53 H 6,94

gef.: C 76,46 H 7,01



Arbeitsvorschrift zur Photoaddition von Sulfanylcarbonsäuren und Cysteaminderivaten an 1-O-Allylglykosiden

Hierzu wurden 0,01 mol des jeweiligen 1-O-Allylglykoderivates in 5 ml Chloroform gelöst und mit 0,05 mol des in 5 ml Methanol gelösten Sulfanylcarbonsäure- bzw. Cysteaminderivates versetzt. In einem Quarzglas Kolben mit Argonatmosphäre wurde 2 h bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach vollständiger Umsetzung der Allylkomponente (Detektion: methanolische Brom-Lösung) abgeschlossen.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von Chloroform und Wasser. Nach mehrmaligem Ausschütteln wurden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Produktgemische wurden anschließend säulenchromatographisch mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität getrennt.

7-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosidoyl)-4-thia-heptansäurebenzylester (45)

Summenformel: $C_{27}H_{36}O_{12}S$

Molare Masse: 584,63 g/mol

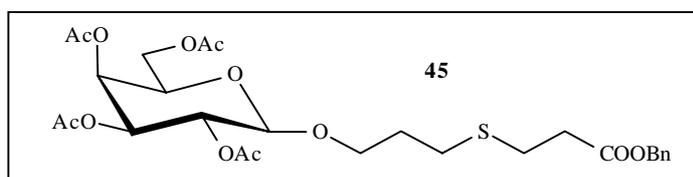
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 53%

R_f (LM 1): 0,27

Elementaranalyse: theoret.: C 55,47 H 6,21 S 5,48

gef.: C 55,36 H 6,31 S 5,51



7-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosidoyl)-4-thia-heptansäure (46)

Summenformel: $C_{20}H_{30}O_{12}S$

Molare Masse: 494,51 g/mol

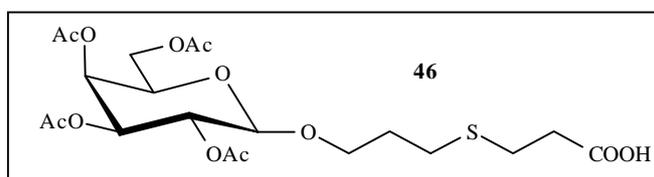
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 43%

R_f (LM 1): 0,18

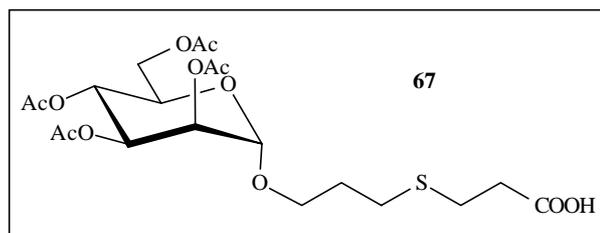
Elementaranalyse: theoret.: C 48,58 H 6,11 S 6,48

gef.: C 48,46 H 6,18 S 6,52

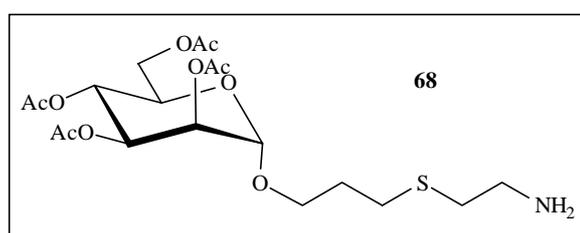


7-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosidoyl)-4-thia-heptansäure (67)

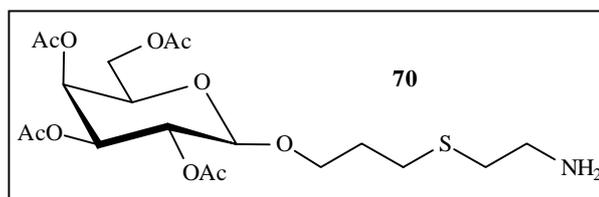
Summenformel:	$C_{20}H_{30}O_{12}S$
Molare Masse:	494,51 g/mol
Massenspektrum:	M+Na
Ausbeute:	57%
R_f (LM 1):	0,21
Elementaranalyse:	theoret.: C 48,58 H 6,11 S 6,48
	gef.: C 48,43 H 6,15 S 6,53

**6-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosidoyl)-3-thia-hexylamin (68)**

Summenformel:	$C_{19}H_{31}NO_{10}S$
Molare Masse:	465,52 g/mol
Massenspektrum:	M+H
Ausbeute:	43%
R_f (LM 1):	0,12
Elementaranalyse:	theoret.: C 49,02 H 6,71 N 3,01 S 6,89
	gef.: C 48,96 H 6,79 N 3,11 S 6,94

**6-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosidoyl)-3-thia-hexylamin (70)**

Summenformel:	$C_{19}H_{31}NO_{10}S$
Molare Masse:	465,52 g/mol
Massenspektrum:	M+H
Ausbeute:	39%
R_f (LM 1):	0,11
Elementaranalyse:	theoret.: C 49,02 H 6,71 N 3,01 S 6,89
	gef.: C 48,98 H 6,77 N 3,08 S 6,93



4.2.8 Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Glykolipidderivaten

Arbeitsvorschrift zur Glykosidierung unter Anwendung der Koenigs-Knorr-Methode

Zur Darstellung der im Kapitel 2.3.2.3 beschriebenen Verbindungen **101**, **108** und **109** wurden die entsprechenden 1-Brom-tetra-O-acetylglykopyranosen mit **11** als alkoholischer Komponente nach literaturbekannten Vorschriften⁸⁶ umgesetzt. Die Ausbeuten sind aus *Abbildung 28* zu entnehmen (Experimentelle Daten s.unten).

Arbeitsvorschrift zur Glykosidierung unter Anwendung der Imidat-Methode

Zur Darstellung der im Kapitel 2.3.2.3 beschriebenen Verbindungen **101**, **108** und **109** wurden die entsprechenden 2,3,4,6-Tetra-O-benzylglykopyranosen in ihre Imidate überführt und mit **11** als alkoholischer Komponente nach literaturbekannten Vorschriften⁹¹ umgesetzt. Die Ausbeuten sind aus *Abbildung 29* zu entnehmen (Experimentelle Daten s.unten).

O,O',O''-Tris-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosidoyl)-O'''-hexadecyl-pentaerythritol (26)

Summenformel: $C_{123}H_{146}O_{19}$

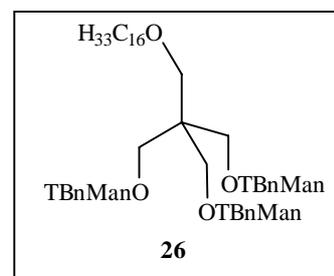
Molare Masse: 1928,46 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,82

Elementaranalyse: theoret.: C 76,61 H 7,63

gef.: C 76,54 H 7,71



Arbeitsvorschrift zur Glykosidierung unter Verwendung der Triflat-Methode

Zur Darstellung der im Kapitel 2.3.2.3 beschriebenen Verbindungen **101**, **108** und **109** wurden die entsprechenden Penta-O-acetylglykopyranosen mit **11** als alkoholischer Komponente nach literaturbekannten Vorschriften⁹⁸ umgesetzt. Allerdings wurden einige Abwandlungen durchgeführt.

So wurde eine Lösung von 0,036 mol Penta-O-acetyl-D-mannopyranose in 100 ml Methylenchlorid unter Argonatmosphäre und in der Gegenwart von ca. 5 g fein gepulvertem,

aktivierten Molsieb bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,036 mol Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat wurden noch 4 h gerührt. Anschließend wurden 0,012 mol **11**, gelöst in Methylenchlorid, langsam zum Reaktionsansatz getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde ca. 8 h nachgerührt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach erfolgter Umsetzung wurde mit Triethylamin neutralisiert, vom Molsieb abfiltriert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand, bestehend aus den im Kapitel 2.3.2.3 des *Allgemeinen Teils* erwähnten Verbindungen, mehreren Reinigungsversuchen unterworfen. Die Ausbeuten sind aus *Abbildung 30* zu entnehmen (Experimentelle Daten s.unten).

O,O',O''-Tris-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosidoyl)-O'''-hexadecyl-pentaerythritol (**12**)

Summenformel: C₆₃H₉₈O₃₁

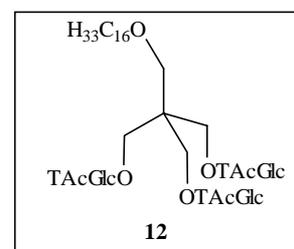
Molare Masse: 1351,43 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,27

Elementaranalyse: theoret.: C 55,99 H 7,31

gef.: C 55,91 H 7,36



¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84-0.87 (t, 3H, -CH₃), 1.21-1.28 (s, 26H, -CH₂-), 1.44-1.46 (d, 2H, -OCH₂CH₂-), 1.95 - 2.05 (m, 36H, 12 COCH₃), 3.38-3.42 (t, 2H, -OCH₂CH₂-), 3.45 (s, 2H, -OCH₂C-), 3.78 - 3.84 (m, 6H, -CH₂O-), 3.91 - 3.93 (m, 3H, **5-H**), 4.03 - 4.12 (m, 6H, -OCH₂), 4.15 - 4.18 (m, 3H, **6-H**), 4.31 - 4.38 (m, 3H, **6'-H**), 4.41 - 4.46 (m, 3H, **1-Hβ**), 4.93 - 4.97 (dd, 3H, **2-H**), 5.04 (dd, 3H, **4-H**), 5.28 (dd, 3H, **3-H**)

Nach der hydrogenolytischen Entfernung der Benzylschutzgruppen⁹¹ mit Palladium/Kohle bzw. der Acetylschutzgruppen⁹⁸ mit Natriummethanolat in Methanol wurden die unten aufgeführten Glykolipide mit unterschiedlichem Glykosidierungsgrad erhalten.

O,O',O''-Tris-β-D-glucopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol (101/3)Summenformel: C₃₉H₇₄O₁₉

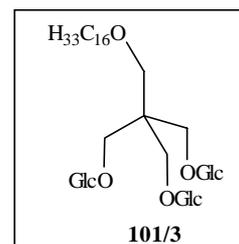
Molare Masse: 847,00 g/mol

Massenspektrum: M-H

R_f (LM 3): 0,08

Elementaranalyse: theoret.: C 55,30 H 8,81

gef.: C 55,21 H 8,86

**O,O'-Bis-β-D-glucopyranosidoyl-O''-hexadecyl-pentaerythritol (101/2)**Summenformel: C₃₃H₆₄O₁₄

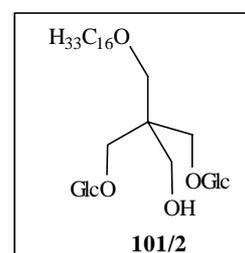
Molare Masse: 684,86 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 3): 0,12

Elementaranalyse: theoret.: C 57,87 H 9,42

gef.: C 57,81 H 9,36

**O-β-D-Glucopyranosidoyl-O'-hexadecyl-pentaerythritol (101/1)**Summenformel: C₂₇H₅₄O₉

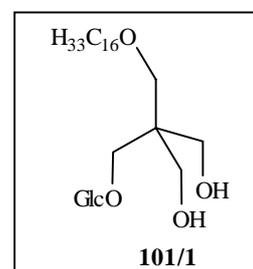
Molare Masse: 522,72 g/mol

Massenspektrum: M-H

R_f (LM 3): 0,19

Elementaranalyse: theoret.: C 62,04 H 10,41

gef.: C 61,97 H 10,48

**O,O',O''-Tris-β-D-galactopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol (108/3)**Summenformel: C₃₉H₇₄O₁₉

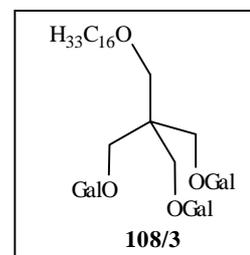
Molare Masse: 847,00 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 3): 0,08

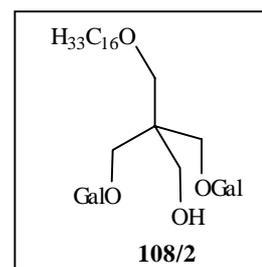
Elementaranalyse: theoret.: C 55,30 H 8,81

gef.: C 55,22 H 8,87

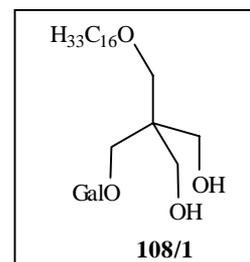


O,O'-Bis-β-D-galactopyranosidoyl-O''-hexadecyl-pentaerythritol (108/2)

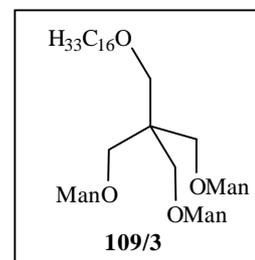
Summenformel:	$C_{33}H_{64}O_{14}$		
Molare Masse:	684,86 g/mol		
Massenspektrum:	M-H		
R_f (LM 3):	0,12		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 57,87	H 9,42
	gef.:	C 57,80	H 9,33

**O-β-D-Galactopyranosidoyl-O'-hexadecyl-pentaerythritol (108/1)**

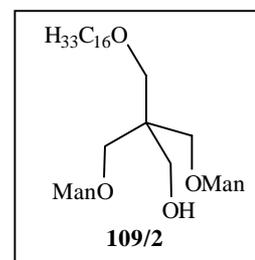
Summenformel:	$C_{27}H_{54}O_9$		
Molare Masse:	522,72 g/mol		
Massenspektrum:	M+Na		
R_f (LM 3):	0,19		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 62,04	H 10,41
	gef.:	C 61,95	H 10,46

**O,O',O''-Tris-α-D-mannopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol (109/3)**

Summenformel:	$C_{39}H_{74}O_{19}$		
Molare Masse:	847,00 g/mol		
Massenspektrum:	M-H		
R_f (LM 3):	0,08		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 55,30	H 8,81
	gef.:	C 55,23	H 8,85

**O,O'-Bis-α-D-mannopyranosidoyl-O''-hexadecyl-pentaerythritol (109/2)**

Summenformel:	$C_{33}H_{64}O_{14}$		
Molare Masse:	684,86 g/mol		
Massenspektrum:	M-H		
R_f (LM 3):	0,12		
Elementaranalyse:	theoret.:	C 57,87	H 9,42
	gef.:	C 57,79	H 9,45



O- α -D-Mannopyranosidoyl-O'-hexadecyl-pentaerythritol (109/1)Summenformel: C₂₇H₅₄O₉

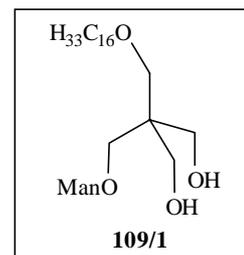
Molare Masse: 522,72 g/mol

Massenspektrum: M-H

R_f (LM 3): 0,19

Elementaranalyse: theoret.: C 62,04 H 10,41

gef.: C 62,07 H 10,48

*Arbeitsvorschrift zur Glykosidierung unter Bortrifluorid-Katalyse*

Die entsprechenden Verbindungen wurden nach Vorschriften von *Takano et al.*¹⁰⁷ und *Ewstigneewa et al.*¹¹² hergestellt. Dabei wurden jeweils 0,01 mol des peracetylierten Zuckerderivates in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Argonatmosphäre mit 0,011 mol BF₃-Etherat-Komplex versetzt. Der Ansatz wurde 60 min gerührt und anschließend mit 0,015 mol der Alkoholkomponenten **25** bzw. **110** versetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach ca. 4 h abgeschlossen.

Zur Aufarbeitung wurden zum Reaktionsgemisch 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und 20 ml Chloroform gegeben und weitere 60 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser und abschließend gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde eine säulenchromatographische Reinigung mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität durchgeführt.

O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-p-methoxybenzyl-O'''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosidoyl)pentaerythritol (105)Summenformel: C₅₀H₇₆O₁₄

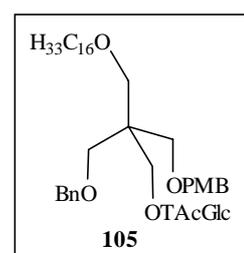
Molare Masse: 901,14 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,54

Elementaranalyse: theoret.: C 66,64 H 8,50

gef.: C 66,59 H 8,48



O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosidoyl) pentaerythritol (110)

Die Entfernung der p-Methoxybenzylschutzgruppe erfolgte durch Lösen von 5 mmol **105** in 50 ml eines Acetonitril/Wasser-Gemisches 9:1 und Zugabe von 10 mmol Cer(IV)ammoniumnitrat. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 2 h abgeschlossen.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit 100 ml Chloroform aufgenommen, mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der eingeeengte Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

Summenformel: $C_{42}H_{68}O_{13}$

Molare Masse: 780,99 g/mol

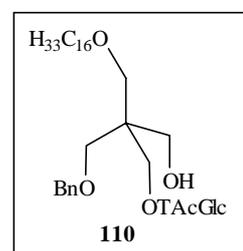
Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 3): 0,39

Elementaranalyse: theoret.: C 64,59 H 8,78

gef.: C 64,47 H 8,84

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.84-0.87$ (t, 3H, $-CH_3$), $1.22-1.25$ (s, 26H, $-CH_2-$), $1.48-1.51$ (m, 2H, $-OCH_2CH_2-$), $1.98, 1.99, 2.00, 2.05$ (s, 12H, $COCH_3$), 2.69 (m, 1H, $-CH_2OH$), 3.32 (m, 2H, $-OCH_2CH_2-$), 3.47 (m, 2H, $-OCH_2C-$), 3.54 (m, 2H, $-CCH_2OCH_2C_6H_5$), $3.61 - 3.65$ (m, 1H, **5-H**), 3.66 (m, 2H, $-CCH_2O-Glc$), $3.86-3.88$ (dd, 2H, $-CCH_2OH$), 4.08 (dd, 1H, **6-H**), 4.22 (dd, 1H, **6'-H**), 4.43 (m, 1H, **1-H β**), 4.45 (m, 2H, $-OCH_2C_6H_5$), 4.94 (m, 1H, **2-H**), 5.03 (m, 1H, **4-H**), 5.14 (m, 1H, **3-H**), $7.23-7.33$ (m, 5H, $-C_6H_5$)



O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosidoyl)-O'''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosidoyl) pentaerythritol (112)

Summenformel: $C_{56}H_{86}O_{22}$

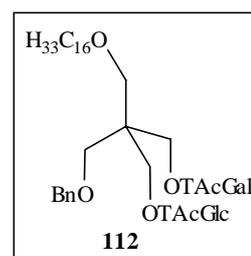
Molare Masse: 1111,28 g/mol

Massenspektrum: M+Na

R_f (LM 2): 0,24

Elementaranalyse: theoret.: C 60,53 H 7,80

gef.: C 60,49 H 7,88



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84\text{-}0.87$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$), $1.22\text{-}1.25$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.48\text{-}1.50$ (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), $1.98 - 2.09$ (m, 24H, COCH_3), $3.28 - 3.46$ (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{C}-$), 3.61 (m, 2H, $-\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.64 (m, 1H, **5-H_{Glc}**), $3.84\text{-}3.88$ (dd, 4H, $-\text{CCH}_2\text{O-Glc}$, $-\text{CCH}_2\text{O-Gal}$), 4.05 (m, 3H, **6-H_{Glc}**, **6-H_{Gal}**, **5-H_{Gal}**), 4.23 (m, 2H, **6'-H_{Glc}**, **6'-H_{Gal}**), $4.39 - 4.44$ (m, 4H, **1-H β _{Glc}**, **1-H β _{Gal}**, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.93 (m, 2H, **2-H_{Glc}**, **2-H_{Gal}**), 5.06 (m, 2H, **4-H_{Glc}**, **4-H_{Gal}**), 5.13 (m, 2H, **3-H_{Glc}**, **3-H_{Gal}**), $7.24\text{-}7.32$ (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)

O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''- β -D-galactopyranosidoyl-O'''- β -D-glucopyranosidoyl-pentaerythritol (113)

Die Entfernung der Acetylschutzgruppen erfolgte üblicherweise durch Lösen von **112** in Methanol und Zugabe von katalytischen Mengen Natriummethanolatlösung. Der Ansatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 8 h Rühren abgeschlossen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

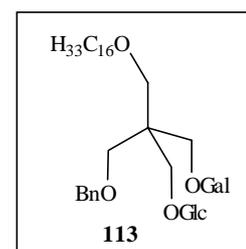
Summenformel: $\text{C}_{40}\text{H}_{70}\text{O}_{14}$

Molare Masse: $774,98 \text{ g/mol}$

Massenspektrum: $\text{M}+\text{Na}$

R_f (LM 3): 0,39

Elementaranalyse:	theoret.:	C 61,99	H 9,10
	gef.:	C 62,03	H 9,23



Arbeitsvorschrift zur Photoaddition von langkettigen Thiolethern an 1-O-Allylglykoderivaten

Hierzu wurden $0,01 \text{ mol}$ des jeweiligen 1-O-Allylglykoderivates in 5 ml Chloroform gelöst und mit $0,05 \text{ mol}$ des Thiolethers versetzt. In einem Quarzglaskolben mit Argonatmosphäre wurde 2 h bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach vollständiger Umsetzung der Allylkomponente, welches durch Besprühen mit methanolischer Bromlösung zu detektieren ist, abgeschlossen.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von Chloroform und Wasser. Nach mehrmaligem Ausschütteln wurden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde anschließend eine säulenchromatographische Trennung der

Produktgemische mit einem Petroläther/Essigsäureethylester-Gradienten steigender Polarität durchgeführt. Die Entfernung der Acetylschutzgruppen erfolgte unter den bereits beschriebenen Bedingungen.

1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (44)

Summenformel: $C_{33}H_{58}O_{10}S$

Molare Masse: 646,87 g/mol

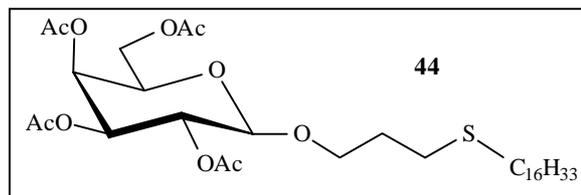
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 95%

R_f (LM 2): 0,48

Elementaranalyse: theoret.: C 61,27 H 9,04 S 4,96

gef.: C 61,18 H 9,12 S 4,99



1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (79)

Summenformel: $C_{33}H_{58}O_{10}S$

Molare Masse: 646,87 g/mol

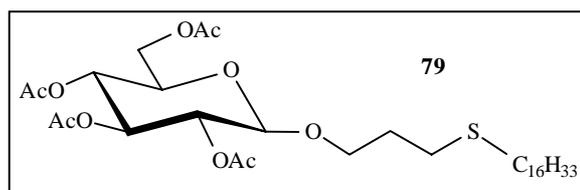
Massenspektrum: M+K

Ausbeute: 95%

R_f (LM 2): 0,53

Elementaranalyse: theoret.: C 61,27 H 9,04 S 4,96

gef.: C 61,21 H 9,13 S 5,01



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84 - 0.87$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$), $1.22 - 1.28$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.50 - 1.56$ (m, 4H, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), $1.98, 2.00, 2.02, 2.06$ (4s, 12H, COCH_3), 2.44 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_{14}-$), 2.50 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), $3.61 - 3.69$ (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), $3.89 - 3.95$ (m, 1H, **5-H**), $4.22 - 4.26$ (dd, 2H, **6-H**, **6'-H**), 4.47 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, **1-H β**), 4.94 (dd, $J_{2,3} = 8.0$ Hz, 1H, **2-H**), 5.03 (dd, $J_{4,3} = 9.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, 1H, **4-H**), 5.16 (dd, 1H, **3-H**)

1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (80)

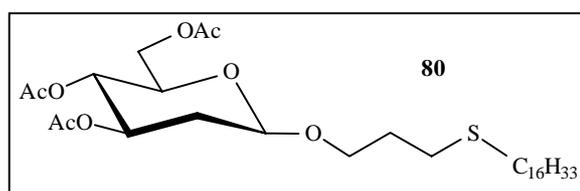
Summenformel: $C_{31}H_{56}O_8S$

Molare Masse: 588,84 g/mol

Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 95%

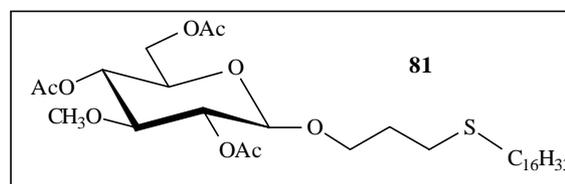
R_f (LM 2): 0,55



Elementaranalyse:	theoret.:	C 62,23	H 9,59	S 5,44
	gef.:	C 62,18	H 9,62	S 5,41
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	$\delta = 0.86 - 0.89$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$), $1.24 - 1.27$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.54 - 1.59$ (m, 4H, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), $1.78 - 1.88$ (dd, 1H, 2-H), 2.01, 2.03, 2.09 (3s, 9H, 3 COCH_3), $2.21 - 2.26$ (dd, 1H, 2'-H), 2.48 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_{14}-$), 2.58 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), $3.44 - 3.50$ (m, 1H, 6-H), $3.72 - 3.78$ (m, 1H, 6'-H), $4.03 - 4.07$ (m, 1H, 5-H), $4.08 - 4.14$ (m, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.28 (dd, $J_{1,2a} = 4.7$ Hz, $J_{1,2e} = 4.5$ Hz, 1H, 1-Hβ), 4.94 (dd, $J_{4,3} = 4.7$, $J_{4,5} = 4.5$ Hz, 1H, 4-H), $5.27 - 5.33$ (m, 1H, 3-H),			

1-O-[(4'-Thia)icosyl]-3-O-methyl-2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (**81**)

Summenformel:	$\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_9\text{S}$
Molare Masse:	618,86 g/mol
Massenspektrum:	M+K
Ausbeute:	95%
R_f (LM 2):	0,41

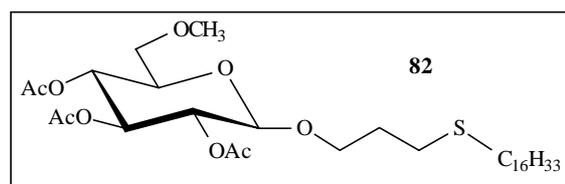


Elementaranalyse:	theoret.:	C 62,11	H 9,45	S 5,18
	gef.:	C 62,03	H 9,52	S 5,23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	$\delta = 0.84 - 0.89$ (t, 3 H, $-\text{CH}_3$), $1.18 - 1.42$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.50 - 1.57$ (m, 4H, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), 2.04, 2.05, 2.06 (3s, 9H, 3 COCH_3), 2.44 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_{14}-$), 2.51 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), $3.43 - 3.48$ (m, 1H, 5-H), $4.07 - 4.21$ (m, 4H, 6-H , 6'-H , $-\text{OCH}_2$), 4.37 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, 1-Hβ), 4.95 (dd, $J_{2,3} = 9.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.00 (dd, $J_{4,3} = 9.5$, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.05 (dd, 1H, 3-H)			
---------------------------------------	--	--	--	--

1-O-[(4'-Thia)icosyl]-6-O-methyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (**82**)

Summenformel:	$\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_9\text{S}$
Molare Masse:	618,86 g/mol
Massenspektrum:	M+K
Ausbeute:	95%
R_f (LM 2):	0,59



Elementaranalyse:	theoret.:	C 62,11	H 9,45	S 5,18
	gef.:	C 62,05	H 9,54	S 5,13

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84 - 0.91$ (t, 3 H, $-\text{CH}_3$), $1.18 - 1.39$ (s, 26H, $-\text{CH}_2-$), $1.50 - 1.55$ (m, 4H, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), 1.98, 2.00, 2.02 (3s, 9H, 3 COCH_3), 2.44 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_{14}-$), 2.50 (t, 2H, $-\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 3.39 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.89 – 3.95 (m, 1H, **5-H**), 4.07 – 4.09 (m, 2H, **6-H**, **6'-H**), 4.13 – 4.21 (m, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.47 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, **1-H β**), 4.94 (dd, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, 1H, **2-H**), 5.06 (dd, $J_{4,3} = 5.9$, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, **4-H**), 5.13 (dd, 1H, **3-H**)

1-O-[(4'-Thia)icosyl]-6-desoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (83)

Summenformel: $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{S}$

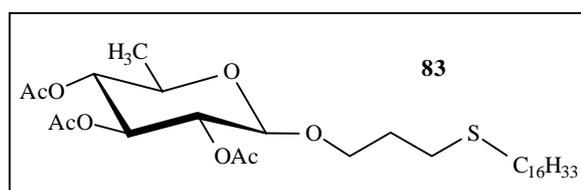
Molare Masse: 588,84 g/mol

Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 95%

R_f (LM 1): 0,32

Elementaranalyse:	theoret.:	C 62,23	H 9,59	S 5,44
	gef.:	C 62,17	H 9,65	S 5,42



1-O-[(4'-Thia)icosyl]- β -D-galactopyranosid (51)

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{S}$

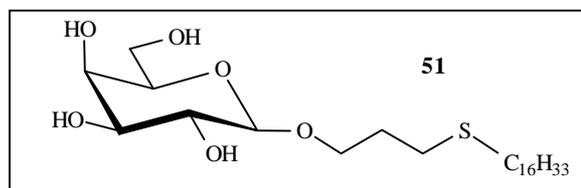
Molare Masse: 478,73 g/mol

Massenspektrum: M-H

Ausbeute: 78%

R_f (LM 3): 0,66

Elementaranalyse:	theoret.:	C 62,72	H 10,53	S 6,70
	gef.:	C 62,67	H 10,61	S 6,74



1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (87)

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{S}$

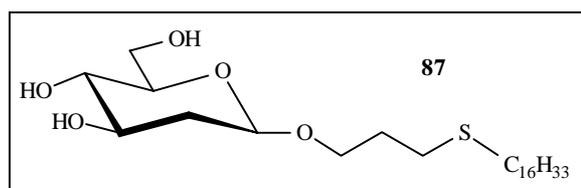
Molare Masse: 462,73 g/mol

Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 76%

R_f (LM 3): 0,67

Elementaranalyse:	theoret.:	C 64,89	H 10,89	S 6,93
	gef.:	C 64,78	H 10,94	S 6,87



1-O-[(4'-Thia)icosyl]- β -D-glucopyranosid (88)Summenformel: $C_{25}H_{50}O_6S$

Molare Masse: 478,73 g/mol

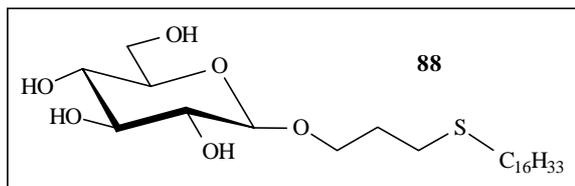
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 82%

 R_f (LM 3): 0,54

Elementaranalyse: theoret.: C 62,72 H 10,53 S 6,70

gef.: C 62,65 H 10,58 S 6,72

**1-O-[(4'-Thia)icosyl]-3-O-methyl- β -D-glucopyranosid (89)**Summenformel: $C_{26}H_{52}O_6S$

Molare Masse: 492,75 g/mol

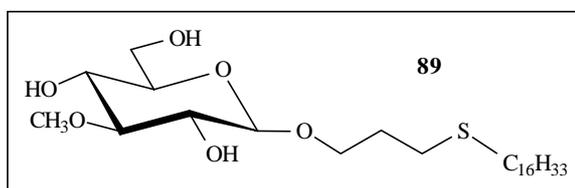
Massenspektrum: M+K

Ausbeute: 85%

 R_f (LM 3): 0,76

Elementaranalyse: theoret.: C 63,38 H 10,64 S 6,51

gef.: C 63,32 H 10,72 S 6,54

**1-O-[(4'-Thia)icosyl]-6-O-methyl- β -D-glucopyranosid (90)**Summenformel: $C_{26}H_{52}O_6S$

Molare Masse: 492,75 g/mol

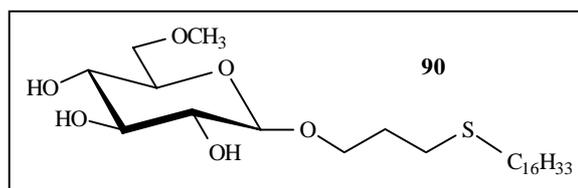
Massenspektrum: M+K

Ausbeute: 73%

 R_f (LM 3): 0,78

Elementaranalyse: theoret.: C 63,38 H 10,64 S 6,51

gef.: C 63,33 H 10,71 S 6,57

**1-O-[(4'-Thia)icosyl]-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (91)**Summenformel: $C_{25}H_{50}O_5S$

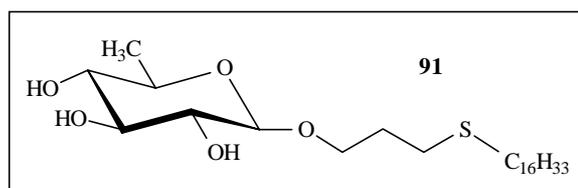
Molare Masse: 462,73 g/mol

Ausbeute: 16%

 R_f (LM 3): 0,72

Elementaranalyse: theoret.: C 64,89 H 10,89 S 6,93

gef.: C 64,81 H 10,92 S 6,87



4,8-Dithia-6-hexadecyloxymethyl-6-[5'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosidyl)-2'-thia-pentyl]-undecyl-1,11-di-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid) (96)

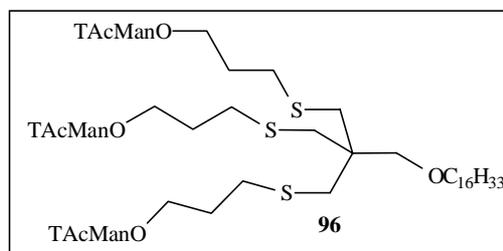
96 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift der Photoaddition mit den 3-fachen Mengen der 1-O-Allylglykokomponente und des BF_3 -Komplexes dargestellt.

Summenformel: $\text{C}_{72}\text{H}_{116}\text{O}_{31}\text{S}_3$

Molare Masse: 1573,87 g/mol

R_f (LM 2): 0,27

Massenspektrum: M+Na



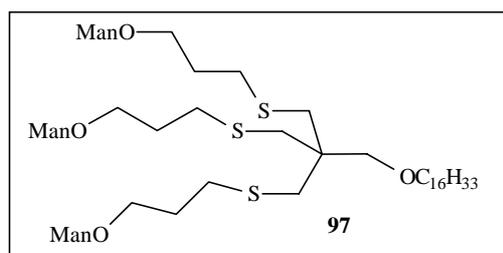
4,8-Dithia-6-hexadecyloxymethyl-6-[5'-(α -D-mannopyranosyl)-2'-thia-pentyl]-undecyl-1,11-di-(α -D-mannopyranosid) (97)

Summenformel: $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{O}_{19}\text{S}_3$

Molare Masse: 1069,43 g/mol

R_f (LM 3): 0,14

Massenspektrum: M+Na



Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von 3-Sulfanylpropansäurederivaten mit Aminoderivaten

7-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosidoyl)-4-thia-heptansäurehexadecylamid (52)

Es wurden 0,01 mol **46** in 100 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 0,012 mol N-Hydroxysuccinimid versetzt. Zu der Lösung wurde nach Kühlung auf 0°C 0,014 mol DCC gegeben und 12 h gerührt. Der feste Niederschlag aus Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und die klare Lösung mit 0,01 mol Hexadecylamin, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach 4 h abgeschlossen. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde eine säulenchromatographische Reinigung mit einem Petroläther/Diethylether-Gradienten steigender Polarität durchgeführt.

Summenformel: $C_{36}H_{63}NO_{11}S$

Molare Masse: 717,95 g/mol

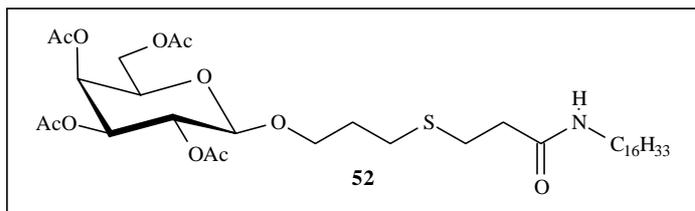
Massenspektrum: M+Na

 R_f (LM 2): 0,46

Ausbeute: 80%

Elementaranalyse: theoret.: C 60,23 H 8,84 N 1,95 S 4,47

gef.: C 60,12 H 9,01 N 1,87 S 4,32

**7-(β -D-Galactopyranosidoyl)-4-thia-heptansaeure-hexadecylamid (107)****107** wurde durch Deacetylierung von **52** erhalten.Summenformel: $C_{28}H_{55}NO_7S$

Molare Masse: 549,80 g/mol

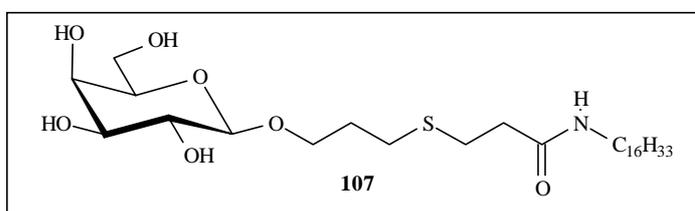
Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 76%

 R_f (LM 3): 0,69

Elementaranalyse: theoret.: C 61,17 H 10,08 N 2,55 S 5,83

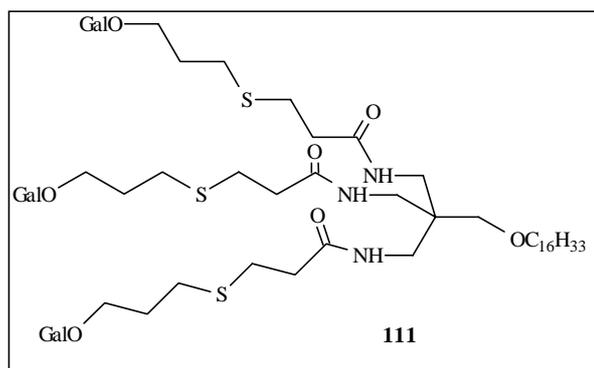
gef.: C 60,98 H 10,15 N 2,72 S 5,69

**Di-7'-(β -D-galactopyranosidoyl)-4'-thia-heptansaeure-2-hexadecyloxymethyl-2-[9'-(β -D-galactopyranosidoyl)-6'-thia-3'-oxo-2'-aza-nonyl]-propyl-1,3-diamid (111)****111** wurde analog **52** unter Verwendung von **48** als Aminoderivat und den 3-fachen Mengen an DCC, N-Hydroxysuccinimid und **46** dargestellt.Summenformel: $C_{57}H_{107}N_3O_{22}S_3$

Molare Masse: 1282,66 g/mol

Massenspektrum: M+Na

Ausbeute: 16%

 R_f (LM 4): 0,19

*Arbeitsvorschrift zur Sulfatierung von ungeschützten Glykolipidderivaten***Ammonium-[1-O-(4'-thia-icosyl)- β -D-galactopyranosido-6-yl]-sulfat (57)**

Es wurden 1 mmol **107** in 10 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 1 mmol Schwefeltrioxid/Trimethylamin-Komplex versetzt. Es wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und mit 5 ml 30%-iger Ammoniumhydroxidlösung aufgenommen. Die Reinigung erfolgte mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten auf einer RP-Säule.

Summenformel: $C_{25}H_{53}NO_9S_2$

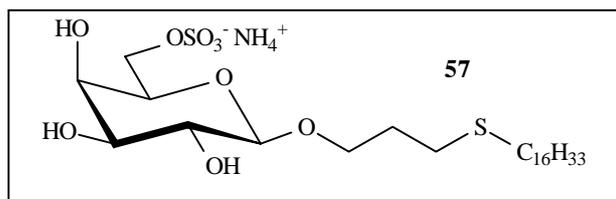
Molare Masse: 575,82 g/mol

Massenspektrum: $M-NH_4^+ + H$

Ausbeute: 34%

Elementaranalyse: theoret.: C 52,15 H 9,28 N 2,43 S 11,14

gef.: C 52,03 H 9,41 N 2,57 S 11,27

**Ammonium-(1-O-methyl- β -D-galactopyranosido-6-yl)-sulfat (50-B)**

50-B wurde analog Vorschrift **57** unter Verwendung von **50-A** hergestellt.

Summenformel: $C_7H_{17}NO_9S$

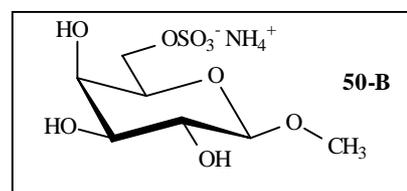
Molare Masse: 291,28 g/mol

Massenspektrum: $M+H$

Ausbeute: 27%

Elementaranalyse: theoret.: C 28,87 H 5,88 N 4,81 S 11,01

gef.: C 28,72 H 5,97 N 4,95 S 10,89



Literaturverzeichnis

- 1 H.C.Siebert, C.W.von der Lieth, H.J.Gabius, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1999**, 3, 272-282
- 2 G.Bendas, *Pharm.Ztg* **1999**, 46, 3754-3760
- 3 S.E.Pontow, V.Kery, P.D.Stahl, *Int.Rev.Cytol.* **1992**, 137B, 221-244
- 4 D.K.Meijer, G.Molema, F.Moolenaar, D.de Zeew, P.J.Swart, *J.Controll.Rel.* **1996**, 39, 163-172
- 5 L.F.Tietze, C.O.Janssen, J.A.Gewert, *Eur.J.Org.Chem.* **1998**, 1887-1894
- 6 J.Seifert, C.Unverzagt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 45, 7857-7860
- 7 P.H.Seeberger, M.T.Bilodau, S.J.Danishefsky, *Aldrichimia Acta* **1997**, 3, 75-92
- 8 L.Mori, *Tetrahedron* **1972**, 28, 3730
- 9 F.Wilhelm, S.K.Chatterjee, B.Rattay, P.Nuhn, R.Benecke, J.Ortwein, *Liebigs Ann.* **1995**, 1673-1679
- 10 F.Wilhelm, *Dissertation* **1994**, Martin-Luther-Universität Halle
- 11 H.C.Hansen, S.Haataja, J.Finne, G.Magnusson, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, 119, 6974-6979
- 12a T.K.Lindhorst, *Nachr.Chem.Tech.Lab.* **1996**, 11, 1073-1079
- 12b P.Nuhn, *Naturstoffchemie* **1997**, 3.Auflage, S.Hirzelverlag Stuttgart, 171
- 13 P.Sears, C.H.Wong, *Chem.Commun.* **1998**, 1161-1170
- 14 A.Töpfer, G.Kretzschmar, E.Bartnik, *Tetrahedron Letters* **1995**, 50, 9161
- 15 S.Ogawa, N.Matsunaga, Hong Li, M.M.Palcic, *Eur.J.Org.Chem.* **1999**, 631-642
- 16 K.Hiruma, O.Kanie, C.H.Wong, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15781-15792
- 17 S.Hanessian, H.Prabhanjan, *Synlett* **1994**, 868-870
- 18 S.J.Danishefsky, J.Gercay, J.M.Peterson, F.E.McDonald, K.Koseki, T.Oriyama, D.A.Griffith, C.Wong, D.P.Dumas, *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 8329-8331
- 19 G.Kretzschmar, A.Toepfer, M.Sonnentag, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15189-15198
- 20 A.Engel, *Dissertation* **1999**, Martin-Luther-Universität Halle
- 21 S.M.Dimick, S.C.Powell, S.A.McMahon, D.N.Moothoo, J.H.Naismith, E.J.Toone, *J.Am.Soc.* **1999**, 121, 10286-10296
- 22 C.Grandjean, C.Rommens, H.Gras-Masse, O.Melnyk, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 7235-7238
- 23 N.Jayaraman, S.A.Nepogodiev, J.F.Stoddart, *Chem.Eur.J.* **1997**, 8, 1193-1199

-
- 24 F.J.Feher, K.D.Wyndham, D.J.Knauer, *Chem. Commun.* **1998**, 2393-2394
- 25 C.Kieburg, M.Dubber, T.Lindhorst, *Synlett* **199**, 12, 1447-1449
- 26 M.Boysen, T.Lindhorst, Abstract und Poster, *Tagung DChG 1999 Berlin*
- 27 S.J.Meunier, Q.Wu, S.-N.Wang, R.Roy, *Can.J.Chem.* **1997**, 75, 1472-1482
- 28 J.A.Kremers, E.W.Meijer, *J.Org.Chem.* **1994**, 59, 4262-4266
- 29 B.G.Davis, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 3215-3237
- 30 Y.C.Lee, R.R.Towsend, M.R.Hardy, J.Lönnngren, J.Arnep, M.Haraldsson,H.Lönn,
J.Biol.Chem. **1983**, 258, 199
- 31 S.Kötter, U.Krallmann-Wenzel, S.Ehlers, T.Lindhorst, *J.Chem.Soc. , Perkin Trans.*
1998, 1, 2193-2200
- 32 E.A.L.Biessen, H.Broxterman, J.H.van Boom, Th.J.C.van Berkel, *J.Med.Chem.* **1995**,
38, 1846-1852
- 33 E.A.L.Biessen, D.M.Beuting, H.C.P.F.Roelen, G.A.van der Marel, J.H.van Boom,
Th.J.C.van Berkel, *J.Med.Chem.* **1995**, 38, 1538-1546
- 34 E.A.L.Biessen, F.Noorman, M.E.van Teijlingen, J.Kuipert, M.Barrett-Bergshoeff,
M.K.Bijsterbosch, D.C.Rijken, T.J.C.van Berkel, *J.Biol.Chem.* **1996**, 45, 28024-28030
- 35 P.Langer, S.V.Ley, *J.Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 3913-3915
- 36 A.Polidori, O.Braun, N.Mora, B.Pucci, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 14, 2475-2478
- 37 A.Polidori, B.Pucci, L.Zarif, J.-M. Lacombe, J.G.Riess, A.A.Pavia, *Chem.Phys.Lipids*
1995, 77, 225-251
- 38 R.R.Schmidt, K.Jankowski, *Liebigs Ann.* **1996**, 867-879
- 39 A.Buyle Padias, H.K.Hall, Jr., *Macromolecules* **1982**, 2, 217-222
- 40 G.Wagner, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie* **1986**, VEB Verlag Volk und
Gesundheit Berlin, 4.Auflage, 356
- 41 G.R.Newkome, A.K.Patri, L.A.Godinez, *Chem.Eur.J.* **1999**, 5, 1445-1451
- 42 A.Pegenau, T.Hegmann, C.Tschierske, S.Diele, *Chem.Eur.J.* **1999**, 5, 1643-1660
- 43 J.Chang, O.Oyelaran, C.K.Esser, G.S.Kath, G.W.King, B.G.Uhrig, Z.Konteatiss,
R.M.Kim, K.T.Chapman, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 4477-4480
- 44 S.Chierici, P.Boullanger, L.Marrone-Brignone, R.M.Morelis, P.R.Coule, *Chem.Phys.*
Lipids **1997**, 87, 91-101
- 45 C.H.Issidoridis, R.Galen, *Org. Synth.* **1958**, 38, 65-67
- 46 C.H.Issidorides, R.Galn, *Org.Synth.* **1963**, 4, 679-680
- 47 *Organikum* **1988**, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften
- 48 M.Smith, D.H.Rammler, I.H.Goldberg, H.G.Khorana, *J.Am.Chem.Soc.* **1962**, 84, 430

- 49 E.J.Corey, M.G.Bock, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 38, 3269-3270
- 50 S.Takano, M.Akiyama, S.Sato, K.Ogasawara, *Chem.Lett.* **1983**, 1593-1594
- 51 M.Adinolfi, G.Barone, L.Guariniello, A.Iadonisi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8438-8441
- 52 R.Johansson, B.Samuelsson, *J.Chem.Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1, 2371-2374
- 53 T.W.Greene, P.G.M.Wuts, *Protectiv Groups In Organic Synthesis* **1991**, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., 129-134
- 54 S.L.Schreiber, Z.Wang, G.Schulte, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4085-4088
- 55 M.Kloosterman, T.Slaghek, J.P.G.Hermans, J.H.van Boom, *Recl.:J.R.Neth.Chem.Soc.* **1984**, 28, 3835
- 56 D.Joniak, B.Kosikova, L.Kosakova, *Collect.Czech.Chem.Communic.* **1978**, 43, 769
- 57 J.Ehrler, D.Seebach, *Liebigs Ann.Chem.* **1990**, 379-388
- 58 P.Boullanger, M.R.Sancho-Camborieux, M.N.Bouchu, L.Marron-Brignone, R.M.Morelis, P.R.Coulet, *Chem.Phys.Lipids* **1997**, 90, 63-74
- 59 S.Bhattacharya, P.V.Dileep, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8167-8171
- 60 G.Kuschinsky, H.Lüllmann, *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*, Thieme Verlag Stuttgart **1993**, 13.Aufl., 238
- 61 G.Bendas, *Dissertation* **1994**, Martin-Luther-Universität Halle
- 62 G.W.Gokel, O.Murillo, *Acc.Chem.Res.* **1996**, 29, 425-432
- 63 T.J.Dunn, W.L.Neumann, M.M.Rogic, S.R.Woulfe, *J.Org.Chem.* **1990**, 55, 6368-6373
- 64 S.Hanessian, H.Prabhanjan, D.Qiu, S.Nambiar, *Can.J.Chem.* **1996**, 74, 1731-1737
- 65 L.Banfi, G.Guanti, R.Riva, *Tetrahedron: Asym.* **1999**, 10, 3571-3592
- 66 E.B.Fleischer, A.E.Gembala, A.Levy, P.A.Tasker, *J.Org.Chem.* **1971**, 36, 3042-3044
- 67 M.Dubber, T.K.Lindhorst, *Chem.Communic.* **1998**, 1265-1266
- 68 V.J.Gatto, K.A.Arnold, A.M.Vicariello, S.R.Miller, C.R.Morgan, G.W.Gokel, *J.Org.Chem.* **1986**, 51, 5373-5384
- 69 N.Cheraiti, M.E.Brik, G.Kunesch, A.Gaudemer, *J.Organometallic.Chem.* **1999**, 575, 149-152
- 70 Shirai, Hiroyoshi, Takeki, Tsutsumi, Hiromori, Kurose, Akio, Hanabusa, Kenji, Ojo, Nobumasa, *Patent der Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.*, Japan
- 71 J.R.Ruhoff, *Org.Synth.* **1943**, 2, 292-295
- 72 J.-W.Weener, J.L.J.van Dongen, E.W.Meijer, *J.Am.Soc.* **1999**, 121, 10346-10355
- 73 T.Tsunoda, K.Uemoto, C.Nagino, M.Fawamura, H.Kaku, S.Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7355-7358

-
- 74 H.Nakagawa, M.Eto, K.Harano, *Heterocycles* **1999**, *1*, 51-59
- 75 A.Lubineau, S.Escher, J.Alais, D.Bonaffe, *Tetrahedron Letters* **1997**, *23*, 4087-4090
- 76 F.Buckel, P.Persson, F.Effenberger, *Synthesis* **1999**, *6*, 953-958
- 77 L.Field, Y.H.Khim, *J.Org.Chem.* **1972**, *17*, 2710-2714
- 78 O.Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1*
- 79 E.Gattermann, *Die Praxis des Organischen Chemikers* **1982**, *43.Auflage*, 340;
E.Fischer, *Chem. Ber.* **1916**, *49*, 584
- 80 N.K.Kochetkov, O.S.Shizkov, A.F.Bochkov, *Int.Rev.Sci.Org.Chem.Ser.* **1973**, *7*, 147
- 81 B.Helferich, E.Bohn, S.Winkler, *Chem.Ber.* **1930**, *63*, 989-998
- 82 R.Eby, C.Schuerch, *Carbohydr.Res.* **1974**, *34*, 79
- 83 O.T.Schmidt, T.Amer, H.Schnadel, *Chem.Ber.* **1960**, *93*, 556-557
- 84 T.E.Timell, *Can.J.Chem.* **1964**, *42*, 1456-1472
- 85 C.P.J.Glaudemans, M.G.Fletcher, *Carbohydr.Chem* **1972**, *6*, 373-375
- 86 W.Koenigs, E.Knorr, *Chem.Ber.* **1901**, *34*, 957-981
- 87 J.F.Kronze, C.Schuerch, *Carbohydr.Res.* **1974**, *34*, 71
- 88 S.Hanessian, J.Banoub, *Carbohydr.Res.* **1977**, *53*, C13
- 89 H.Paulsen, O.Lockhoff, *Chem.Ber.* **1981**, *114*, 3102-3114
- 90 T.Makaiyama, Y.Murai, S.Shoda, *Chem.Lett.* **1981**, 431
- 91 R.R.Schmidt, J.Michel, *Angew.Chem.* **1980**, *92*, 763-764
- 92 R.R.Schmidt, *Angew.Chem.* **1986**, *98*, 213-236
- 93 B.Helferich, E.Schmitz-Hillebrecht, *Chem.Ber.* **1933**, *66*, 378
- 94 S.Hanessian, J.Banoub, *Carbohydr.Res.* **1977**, *59*, 261-267
- 95 J.Dahmen, T.Frejld, G.Magnusson, G.Noori, *Carbohydr.Res.* **1983**, *114*, 328-330
- 96 M.Kiso, L.Anderson, *Carbohydr.Res.* **1979**, *72*, C15-C17
- 97 B.Sinha, V.S.Pansare, *Indian J.Chem.* **1980**, *19B*, 825
- 98 H.Vorbrüggen, K.Krolikiewicz, B.Benua, *Chem.Ber.* **1981**, *114*, 1234-1255
- 99 G.Rücker, M.Neugebauer, G.G.Willems, *Instrumentelle pharmazeutische Analytik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart* **1992**, *2. überarbeitete und erweiterte Auflage*, 295
- 100 G.Scheffler, R.R.Schmidt, *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 1319-1325
- 101 S.Koto, N.Moroshima, C.Kusuhara, S.Sekido, T.Yoshida, S.Zen, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **1982**, *55*, 2995-2999

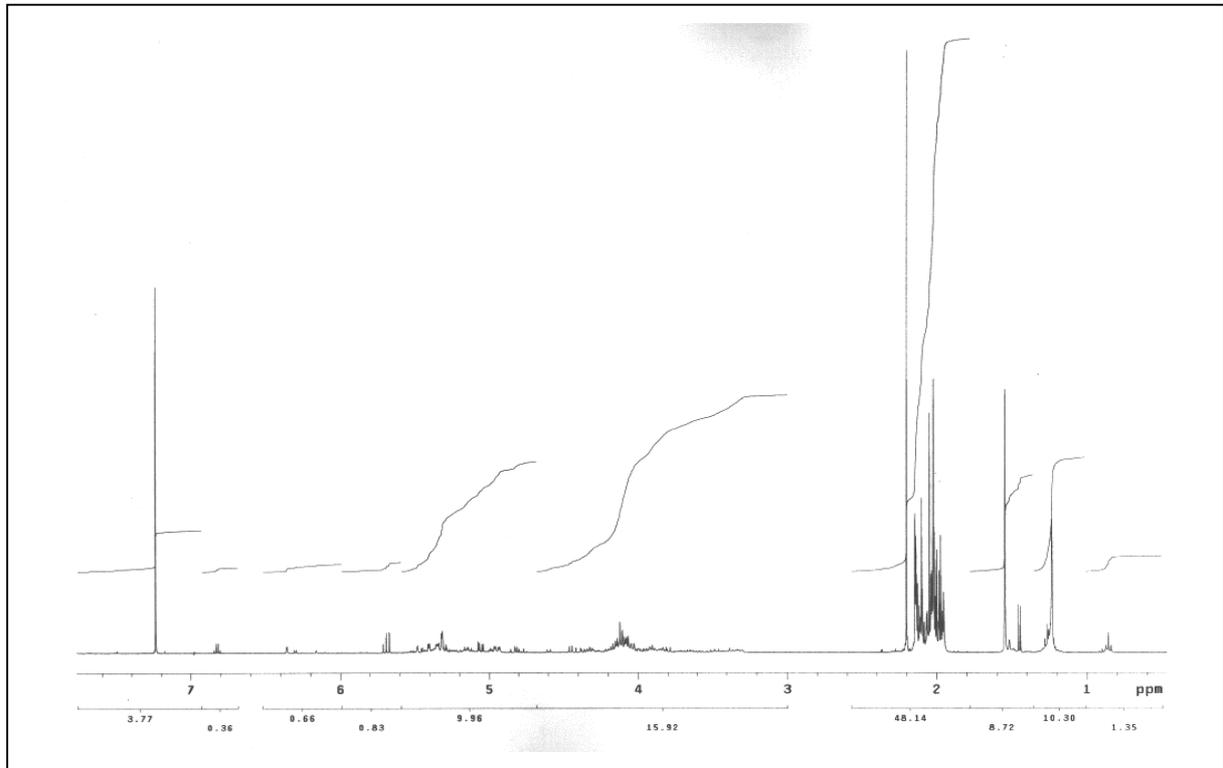
-
- 102 T.Ikami, N.Tomiya, T.Morimoto, N.Iwata, R.Yamashita, T.Jomori, T.Usui, Y.Suzuki, H.Tanaka, D.Miyamoto, H.Ishida, A.Hasegawa, M.Kiso, *J.Carbohydr.Chem.* **1998**, *17*, 499-518
- 103 T.Lindhorst, S.Kötter, J.Kubisch, U.Krallmann-Wenzel, S.Ehlers, V.Kren, *Eur.J.Org.Chem.* **1998**, 1669-1674
- 104 T.K.Lindhorst, C.Kieburg, *Angew.Chem.* **1996**, *17*, 2083-2086
- 105 S.K.Chatterjee, P.Nuhn, *Chem.Commun.* **1998**, 1729-1730
- 106 A.Zistler, S.Koch, A.D.Schlüter, *J.Chem.Soc.Perkin.Trans.* **1999**, *1*, 501-508
- 107 T.Takano, F.Nakatsubo, K.Murakami, *Carbohydr. Res.* **1990**, *203*, 341-342
- 108 A.Giannis, K.Sandhoff, *Tetrahedron Letters* **1985**, *12*, 1479-1482
- 109 E.A.Talley, M.D.Vale, E.Yanovsky, *J.Am.Chem.Soc.* **1945**, *67*, 2037-2039
- 110 S.A.Nepogodev, L.V.Backinowsky, B.Grzeszczyk, A.Zamojski, *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 43-60
- 111 W.Klotz, R.R.Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 683-690
- 112 R.P.Ewstigneewa, A.W.Ljubeschkin, M.W.Anikin, J.L.Sebjakin, M.S.Barchudarjan, A.W.Gurina, E.W.Kasakowa, *Doklad.Akadem.Nauk* **1993**, *2*, 210-213
- 113 R.T.Lee, Y.C.Lee, *Carbohydr. Res.* **1974**, *37*, 193-201
- 114 P.B.van Seeventer, J.A.L.M. van Dorst, J.F.Siemerink, J.P.Kamerling, J.F.G.Vliegthart, *Carbohydr. Res.* **1997**, *300*, 369-373
- 115 S.Woulfe, *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 3133-3139
- 116 Z.Selinger, V.Lapidot, *J.Lipid Res.* **1966**, *7*, 174
- 117 H.W.I.Peerlings, S.Nepogodiev, J.F.Stoddart, E.W.Meijer, *Eur.J.Org.Chem.* **1998**, 1879-1886
- 118 I.B.Aumüller, T.Lindhorst, Abstract und Poster, *Tagung DChG 1999 Berlin*
- 119 P.Ghosh, B.K.Bachhawat, *Biochim.Phys.Acta* **1980**, *632*, 562-572
- 120 M.Hesse, H.Meier, B.Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York* **1995**, *5. Auflage*, 86-142
- 121 A.Geyer, G.Hummel, T.Eisele, S.Reinhardt, R.R.Schmidt, *Chem.Eur.J.* **1996**, *2*, 981-988
- 122 I.Neda, P.Sakhaii, A.Waßmann, U.Miemeyer, E.Günther, J.Engel, *Synthesis* **1999**, *9*, 1625-1632
- 123 B.Lange, *Diplomarbeit* **1997**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 124 D.D.Reynolds, W.L.Evans, *Org.Synth.*, *3*, 432-433
- 125 J.L.Wahlstrom, R.C.Ronald, *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 6021-6022

- 126 J.Stanek, M.Cerny, J.Kocourek, J.Pacak, *The Monosaccharides* **1963**, Czechoslovak Academy of Science Prag, 1.Auflage, 186, 300, 319
- 127 A.J.Watters, R.C.Hockett, C.S.Hudson, *J.Am.Chem.Soc.* **1939**, 61, 1528-1530
- 128 P.Karzer, A.Boettcher, *Helv.Chim.Acta* **1953**, 71, 570
- 129 Y.Zhang, A.Brodzky, P.Sinay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2451-2464
- 130 W.I.Sanders, D.D.Manning, K.M.Koeller, L.L.Kiessling, *Tetrahedron* **1992**, 48, 16391-16422
- 131 A.Marinier, A.Martel, J.Banville, C.Bachand, R.Remillard, P.Lapointe, B.Turmel, M.Menard, W.E.Harte, Jr.J.J.Kim Wright, G.Todderud, K.M.Trampusch, J.Bajorath, D.Hollenbaugh, A.Aruffo, *J.Med.Chem.* **1997**, 20, 3234-3247
- 132 H.Uzawa, T.Toba, Y.Nishida, K.Kobayashi, N.Minoura, K.Hiratani, *Chem.Commun.* **1998**, 2311-2312
- 133 T.Ikami, N.Tsuruta, H.Inagaki, T.Kakigami, Y.Matsumoto, N.Tomya, T.Jomori, T.Usui, Y.Suzuki, H.Tanaka, D.Miyamoto, H.Ishida, A.Hasegawa, M.Kiso, *Chem.Pharm.Bull.* **1998**, 46, 797-806
- 134 T.Ikami, T.Kakigami, K.Baba, H.Hamajima, T.Jomori, T.Usui, Y.Suzuki, H.Tanaka, H.Ishida, A.Hasegawa, M.Kiso, *J.Carbohydrate Chemistry* **1998**, 17, 453-470
- 135 C.R.Bertozzi, S.Fukuda, S.D.Rosen, *Biochemistry* **1995**, 44, 14272-14277
- 136 B.Guilbert, N.J.Davis, S.L.Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6563-6566
- 137 Aquilera, Begona, Romero-Ramirez, Lorenzo, *J.Med.Chem.* **1998**, 23, 4599-4606
- 138 Aoyagi, *Synthesis* **1996**, 8, 970-974
- 139 Bowie, S.O.Lawesson, R.G.Cooks, *Chem.Commun.* **1967**, 346-347
- 140 G.T.Morgan, E.Holmes, *J.Soc.Chem.Ind.* **1927**, 135 T, 1464
- 141 B.Dobner, *Dissertation B* **1990**, Martin-Luher-Universität Halle-Wittenberg
- 142 G.E.Parham, E.L.Anderson, *J.Amer.Chem.Soc.* **1948**, 70, 4187-4189
- 143 Dietrich, *Helv.Chim.Acta* **1985**, 68, 289-299
- 144 B.Czech, *J.Heterocycl.Chem.* **1984**, 21, 341-343
- 145 Patent der Troponwerke Köln, *Chem.Abstr.* **1979**, 90, 186608
- 146 G.Coudert, *Synthetic Commun.* **1986**, 16, 19-26
- 147 R.Rodebaugh, B.Fraser-Reid, *Tetrahedron*, **1996**, 22, 7663-7678
- 148 J.Ohlsson, G.Magnuson, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2011-2014
- 149 D.Crich, Zongmin Dai, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1569-1580
- 150 D.K.Baeschlin, A.R.Chaperon, V.Charbonneau, L.G.Green, S.V.Ley, U.Lücking, E.Walther, *Angew.Chem.* **1998**, 24, 3609-3614

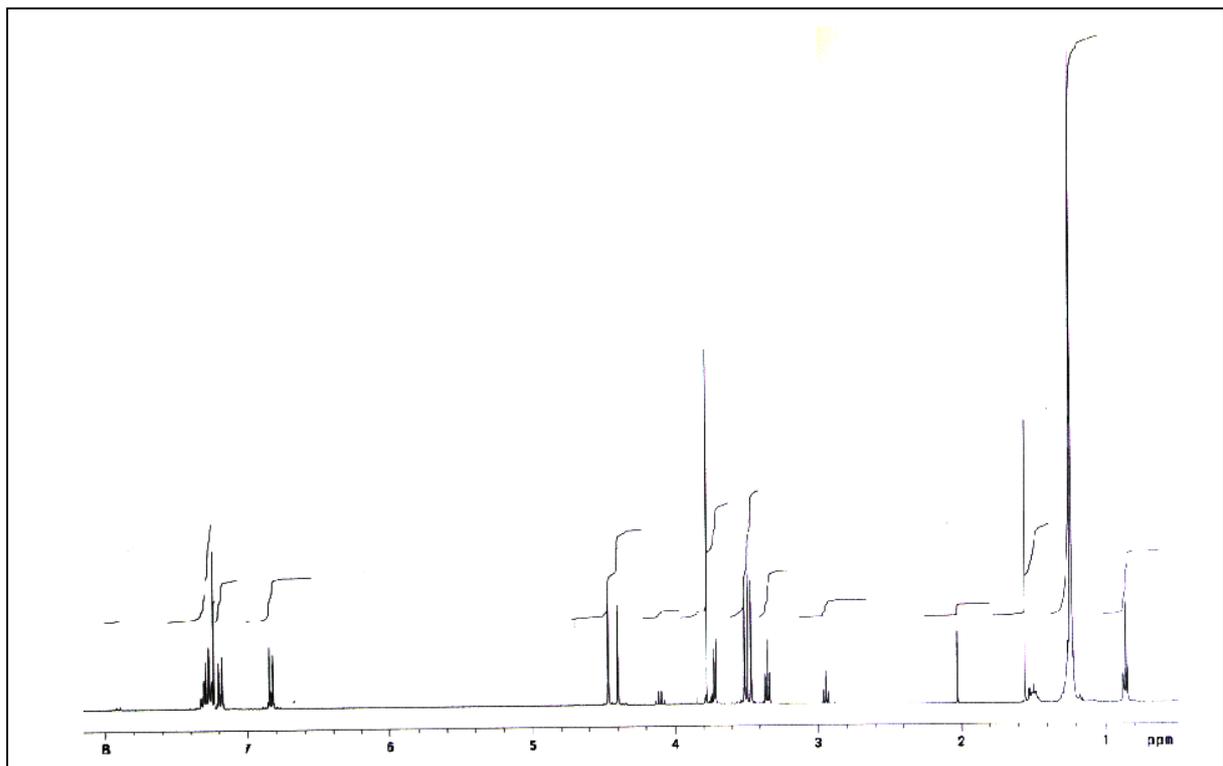
-
- 151 M.Schwarz, J.E.Oliver, P.E.Sonnet, *J.Org.Chem.* **1975**, *16*, 2410-2411
- 152 E.C.Rodriguez, L.A.Marcaurelle, C.R.Bertozzi, *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 7134-7135
- 153 W.I.Weis, K.Drickamer, W.A.Hendrickson, *Nature* **1992**, *360*, 127-134
- 154 L.F.Tietze, D.Gretzke, *Eur.J.Org.Chem.* **1998**, 1895-1899
- 155 S.-I.Nishimura, S.Nomura, K.Yamada, *Chem.Commun.* **1998**, 617-618
- 156 S.Yano, Y.Shinohara, K.Mogami, M.Yokoyama, T.Tanase, T.Sakakibara, F.Nishida, K.Mochida, I.Kinoshita, M.Doe, K.Ichihara, Y.Naruta, P.Mehrkhodavandi, P.Buglyo, B.Song, C.Orvig, Y.Mikata, *Chemistry Letters* **1999**, 255
- 157 A.Terjung, K.-H.Jung, R.R.Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1313-1321
- 158 A.R.P.M.Valentijn, G.A.van der Marel, L.A.J.M.Sliedregt, Th.J.C.van Berkel, E.A.L.Biessen, J.H.van Boom, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 759-770
- 159 G.Bendas, A.Krause, R.Schmidt, J.Vogel, U.Rothe, *Pharm.Acta Helv.* **1998**, *73*, 19-26
- 160 J.Vogel, G.Bendas, U.Bakowsky, G.Hummel, R.R.Schmidt, U.Kettmann, U.Rothe, *Biochim.Biophys.Acta* **1998**, *1372*, 205-215

^1H NMR-Spektren und ESI-Massenspektren ausgewählter Verbindungen

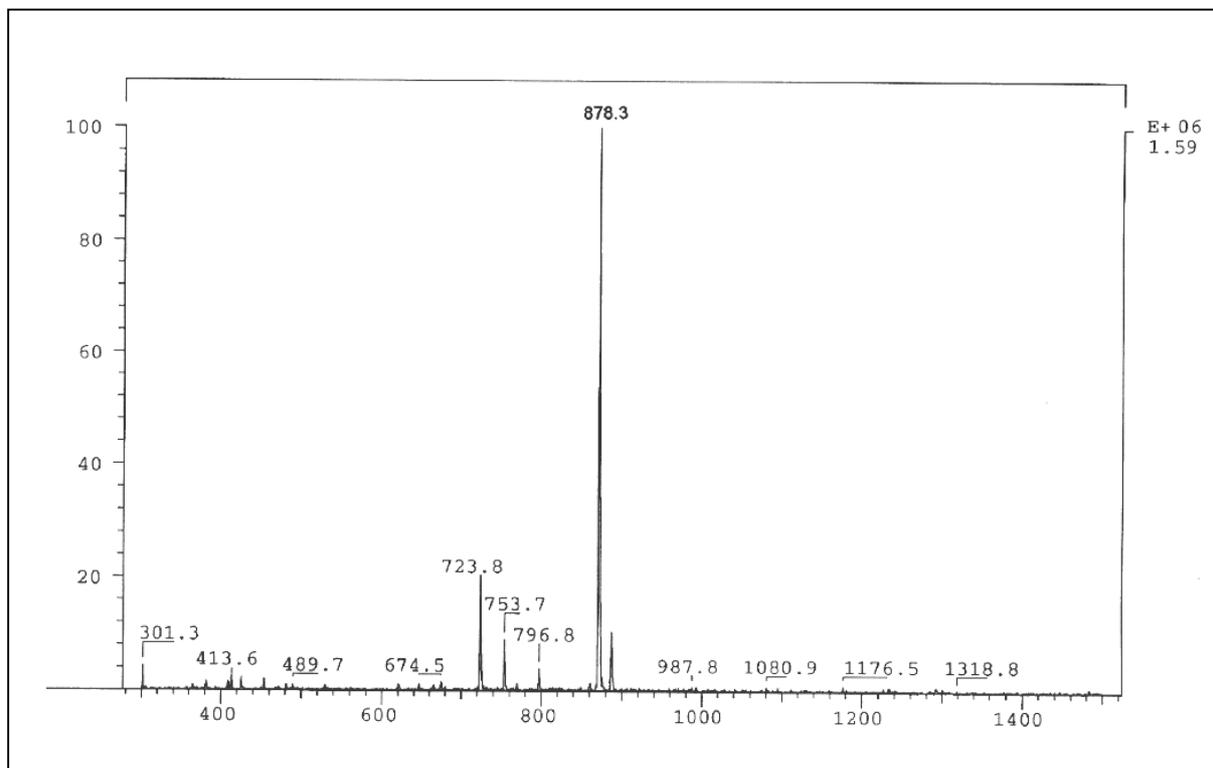
O,O',O''-Tris-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosidoyl)-O'''-hexadecyl-pentaerythritol / **12**



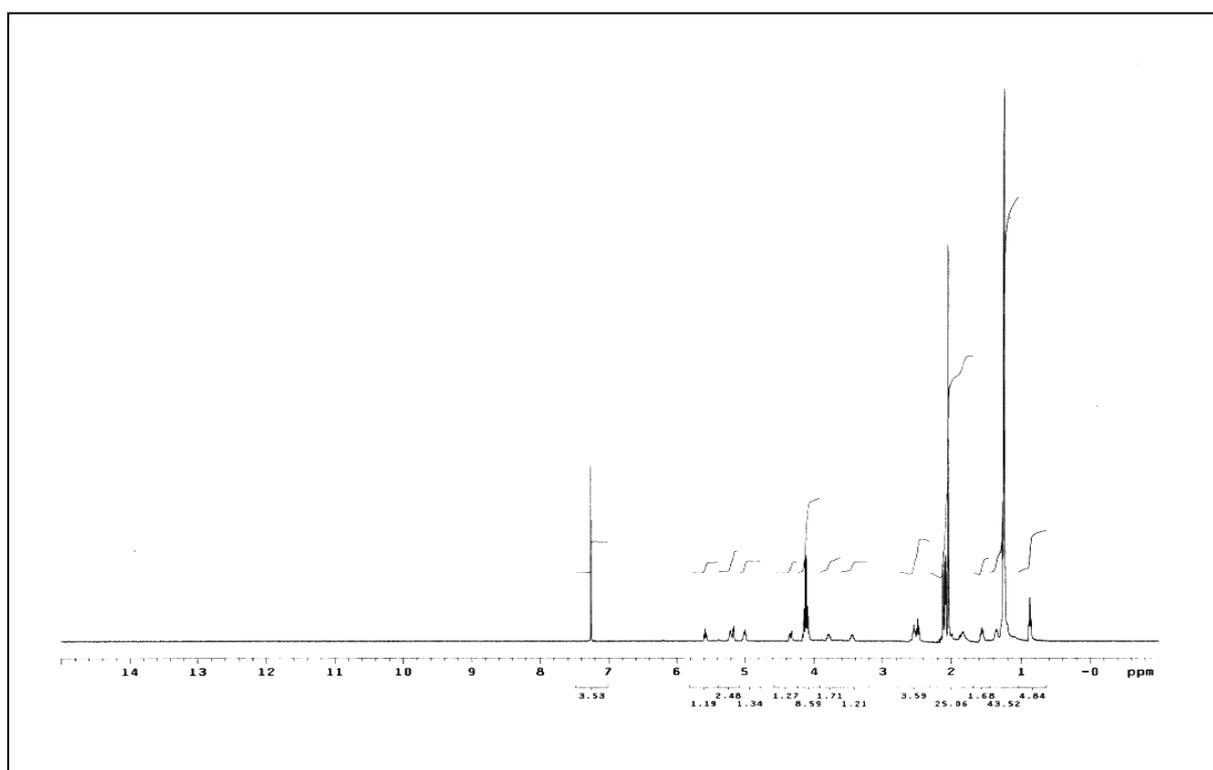
O-Benzyl-O'-p-methoxybenzyl-O''-hexadecyl-pentaerythritol / **25**

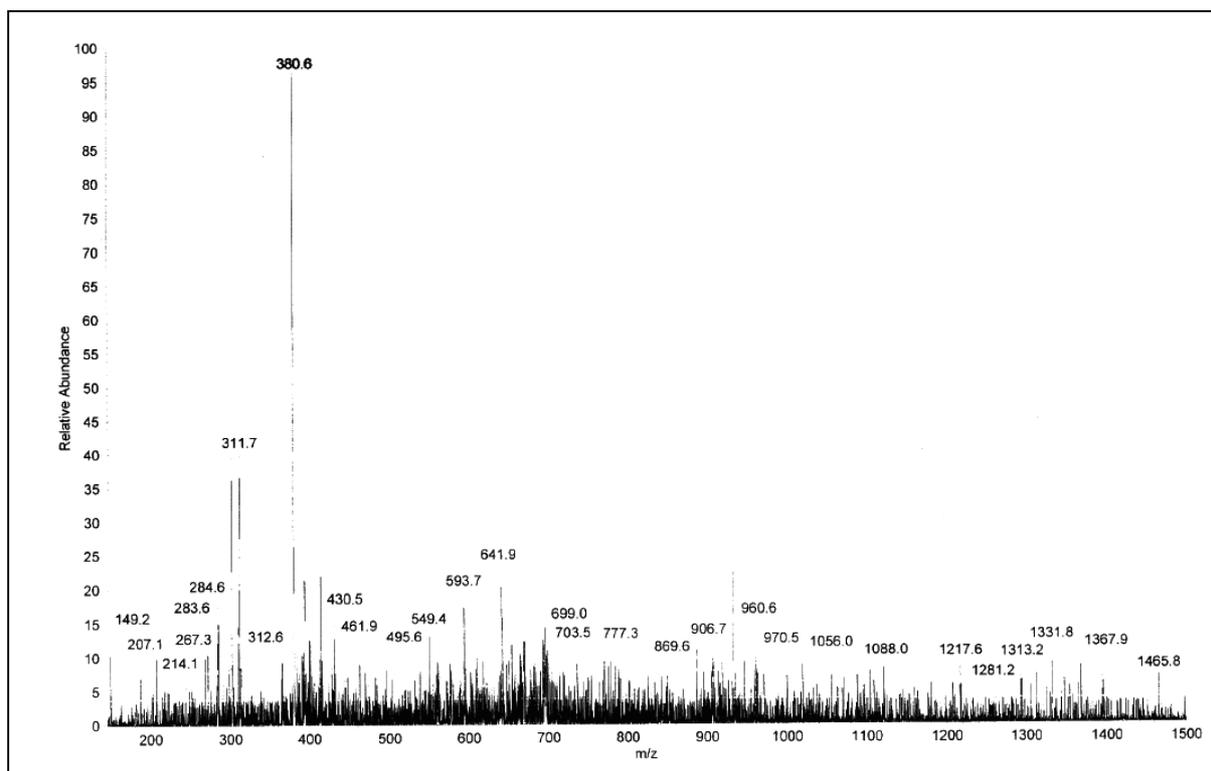
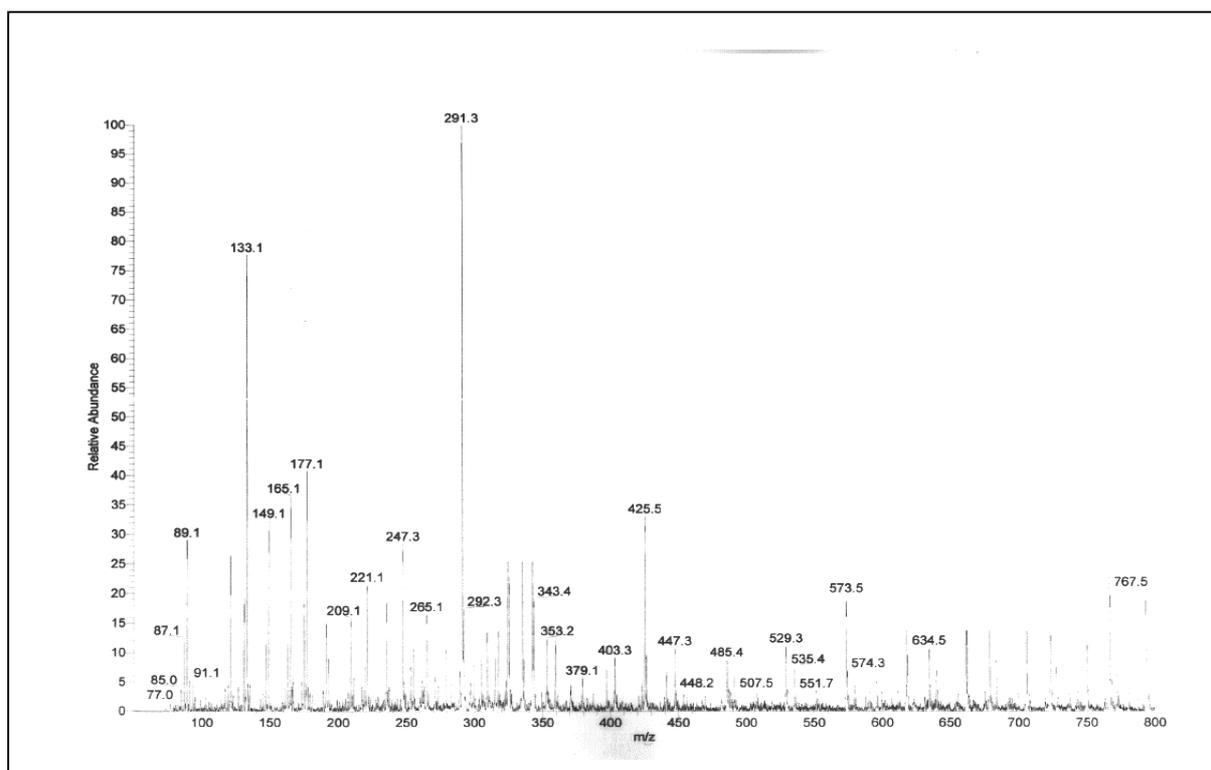


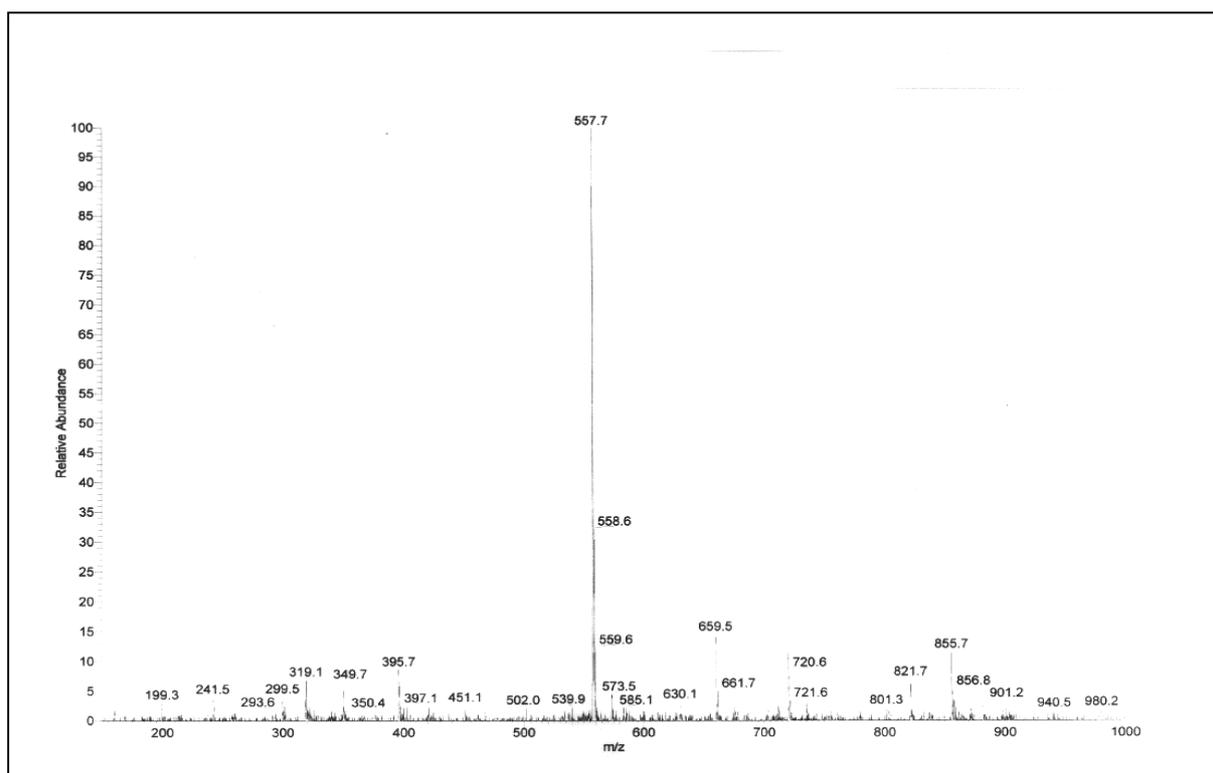
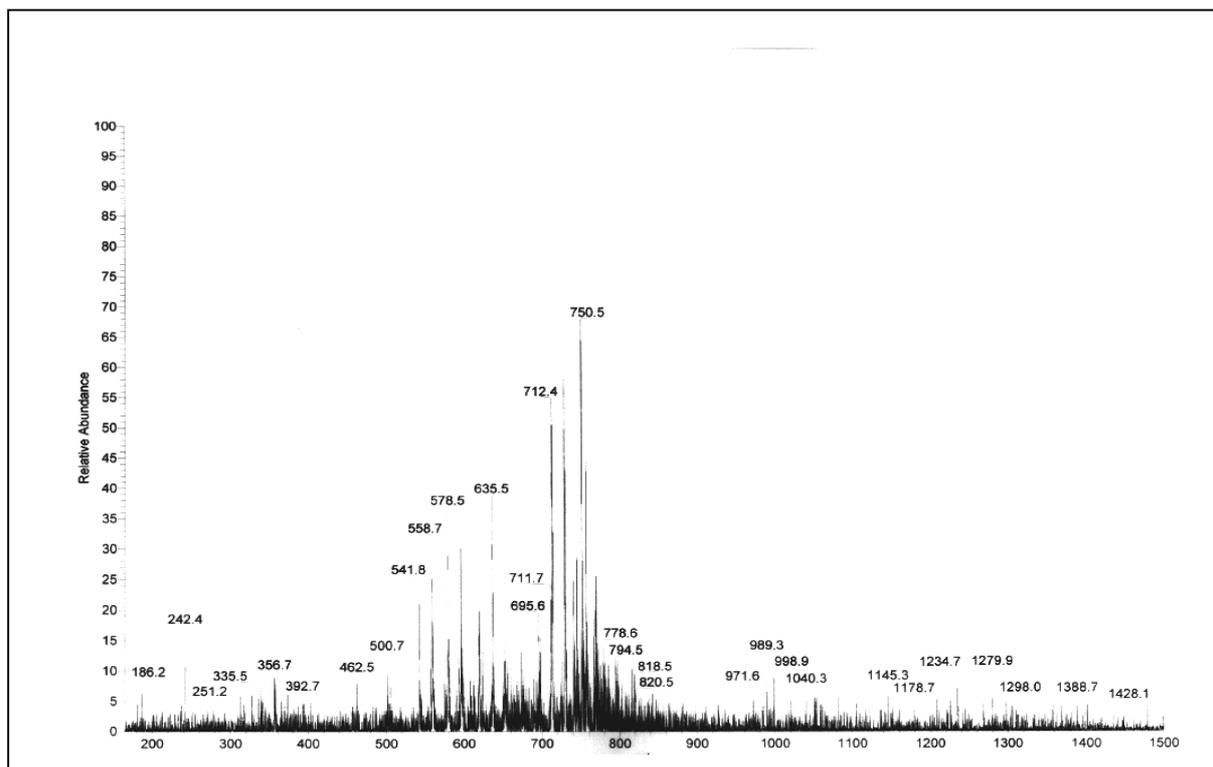
O-Hexadecyl-O'-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)ethyl-O''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-(3',5'-dioxaoctyl)-O'''-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-(3'-oxa-pentyl)-pentaerythritol / **43**



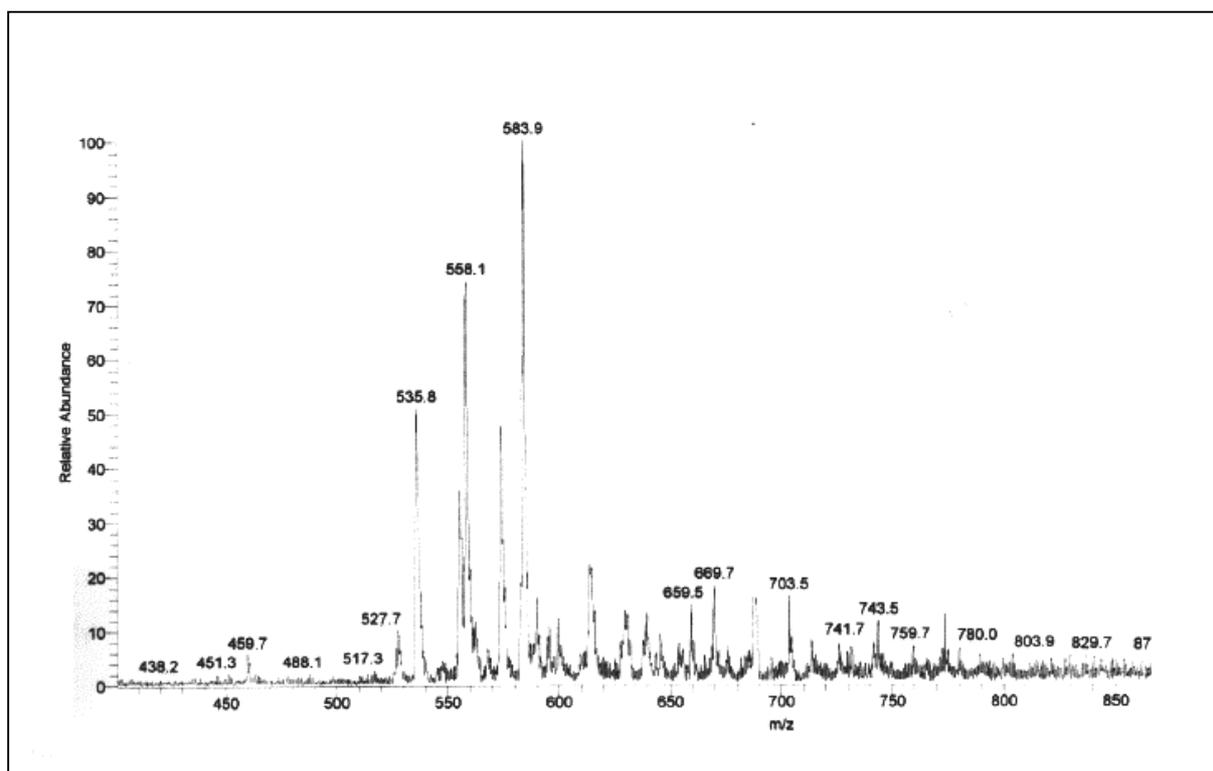
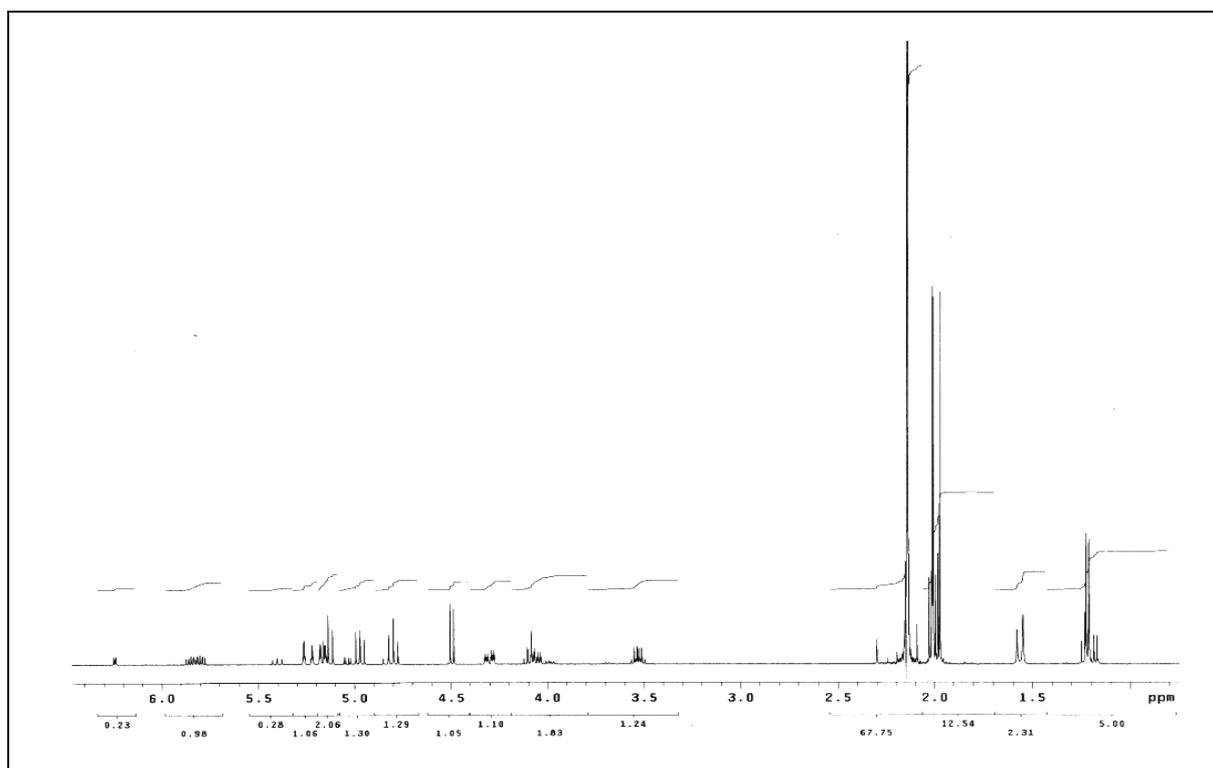
1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosid / **44**

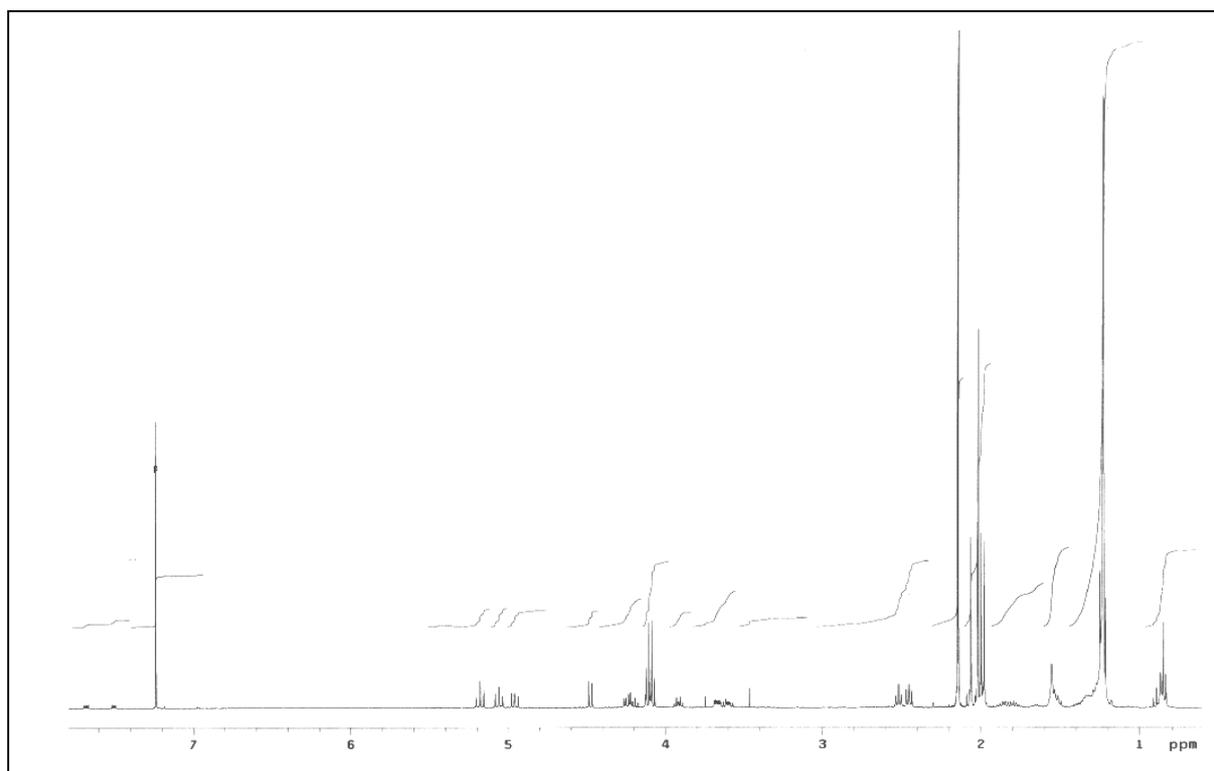
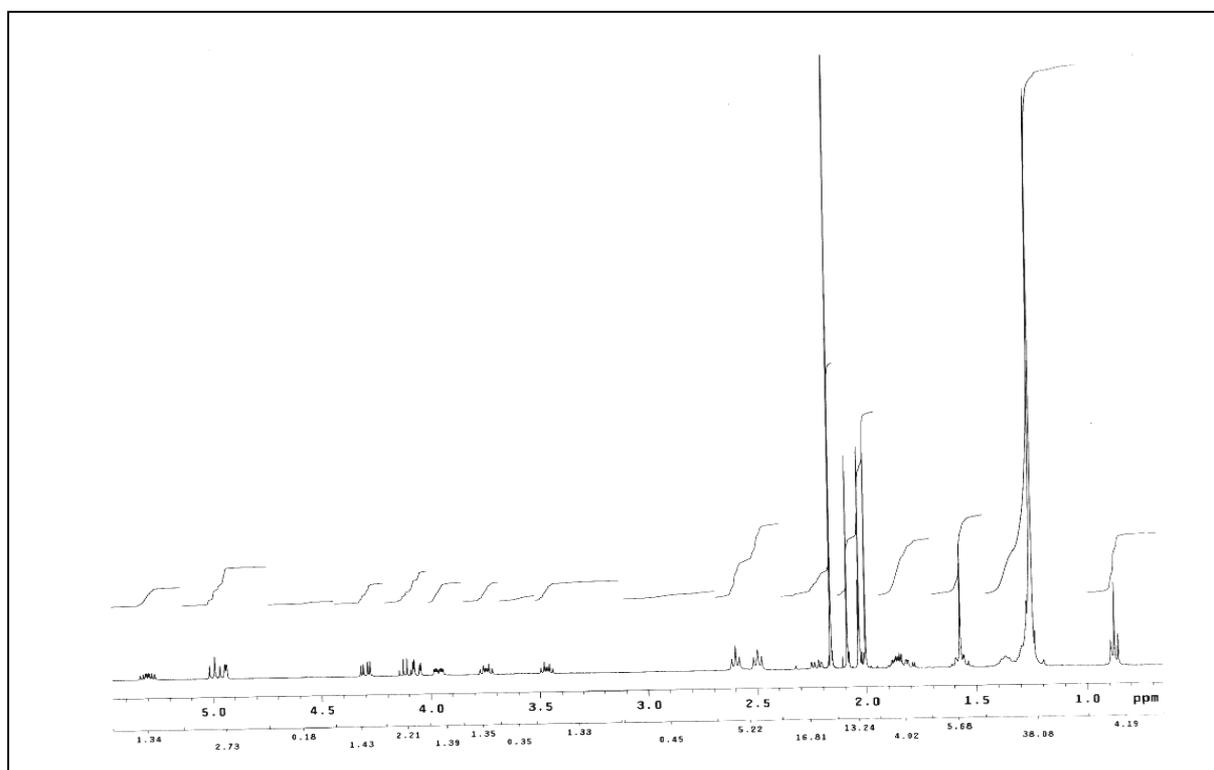


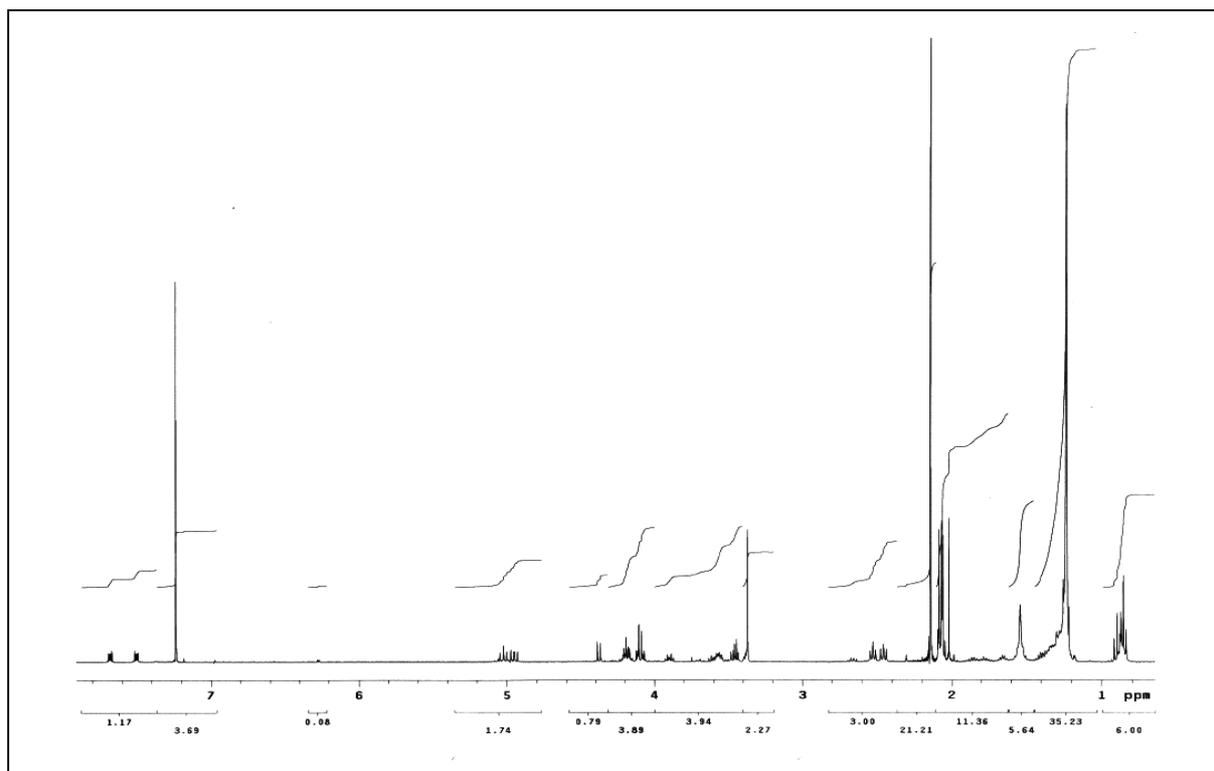
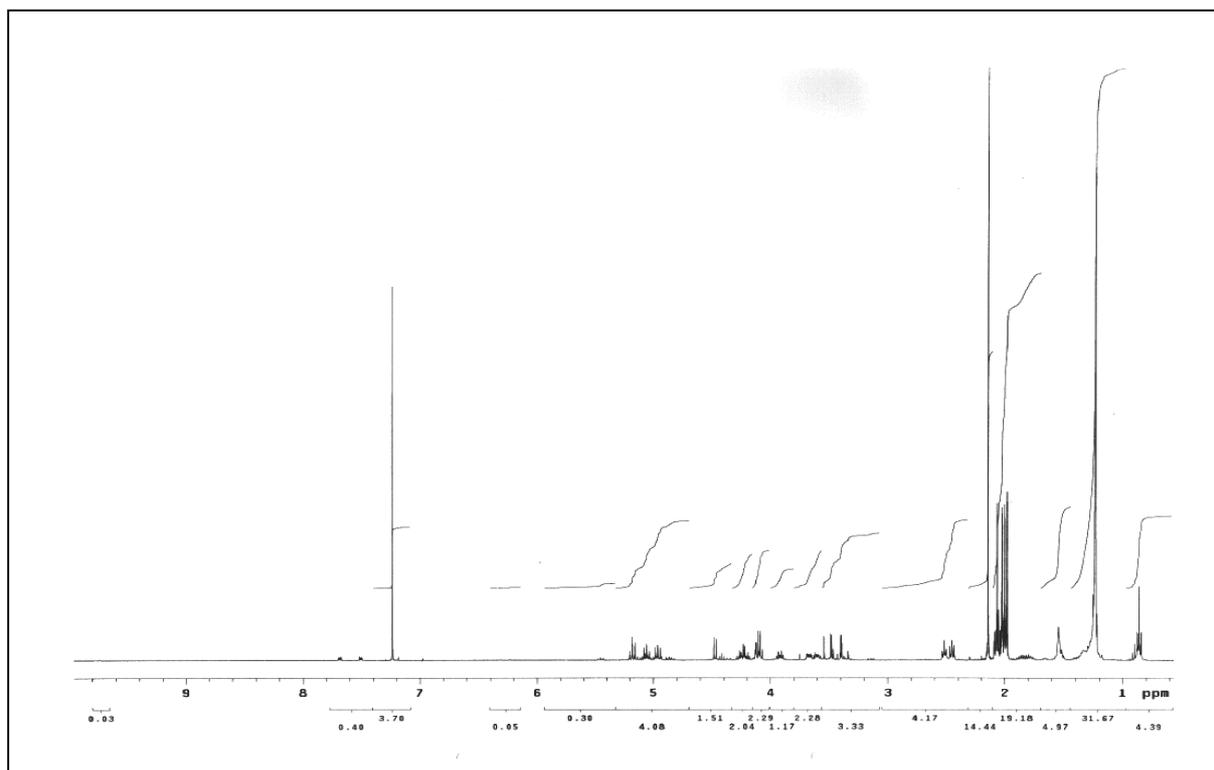
2-Aminomethyl-2-hexadecyloxymethyl-propan-1,3-diamin / **48**Ammonium-(1-O-methyl- β -D-galactopyranosido-6-yl)-sulfat / **50-B**

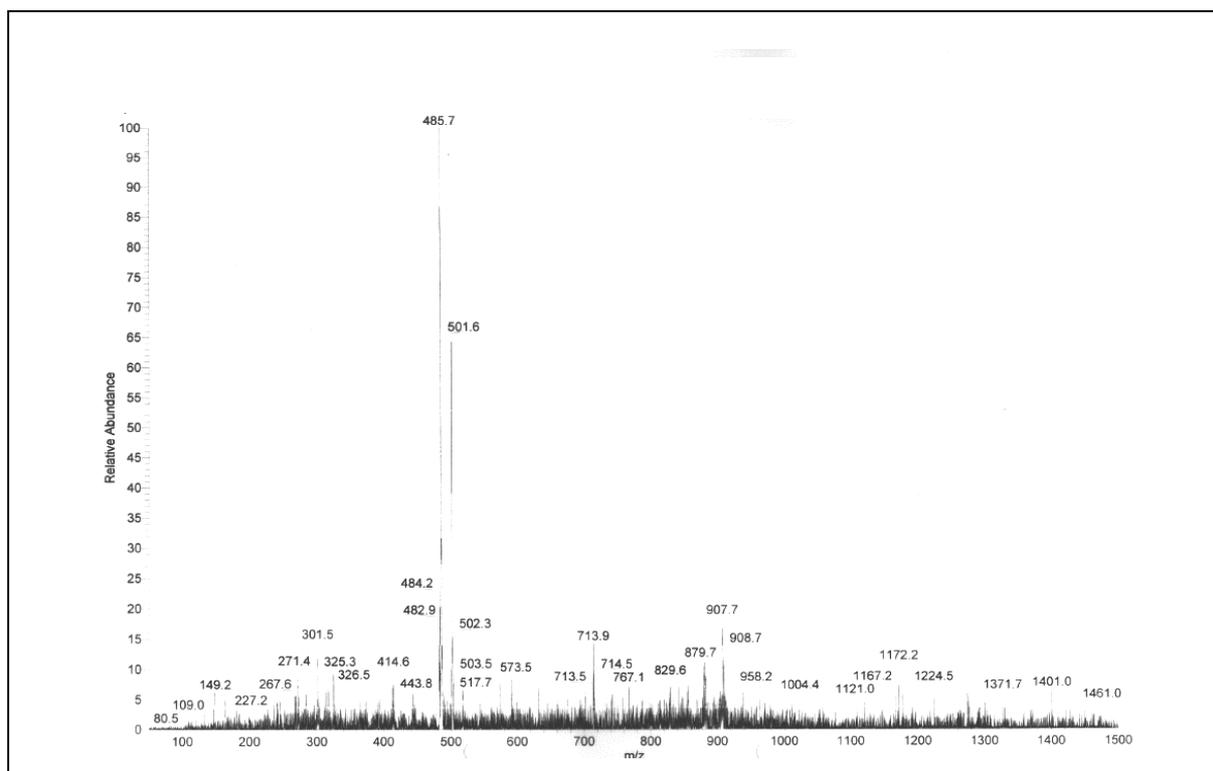
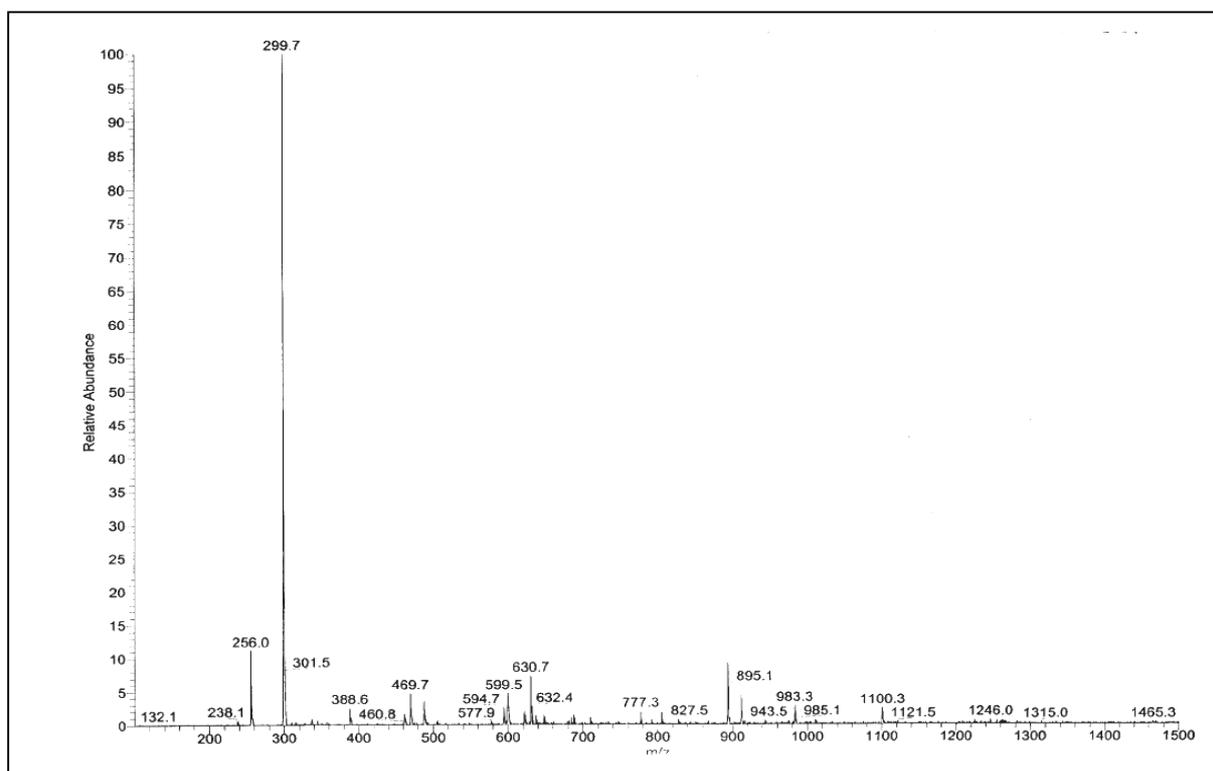
Ammonium-[1-(O-4'-thia-icosyl)- β -D-galactopyranosido-6-yl]-sulfat / **57**9-(8'-Amino-2'-oxa-6'-thia-octyl)- 9-hexadecyloxymethyl-7,11-dioxa-3,15-dithia-heptadecan-1,17-diamin / **64**

2-(3'-Hydroxypropyloxymethyl)-2-hexadecyloxymethyl-4,8-dioxa-undecan-1,11-diol / 69

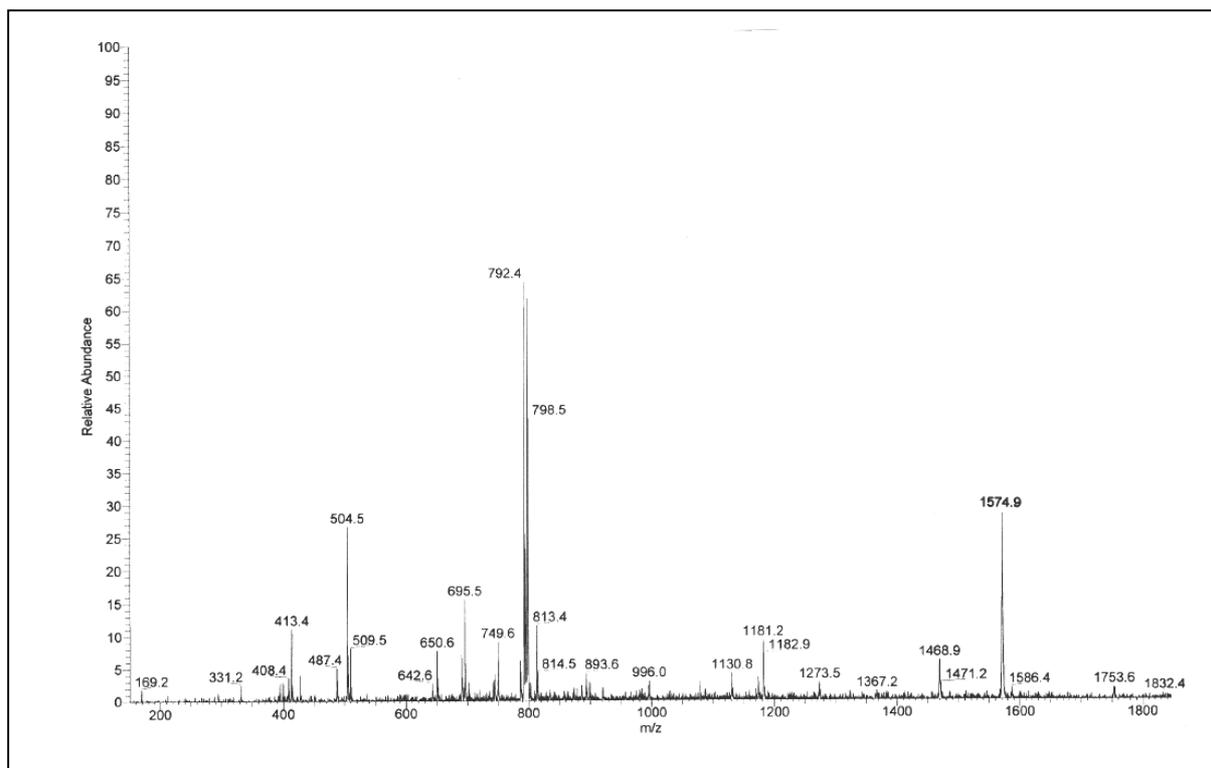
1-O-Allyl-6-desoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid / 77

1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid / **79**1-O-[(4'-Thia)icosyl]-2-desoxy-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid / **80**

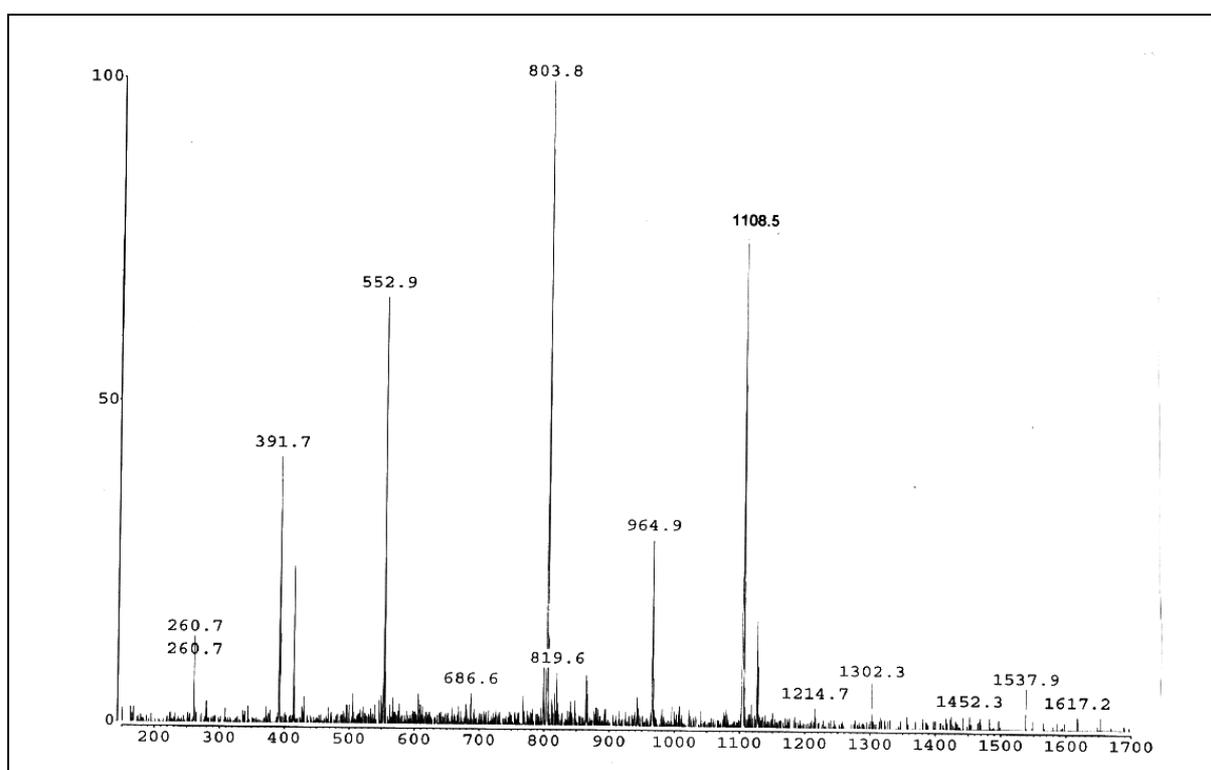
1-O-[(4'-Thia)icosyl]-3-O-methyl-2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid / **81**1-O-[(4'-Thia)icosyl]-6-O-methyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid / **82**

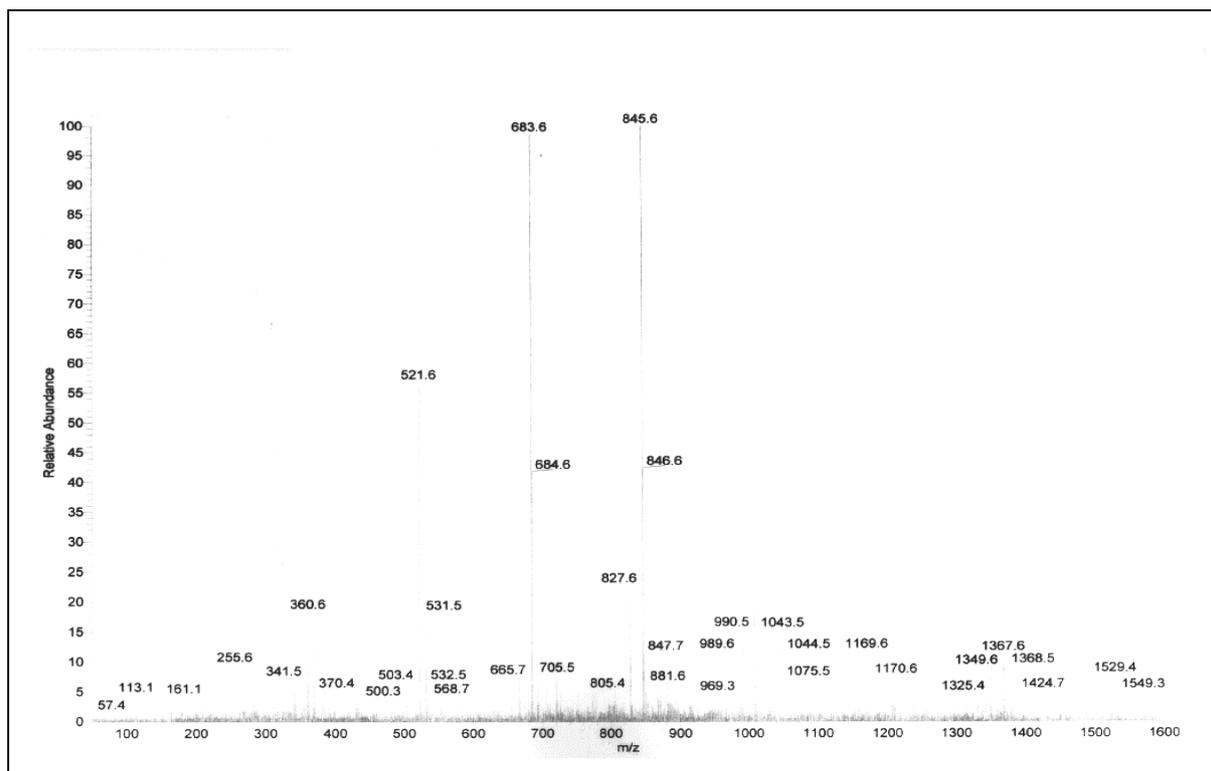
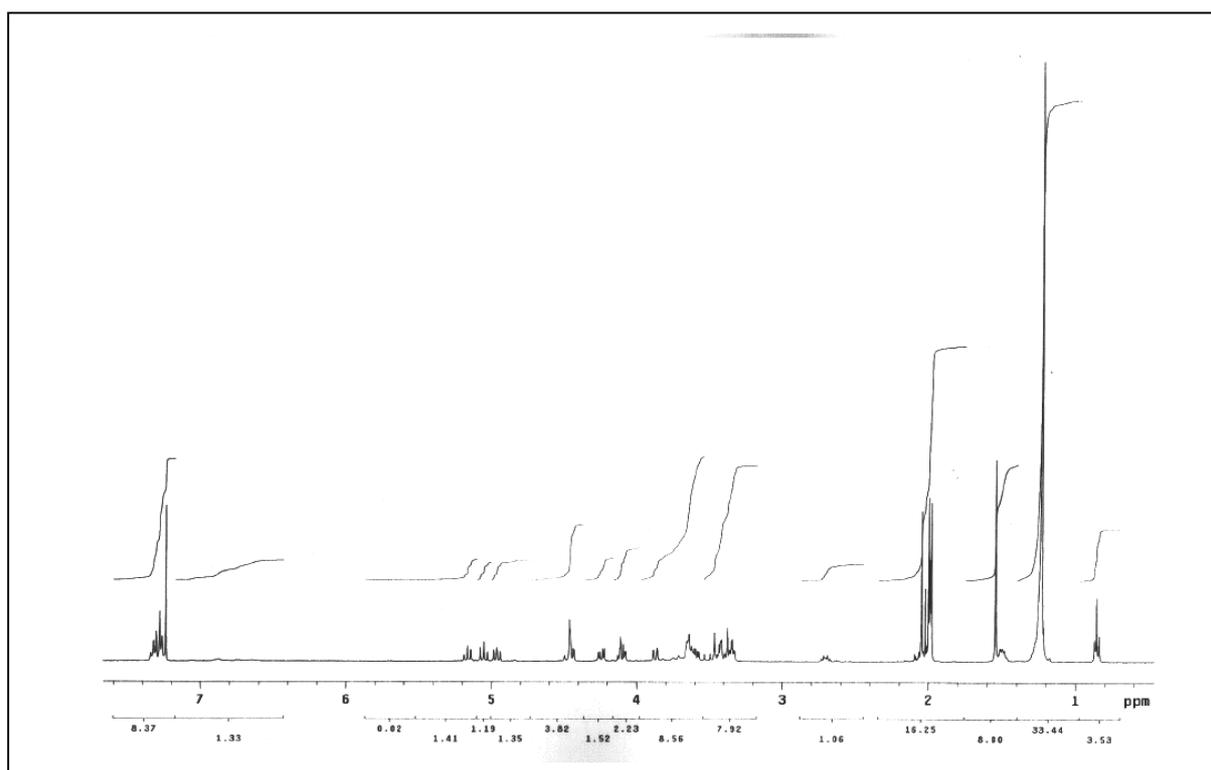
1-O-(4'-Thia)icosyl-6-deoxy- β -D-glucopyranosid / **91**2-Hexadecyl-propan-1,3-diamin / **95**

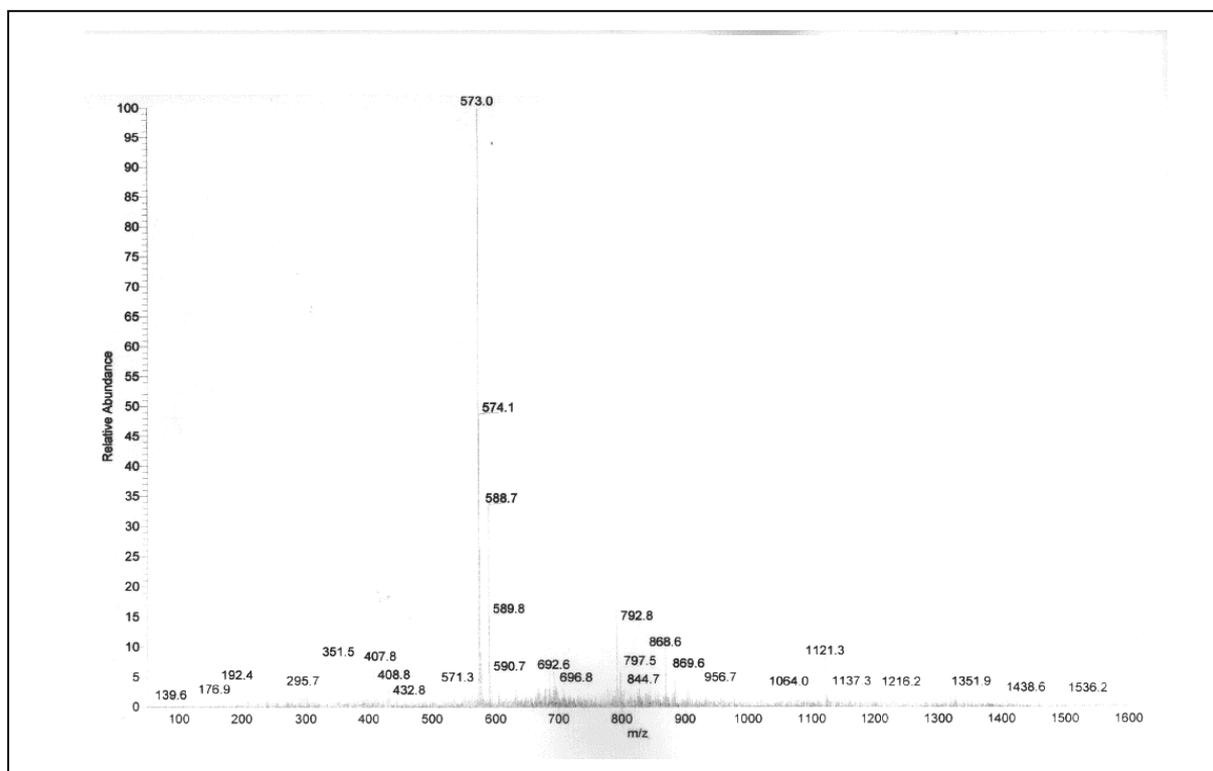
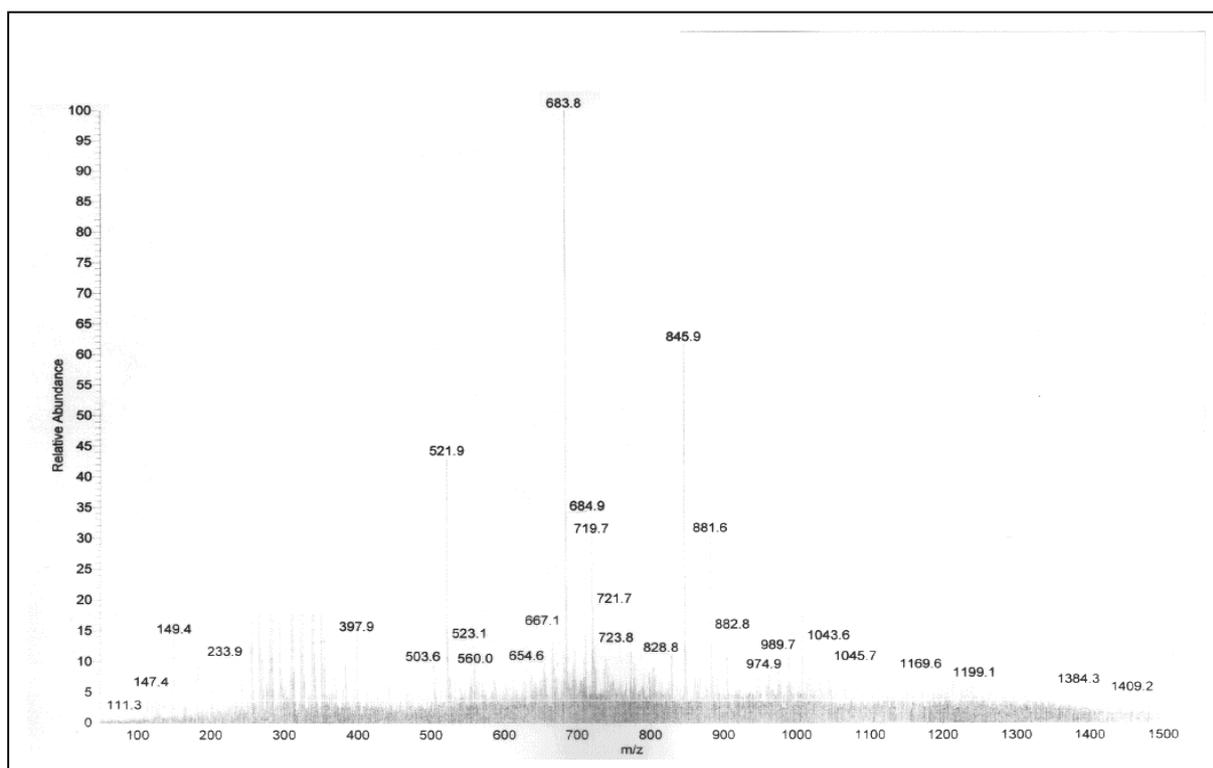
4,8-Dithia-6-hexadecyloxymethyl-6-[5'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosidoyl)-2'-thia-pentyl]-undecyl-1,11-di-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid) / **96**

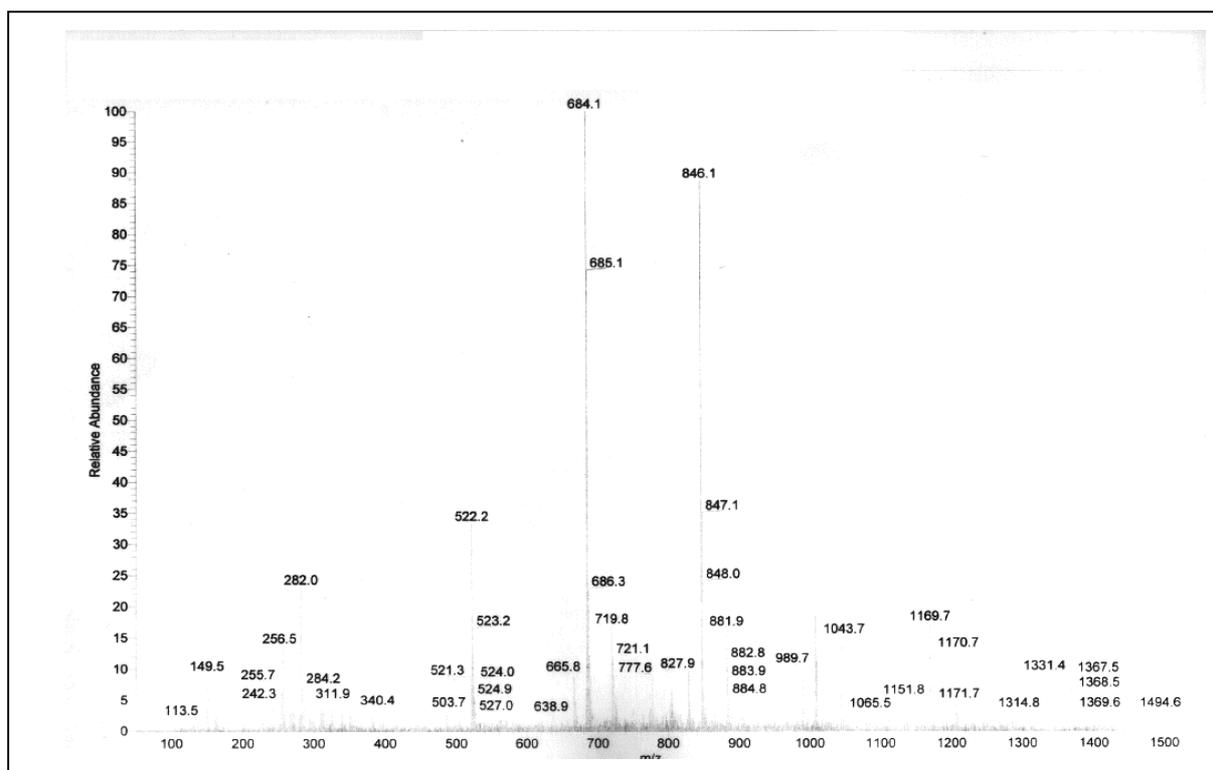
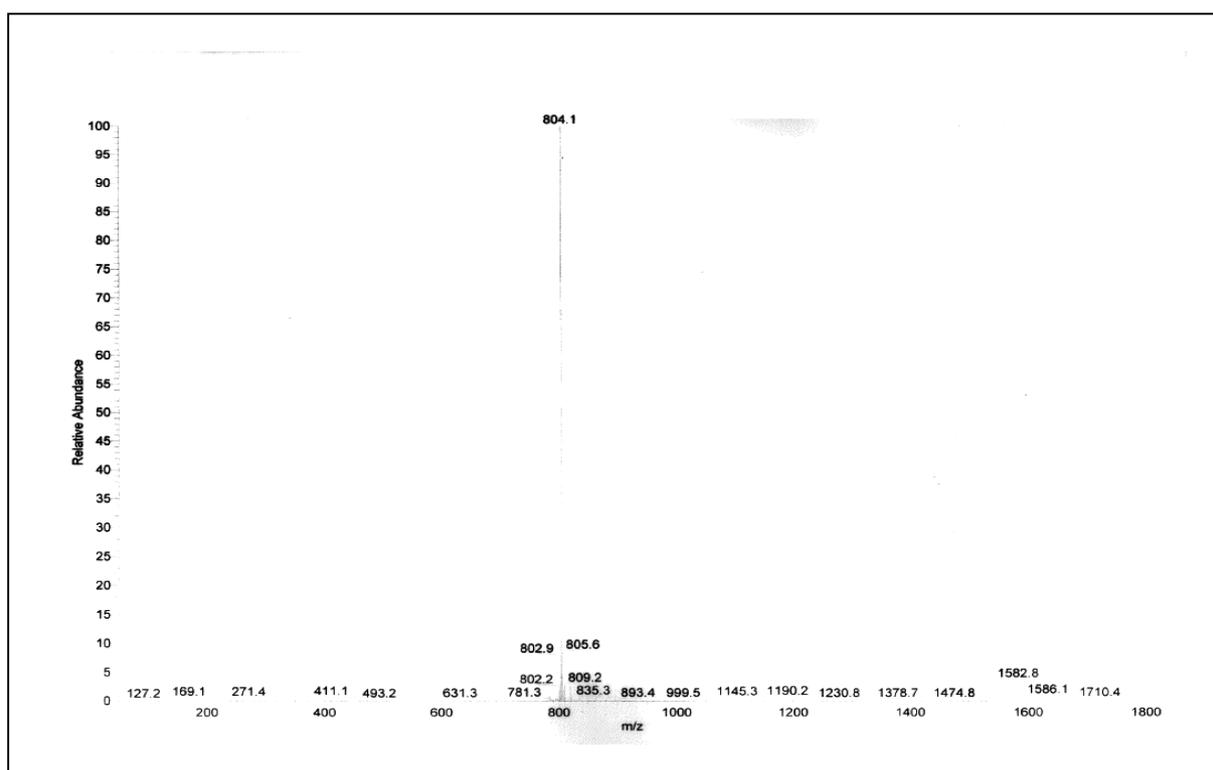


4,8-Dithia-6-hexadecyloxymethyl-6-[5'-(α -D-mannopyranosidoyl)-2'-thia-pentyl]-undecyl-1,11-di-(α -D-mannopyranosid) / **97**

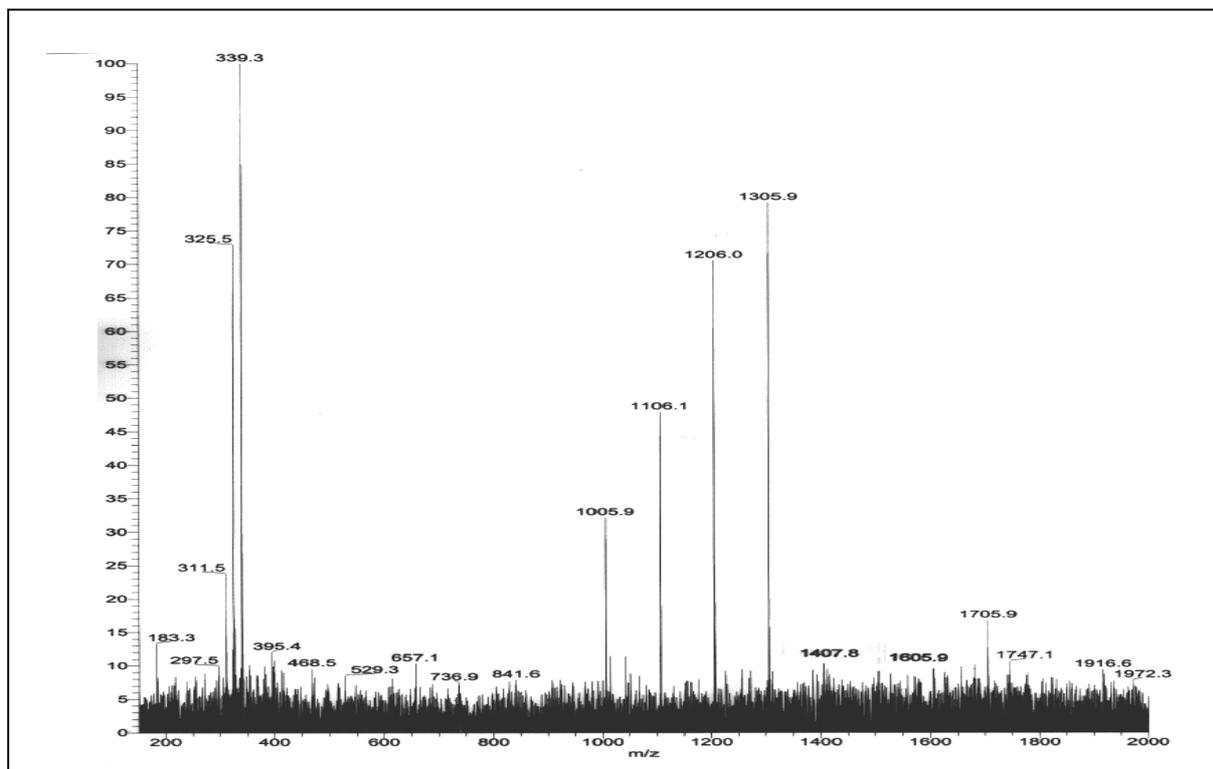


O,O',O''-Tris- β -D-glucopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol / **101-3**O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-p-methoxybenzyl-O'''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosidoyl)pentaerythritol / **105**

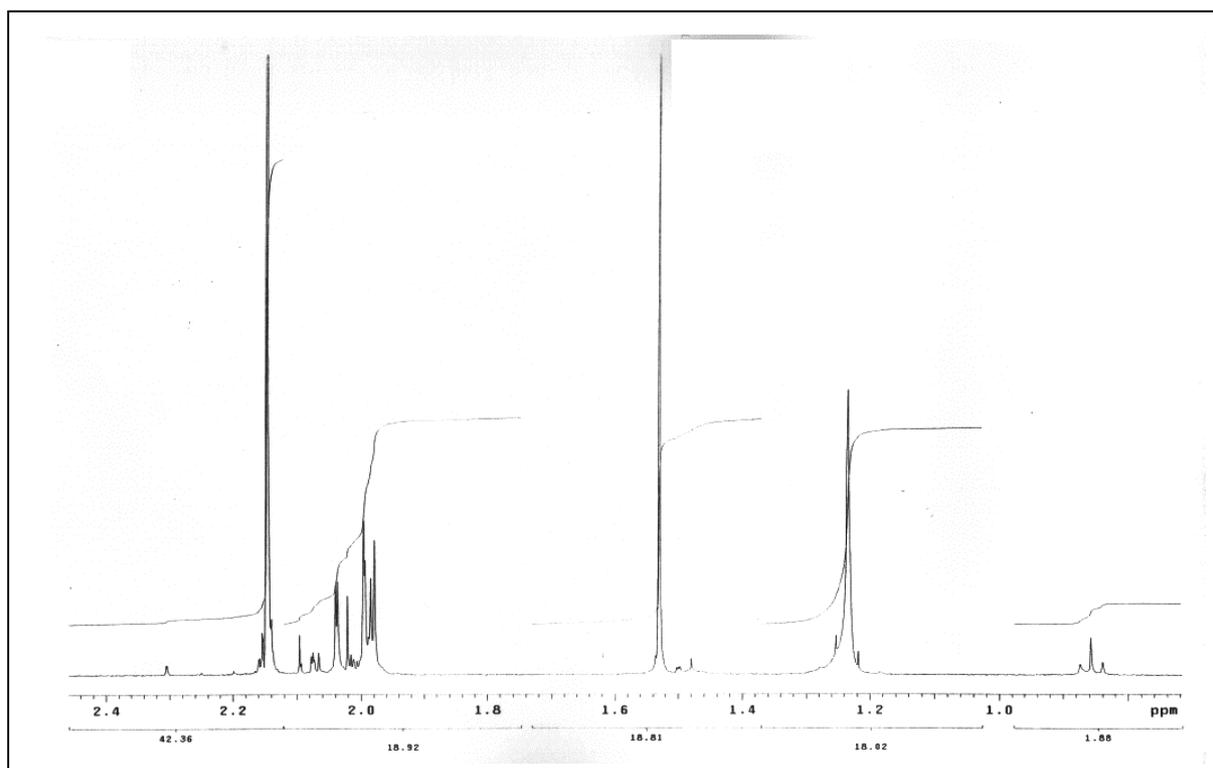
7-(β -D-Galactopyranosidoyl)-4-thia-heptansäure-hexadecylamid / **107**O,O',O''-Tris- β -D-galactopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol / **108-3**

O,O',O''-Tris- α -D-mannopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol / **109-3**O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosidoyl)pentaerythritol/
110

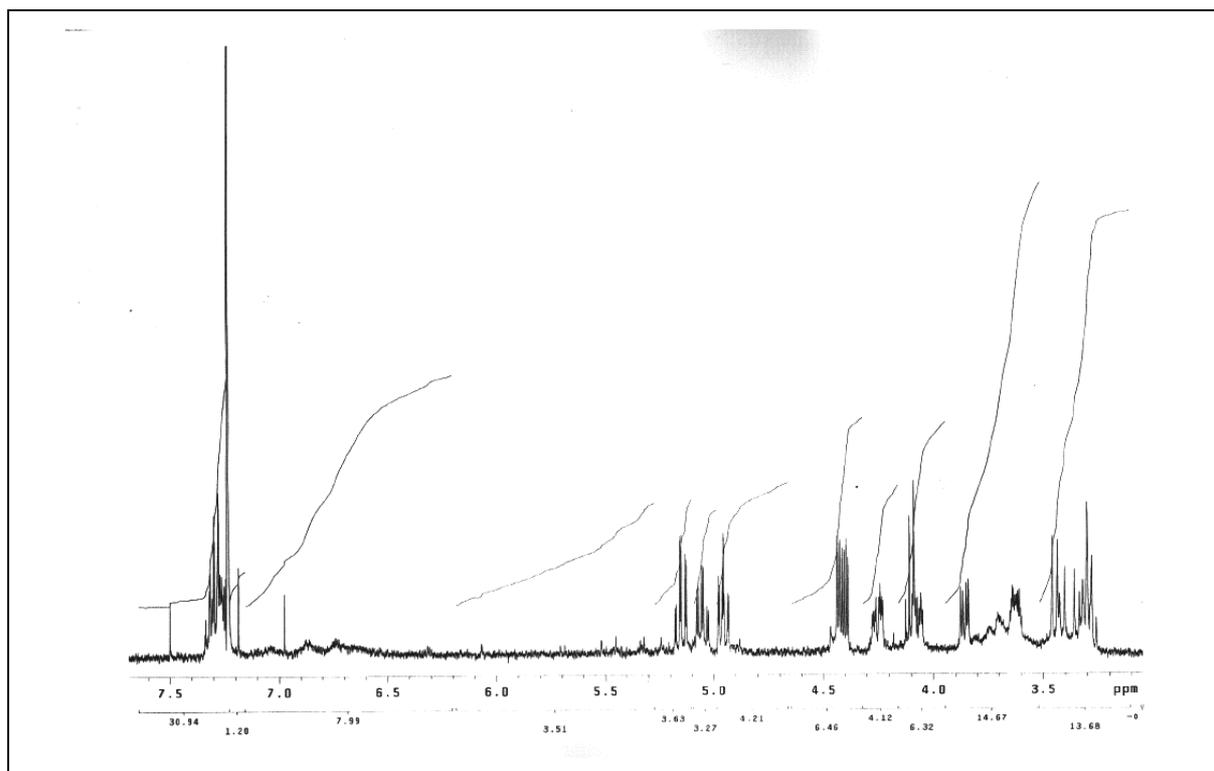
Di-7'-(β -D-galactopyranosidoyl)-4'-thia-heptansäure-2-hexadecyloxymethyl-2-[9'-(β -D-galactopyranosidoyl)-6'-thia-3'-oxo-2'-aza-nonyl]-propyl-1,3-diamid / **111**



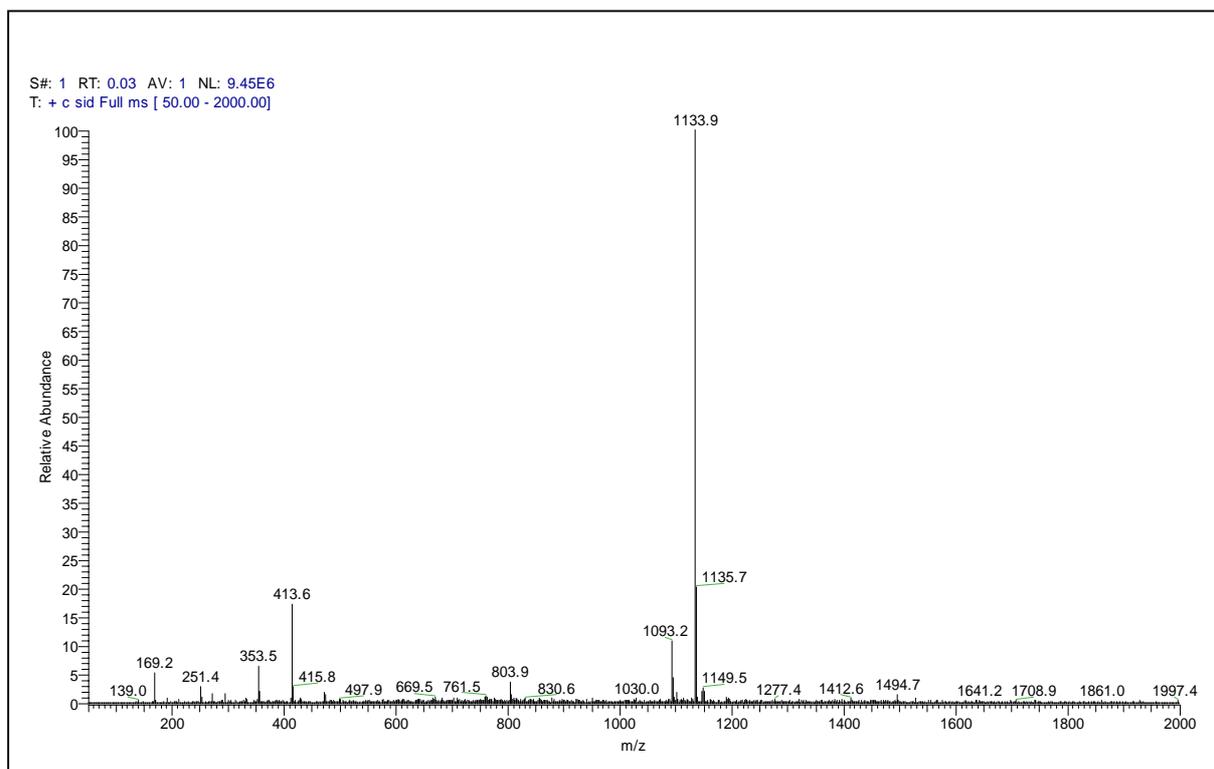
O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosidoyl)-O'''-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosidoyl)pentaerythritol / **112** (Teil 1)



112 (Teil 2)

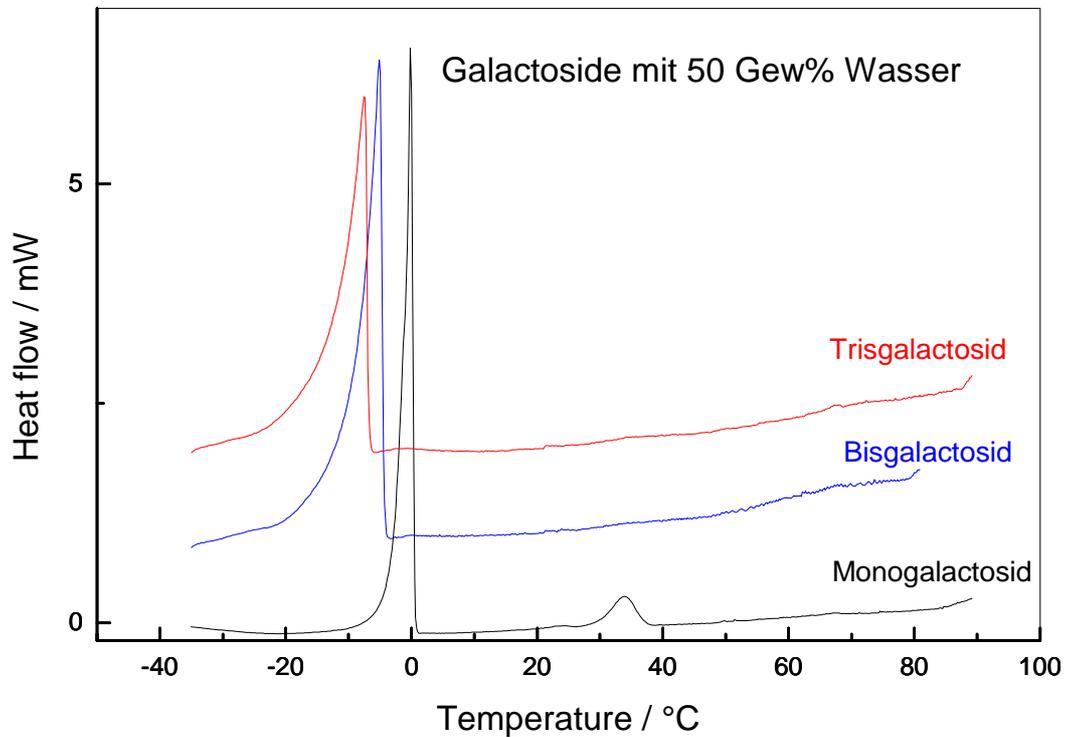


O-Benzyl-O'-hexadecyl-O''- β -D-galactopyranosidoyl-O'''- β -D-glucopyranosidoyl-
pentaerythritol / **113**

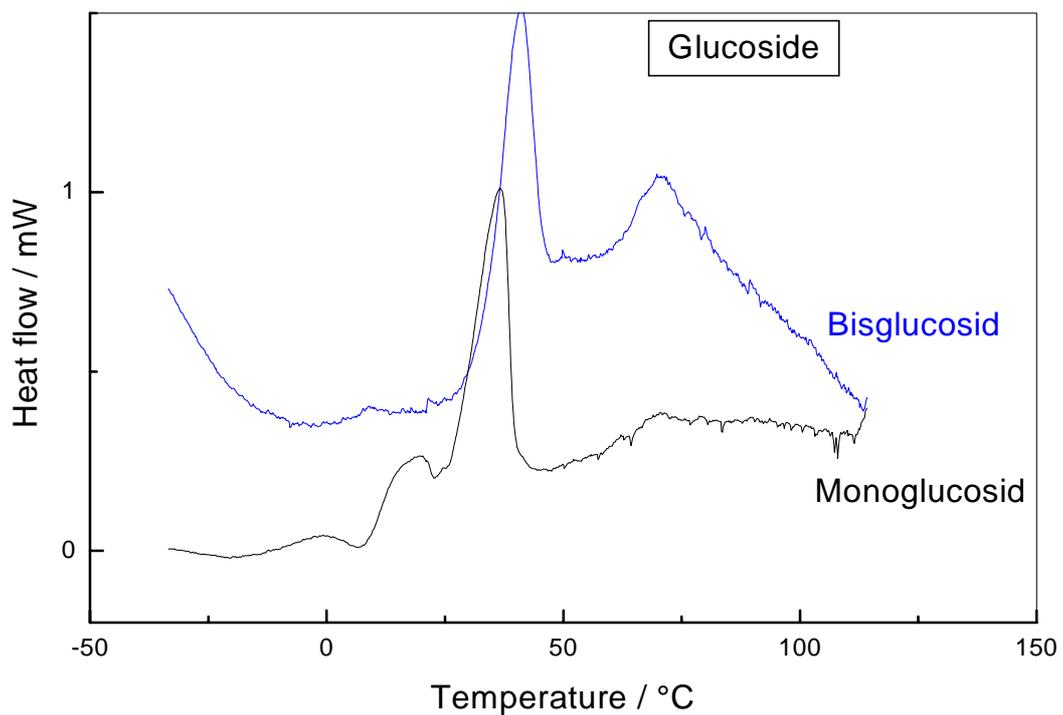


DSC-Aufnahmen ausgewählter Verbindungen

Mono, Bis und Tris- β -D-galactopyranosidoyl-O-hexadecyl-pentaerythritol / **108-1,2,3**



Mono- und Bis- β -D-glucopyranosidoyl-O'''-hexadecyl-pentaerythritol / **101-1,2**



Erklärung

„Hiermit versichere ich an Eides Statt durch eigenhändige Unterschrift, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht“

Halle (Saale), Februar 2000

Matthias Schmidt

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Schmidt
 Vorname: Matthias
 geb.: 30.05.1970
 Geburtsort: Leipzig
 Ehegattin: Beate Schmidt geb. Lange, *Apothekerin*
 Kinder: Carline Beate Schmidt
 Eltern: Rüdiger Schmidt, Dr.med., *Facharzt für Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin*
 Heide-Marie Schmidt geb. Reineck, *Fachinspektor für Infektionsschutz*

Zeitraum	Ausbildungsstätte/ <i>Arbeitsstätte</i>	Abschluß/ <i>Tätigkeit</i>
09/76 - 08/80	POS „Karl Marx“ Schmalkalden	
09/80 - 08/86	POS „J.-G.-Seume“ Schmalkalden	Realschulabschluß
09/86 - 08/88	EOS „G. Dimitroff“ Schmalkalden	Abitur
09/88 - 08/90	<i>Wehrdienst/NVA</i>	
09/90 - 09/94	MLU Halle/ Wittenberg Fachbereich Pharmazie	1.Staatsexamen 09/92 2.Staatsexamen 09/94
10/94 - 03/95	Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Pharmazie der MLU Halle (Prof.Dr.B.Dobner)	Diplompharmazeut Thema der Arbeit: „Untersuchungen zur Synthese von enantiomerenreinen Phospholipidvorstufen“
04/95 - 09/95	<i>Steintor-Apotheke / Halle</i>	<i>Pharmaziepraktikant</i>
10/95	Amt für Versorgung und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt in Halle	3. Staatsexamen Approbation als Apotheker
11/95 - 03/96	<i>Reil-Apotheke / Halle</i>	<i>Apotheker</i>
seit 04/96	<i>Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Pharmazie der MLU Halle (Prof.Dr.P.Nuhn)</i>	<i>wissenschaftlicher Mitarbeiter</i>